



REVISIÓN

Uso actual de las penicilinas clásicas

F. J. DE JUAN MORENO

Director Médico. Antibióticos Farma, S.A

■ INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevos antibióticos en los últimos 20 años ha sido espectacular y ha estado motivado por múltiples factores como la necesidad de disponer de antibacterianos más eficaces y de más amplio espectro, la creciente aparición de resistencias microbianas o la búsqueda de vías de administración y posologías más cómodas que faciliten el cumplimiento terapéutico. Esta situación ha llevado prácticamente al abandono de algunos fármacos que en su momento cumplieron una función terapéutica y que tienen todavía un lugar en el arsenal antiinfeccioso.

El presente artículo pretende simplemente hacer hincapié en algunos aspectos que, aún hoy en día, justifican el uso clínico de algunos antibióticos que podríamos denominar clásicos, como es el caso de las penicilinas.

■ CLASIFICACIÓN. CONSIDERACIONES GENERALES

Las penicilinas son antibióticos naturales o semisintéticos, producidos por, o derivados de algunas especies del hongo *Penicillium*. Poseen en su estructura un anillo beta-lactámico que da nombre al grupo terapéutico y su núcleo, el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) es común a todas ellas; del mismo se han derivado numerosos compuestos por adición de cadenas laterales.

Las penicilinas actualmente disponibles se pueden dividir en cuatro grandes grupos a partir principalmente a su espectro de actividad: penicilinas naturales, resistentes a penicilinas, aminopenicilinas y penicilinas de espectro ampliado.

Grupo	Principales moléculas
Penicilinas naturales	Pen. G. Pen. V. Pen. Benzatina
Resistentes a penicilinas	Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina
Aminopenicilinas	Ampicilina, Amoxicilina, Bacampicilina
De espectro ampliado	Carbenicilina, Ticarcilina, Piperacilina

De las penicilinas naturales actualmente sólo se usan la G y la V, la primera como sal sódica y la segunda como sal potásica. La penicilina G sódica o benzilpenicilina sódica es la más soluble, seguida de la G procaína, menos soluble pero con una acción más prolongada. La G-benzatina es la menos soluble de las tres y produce niveles séricos prolongados que la identifican como una penicilina retardada o depot. Las equivalencias entre unidades y pesos son las siguientes:

	Unidades	Peso
G Sódica	1 millón	600 mg
G Procaína	1 millón	1.000 mg
Benzatina	1 millón	750 mg

Su mecanismo de acción, *grasso modo*, es bactericida y resulta de la inhibición de la síntesis mucopoléptica en la pared celular bacteriana. Este mecanismo es común a la mayor parte de los antibióticos beta-lactámicos.

■ TABLA I

Propiedades farmacocinéticas de algunas penicilinas (Adaptado de Mandell, 1995)

Antibiótico	Absorción Oral% %	Influencia Alimentos	Unión a Proteínas %	Nivel sérico total (µg/ml)	T1/2 (horas)	T1/2 (horas) (en fallo renal)
Penicilina G	20	Sí	55	2	0,5	10
Penicilina V	60	Sí	80	4	1	4
Cloxacilina	50	Sí	94	10	0,5	1
Dicloxacilina	50	Sí	97	15	0,5	1,5
Ampicilina	40	Sí	17	3,5	1	8
Amoxicilina	75	No	17	7,5	1	8

En cuanto a las penicilinas resistentes a la penicilinasas o isoxazol-penicilinas, resultan de la acetilación del núcleo 6-APA con adición de cadenas laterales. Oxa, Cloxa y Dicloxacilina poseen cadenas laterales heterocíclicas que les confieren una mayor estabilidad en medio ácido así como una mayor actividad antibacteriana, especialmente frente a estafilococos, y mejores parámetros farmacocinéticos, en especial mayor absorción oral.

Por último las aminopenicilinas son también semi-sintéticas con un grupo amino libre en posición alfa en la cadena lateral, que les confiere una mayor actividad frente a bacterias gramnegativas. Ampicilina y amoxicilina son sus principales representantes. Son estables en medio ácido y se absorben por vía oral mejor que las penicilinas naturales. (Tabla I).

