

Farmacología clínica de las penicilinas

A. Rubio*/J. Azanza*/J. Honorato*/R. Cuenca*

Introducción

La observación y descripción por parte de Alexander Fleming, en 1929, de la lisis de las colonias de Estafilococos, cuando el cultivo de estos microorganismos se contaminaba con el hongo *Penicillium notatum*, separa la larga etapa preantibiótica, de la era de la antibioterapia. En estos últimos 50 años, el avance teórico, y su aplicación práctica, —tanto dentro de la familia de las penicilinas como por el descubrimiento de otras sustancias con capacidad antibacteriana— ha sido notable. Por otra parte, la aparición de gérmenes resistentes a un número cada día mayor de antibióticos, obliga a utilizar estos fármacos de un modo cada vez más preciso.

Las principales ventajas de la familia de las penicilinas son su gran efectividad y escasa toxicidad, cuando su indicación es la correcta. Sin embargo, desde la primera utilización clínica de la penicilina natural en 1941, la investigación en este terreno ha ido dirigida a salvar una serie de obstáculos que dificultaban su manejo terapéutico. La síntesis de distintos derivados de la penicilina ha llevado a la obtención de otros principios activos con distintas propiedades farmacocinéticas, mayor espectro antibacteriano, posibilidad de utilizar la vía oral para el tratamiento, obtención de principios activos resistentes a la acción de las penicilinasas producidas por los microorganismos infectantes, etc.

Características comunes ^{1, 7}

Todas las penicilinas son:

a) Por su mecanismo de acción: bactericidas. Actúan interfiriendo la formación del péptido glicano, y así disminuyen la consistencia de la pared celular bacteriana, y de este modo se favorece la lisis celular ante cualquier cambio del medio externo.

b) Por su estructura química: betalactámicos.

c) Por el momento en que actúan: sólo son activas frente a microorganismos en fase de multiplicación.

* Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

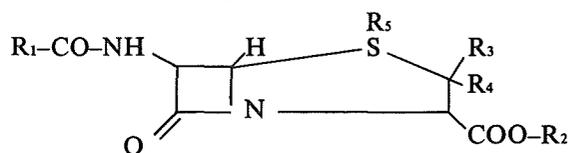
Estructura química ⁵

Todas las penicilinas constan básicamente de tres partes:
—Cabeza: compuesta por un anillo tiazólico, con un grupo carboxilo libre capaz de unirse a un enzima específico. La cabeza ejerce una función protectora sobre el anillo betalactámico, dificultando así su destrucción.

—Cuerpo: constituido por el anillo betalactámico. Es una parte químicamente muy lábil por su fácil capacidad de reaccionar. Su ruptura provoca la pérdida de la actividad farmacológica y conduce a la formación de haptenos con el subsecuente efecto inmunológico.

—Cola: formada por una cadena lateral variable de la que dependen alguna de las características del fármaco concreto (R_1):

- estabilidad en medio ácido
- integridad química frente a enzimas inhibidores
- amplitud del espectro de acción.



R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , tienen la misma composición en todas las penicilinas, a excepción del grupo de los inhibidores de las betalactamasas, y en el caso de R_2 , también de algunas de las aminobencilpenicilinas.

Clasificación ^{5, 7}

Se han hecho hasta el momento, varias estructuraciones de las penicilinas, atendiendo a distintos puntos de vista: aparición histórica, vía de administración, espectro de acción, estructura química, etc. A continuación exponemos una clasificación práctica englobando: espectro, forma de administración y composición química.

I. Penicilinas sensibles a betalactamasas:

a) Espectro reducido:

1. Oral: Penicilina V
- Feneticilina
- Propicilina

2. Parenteral, grupo de las penicilinas "retard":

Benzatina
Procaína
Clemizol

b) Amplio espectro, administración oral y parenteral:

1. Aminopenicilinas:

Ampicilina
Amoxicilina
Hetacilina
Metampicilina
Pivampicilina
Talampicilina

c) Muy amplio espectro:

1. Carboxipenicilinas:

— Parenterales: Carbenicilina
Sulbencilina
Ticarcilina

— Orales y parenterales: Indanilcarbenicilina
Carfencilina

2. Ureidopenicilinas:

— Sólo parenterales: Azlocilina
Mezlocilina
Pirbencilina
Piperacilina
Furazlocilina

d) Anti gram negativos:

