

Productos análogos a la benzilpenicilina, se produjeron a partir de la introducción de precursores decadenas laterales, en caldos de cultivo fermentados, pero el único compuesto terapéutico útil, obtenido por esta vía, fue la penicilina “V” (fenoximetilpenicilina).

En 1959, el mismo ácido 6-aminopenicilánico, fue hallado en fermentaciones, en las cuales no se habían introducido precursores de cadenas laterales. Más tarde se vio, que era posible la producción de cantidades significativas de bencilpenicilina, con la utilización de enzimas microbianas, conocidas genéricamente como amidasas, acilasas, o acil-transferasas o por procesos químicos, que dan lugar a la aparición de los acilderivados del ácido 6-aminopenicilánico. Surgió así, un gran número de variantes estructurales de la molécula original, como el mecillinam, en el cual, la cadena lateral está unida por un puente amidínico, otros compuestos en los cuales se añadió al anillo β -lactámico, un grupo 6-metoxi, etc.

Así, con la modificación de la molécula de bencilpenicilina, aparecieron formas de acción prolongada y gracias al desarrollo de derivados semisintéticos, contamos ahora con nuevos compuestos con grandes ventajas sobre sus antecesores, como son: acción más prolongada, mayor absorción digestiva, estabilidad frente a β -lactamasas y espectro antimicrobiano ampliado. Estas nuevas características, han dado lugar a la división de las penicilinas en 6 grupos, de acuerdo con sus propiedades.¹⁻⁴

CLASIFICACIÓN POR GRUPOS

1. Bencilpenicilina y sus formas parenterales de acción prolongada
 - Bencilpenicilina
 - Penicilina benetamina
 - Penicilina benzatínica
 - Penicilina clemizol
 - Penicilina procaínica
2. Penicilinas absorbibles oralmente, semejantes a la bencilpenicilina
 - Azidocillín
 - Fenetecillín
 - Fenoximetilpenicilina
3. Penicilinas resistentes a β -lactamasas staphylocócicas:
 - 3.1 Isoxazolil-penicilinas
 - Cloxacillín
 - Dicloxacillín
 - Oxacillín
 - Fluoroxacillín

- 3.2 Meticillín
- 3.3 Naficillín
4. Penicilinas de amplio espectro
 - 4.1 Ampicillín
 - 4.2 Ésteres del ampicillín
 - Bacampicillín
 - Lenampicillín
 - 4.3 Compuestos similares al ampicillín
 - Amoxicillín
 - Mecillinam (amdinocilina)
 - Ciclacillín
5. Penicilinas antipseudomónicas
 - 5.1 Acilureidopenicilinas
 - Azlocillín
 - Mezlocillín
 - Piperacillín
 - 5.2 Carboxipenicilinas
 - Carbenicillín
 - Ticarcillín
6. Penicilinas resistentes a β -lactamasas (de enterobacterias)
 - Foramidocillín
 - Temocillín

MECANISMO DE ACCIÓN

Las penicilinas, conjuntamente con las cefalosporinas, fosfomicina, cicloserina, bacitracina y los glicopéptidos telcoplanina y vancomicina inhiben selectivamente diferentes pasos de la síntesis del péptido glicán (mureína), sustancia que le confiere la forma, rigidez y estabilidad a la membrana celular de casi todas las bacterias de importancia médica, excepto los *Mycoplasmas*.^{1,4,5}

SÍNTESIS DEL PÉPTIDO GLICÁN^{1,4,5}

El péptido glicán de todas las células bacterianas, es básicamente similar, aunque existen diferencias estructurales de este compuesto, entre gérmenes grampositivos y gramnegativos. En ambos tipos de microorganismos, la cadena macromolecular básica, consiste en N-acetilglucosamina, y alterna con su éter láctico, el ácido N-acetil murámico. Cada unidad de ácido murámico, está unida a una pequeña cadena pentapeptídica, cuyo tercer aminoácido, es L-lisina en la mayoría de los cocos grampositivos y ácido M-diaminopimélico en los bacilos gramnegativos. La pared celular debe su rigidez y estabilidad a los enlaces cruzados entre este aminoácido y el penúltimo aminoácido de las cadenas adyacentes (el cual es siempre D-alanina).

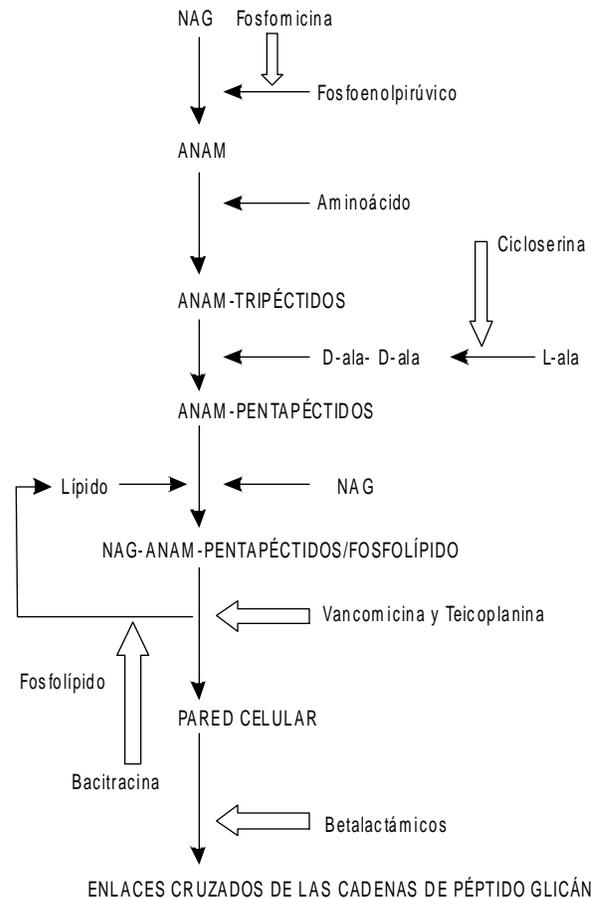
Los bacilos gramnegativos, poseen una capa muy fina de péptido glicán, con enlaces cruzados débiles, en contraste con los *cocos* grampositivos, cuya capa de péptido glicán es muy gruesa y sus puentes interpeptídicos están fuertemente enlazados. También se caracterizan las bacterias grampositivas, por su alto contenido de fosfatos poliméricos de azúcares-alcoholes (ácidos teicoico y teicurónico), mientras que los gramnegativos están cubiertos por una envoltura externa que semeja una membrana compuesta de complejos lipopolisacáridos-lipoproteínas, la cual impide a muchos antibióticos penetrar la bacteria y alcanzar estructuras "diana" dentro de la célula.