■ NIVELES SÉRICOS EN RELACIÓN A LAS DOSIS

Es importante correlacionar los niveles séricos que pueden obtenerse con estos compuestos, con las dosis administradas y, como más adelante veremos, con las concentraciones mínimas inhibitorias en cada caso.

Tras una inyección i.m. de penicilina G procaína el pico plasmático se alcanza en 2-3 horas y con dosis de 600.000 unidades en adultos se mantienen niveles detectables hasta 24 horas. En niños y a la dosis de 50 mg/Kg de peso, el pico sérico se sitúa entre 3 y 6 horas y mantiene hasta 26 horas niveles dentro del rango de actividad terapéutica (Shann 1987) (Fig. 1).

En el caso de la penicilina G benzatina, en adultos, tras la inyección de 2,8 millones de unidades, la concentración es a las 48 horas de 0,2 mg/ml y 10 veces menos a los 13 días. En niños de 1,8 a 10,7 años de edad, con dosis únicas entre 0,45 y 0,9 g (600.000 a 1 millón unidades) se encuentran concentraciones activas hasta los 18 días.

■ TABLA II

Espectro de acción de la penicilina G (Tomada de Kucers A.)

Organismo	CMI (µg por ml)
Bacterias Grampositivas	
Staphylococcus aureus (no-penicilinasas)	0,05
Streptococcus pyogenes	0,01
Streptococcus pneumoniae	0,02
Streptococci, Grupo B	0,06
Streptococcus viridans	0,04-1,6
Enterococcus faecalis	0,5
Bacterias Gramnegativas	
Escherichia coli	5,0
Klebsiella pneumoniae	1,25
Proteus mirabilis	2,5
Salmonella typhi	0,25
Neisseria gonorrhoeae	0,02-0,6
Neisseria meningitidis	0,05
Haemophilus influenzae	0,25
Helicobacter pylori	0,06
Bacteroides fragilis	32,0-64,0



Estos resultados parecen indicar que el intervalo de un mes entre cada inyección para la profilaxis de la fiebre reumática sería insuficiente y habría que reducirlo a 15 días para lograr la eficacia deseada.

■ TABLA III

**Espectro de acción de la amoxicilina.
(Tomada de Kucers A.)**

Organismo	CMI (µg por ml)
Bacterias Gram-positivas	
Staphylococcus aureus (no-penicilinas)	0,03
Streptococcus pyogenes (Grupo A)	≤0,01
Streptococcus pneumoniae	0,015
Streptococcus pneumoniae (relativamente resistentes)	0,1-1,0
Streptococci, Grupo B	0,06
Streptococci, Grupo C	0,015-0,1
Streptococci, Grupo G	0,02-0,5
Streptococcus viridans	0,01
Enterococcus faecalis	2,0
Enterococcus faecium	2,0-9,0
Streptococcus bovis (Grupo D)	0,024
Bacillus anthracis	0,015
Corynebacterium diphtheriae	0,062
Listeria monocytogenes	0,1
Clostridium tetani	0,06
Clostridium perfringens	0,06-0,25
Actinomyces israelii	0,05
Bacterias Gram-negativas	
Neisseria meningitidis	0,03
Neisseria gonorrhoeae:	
a) cepas sensibles	0,007
b) cepas relativamente resistentes	0,125-2,0
c) cepas productoras de penicilinas	2,0->250
Haemophilus influenzae	1,0
Bordetella pertussis	0,5
Brucella abortus	6,0
Salmonella typhi 4.0	16,0
Shigella spp.	64,0
Escherichia coli	32,0
Proteus mirabilis	≥32,0
Bacteroides fragilis	0,1-0,5
Prevotella melaninogénica	

En cuanto a la amoxicilina, con absorción por vía oral, el pico se alcanza a las 2 horas y es detectable hasta 6 horas, con una correlación lineal entre dosis y niveles y con una absorción reducida si se administra con alimentos (Welling, 1982). El mencionado pico plasmático se aproxima a los 8-10 µg/ml (Fig. 2).