1. Amidinopenicilinas:

Mecilnam
Pivmecilnam

II. Resistentes a betalactamasas:

a) Sólo activos frente a *Estafilococo aureus* productor de penicilinas:

1. Orales y parenterales:

Oxacilina
Cloxacilina
Dicloxacilina
Flucloxacilina
Nafcilina

b) Inhibidores de betalactamasas:

Acido olivámico
Acido clavulámico
Thienamicina
N Forminidoil-thienamicina

I. a) Activos frente a cocos gram positivos y negativos, bacilos gram positivos, espiroquetas, actinomices, y algún bacilo gram negativo, aunque requiriendo CIM más elevadas.

I. b) Activos frente a los anteriores, y con una mayor efectividad frente a distintos bacilos gram negativos.

I. c) Además de los anteriores son activos frente a pseudomonas y proteus indol +.

II. b) A excepción de la thienamicina, no tienen *per se* un efecto bactericida reconocido sino que siendo su mecanismo de acción el bloqueo de los enzimas inhibidores de las penicilinas, potencian la acción de éstas cuando se administran sincrónicamente.

Mecanismo de acción 4, 5, 8

El modo y el lugar en que efectúan su acción bactericida las penicilinas es común a todas ellas y similar al de las cefalosporinas. Actúan en el metabolismo del péptido glicano bloqueando la transpeptidación, lo que impide la formación de los puentes transversales —cross linking— que unirían dos moléculas paralelas de N-acetil murámico, por medio de D-alanina, que a su vez impide su concatenación tridimensional (Fig. 1), interfiriendo de este modo la formación de la pared celular. Con la pérdida de esta estructura protectora, las bacterias se hinchan, y terminan lisándose. Esto explica tanto su acción bactericida como el que sólo sean activas en la fase de multiplicación celular, que es cuando se están sintetizando nuevas paredes celulares. Por lo tanto, los fármacos bacteriostáticos, cuya acción es frenar la multiplicación celular, interfieren la acción de las penicilinas, actuando *in vivo* como antagonistas. También

se deriva del mecanismo de actuación expuesto, la escasa toxicidad de las penicilinas frente a las células eucariotas, por carecer éstas de pared celular.

A mayores concentraciones, las penicilinas actúan además en otros puntos no bien conocidos, ni descritos (interferencia en la acción de los virus fagos, en los procesos de conjugación sexual, etc.).

Trabajos más recientes con *E. Coli*⁶ demuestran que este microorganismo sintetiza distintos enzimas —catalizadores cada uno de ellos de un paso en el metabolismo de crecimiento y división bacterianas— capaces de unirse a las penicilinas, denominados genéricamente PBP (protein binding penicillium), y numerados según el momento en que se descubrieron. Efectuando estudios con diferentes penicilinas se ha llegado a la conclusión de que cada una de ellas sería capaz de ligar uno o varios de estos enzimas, bloqueando, en consecuencia, distintos pasos en el metabo-