El proceso de ensamblaje del péptido glicán, es el punto de acción de diversos antibióticos en su acción terapéutica, los cuales inhiben o bloquean diversos pasos del proceso que a continuación detallamos.

El ácido N-acetil murámico es un derivado de la N-acetil glucosamina por la adición de ácido láctico derivado del fosfoenolpirúvico, reacción ésta bloqueada por fosfomicina. Los primeros 3 aminoácidos de la cadena pentapeptídica que se une al ácido murámico son añadidos secuencialmente, pero el terminal D-alanil! D-alanina se añade como una sola unidad, para formar esta unidad, la forma natural del aminoácido debe ser racemizada a su enantiomorfo D-alanina, paso catalizado por la enzima D-alanina sintetasa que es bloqueada por el antibiótico cicloserina.

Inmediatamente que el complejo muramil-pentapeptido es formado en el citoplasma celular pasa a unirse a una molécula transportadora de naturaleza lipídica situada en la membrana celular, allí se le adiciona una unidad de N-acetilglucosamina conjuntamente con el aminoácido necesario para formar el puente peptídico, entonces esta armazón básica formada está lista para pasar a través de la membrana celular y completar la fase final del crecimiento de la macromolécula, este transporte es inhibido por los glicopéptidos teicoplanina y vancomicina. La molécula lipídica que sirve como vehículo es fosforilada en esta reacción y debe ser desfosforilada para recuperar su función de transporte, paso éste que es interferido por el antibiótico bacitracina. Finalmente las unidades del péptido preformadas se unen mediante enlaces cruzados para formar la macromolécula que le brinda estabilidad a la pared celular, este último paso es abortado por las penicilinas y otros betalactámicos (fig.).

Los cocos grampositivos y los bacilos gramnegativos y grampositivos responden a las penicilinas de diferentes formas. En *Staphylococcus* expuestos a dosis superiores a la concentración inhibitoria mínima (CIM), se



NAG: N-acetilglucosamina; ANAM: Ácido N-acetilmurámico; Ala: Alanina

Fig. Esquema de la síntesis del péptido glicán y sitio de acción de algunos antibióticos.

mantiene un ritmo normal de crecimiento hasta que la pared bacteriana está lo bastante debilitada y se destruye el microorganismo por lisis osmótica. La respuesta de una población bacteriana es heterogénea, muchas de las bacterias experimentan severos y extensos daños de la pared celular, pero otras sólo presentan pérdida de sustancia celular sin aparentar mayores lesiones. Las bacterias sobrevivientes a la exposición a la penicilina reanudan su crecimiento después de un período de inhibición o quietud al retirarse el antibiótico.

Concentraciones cercanas a la CIM detienen la división celular en bacilos gramnegativos pero continúa el crecimiento bacteriano con un ritmo cercano al normal de tal manera que los bacilos llegan a formar largos filamentos. En presencia de altas concentraciones del fármaco y en dependencia de la cepa bacteriana ocurre lisis celular espontánea, sin que sea posible distinguir ningún cambio morfológico evidente o puede ocurrir su transformación en esferoplastos, los cuales a veces son capaces de sobrevivir como formas celulares de pared

deficiente o secundariamente lisarse en dependencia de la osmolaridad del medio u otros factores locales.^{4,5}

La variedad de estos cambios frente a las diversas penicilinas y dosis empleadas hizo pensar que podían existir otros puntos de acción de estos fármacos, y así en 1975 *Spratt* demostró que las membranas aisladas de bacterias contienen cierto número de proteínas que son capaces de unirse a las penicilinas y otros betalactámicos. Estas proteínas de unión a las penicilinas (PUP) son numeradas en orden decreciente sobre la base de su peso molecular, de acuerdo con el corrido electroforético en gel de poliacrilamida.

La cantidad de PUPs encontradas en la pared bacteriana varía de una especie microbiana a otra: *E. coli* posee al menos 7, *S. aureus*, 4, etc. La afinidad de los diferentes betalactámicos es diferente para cada PUP, así vemos que la cefradina, temocillín y los monobactámicos aztreonam y carumonam se unen a PUP 3 y mecillinam se fija exclusivamente a PUP 2; otros betalactámicos cuando su concentración es adecuada pueden unirse a más de una PUP (PUP1a y PUP1b) lo cual desencadena una rápida respuesta celular lítica en algunos bacilos gramnegativos a las penicilinas y cefalosporinas.

La PUP de bajo peso molecular⁴⁻⁶ de *E. coli* son carboxipeptidasas las cuáles parecen controlar la extensión de los enlaces cruzados en la pared celular; gérmenes mutantes que carecen de estas proteínas escapan de la acción letal de los betalactámicos y crecen normalmente.

Las PUP de alto peso molecular (1 a, 1 b, 2 y 3) se comportan como transpeptidasas que por diversas vías complementan la configuración de la complicada arquitectura de las células bacterianas cilíndricas o esféricas durante el crecimiento, tabicación y división.^{4,5}

FARMACOCINÉTICA

Absorción. La penicilina G tiene una pobre absorción por el tubo digestivo, el pH tan bajo de las secreciones gástricas destruye rápidamente al antibiótico y se absorbe apenas una tercera parte de la dosis administrada oralmente. Dada la elevación del pH gástrico que se observa en las edades extremas de la vida (recién nacidos y ancianos mayores de 65 años) se explica una mayor absorción oral en estos grupos de edades.