Para la cloxacilina con 500 µg oral, el pico plasmático llega hasta los 8 µg/ml, se alcanza aproximadamente a la hora de su administración en adultos y se mantienen niveles significativos hasta 4-6 horas. En este caso también los alimentos interfieren con la absorción y la correlación dosis/niveles es también lineal (Sutherland 1970).

■ ESPECTRO DE ACCIÓN

En la Tabla II se aprecia el espectro de acción de la penicilina G y las concentraciones mínimas inhibitorias para los distintos gérmenes, expresadas en mg/l. La simple observación de los datos y su comparación con los niveles séricos antes mencionados, nos da una idea de la actividad terapéutica nada despreciable de la penicilina G. Los datos tomados de diferentes autores y recopilados por Kucers, se refieren a estudios hasta 1981.

Para la amoxicilina (Tabla III) se observa un espectro de acción más ampliado hacia gérmenes gramnegativos con CMI más bajas especialmente para *Proteus mirabilis*, *E. Coli*, *Salmonella* y *Haemophilus influenzae*, aunque en este último caso se ha venido apreciando desde 1974 un notable aumento de cepas resistentes. En la Tabla IV se observa el espectro comparado de algunas isoxazol-penicilinas, en especial frente a cepas de *Stafilococcus aureus* productoras de penicilinas que son habitualmente resistentes a penicilina G y ampicilina.

Como conclusión a este punto se puede afirmar que las penicilinas a que hemos hecho referencia tienen un espectro de acción bien definido, con unas CMI en general dentro de los niveles hemáticos que se alcanzan a dosis terapéuticas.

■ USO CLÍNICO

A la hora de seleccionar un antibiótico deben tenerse en cuenta muy diferentes factores que incluyen la posible identificación del germen, locali-

■ TABLA IV

Espectro comparativo frente a algunos microorganismos de la penicilina G, oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina

Organismo	CMI (µg por ml)			
	Penicilina G	Oxacilina	Cloraxacilina	Dicloxacilina
Staphylococcus aureus (no penicilinas)	0,02	0,35	0,1-0,25	0,06
Staphylococcus aureus (penicilinas)	50,0	0,4	0,25-0,5	0,12
Streptococcus pyogenes	0,01	0,05-0,1	0,05-0,1	0,05
Streptococcus pneumoniae	0,01	0,5	0,25-0,5	0,15
Enterococcus faecalis	5,0	>12,5	25,0	>12,5

zación de la infección, edad del paciente, embarazo y lactancia, funciones renal y hepática, peculiaridades idiosincrásicas y otros. Con independencia de estas premisas, Florez (1997) en una exhaustiva tabla, coloca a la Penicilina G como antibiótico de elección en una larga serie de infecciones; es terapia alternativa en otras. Autores americanos (Goodman) amplían todavía más la lista de infecciones en las que la penicilina G es considerada como primera o segunda elección y otro tanto puede decirse de la ampicilina; es algo más reducida la lista para cloxa y dicloxacilina, en virtud de su espectro más selectivo. Y no sólo como terapéutica sino también como profiláctica, las penicilinas están posicionadas en diferentes procesos (celulitis recurrente, treponema pallidum, endocarditis y fiebre reumática).

Mandell (1995) publica una tabla en la que, basándose en el espectro antibacteriano, menciona la penicilina de elección así como una segunda penicilina alternativa y, lo que es más importante, la frecuencia de resistencias a cada una de ellas. Se puede