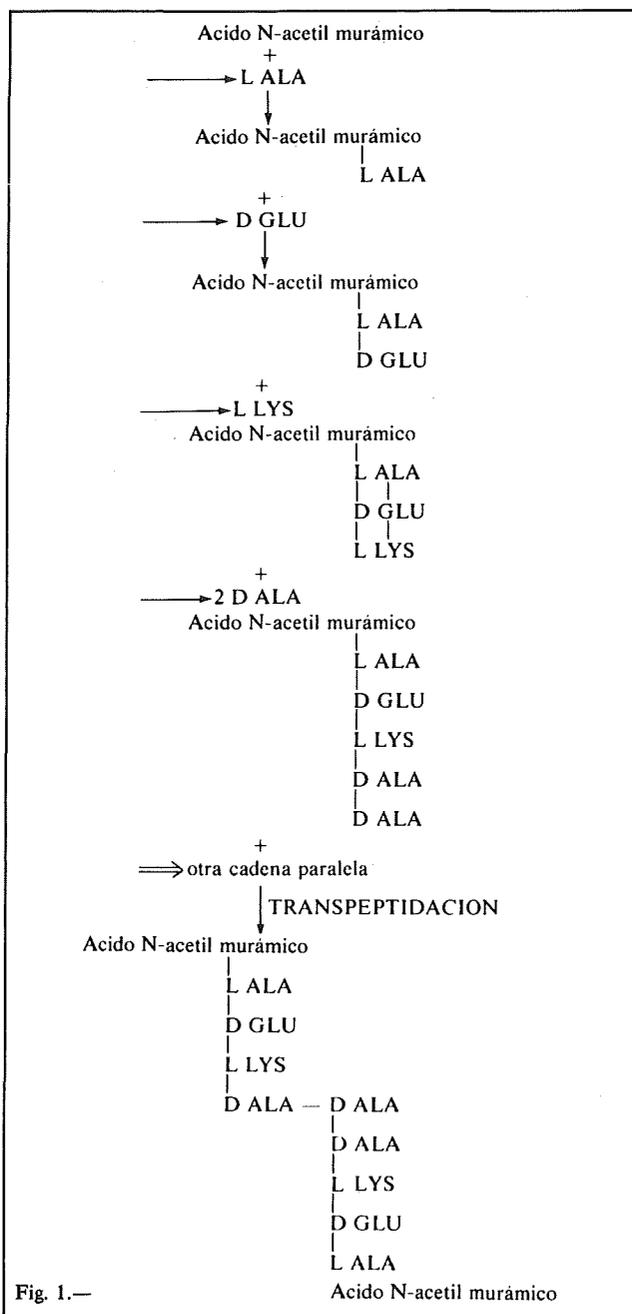


Fig. 1.—

mo bacteriano. Cada especie bacteriana tendría diferente número de PBP; en la actualidad este tema está en estudio, y en la mayoría de los casos, sin terminar de determinar.

Aunque el nº de PBP varía con arreglo a cada especie bacteriana, se pueden sintetizar la acción de cada una de estas enzimas:

- PBP 1: elongación de la bacteria
- PBP 2: determinante de la morfología
- PBP 3: formación del tabique
- PBP 4, 5 y 6: formación de la pared celular bacteriana.
- la penicilina G actúa sobre todos los sistemas.
- mecilnam actúa bloqueando el PBP 2^{4, 5}.

Mecanismo de resistencia^{2, 3, 5}

Existen en el caso de las penicilinas, cuatro mecanismos fundamentales de resistencia:

1. Síntesis de betalactamasas producidas o por mutación genética o por transmisión de genes de otros microorganismos por trasducción (intervención de un fago), transformación (el DNA liberado en la lisis celular se incorporaría a la bacteria) o por conjugación (intercambio sexual).
2. Cambios cualitativos en los puntos de unión de las penicilinas a la pared bacteriana, a nivel de los distintos PBP.
3. Inhibición de enzimas bacterianos líticos, cuya función sería la de bloquear el proceso de autodestrucción bacteriana.
4. Cambios en la permeabilidad de las capas externas de la pared, que llevan a impedir el contacto con las penicilinas.

Farmacocinética^{2, 3, 5}

Absorción vía oral

Es variable. A continuación clasificamos las penicilinas en tres grupos dependiendo del porcentaje del fármaco existente en sangre tras la administración por esta vía:

Absorción nula (menor 30 %)	Absorción moderada (30 - 70 %)	Buena absorción (mayor del 70 %)
Penicilina G	Feneticilina	Pivampicilina
Penicilina V	Propicilina	Amoxicilina
Carbencilina	Isoxazolil P.	Bacampicilina
Ticarcilina	Ampicilina	Metampicilina
Ureido penicilinas	Metampicilina	Talampicilina
	Ciclacilina	
	Epicilina	
	Indanilcarbencilina	
	Carfencilina	

Distribución

La mayoría de las penicilinas tienen muy buena capacidad para penetrar en los tejidos, alcanzando en la mayoría de los lugares concentraciones similares a las plasmáticas. Sin embargo, la difusión al hueso, líquido pleural, músculo, humor acuoso, etc., está muy dificultada, llegando a estos lugares en concentraciones, generalmente infraterapéuticas. Al sistema nervioso central, en general, difunden poco, aunque las concentraciones alcanzadas son mayores en presencia de inflamación de las meninges; de los distintos grupos, los que mayores concentraciones alcanzan a este nivel son las aminopenicilinas (llegando a tener niveles del 25 % de la concentración plasmática).