La absorción se produce principalmente en el duodeno y alcanza niveles sanguíneos máximos de 30 a 60 minutos, habitualmente el resto de la dosis ingeri-

da (2/3), no se absorbe y pasa al colon donde es inactivado por las bacterias y una pequeña cantidad es excretada por las heces. Por lo antes expuesto, la dosis oral de penicilina G debe ser 4 ó 5 veces mayor que la intramuscular, para obtener concentraciones sanguíneas terapéuticas. La ingestión de alimentos simultáneamente disminuye aún más la absorción del fármaco.

La penicilina V (fenoximetilpenicilina) posee la ventaja sobre la G de que es relativamente estable frente a la acidez gástrica, por lo que se absorbe en el tubo digestivo. Esta forma del antibiótico después que escapa al medio ácido del estómago se solubiliza en el líquido duodenal y es absorbida bastante bien, aunque incompletamente, en la porción alta del intestino delgado; con dosis similares se alcanzan concentraciones plasmáticas 4 ó 5 veces mayores que de penicilina G. La concentración sanguínea en un adulto después de ingerir una dosis de 500 mg de fenoximetilpenicilina es de 3 microgramos por mL, una vez absorbida se distribuye por el organismo y luego es excretada por el riñón de igual forma que la G.

Otras penicilinas que en mayor o menor medida son absorbibles por la vía oral son: la dicloxacilina, cloxacilina, oxacilina (isoxazolil-penicilinas) cuyo rango de absorción varía entre el 30 y el 80 % por la vía enteral, la nafcilina, que aunque utilizable oralmente, su absorción es irregular y menos eficaz que las anteriores; la ampicilina, muy estable en medio ácido y con muy buena absorción oral, aunque es superada por la amoxicilina cuya absorción digestiva es más rápida y completa.¹⁻⁴

Las penicilinas parenterales se aprovechan en el 100 % sus semidesintegraciones varían de acuerdo con el derivado y al grado de funcionalismo renal. Se han creado preparados de penicilina de acción prolongada como la procaínica y la benzatínica, las que administradas por vía intramuscular alcanzan concentraciones séricas eficaces de 12 a 24 horas y 3 a 4 semanas respectivamente.

Las penicilinas, por lo general, no se metabolizan en forma extensa a nivel hepático a excepción de las isoxazolil y las ureído-penicilinas.

Las penicilinas se eliminan por secreción activa a nivel de las células del epitelio tubular del riñón la cual puede ser bloqueada con probenecid que eleva los niveles sanguíneos del antibiótico y prolonga su semidesintegración.

En la insuficiencia renal se requiere modificar las dosis de la mayor parte de las penicilinas, debido a su excreción extrarrenal, las antiestafilocócicas y anti-pseudomonas también deben reajustarse sus dosis en caso de falla hepática asociada. La ticarcilina y la

carbenicilina son las que más prolongan su semidintegración en la insuficiencia renal, que puede llegar de 1 hasta más de 12 horas.

Los compuestos penicilínicos se distribuyen bien por casi todas las cavidades y líquidos corporales, aunque su concentración intracelular es baja por su insolubilidad en lípidos y sus características polares; en ausencia de inflamación penetran poco en el LCR y en el humor acuoso del ojo.

Las concentraciones biliares de las penicilinas casi siempre exceden a las séricas, especialmente la nafcilina y la mezlocilina alcanzan concentraciones en la bilis 100 veces superiores a las séricas.¹⁻³

Todas las penicilinas pasan a la placenta y se excretan con la leche materna.^{1,3,4} A pesar de que en la clasificación anteriormente expuesta la penicilina G es subdividida en sus formas orales y parenterales, por razones de comodidad y teniendo en cuenta que su uso clínico, espectro antimicrobiano y composición química son similares, en esta sección las comentaremos como un solo tópico o aspecto nombrado: Bencilpenicilinas.

BENCILPENICILINAS, SUS FORMAS PARENTERALES DE ACCIÓN PROLONGADA Y SUS FORMAS ABSORBIBLES ORALMENTE (GRUPOS 1 Y 2)

Este grupo está compuesto por: penicilina G (sódica o potásica), penicilina V o fenoximetilpenicilina, feneticilina, penicilina G benzatínica, penicilina G procaínica.

La penicilina G propiamente dicha es un preparado para uso parenteral en sus formas acuosas potásica y sódica de acción rápida. Cuando está indicado el tratamiento con una penicilina de eficacia oral con espectro de acción similar a la penicilina G, es posible aprovechar las propiedades acidoestables de sus análogos penicilina V y feneticilina, que tienen una adecuada absorción gastrointestinal.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

- Gérmenes aerobios grampositivos y gramnegativos.
 - . *Staphylococcus* (no productores de penicilinasas)
 - . *Streptococcus pneumoniae*
 - . *Streptococcus pyogenes*
 - . *Streptococcus viridans*
 - . *Streptococcus faecalis*
 - . *Neisseria gonorrhoeae*
 - . *Neisseria meningitidis*
- Bacilos grampositivos
 - . *Clostridium tetani* y *welchi*

- . *Corynebacterium diphtheriae*
- . *Bacillus anthracis*
- . *Listeria monocytogenes*
- . *Treponema pallidum*
- . *Actinomyces israelii*
- . *Leptospira*
- . *Streptobacillus moniliformis*
- . *Pasteurella multocida*
- . *Erysipelothrix rhusiopathiae*

Comúnmente las bacterias anaerobias, excepto algunos *bacteroides* productores de beta- lactamasas, son sensibles a estas penicilinas. Lamentablemente el *Bacteroides fragilis* (anaerobio de mayor importancia en infecciones intestinales) requiere el uso de otros antimicrobianos.^{1,3,4,7}

INDICACIONES CLÍNICAS

La penicilina G continúa siendo el fármaco de elección de gran variedad de enfermedades infecciosas. Este antibiótico se ha utilizado en infecciones del árbol bronquial, pulmonares, cardíacas, del sistema nervioso central, tales como leptospirosis, difteria, gangrena gaseosa, actinomicosis, sepsis puerperal, septicemias, etc.

