

REVISION SOBRE PENICILINAS SEGUNDA PARTE

*Margarita C. de Aguilar**

Resumen:

Se completa la revisión iniciada en el número anterior con relación a las penicilinas. Se describe la reacción de anafilaxia, los usos terapéuticos y las interferencias con pruebas de laboratorio y otras drogas. Se presentan algunas indicaciones en cuanto al tratamiento del choque anafiláctico. (Rev Cost Cienc Méd Dic 1980; 1(2): 167-178).

Anafilaxia: es una reacción general aguda, a menudo de carácter explosivo, que se produce en una persona previamente sensibilizada a un antígeno, en este caso, una penicilina. Cuando se liberan sustancias como la histamina, lo que ocurre en la anafilaxia, además de la vasodilatación escapa plasma de los vasos al tejido, dándole un aumento de volumen edematoso. Si este fenómeno ocurre en glotis, habrá obstrucción de la respiración; a nivel del pulmón habrá edema pulmonar y en el corazón pueden haber trastornos, siendo la fibrilación ventricular una de las causas más frecuentes de muerte. Puede presentarse también angioedema de las vías respiratorias.

Lo más atinado en la anafilaxia es evitar llegar al "shock" profundo. Una vez que éste se presenta, es un proceso irreversible que lleva a la muerte por liberación de lisozimas de las células; es un proceso de destrucción general. La reacción puede comenzar de uno a quince minutos después de la exposición al agente responsable.

El paciente se queja de sensación de malestar y se pone enrojecido, por vasodilatación periférica. Luego hay palpitations, parestesias, prurito, estornudos frecuentes y dificultad respiratoria. Una vez que aparecen los síntomas, el tiempo transcurrido para llegar al "shock" puede ser de uno a dos minutos. En el "shock" hay relajación general, confusión, embotamiento, coma y muerte.

Para evitar la anafilaxia lo más indicado es hacer profilaxia: nunca debe hacerse prueba a un paciente reconocido como alérgico a la penicilina y debe tomarse en cuenta que todo paciente con historia de angioedema, asma o urticaria es un candidato potencial a la anafilaxia si se le vuelve a dar el medicamento.

La anafilaxia puede confundirse con síncope cardíaco o vagal en que hay un cuadro clínico similar pero con palidez y taquicardia.

En el Cuadro 1 se da el esquema de tratamiento para el shock anafiláctico. Las dos primeras medidas son las más urgentes y las otras se aplican de acuerdo a la valoración del paciente.

Se han notado otras reacciones con varias penicilinas, algunas observadas solamente con uno o dos agentes. Algunos ejemplos se dan en el Cuadro 2.

En los pacientes que han dado prueba de Coombs positiva rara vez se ha presentado anemia hemolítica.

La nefritis ocasionada por la meticilina generalmente es de tipo intersticial, a menudo con fiebre, eosinofilia y un sedimento urinario anormal. Rara vez se ha presentado daño glomerular o tubular.

* Regencia farmacéutica, Almacén General, Caja Costarricense de Seguro Social.

La tendencia al sangrado ocurre por disfunción plaquetaria provocada por la penicilina.

Es dudoso que la diarrea, ocasionada por la amoxicilina sea menos frecuente que por la ampicilina.

Las convulsiones reportadas con penicilina G o carbenicilina están asociadas a dosis altas en individuos con daño renal y con frecuencia está asociado algún foco convulsivo subordinado. Las otras reacciones del sistema nervioso central aparentemente se deben a la rápida absorción de la procaína.

Usos terapéuticos

Las penicilinas son drogas de elección para infecciones debidas a los organismos que son alta o moderadamente susceptibles. Se prefieren para la terapia por ántrax, erisipela, salmonelosis, shigelosis, actinomicosis, leptospirosis, sífilis, una forma de borreliosis e infecciones debidas a *Pasteurella multocida*.