Vida media

El valor de T_{1/2} de todas las penicilinas oscila entre 0,3 horas (para la cloxacilina) y 2 horas (pivampicilina). Esto obliga a que las pautas de administración de estos fármacos sean por intervalos de 4 horas cuando se trata de infecciones graves y de 6 horas en infecciones moderadas.

Unión a proteínas

La unión a proteínas plasmáticas varía entre un 15 % (aminopenicilinas) y un 90-95 % (isoxazolilpenicilinas).

Eliminación

La mayoría se eliminan casi totalmente por vía renal. El porcentaje de la excreción por orina oscila desde el 10 % (nafcilina) hasta 90 % (carbencilina), siendo para la mayoría de 50-70 %. La mayor metabolización hepática la sufre la nafcilina (54 %); algunas no se metabolizan en absoluto (aminopenicilinas), y en casi todos los casos (aminopenicilinas, carboxipenicilinas, isoxazolilpenicilinas) sufren catabolización hepática en bajos porcentajes (10-20 %).

Llama la atención la excreción por bilis de las aminopenicilinas (llegando a alcanzar concentraciones de 30 a 35 veces los niveles plasmáticos) y de mecilnam y pivmecilnam (40 veces las concentraciones del plasma). Las restantes se excretan algo por esta vía.

Toxicidad y efectos secundarios^{2, 3, 6}

Las penicilinas tienen muy poca toxicidad. La hipersensibilidad es el efecto indeseable más frecuente, que va desde la presentación de fiebre y eosinofilia, hasta enfermedad del suero, nefritis intersticial, y shock anafiláctico. Se han descrito casos de anemia hemolítica con test de Coombs +, cuadros de depresión medular, irritación del SNC, cuadros todos ellos reversibles y presumiblemente dosisdependientes.

Hay que tener en cuenta que:

1. Los pacientes alérgicos a una penicilina no deben ser tratados con otra.

2. Existe alergia cruzada a todas las formas de penicilina y cruzada parcial con las cefalosporinas.

3. Ante la sospecha de alergia, está indicado no usar penicilinas, ya que las pruebas cutáneas son poco fiables y la hiposensibilización puede resultar peligrosa. Si es necesario usar penicilinas, conviene hacer antes pruebas intradérmicas. Hay frecuentes falsos negativos, pero los falsos positivos son raros. Ante una prueba cutánea positiva, si es imprescindible tratar al enfermo con penicilinas, se puede proceder a la hiposensibilización, con cobertura de corticoides y bloqueadores de los receptores H₁.

Porcentajes de RAM:

1. Reacciones alérgicas en general: 0,5-2 %.
2. Reacciones anafilácticas graves en general: 1-4/100.000.
3. Shock mortal: 1-2/100.000.
4. Alergia a la procaina: 5 %.

RAM específicas de algunas penicilinas:

Penicilina G:

- Reacción de Hersxheimer (sobre todo en el curso del tratamiento antilúético).
- Alteración en el metabolismo Na/K, por altas dosis de penicilina G potásica.
- Trastornos gastrointestinales: efecto dosis dependiente (2-4 %).

Aminopenicilinas:

Exantema en mononucleosis infecciosa, fiebre tifoidea, linfoma, etc. (se produce con menor frecuencia en el caso de epicilina y ciclacilina).

Carboxipenicilinas:

Pueden producir flebitis, disfunción plaquetaria, hipopotasemia, insuficiencia cardíaca congestiva; todos ellos, efectos dosis dependientes. La ticarcilina es 2-4 veces más activa *in vitro* que la carbencilina, y por ser los anteriores

Tabla I. PAUTAS POSOLÓGICAS DE ALGUNAS DE LAS PENICILINAS MÁS EMPLEADAS

	Dosis adulto			Dosis niños mg/kg			Vía de administración		
	Minima	Máxima	Interv. h	Minima	Máxima	Interv. h	Oral	I.M.	I.V.
Penicilina G	1 x 10 ⁶	10 x 10 ⁶	4-6	5 x 10 ⁴	5 x 10 ⁵	4-6	No	No	Sí
Penicilina G Procaína	600.000	1,2 x 10 ⁶	12-24	3 x 10 ⁵	6 x 10 ⁵	12-24	No	Sí	No
Ampicilina	500 mg	2-3 g	4-6	50	100	6	Sí	No	Sí
Amoxicilina	500 mg	2-3 g	4-6	50	100	6	Sí	No	No
Cloxacilina	500 mg	2 g	4-6	50	100	6	Sí	No	Sí
Carbenicilina	1 g	10 g	6-8	600	800	6-8	No	No	Sí
Piperacilina	2 g	4 g	4-6	60	120	4-6	No	No	Sí
Mezlocilina	1 g	5 g	6-8	30	150	6-8	No	No	Sí
Azlocilina	2 g	5 g	8	50	100	8	No	No	Sí
Ticarcilina	1 g	5 g	6-8	50	300	6-8	No	No	Sí
Pivmecillinam	200 mg	400 mg	6-8	20	40	6-8	Sí	No	No