Ninguno de los preparados orales de penicilinas deben administrarse con los alimentos para así reducir la fijación e inactivación ácida, tal es el caso de la penicilina V, cuya administración está indicada sólo en infecciones menores, por ejemplo, de las vías respiratorias o estructuras relacionadas, especialmente en niños (faringitis, otitis, sinusitis). La administración oral está sujeta a eficacia variable, por lo que no debe administrarse en pacientes gravemente enfermos.

La penicilina G inhibe los *Enterococos* (*Streptococcus faecalis*), pero con frecuencia es necesaria la administración simultánea de un aminoglucósido para lograr efectos bactericidas, por ejemplo, en la endocarditis enterocócica.

En infecciones graves donde se requieren dosis elevadas de penicilina G se debe emplear la vía intravenosa y puede administrarse en inyección directa o en perfusión lenta, diluido en suero glucosado o clorado isotónico.

La penicilina G benzatínica es una sal de muy baja hidrosolubilidad para inyección Intramuscular (IM) y produce concentraciones bajas pero prolongadas, por lo que una sola inyección de 1,2 millones de unidades IM es tratamiento satisfactorio para la faringitis estreptocócica betahemolítica y proporciona además, una pro-

filaxis adecuada contra la reinfección por este germen. La penicilina G benzatínica es terapéutica eficaz en la sífilis latente.^{3,6,8-10}

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

Las Penicilinas son empleadas con gran frecuencia por su eficacia terapéutica y escasa toxicidad.

Dentro de las acciones indeseables, se cuentan las reacciones de hipersensibilidad que son los efectos adversos más comunes, éstos pueden producir fiebre, asma, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, neutropenia, pancitopenia y vasculitis, las más frecuentes son las cutáneas (urticarias). En ocasiones puede haber *shock* anafiláctico, muchas veces mortal.^{1,3,6}

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir con cualquier dosis de penicilinas, la presencia de alergia a una expone al paciente a mayor riesgo si recibe otra.^{1-3,6}

La penicilina G administrada en dosis elevadas por vía intratecal o endovenosa puede producir como toxicidad directa efectos irritativos sobre el sistema nervioso central al alcanzar concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo, pueden presentarse convulsiones, hiperreflexia y coma. La penicilina G potásica al administrarse en dosis elevada y por vía intravenosa puede ocasionar hiperpotasemia fundamentalmente en pacientes con insuficiencia renal. La penicilina G sódica puede descompensar a un paciente con insuficiencia cardíaca.^{1-3,6,8}

PENICILINAS PENICILINASA-RESISTENTES

Este grupo también denominado antiestafilocócicas no son hidrolizados por la penicilinasa estafilocócica e incluye los siguientes compuestos:

- . Meticilina
- . Nafcilina
- Isloxazolil-penicilinas
- . Oxacilina
- . Dicloxacilina
- . Cloxacilina
- . Floxacilina

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

Queda restringido su uso contra infecciones cuya causa conocida o sospechada sean los *Staphylococcus*

productores de penicilinasas. Estas drogas son menos activas que la penicilina G contra otros microorganismos sensibles, incluso estafilococos que no producen penicilinasas.

Las penicilinas penicilinasa-resistentes siguen siendo los agentes de elección para casi todas las enfermedades estafilocócicas pese a la creciente frecuencia de aislamiento de los microorganismos meticilina resistente. En caso de gérmenes resistentes a la meticilina, cefalosporinas, aminoglucósidos, tetraciclinas, eritromicina y clindamicina, el antibiótico de elección sería la vancomicina como único agente o asociado a rifampicina.^{2-4,8}

Meticilina

Esta penicilina semisintética se prepara con ácido 6-aminopenicilánico. Es bactericida frente a la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* en concentraciones de 1 a 6 Fg/mL. No tienen efecto sobre las bacterias gramnegativas. La meticilina se absorbe mal por vía oral y cuando se utiliza por vía intramuscular, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 30 minutos a 1 hora. El 40 % de la meticilina se une a proteínas plasmáticas.^{4,8}

ISOXAZOLIL-PENICILINAS

Oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina. Todas ellas son análogas por eso se consideran juntas.^{3,8,9}

Estos agentes son relativamente estables en medio ácido y por eso se utilizan por vía oral, además de la parenteral. Se absorben rápida e incompletamente (30-80 %) por el tracto gastrointestinal; aunque su absorción es más eficiente cuando se ingieren en ayunas. Se excretan rápidamente por el riñón y tienen significativa eliminación hepática. De este grupo la dicloxacilina es la más activa.^{8,9}

Nafcilina

Es una penicilina semisintética que se inactiva por el pH ácido del estómago y su absorción intestinal es muy irregular. Su volumen de distribución es mayor que la oxacilina y es más activa que ésta contra el *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina G. La concentración plasmática máxima es de unos 8 Fg/mL 60 minutos después de una dosis IM de 1 gramo.

Su unión a proteínas plasmáticas es del 90 %. Las concentraciones máximas son mayores que las plasmáticas. En el líquido cefalorraquídeo llega a alcanzar ni-

veles adecuados que permiten tratar la meningitis estafilocócica.^{1,8}

Toxicidad y efectos secundarios

Alteraciones gastrointestinales (en especial cuando se utilizan por vía oral). Leucopenia en caso de tratamiento prolongado con dosis elevadas. Hepatitis colestásica. La administración intravenosa puede producir flebitis, por lo que debe perfundirse diluida y en un período no inferior a 30 minutos. La administración intramuscular es dolorosa. En pacientes con fibrosis quística la vida media de la cloxacilina se reduce, por lo que se hace necesario suministrar a estos pacientes dosis superiores a las habituales. En caso de insuficiencia renal, se debe reducir la dosis. La meticilina puede ocasionar nefritis intersticial. El resto de los efectos secundarios son los que se describen para las demás penicilinas.^{4,8,9}

PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO (AMINOPENICILINAS) ABSORBIBLES ORALMENTE SEMEJANTES A LA PENICILINA

- . Ampicilina
- . Amoxicilina
- . Bacampicilina
- . Heatacilina
- . Pivanpicilina
- . Talampicilina
- . Epicilina
- . Ciclacilina