A causa del surgimiento del *Haemophylus influenzae* resistente a la ampicilina, es ahora una práctica común administrar cloranfenicol junto con penicilina G, o ampicilina junto con estreptomina o gentamicina. No debe usarse una penicilina sola para enfermedades potencialmente peligrosas debida a bacilos gramnegativos (Enterobacteriaceas), hasta que se haya establecido su susceptibilidad. La bacteremia en el hésped comprometido por *Pseudomonas* sp. puede tratarse mejor con una combinación de carbenicilina y gentamicina, o ticarcilina y tobramicina. Aunque la carbenicilina parece ser una terapia efectiva para infecciones en las cuales está presente el *Bacteroides fragilis* no se han llevado a cabo comparaciones controladas con otros agentes. Se considera la clindamicina como droga de elección para infecciones debidas predominantemente a este organismo, con doranfenicol, metronidazol o carbenicilina como segunda elección.

Permanece sin establecer un método quimioterápico ideal para infecciones mixtas aeróbicas y anaeróbicas en abdomen (por ejemplo peritonitis). En un estudio al azar de pacientes con trauma abdominal penetrante, la frecuencia de las infecciones anaeróbicas (principalmente *Bacteroides fragilis*) fue marcadamente menor con clindamicina y kanamicina. Dosis altas de penicilina G administradas parenteralmente producen niveles séricos suficientes para inhibir el 90 por ciento de las cepas de *Bacteroides fragilis*; en contraste, solamente el 40 por ciento de las cepas son inhibidas por dosis comparables de cefalotina. Así es posible que la penicilina G pruebe ser tan eficaz como la clindamicina cuando se combina con un aminoglicósido. En ausencia de una comparación controlada de estos regímenes con la clindamicina, se tiende a usar clindamicina con gentamicina en el tratamiento de peritonitis e infecciones pélvicas mixtas (excluyendo el gonococo).

Las penicilinas resistentes a la penicilinasas "cubren" infecciones estreptocóccicas o neumocóccicas de ligeras a moderadas así como las debidas a anaeróbicos que no sean *Bacteroides fragilis* (intestinal) o *Clostridia*. En dosis altas también tienen alguna actividad contra *Haemophylus influenzae*, y combinadas con gentamicina, contra enterococos.

Este conocimiento ayuda al médico a evitar agregar una segunda penicilina mientras está pendiente la identificación del organismo. En ciertas raras circunstancias, sin embargo, puede ser deseable agregar otra penicilina, generalmente penicilina G o ampicilina.

Hay poco que escoger entre oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina o flucloxacilina por la vía oral o entre oxacilina, dicloxacilina, nafcilina o meticilina parenteralmente. Estudios comparativos no han demostrado diferencia importante en el efecto terapéutico.

La marcada labilidad ácida de la meticilina podría afectar su estabilidad en muchas soluciones intravenosas; además, este agente parece producir nefritis intersticial más comúnmente que otros. Por estas razones no es muy recomendable el uso de la meticilina.

La ampicilina es especialmente útil, para infecciones debidas a *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*, y puede ser más eficaz que la penicilina G para enfermedades serias debidas a enterococos y *Listeria monocytogenes*. Esta es útil en el tratamiento de infecciones del tracto urinario por *Escherichia coli* no complicada y para las exacerbaciones de bronquitis crónica. Es generalmente efectiva para salmonelosis y shigelosis, sin embargo, no debe usarse para gastroenteritis simple por *Salmonella* sp.

Aunque la amoxicilina produce dos veces la actividad antibacteriana de la ampicilina después de dosis orales equivalentes, la única evidencia de ventaja terapéutica es en la terapia oral de la fiebre tifoidea.

La droga puede ser inferior a la ampicilina para shigelosis y es más cara. Se ha alegado que la amoxicilina produce menos diarrea que la ampicilina, especialmente la suspensión pediátrica, pero los datos controlados no son convincentes.