efectos dosis dependientes, se tiende a utilizar ticarcilina antes que carbenicilina en pacientes con trombopenia o en cardiopatas.

Oxacilina:

Esporádicamente produce aumento de las trasaminasas séricas e ictericia colestática.

Meticilina:

Mayor incidencia de nefritis intersticial, hepatitis colestática y agranulocitosis que otras isoxazolilpenicilinas.

La penicilina G puede producir dolor local en el sitio de la inyección. Puede producirse insuficiencia renal si se administra a dosis superiores a los 15 g al día. Valorar la cantidad de iones que se administran cuando se prescribe penicilina G Na o K.

La penicilina procaína, si se inyecta de modo accidental por vía endovenosa produce bloqueo de capilares con cristales del fármaco, y dependiendo del lugar donde se produzca el depósito, se pueden dar síntomas neurológicos, trastornos del sistema cardiovascular, alteración pulmonar, etc.

Por vía oral, la mayoría pueden producir diarrea moderada por interferir con la flora normal. La superinfección es infrecuente.

Interacciones ^{2, 3}

Los fármacos bacteriostáticos (por ejemplo tetraciclinas) antagonizan el efecto antibiótico de las penicilinas.

La carbenicilina inactiva los aminoglucósidos, por lo que la administración no debe ser simultánea.

Incompatibilidades "in vitro"

Ampicilina con: aminoglucósidos: precipitación
tetraciclinas: precipitación
hidrocortisona: inactivación
cefalosporinas (menos cefaloridina):
inactivación

Benzilpenicilinas con: tetraciclinas: precipitación
aminoglucósidos: inactivación
cefalosporinas (a excepción de cefaloridina): inactivación
compuestos vitamínicos: precipitación

Cloxacilina con: aminoglucósidos: inactivación
tetraciclinas: precipitación
cefalosporinas (menos cefaloridina):
inactivación

Contraindicaciones

La única contraindicación es la existencia de antecedentes de alergia a una penicilina o a una de las cefalosporinas, en cuyo caso, habrá que valorar la necesidad de la indicación y tomar las medidas de precaución señaladas anteriormente en el caso de que no pueda ser sustituida la prescripción por otro antibiótico de distinta familia.

Situaciones especiales

En insuficiencia renal y en la insuficiencia hepática habrá que hacer reajuste de la dosis, dependiendo del grado de déficit de la función alterada, del fármaco de que se trate y del grado de eliminación por una o por otra vía, que sufra.

No hay especiales contraindicaciones para que sean administrados durante el embarazo.

Todas las penicilinas se excretan en una buena proporción por la leche materna, circunstancia que habrá que tener en cuenta si se administra a madres lactantes.

Posología

En la tabla I se exponen las dosis, intervalos y vías de administración más usuales.

Las concentraciones bactericidas son 5-10 veces las CIM obtenidas en cultivo. Se ha demostrado experimentalmente que cantidades mayores pueden tener menor efecto en algunas cepas bacterianas. Además, la incidencia de superinfección de importancia clínica, de vías respiratorias, se incrementa considerablemente al aumentar las dosis.

Bibliografía

1. Belmonte Vicente A. *Terapéutica antibiótica*. Ruan S. A. Madrid 1980.
2. Drobnic L y Salva JA. *Curso sobre antibioticoterapia*. Ruan S. A. Madrid 1980.
3. Kampbell JW y Frisse M. *Manual de Terapéutica médica*. Salvat. Barcelona 1980, 5ª ed.
4. Lawrence DR y Bennet PN. *Farmacología clínica*. Salvat. Barcelona 1980.
5. Neuman M. *Vademecum de los antibióticos y agentes quimioterápicos antiinfecciosos*. Desclee de Brower. Bilbao 1978.
6. Richmond NM. *Beta-Lactam antibiotics: The background to their use as therapeutics agents*. Hoeschst Aktiengesellschaft 1981.
7. Salva JA y Knothe H. *Compendio de quimioterapia y antibióticos*. H.M.B., S. A. Barcelona 1980.
8. Selwin S. *The Beta-Lactam antibiotics: Penicillins and cephalosporins in perspective*. Hodder and Stoughton. Sevenoaks 1980.

NOTICIAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA

El Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la Clínica Universitaria de Navarra, ha celebrado una reunión con el fin de presentar los trabajos de investigación clínica y experimental elaborados por los miembros del Departamento a lo largo del año.

Dentro del campo de la alta cirugía destacaron los trabajos sobre: "Radioterapia intraoperatoria aplicada a tumores óseos", una de las últimas orientaciones terapéuticas en el campo de las enfermedades tumorales malignas, el tratamiento quirúrgico de las "fracturas de la columna vertebral con metástasis tumorales", "la necrosis isquémica de la cabeza del fémur" y su tratamiento mediante osteotomía intertrocanterica.

En la investigación experimental en Ortopedia, se expusieron los resultados preliminares de la inducción de escoliosis en conejos mediante lesión medular directa. En este campo de la escoliosis y la patología del crecimiento óseo, el Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología viene desarrollando, desde hace varios años, una prioritaria y exhaustiva investigación.

Completó las sesiones de trabajo un estudio sobre las "Bases funcionales del tratamiento de las lesiones del ligamento lateral interno en la articulación metacarpofalángica del pulgar".

Como novedad en la aplicación de la informática a la Medicina, destacó una exposición sobre la introducción de los métodos computarizados en el seguimiento de los enfermos sometidos a prótesis total de cadera.

Esta reunión del Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología ha servido de colofón a las actividades científicas desarrolladas a lo largo del año, que de la International Orthopaedic Association tuvieron su máximo exponente en el Congreso, o "Meeting", que se celebró el pasado octubre en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra y en el que se dieron cita las más relevantes figuras mundiales de la Cirugía Ortopédica.



CARBUROS METALICOS

S.E. de Carbueros Metálicos S.A.