Estos agentes tienen actividad antibacteriana semejante. Todos se destruyen con las betalactamasas (de bacterias grampositivas y gramnegativas) y por ello son ineficaces contra casi todas las infecciones estafilocócicas.^{4,8,9}

Dentro de las aminopenicilinas se destacan la ampicilina y la amoxicilina. La amoxicilina tiene biodisponibilidad del 80 %, es estable en medio ácido y se absorbe bien por vía oral y la administración con alimentos no altera la absorción. Alcanza el doble de concentración plasmática que la ampicilina cuando se administra por vía oral. La fijación a proteínas plasmáticas es del 20 % y tiene una eliminación renal del 70 %.^{8,9}

Espectro antibacteriano

El espectro es parecido al de la penicilina G, pero abarca también algunas enterobacterias. Los *entero-*

cocos y la *Listeria monocytogenes* son más sensibles a la amoxicilina que a la penicilina G. La mayoría de los *Staphylococcus spp* son resistentes, pero el *S. saprophyticus* es sensible, frente a los bacilos grampositivos, *Neisseria spp* y anaerobios no difiere de la penicilina G. *Haemophilus spp*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp*, *Shigella spp* y *Gardenella vaginalis* son sensibles, pero existen porcentajes progresivamente mayores de cepas resistentes por producción de betalactamasas. El resto de las enterobacterias incluyendo *Proteus vulgaris*, *Klebsiella*, *enterobacter*, *Serratia* y *Yersinia enterocolítica* son resistentes.^{1,8-10}

Ampicilina

El espectro antimicrobiano es semejante al de la amoxicilina. Es 2 veces más activa frente a *Shigella spp*, pero menos activa frente a *Salmonella. spp* y *Enterococcus spp*.

A diferencia de la amoxicilina, su absorción disminuye cuando se administra con comidas, se excreta por la orina y aparece en la bilis (ya que experimenta circulación enterohepática a concentraciones efectivas). Su unión a proteínas plasmáticas es del 20 %.^{8,9}

Toxicidad y efectos secundarios

Además de las toxicidades que se describen para el resto de las penicilinas, producen erupción maculopapulosa, náuseas, molestias abdominales, y diarreas (menos frecuente que con la ampicilina).⁸⁻¹²

Indicaciones clínicas

Estos antimicrobianos se administran por vía oral para tratar las infecciones comunes de las vías urinarias por bacterias coliformes gramnegativas o infecciones bacterianas mixtas de las vías respiratorias (sinusitis, otitis, bronquitis). La ampicilina por vía intravenosa es una elección para la meningitis bacteriana causada por *H. influenzae* en niños. Sin embargo, para el *H. influenzae* productor de betalactamasa, debe utilizarse cloranfenicol de forma concomitante o ceftriaxone. La ampicilina es menos efectiva contra las infecciones por *Enterobacter*, *Pseudomonas* y *Proteus indol positivo*. En las infecciones invasivas por *Salmonella* (por ejemplo, la tifoidea), puede suprimir los signos y síntomas y eliminar los microorganismos de algunos portadores, sin embargo, no es benéfica en la gastroenteritis no invasiva por *Salmonella* e incluso puede prolongar la infección y el estado de portador.^{6,8,9}

La ampicilina y la amoxicilina pueden ser protegidas de la acción de las betalactamasas, si se administran junto a inhibidores de estas enzimas, como son el ácido clavulánico y el sulbactam.

Estos compuestos aisladamente carecen de acción antimicrobiana significativa, pero cuando se asocian a las penicilinas, protegen a éstas de la hidrólisis enzimática y le permiten ejercer su actividad.^{1,8-10}

Amoxicilina + clavulánico (augmentín)

Esta asociación amplía el espectro de la amoxicilina a muchas bacterias que han desarrollado resistencia por producción de betalactamasas plasmídicas (*Staphylococcus*, *N. Gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Klebsiella*, *Salmonella* y *Shigella*) y frente a algunas cepas que producen betalactamasas cromosómicas (*M. Catarrhalis*, *Klebsiella*, *Bacteroides* y *Prevotella*), excepto las inducibles por *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *P. aeruginosa*.

La biodisponibilidad de Ác. clavulánico es del 75 % y su administración con alimentos no modifica la absorción. La vida media es de una hora y tiene el 22 % de fijación a proteínas plasmáticas, se elimina por el riñón y alcanza una concentración biliar del 50 % del valor sérico.^{1,3,4,8,9}

Ampicilina + sulbactam (sultamicilina)

Otro inhibidor de las betalactamasas que se comercializa unido a la ampicilina es el sulbactam. Es de 2 a 5 veces menos activo que el ácido clavulánico en relación con el peso. Tiene cierto efecto inhibidor de las betalactamasas cromosómicas inducibles por *Citrobacter*, *Enterobacter* y *Serratia spp*, pero *in vivo* no resulta útil porque se requieren concentraciones muy altas. Es intrínsecamente activo frente al *Acinetobacter*.

La administración de sultamicilina con alimentos aumenta la absorción, la vida media es 1,1 hora, tiene fijación proteica del 30 % y se elimina por el riñón. Alcanza en la bilis el 30 % del valor sérico.^{1,3,8-10}

Gracias a los adelantos de la quimioterapia de enfermedades neoplásicas y el mayor desarrollo de las unidades de atención al paciente quemado se demostró la importancia de un germen tan agresivo como la *Pseudomona* y la necesidad de contar con compuestos potentes para combatirla, surgió así el 5^{to}. Grupo de penicilinas con acción específica contra bacterias gramnegativas.^{4,8,9}

PENICILINAS ANTIPSEUDOMÓNICAS

Carboxipenicilinas:

- . Carbenicilina
- . Ticarcilina
- . Caxfecilina
- . Carindamicina
- . Sulbenicilina

Ureidopenicilinas:

- . Alpacillina
- . Azlocillina
- . Mezlocillina
- . Piperacillina

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Las penicilinas antipseudomónicas: carbenicilina, ticarcilina, mezlocillina, piperacillina y azlocillina expanden de manera considerable el espectro de la ampicilina. No son resistentes a la actividad betalactamasa de los estafilococos y por tanto no tienen actividad contra estos microorganismos productores de la enzima. Son menos potentes que el ampicilín contra estreptococo y enterococo.