La carbenicilina y la ticarcilina tienen una actividad singular entre las penicilinas: son eficaces en el tratamiento de infecciones sistémicas debidas a bacilos gramnegativos, excepto *Klebsiella* sp. y *Serratia* sp. La única ventaja aparente de la ticarcilina sobre la carbenicilina radica en su mayor actividad contra *Pseudomonas* sp. *in vitro*. Queda por ver si esto puede trasladarse a una ventaja clínica.

La preparación oral de carbenicilina (indanil carbenicilina) produce niveles séricos de la droga relativamente bajos y es útil principalmente en el tratamiento de infecciones del tracto urinario. Como las infecciones esporádicas del tracto urinario generalmente responden a agentes tradicionales mucho menos caros, y en las infecciones complicadas generalmente se producen recaídas inmediatamente después o durante la terapia con indanil carbenicilina, es limitado el número de casos en los cuales este agente es de valor.

Interferencias de las penicilinas con pruebas de laboratorio

En el Cuadro 5 se muestra una serie de pruebas de laboratorio con las cuales las penicilinas interfieren dando valores falsos positivos o falsos negativos.

Estabilidad

Dado que algunas penicilinas se administran en infusión intravenosa es importante tener presente la estabilidad de determinada penicilina y el pH de las soluciones para uso intravenoso. La meticilina es estable a pH no menor de 4 ni mayor de 9. El pH ideal para conservar la carbenicilina es 6,5 y la penicilina sódica se conserva bien a un pH que oscila entre 4 y 6.

En el Cuadro 6 se da estabilidad, a temperatura ambiente y en refrigeración, de algunas penicilinas una vez reconstituidas. Pueden haber variaciones especificadas por cada fabricante, por lo que los valores dados deben tomarse en términos generales.

Interacciones con otras drogas

En el Cuadro 7 se presentan algunas interacciones de la penicilina con otras drogas. Como comentario al mecanismo de estas interacciones se agrega la siguiente: el ácido aminohipúrico compite por el

mecanismo de excreción de las penicilinas por lo que aumenta su actividad y toxicidad. Se desconoce el mecanismo mediante el cual la penicilina disminuye el efecto de la heparina.

El probenecid aumenta los efectos de los derivados de la penicilina interfiriendo con su excreción tubular y disminuyendo su volumen de distribución.

Se cree que la quimotripsina por la vía oral aumenta la absorción y eleva los niveles sanguíneos de la penicilina pero faltan datos de valor clínico que lo confirmen.

El mecanismo de la interacción con la amisometradina (Rolicton) es una interferencia con el transporte que facilita el paso de esta droga dentro de la célula.

Los antiácidos inhiben la acción de las penicilinas porque aumenta su ionización y en consecuencia disminuyen su absorción.

Se conoce la tendencia de la carbenicilina y de la ticarcilina a producir sangrado por provocar disfunción plaquetaria. Aunque se ha reportado que las penicilinas aumentan la respuesta del tiempo de protombina a los anticoagulantes orales, no se han presentado evidencias bien fundamentadas. Deben guardarse las mismas precauciones que con cualquier droga de efecto desconocido que se quiera agregar a un régimen anticoagulante.

Como las penicilinas por su mecanismo de acción actúan solamente sobre las células en crecimiento, la administración de agentes bacteriostáticos que inhiban el crecimiento de las bacterias en forma conjunta, inhiben el efecto de las penicilinas.

La fenilbutazona y los salicilatos exhiben un mecanismo similar en su interacción con las penicilinas ya que disminuyen la unión de éstas con las proteínas plasmáticas y en consecuencia aumentan los niveles plasmáticos. La sulfametoxipiridazina se comporta en igual forma.

Se recomienda el uso conjunto de la gentamicina y carbenicilina para tratar infecciones por *Pseudomonas sp.* Sin embargo, no se ha establecido en forma definitiva su sinergismo. Estas drogas se inactivan *in vitro* por lo que no deben administrarse mezcladas.