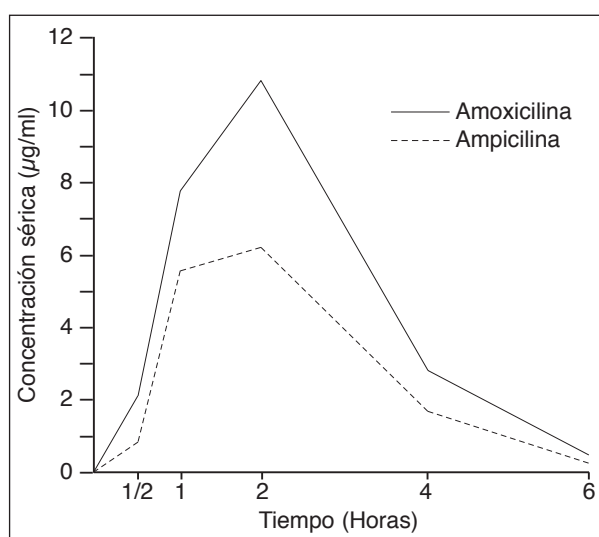


Fig. 2. Niveles séricos comparativos de ampicilina y amoxicilina tras dosis única oral de 500 mg.

apreciar (Tabla V) que esa frecuencia es en general baja, lo que justifica el uso clínico de este tipo de antibióticos.

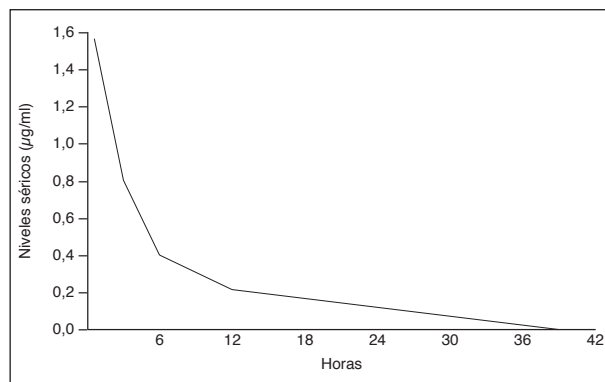


Fig. 1. Concentraciones séricas de penicilina G tras 300.000 U. vía i.m.

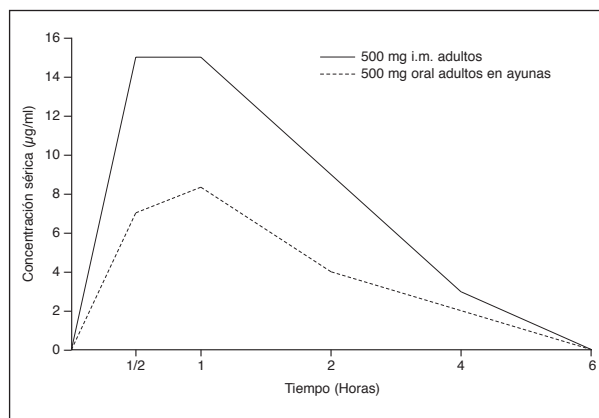


Fig. 3. Niveles séricos tras 500 mg de cloxacilina oral e i.m.



■ TABLA V

Espectro antimicrobiano de las penicilinas (Adaptada de Mandell, 1995)

Organismos	Penicilina de Elección	Penicilina Alternativa	Frecuencia de Resistencia a penicilinas (%)
Cocos Gram⁺			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pen. G	Pen. V	Poco frecuente
<i>Streptococcus pyogenes</i> (A)	Pen. G	Pen. V	Ninguna
<i>Streptococcus agalactiae</i> (B)	Pen. G	Ampicilina	Ninguna
Viridans streptococci	Pen. G		Ninguna
<i>Streptococcus bovis</i> (D)	Pen. G		Ninguna
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicilina	Mezlocilina	Rara, <1
<i>Staphylococcus aureus</i> (no-penicilinas)	Pen. G	Cloxa/Dicloxacilina	80
<i>Staphylococcus aureus</i> (penicilinas)	Cloxa/Dicloxacilina		100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Cloxa/Dicloxacilina		80
Cocos Gram⁻			
<i>Neisseria meningitidis</i>	Pen. G	Ampicilina	Muy rara
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Pen. G	Ampicilina	1-40
Bacilos Gram⁺			
<i>Bacillus anthracis</i>	Pen. G		Ninguna
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Pen. G		Ninguna
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina	Pen. G	Ninguna
Anaerobios			
<i>Peptostreptococcus</i>	Pen. G	Ampicilina	Ninguna
<i>Actinomyces israeli</i>	Pen. G	Pen. V	Ninguna
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	Pen. G		10
<i>Fusobacterium</i>	Pen. G	Ampicilina	1-10
<i>Bacteroides fragilis</i>	M, PA		75
<i>Clostridium</i>	Pen. G	Ampicilina	<1
Bacilos Gram⁻			
<i>Haemophilus</i>	Ampicilina	Pen. G	5-30
<i>Escherichia coli</i>	Ampicilina		30
<i>Proteus mirabilis</i>	Ampicilina	Pen. G	<5
<i>Salmonella typhi</i>	Ampicilina		20
<i>Salmonella</i> other spp.	Ampicilina		20
<i>Klebsiella</i>	Ninguna		
Otros organismos poco frecuentes			
<i>Erysipelothrix</i>	Pen. G	Ampicilina	Ninguna
<i>Pasteurella multocida</i>	Pen. G		Rara, <1
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	Pen. G		Ninguna
<i>Spirillum minus</i>	Pen. G		Ninguna
<i>Treponema pallidum</i>	Pen. G		Ninguna