Su espectro incluye muchas cepas de *enterobacter*, *proteus positivo al indol*, *Providencia*, *Morganella* y *Pseudomona*.

La carbenicilina, aislada en Inglaterra en 1967, fue el primer antibiótico betalactámico con actividad antipseudomónica confiable y representó una mejora sustancial en el pronóstico de las infecciones por *Pseudomonas*. Su uso ha sido superado por la ticarcilina o piperacillina para la mayoría de sus indicaciones.

En su espectro de acción se encuentran gérmenes como:^{8-10,13}

Sensibilidad	Gérmenes
Sensibles	<i>Streptococo A,B,C,G</i> , <i>S. Faecalis</i> , <i>N. Gonorrhoeae</i> <i>L. Monocytogenes</i> , <i>N. Meningitidis</i> , <i>Salmonella sp.</i> , <i>Shigella sp.</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Aeromonas sp.</i> , <i>P. multocida</i> , <i>Clostridium (no difficile)</i> , <i>Peptoestreptococcus sp.</i>
	<i>Sensib. Variable S. Pneumoniae</i> , <i>S. Viridans</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. Coli</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Serratia sp.</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Providencia sp.</i> , <i>B. fragilis</i> ,
	<i>Morganella sp.</i> , <i>Citrobacter sp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>X. maltophila</i> , <i>Y. Enterocolítica</i> , <i>P. melanogenica</i> .

Carbenicilina indanil sódica (geocillín)

Es estable en medio ácido y es idónea para ser ingerida; así se transforma rápidamente en carbenicilina

por la hidrólisis de la unión éster; la fracción activa se excreta por la orina, de modo que se destina a combatir infecciones de vías urinarias causadas por *P. aeruginosa* y *Proteus* diferentes al *P. mirabilis*.^{8,9}

Existen diferencias entre los miembros de este grupo, en particular en relación con *Pseudomona* y *Enterobacterias*.

La ticarcilina tiene un espectro de actividad similar al de la carbenicilina, pero es más activa por peso y actúa contra más cepas de *Pseudomonas*, lo que implica la posibilidad de administrar dosis más pequeñas y con menos carga de sal.

La mezlocilina es más activa contra la *Klebsiella* que la ticarcilina contra el *Enterococo faecalis*.

La azlocilina y piperacilina, inhiben algunos cultivos resistentes a ticarcilina y carbenicilina.

La piperacilina, conocida desde la década del 80, es considerada la de mayor efectividad por ser útil frente a gérmenes multirresistentes como la *Klebsiella*.

Todas las penicilinas antipseudomónicas tienen muy buena actividad sobre gérmenes anaerobios, se incluyen especies de *B. fragilis* aun las productoras de betalactamasas.^{1,3,9}

INDICACIONES CLÍNICAS

Carboxipenicilinas

Su uso está destinado a:

Infecciones causadas por *P. aeruginosa*.

Activa contra bacilos gramnegativos resistentes a ampicilina, tales como *P. vulgaris*, *Enterobacter*, *Morganella* y especies de *Providencia*.

Infecciones del tracto urinario.

Infecciones sistémicas debidas a *Pseudomonas*.^{9,11,13,14}

Ticarcilina

Reemplaza ampliamente a la carbenicilina y es la preferida para tratar infecciones graves por *Pseudomonas*.^{1,3,8,9}

UREIDOPENICILINAS

Mezlocilina

Similar a las carboxipenicilinas.

Sepsis por Klebsiella

Infecciones severas por gramnegativos, incluye las debidas a *P. aeruginosa*.

Infecciones en el tracto biliar por sus altas concentraciones a ese nivel.^{8,9,13,14}

Azlocilina

Similar al uso de la mezlocilina, excepto que es 2 a 4 veces más activa contra *P. aeruginosa*, pero relativamente inactiva contra especies de *Klebsiella*.^{9,13,14}

Piperacilina

Es 4 veces más activa que la mezlocilina contra *P. aeruginosa*.

Sepsis debidas a Klebsiella.

El uso mayor de estas penicilinas es para tratar bacteriemias, neumonías, sepsis en quemados e infecciones de vías urinarias por microorganismos resistentes a la penicilina G y a la ampicilina.

Hacen buen sinergismo con los aminoglucósidos y esta asociación es útil en el paciente neutropénico y en las sepsis graves en general.

La actividad de las penicilinas antipseudomónicas frente a gérmenes gramnegativos puede compararse a la de la 3ra. generación de cefalosporinas.^{8,9,11,13}

PENICILINAS COMBINADAS CON INHIBIDORES BETALACTÁMICOS. ESPECTRO Y UTILIDAD CLÍNICA

El sulbactam, clavulanato y el tazobactam son compuestos que se unen a las enzimas betalactámicas, las inactivan de manera irreversible y destruyen la barrera enzimática de la bacteria. Cuando se combinan con ampicilina, ticarcilina y piperacilina, impiden su destrucción por las betalactamasas. Estos agentes combinados tienen un espectro ampliado que incluye *S. Aureus*, *B. fragilis*, así como bacilos gramnegativos aerobios.

Existen betalactamasas mediadas por cromosomas halladas en especies de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus indol* positivas, *Providencia* y especies de *Serratia*, las cuales pueden no ser inhibidas de manera uniforme.^{1,8,15-17}

Ticarcilina + Ác. clavulánico (timentín)

Los microorganismos que eran susceptibles a la ticarcilina lo siguen siendo a la combinación; *el S. aureus*, *B. fragilis* (productores importantes de betalactamasas) son ahora susceptibles.