División Médica

SUMINISTRO GARANTIZADO DE GASES CRIOGENICOS



HELIO
LIQUIDO

NITROGENO
LIQUIDO

OXIGENO
LIQUIDO

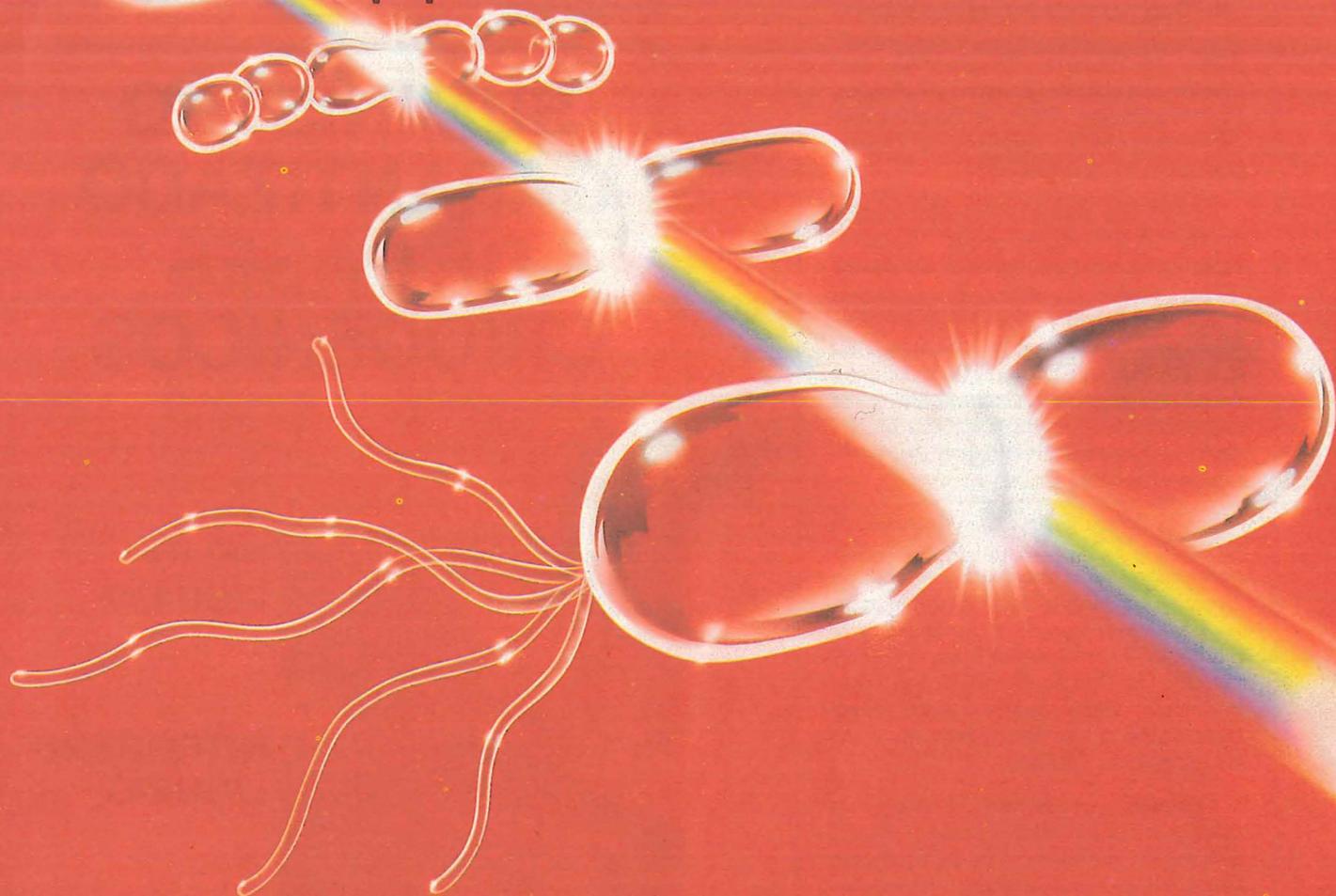
N₂O

CO₂

Consejo de Ciento, 365
08009 Barcelona (España)
Tel. 317 00 16 Telex 97761

PIPRIL[®] $\frac{IV}{IM}$

piperacilina sódica/Lederle



**Para infecciones hospitalarias, la eficacia precisa
con la seguridad de una penicilina**

Composición: POR VIAL: PIPERACILINA (Sódica) 2 g. + 5 ml. de lidocaína al 0,5%. PIPERACILINA (Sódica) 2 g. + 10 ml. de agua para inyección. PIPERACILINA (Sódica) 4 g.

Farmacología: Pipril es activo frente a la mayoría de bacterias aerobias y anaerobias como: Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter, E. coli, H. influenzae, Klebsiella, Proteus, N. gonorreó, N. meningitidis, Pseudomonas, Serratia, Enterococos, Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Peptococcus, Peptostreptococos.

Indicaciones: Esta indicado en una amplia gama de infecciones incluyendo. Infecciones mixtas causadas por gérmenes Gram (+) y Gram (-).

Posología: 200-300 mg/Kg/día en adultos para infecciones moderadas a graves. 125-200 mg/Kg/día en adultos para infecciones no complicadas.

Contraindicaciones: Antecedentes alérgicos a penicilinas y/o cefalosporinas. No se ha demostrado su inocuidad en el embarazo.

Incompatibilidades e interacciones: Pipril no debe ser administrado con soluciones que contengan sólo bicarbonato sódico. No debe administrarse con cefoxitina en caso de infección por Pseudomonas.

Efectos secundarios: Los más frecuentes son de tipo alérgico ("rash" cutáneo y fiebre medicamentosa) que afectan a un 2-3% de los pacientes. Pueden aparecer también síntomas gastrointestinales, y leucopenias, neutropenia y eosinofilia reversible en tratamientos superiores a 15 días.

Intoxicación y su tratamiento: En caso de reacción alérgica se suprimirá el tratamiento y se instaurará una terapia adecuada al caso.

Presentación: PIPRIL 2 g I.M. (Con ampolla de 5 ml. de lidocaína) 1.773 Ptas. PIPRIL 2 g Parenteral (Con ampolla de 10 ml. de disolvente) 1.773 Ptas. PIPRIL 4 g. 2.966 Ptas.

Lederle

Cyanamid Ibérica S.A.
Apartado 471 Madrid