Todos estos datos, por supuesto, han sido recopilados entre los numerosos disponibles; con las lógicas diferencias entre autores, cepas estudiadas y metodologías, pueden considerarse fiables.

Para terminar, remitimos al lector a las excelentes y bien documentadas monografías que en su edición de 1999 publica el *American Hospital Formulary Service* (AHFS) respecto a este grupo de antibióticos.

■ CONCLUSIÓN

Hemos tratado de demostrar, a partir de las características generales, farmacocinética y espectro de acción, la vigencia terapéutica de una serie de antibióticos penicilínicos, poco usados actualmente en nuestro medio, pero que utilizados en forma correcta y para las indicaciones apropiadas deberían seguir estando presentes en el arsenal terapéutico de Atención Primaria.

Deliberadamente no hemos entrado en otros aspectos, principalmente toxicológicos y de posología, por considerarlos ya ampliamente conocidos.

Junto a los argumentos farmacológicos y clínicos que abogan por el uso actual de las penicilinas que podríamos denominar clásicas, no se debe menospreciar el hecho de que este tipo de antibióticos suele tener un precio módico en comparación con los antimicrobianos más recientes, lo que incide favorablemente en la relación costo/beneficio tan importante para la economía de la salud. Dicho de otro modo, existen procesos infecciosos que podemos tratar adecuadamente sin incidir en forma negativa sobre el gasto farmacéutico.

■ BIBLIOGRAFÍA

- American Hospital Formulary Service.** Edit. por A.S.H.P, 1999.
- Florez J y otros.** Farmacología Humana. Ed. Masson. 1997.
- Ginsburg CM, McCracken GH et al.** Serum penicillins concentrations after i.m. administration of benzathine penicillin G. in children. *Pediatrics* 1982; 69: 452.
- Goodman and Gilman's.** The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill. 9th Ed. 1996.
- Kaplan EL et al.** Pharmacokinetics of benzathine, penicillin G.: serum levels during the 28 days after intramuscular injection of 1.200.000 units. *J Pediatr* 1989; 115: 146.
- Kucers A y otros.** The use of antibiotics. Ed. Butterworth-Heinemann. 1997.
- Mandell G, Bennett J, Dolin R.** Principles and Practice of Infections Diseases. Ed. Churchill Livingstone. 1995.
- Martindale.** The Extra Pharmacopoeia. 31st Ed.
- Shann F, Linnemann V, Gratten M.** Serum concentrations of penicillin after intramuscular administration of procaine, benzyl and benethamine penicillin in children with pneumonia. *J Pediatr* 1987; 110: 299.
- Sutherland R, Croydon EAP et al.** Flucloxacillin, a new isoxazolyl penicillin, compared with oxacillin, cloxacillin and dicloxacillin. *Brit Med J* 1970; 4: 455.
- Welch H.** Principles and Practice of Antibiotic Therapy. New York: Medical Encyclopedia Inc. 1954.
- Welling PG.** The influence of food on the absorption of antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1982; 9: 7.