Se usa en:

- Neumonía nosocomial
- Infecciones intrabdominales

- Infecciones severas de piel y tejidos blandos
- Efectiva contra *Xanthomonas maltophilia*.^{8,9,14,16,17}

El Ác. clavulánico unido a la ticarcilina amplía su espectro a tal grado que se asemeja al imipenem, aunque es válido señalar que no se advierte mayor acción contra *pseudomonas*.⁸

Piperacilina + Tazobactam (Zozyn)

El tazobactam es un derivado de la sulfona de betalactámico del ácido penicilánico. Esta combinación no incrementa la acción de la primera contra, la *P. aeruginosa* dado que la resistencia depende de betalactamasas cromosómicas o una menor permeabilidad de antibiótico en el espacio periplásmico.

Sus indicaciones son similares a la combinación anterior. Asociado a un aminoglucósido es eficaz en sepsis graves por *Pseudomona*, pero no debe utilizarse como monoterapia en estas infecciones. Cepas de *P. aeruginosa* resistentes a piperacilina suelen serlo también a la asociación con taxobactam.^{1,8,10,13}

Toxicidad y efectos secundarios

Son poco tóxicas en sentido general, aunque pueden causar reacciones de hipersensibilidad como urticaria, *rash*, eritema multiforme. Otros efectos son neutropenia, convulsiones y aumento de enzimas hepáticas.

La carbenicilina y ticarcilina originan disfunción plaquetaria al interactuar con los receptores en la superficie plaquetaria, pero el sangramiento clínico es raro.

Debemos destacar que cada gramo de carbenicilina contiene 4,7 mEq. de sodio, y altas dosis pueden precipitar manifestaciones de insuficiencia cardíaca y retención líquida. La hipocaliemia que producen es debida a la acción en el túbulo distal, crea un gradiente favorable y excreta así exceso de potasio.

En el tracto gastrointestinal provocan enterocolitis por *Clostridium difficile*, lo cuál es común a todas las penicilinas.^{8,13,16}

PENICILINAS RESISTENTES A BETALACTAMASAS DE ENTEROBACTERIAS

El hallazgo de que la resistencia a la cephamycina C es debida a la presencia de un grupo 7 Bmetoxi, facilitó primero la producción de cephamycinas semi-

sintéticas y más tarde de análogos de penicilinas con sustitutos en la posición 6. Entre las que fueron sintetizadas se incluyen la foramido- penicilina que tiene un grupo 6 foramido, pero la que ha sido mejor estudiada es la temocilina, que es el derivado 6 metoxi de la ticarcilina. Sus propiedades difieren grandemente de su precursora.

La temocilina es altamente resistente a un amplio rango de betalactamasas, pero prácticamente inactiva contra *P. aeruginosa*. Su uso clínico por su potente actividad, es contra enterobacterias productoras de betalactamasas como *H. influenzae* y *B. catharralis*.⁴

Foramidocilina

Es una 6 foramido-penicilina con potente actividad contra *enterobacterias* y bacilos gramnegativos no fermentadores sobre todo *P. aeruginosa*.

Pobre inductor de betalactamasas cromosómicas y es resistente a las betalactamasas comunes mediadas por plásmidos y a las enzimas cromosómicas de *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca* y *P. aeruginosa*.^{4,8}

Temocilina (Temopen)

Derivada de la ticarcilina, es muy resistente a la inactivación por betalactamasas. Activa contra *enterobacterias* productoras de betalactamasas, *H. influenzae* y *B. catarrhalis*.

Acinetobacter, *Serratia* y *P. aeruginosa* son resistentes a la temocilina, en contraste con lo que ocurre con su antecesor la ticarcilina. La *P. cepacea* y *P. acidovorans* son sensibles, así como las *Aeromonas*.^{4,8,10}

Uso clínico

- Infecciones severas por gramnegativos.
- Elección en infecciones contra *enterobacterias* productoras de betalactamasas.

Efectos tóxicos

- Bien tolerada.
- 4 g EV c/4h no producen efecto significativo en el tiempo de sangramiento, tiempo de protrombina o agregación plaquetaria.^{4,11,18}

RESISTENCIA BACTERIANA

La síntesis de gran número de antibióticos en las 3 últimas décadas, así como el abuso en la utilización de los mismos, han generado un incremento de la resistencia antimicrobiana. Las bacterias se han hecho resistentes a los antibióticos como resultado de cambios cromosómicos o intercambio de material genético, ya sea mediado por plásmide o transposones.^{1,3,8,10,19}

Las penicilinas son antibióticos potentes, de amplio espectro, bactericidas y de baja toxicidad. La susceptibilidad a las mismas refleja el efecto combinado de varios mecanismos, de forma similar la resistencia antimicrobiana refleja un cambio de dichos mecanismos.^{10,19,20}

COMPONENTES INVOLUCRADOS EN LA RESISTENCIA BACTERIANA A LAS PENICILINAS

MODIFICACIONES DE LAS PROTEÍNAS DE UNIÓN A LAS PENICILINAS (PUP) O REEMPLAZAMIENTO POR OTRAS NUEVAS, CON DISMINUCIÓN DE LA AFINIDAD DE LA BACTERIA POR EL AGENTE

En la membrana citoplasmática bacteriana existen proteínas a las cuales se unen los betalactámicos mediante enlaces covalentes. Estas proteínas varían de una especie a otra en relación con el tamaño, número o afinidad por los betalactámicos, pueden variar de una especie a otra en relación con el tamaño, el número, y la afinidad por los betalactámicos.

En cepas aisladas de *S. aureus* resistentes a la meticilina se encontró que el incremento de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la droga se acompañó de un decrecimiento selectivo de su afinidad por las PUP-1 y PUP-2.^{3,21}

INACTIVACIÓN POR BETA-LACTAMASAS EXCRETADAS AL MEDIO EXTRACELULAR (BACTERIAS GRAMPOSITIVAS) O CONTENIDAS EN EL ESPACIO PERIPLÁSMICO (BACTERIAS GRAMNEGATIVAS)

La síntesis de betalactamasas es mediada por genes cromosómicos o plásmidos. Éstas se pueden sintetizar de forma permanente o en presencia del betalactámico.

En 1941, virtualmente todas las cepas de *Staphylococcus* eran susceptibles a las penicilinas G; a partir de 1944, este microbio se hizo resistente a este antibiótico a través de la síntesis de betalactamasas. Hoy día la mayoría de las cepas son resistentes a la penicilina G, ampicilina, penicilinas antipseudomónicas y a la meticilina.^{3,19}

DISMINUCIÓN DE LA PERMEABILIDAD POR REDUCCIÓN DE LAS PORINAS DE LA PARED BACTERIANA

Los microorganismos gramnegativos tienden a ser más resistentes que los grampositivos, ya que contienen proteínas específicas (PORINAS) que conforman canales a través de los cuales las pequeñas moléculas hidrofílicas de las penicilinas no tienen acceso a las PUP. Esta barrera es al menos responsable de la relativa insensibilidad de la *P. aeruginosa* a los betalactámicos.^{1,3,8}

CON EL NOMBRE DE TOLERANCIA SE DEFINE UNA FORMA PARTICULAR DE RESISTENCIA

Las células bacterianas contienen enzimas autolíticas que destruyen el peptidoglicano, pero existen cepas de *Staphylococcus* y *Streptococcus pneumoniae* que carecen de este sistema, y aunque en presencia de penicilinas su crecimiento es inhibido, la lisis celular no ocurre. Estos organismos son llamados TOLERANTES y las penicilinas frente a ellos funcionan como bacteriostáticos.^{3,20}

Penicilinas	Dosis	Vía
Penicilina G	2-4 mill. de unidades	im, ev
Nafcilina	2-12 g/día	Oral, ev
Meticilina	1-12 g/día	im, ev
Oxacilina	2-12 g/día	Oral
Ampicilina	2-12 g/día	Oral, ev, IM
Amoxicilina	2-12 g/día	Oral
Amoxicilina/clavulánico	750 mg-1,5 g/día	Oral, ev
Ticarcilina/clavulánico	3-12 g/día	ev
Ampicilina/sulbactam	6-12 g/día	Oral, ev
Carbenicilina	25-30 g/día	im, ev
Ticarcilina	6-18 g/día	im, ev
Piperacilina	18-24 g/día	ev
Azlocilina	8-20 g/día	ev
Mezlocilina	25-30 g/día	im, ev

Perspectivas: Los nuevos betalactámicos que están en estudio poseen mayor actividad contra gérmenes resistentes como *Pseudomonas*, *S. aureus* meticilín resistentes, *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y enterococos.¹

SUMMARY

In present paper, topics on penicillines is approached. Classification, action mechanisms, clinical usefulness, and main side effects are focused. We give details about association of penicillins with betalactamases inhibitors. Dose of penicillines widely used are signaled.

Subject headings: PENICILLINS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mandell GL, Petvi WA Jr: Agentes antimicrobianos penicilinas y cefalosporinas. En: Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9 ed. México DF: Mc Graw B Hill Interamericana, 1996; t2:1141-58.
2. Parry MF. Penicilinas: actualización sobre antibióticos. Clin Med Norteam 1988; Vol. 2. 1159-78.
3. Cuesta R. Antimicrobianos betalactámicos. En: Manual de farmacología. Segunda parte. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1988:63-66
4. Lambert HP, O'Grady FW. Antibiotic and chemotherapy. 6 ed. London: Churchill -Livingstone, 1992:191-196.
5. Schnel BR, Gray J, Grymonpre R, Mac Cannell K.L, Mc Leod PJ, Patterson CJ, et al. Compendium of pharmaceuticals and specialties. 31 ed. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association, 1996:1117-9.
6. Kapusnik JR, Tyler R, Sander MA. Terapéutica antimicrobiana en terapia intensiva. En: Tratado de medicina crítica y terapia intensiva de Shoemaker. 2 ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1991:853-9.
7. Appleman MD, Heseltine PNR, Cherubi CE. Epidemiology, antimicrobial susceptibility, pathogenicity and significance of Bacteroides Fragilis group organisms isolated at Los Angeles Country B University of Southern California Medical Center. Rev Infect Dis 1991;13:12-8.
8. Mensa J, Gateil J, Prats G, Jiménez MT, Corachan M, Escufet MC, et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. 6 ed. Barcelona: Masson, 1996:2-14.
9. Zamora R, Cordies S, Galhardo M. Las penicilinas. Acta Méd 1990;4(2):213-23.
10. Alhalel B, Gottuzzo E, Pamo O, González J. Manual práctico de terapia antimicrobiana. Lima: Editorial Stella; 1996:4-10.
11. Craig WA. Penicillins EV infectious diseases: an HBJ International Edition, 1995: 160-171.
12. Shapiro S, Siskin V, Slone D: Drug rash with Ampicillin and others penicillins. Lancet 1969;2:69.
13. Sanford JP. Guía terapéutica antimicrobiana. 1997: San Lond J.P., Gilbert D.N., Moellerina R.C., Saude M.A: Guide to Antimicrobiol Therapy 1997;27th Ed. Non:2-65.
14. Intensive Care Unit Report. EPIC Study. European Prevalence of Infection in Intensive Care. 1993.
15. Spencer RC. Epidemiología de la infección en UCI. Intensiv Care Med 1994;20(Suppl):10-13.
16. Lagui V. Guida alla terapia antibiotica. Napoli: Guido Gnocchi Editorie, 1995:8-15.
17. Schaffler A, Lehnert T. Tratamiento de las enfermedades infecciosas. En: Tratado de medicina interna: guía diagnóstica y terapéutica. Barcelona: Gras-Iatros Ediciones, 1994:553-5.
18. Schimpff SC, Jongh CA de, Caplan ES. Infecciones en el paciente de terapia intensiva. En: Tratado de medicina crítica y terapia intensiva. 2 ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1991:839-52.
19. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. Science 1992;257: 1064-72.
20. Center for Disease Control and Prevention. Prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Connecticut 1992-1993. MMWR 1994;43:216-17,223.
21. Georgepapadkou NH. Penicillin B binding proteins and bacterial resistance to betalactams. Antimicrob Agents Chemother 1993;37(10):2045-53.

Recibido: 7 de octubre de 1997. Aprobado: 23 de diciembre de 1997.
 Dr. David Lozano Valdés. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.