Unidades de penicilina

Una unidad de penicilina es la actividad de 0,6 μg de penicilina G sódica estándar de referencia. A continuación se da la equivalencia en unidades de algunas penicilinas.

| | | |
|--------------------------|------|----------------|
| Penicilina G procaínica | 1 mg | 1.009 unidades |
| Penicilina G benzatínica | 1 mg | 1.211 unidades |
| Penicilina G potásica | 1 mg | 1.595 unidades |
| Penicilina G sódica | 1 mg | 1.695 unidades |
| Penicilina V | 1 mg | 1.695 unidades |

ABSTRACT

With this second article, the bibliographical revision on penicillins is concluded, with commentaries on anaphylaxia, therapeutic use and interference of penicillins with other drugs and laboratory procedures. Some indications on treatment of shock are presented.

CUADRO 1
TRATAMIENTO DEL SHOCK
ANAFILACTICO

1. Epinefrina 0,3 a 0,5 ml de solución al 1:1000 IM en 10 ml de suero fisiológico; repetir a los 5 ó 15 minutos.
 2. Expandir el volumen intravascular con suero fisiológico o dextrán.
 3. Retardar la absorción aplicando un torniquete arriba del sitio de la inyección y 0,2 ml de epinefrina 1:1000 alrededor.
 4. Ventilación: valorar el estado de hipoxia y aplicar según sea necesario intubación endotraqueal, traqueotomía u oxígeno.
 5.
 - a. Si es necesario aminofilina 3 mg/kg IV en 10 minutos.
 - b. 1 mg/kg difenhidramina.
 - c. Isoproterenol 0,2 mg a 1 mg en 300 ml de fluido IV por goteo.
 - d. Bicarbonato de sodio si se necesita resucitación cardiopulmonar.
 6. Presión sanguínea, ECG y si es necesario resucitación cardiopulmonar.
 7. Cuidados de hospitalización:
 - a. Presión venosa central.
 - b. 500 mg de hidrocortisona IV cada seis horas.
 - c. Valorar la necesidad de administrar más solución IV.
 - d. Valorar la necesidad de administrar más epinefrina.
-

CUADRO 2
REACCIONES INDESEABLES DE LAS PENICILINAS

| | |
|---|---|
| Hepatitis | Oxacilina y carbenicilina |
| Nefritis | Meticilina |
| Tendencia al sangrado | Carbenicilina y ticarcilina |
| Diarrea | Ampicilina, indanil carbenicilina en dosis altas y penicilinas resistentes a penicilinasa |
| Convulsiones | Penicilina G y carbenicilina |
| Reacciones del Sistema Nervioso Central | Penicilina G procaínica |
| Dolor e inflamación en el sitio de la inyección | Meticilina, carbenicilina y penicilina G benzatínica inyección |
| Superinfección | 1 por ciento de los pacientes tratados con algún tipo de penicilina |
| Hiperkalemia | Penicilina G potásica |
| Hipernatremia | Carbenicilina sódica, penicilina G sódica y ticarcilina |
| Hipokalemia | Penicilina G sódica, carbenicilina y ticarcilina |
| Depresión médula ósea | Meticilina |
| Leucopenia | Ampicilina |
| Agranulocitos con monocitosis periférica e histiocitosis de médula ósea | Ampicilina |

CUADRO 3
POSOLOGIA

| Penicilina | Dosis usual | Dosis en infecciones graves |
|--------------------------|---------------------------|--|
| Penicilina G benzatínica | 40.000 U/kg | De uso en infecciones de ligeras a moderadas |
| Penicilina G procaínica | 40.000 a 50.000 U/kg/24 h | 100.000 U/kg/24 h |
| Penicilina G sódica | 25.000 a 50.000 U/kg/24 h | 300.000 a 400.000 U/kg/24 h |
| Penicilina V | 25 a 50 mg/kg/24 h | De uso en infecciones de ligeras a moderadas |
| Meticilina | 100 a 300 mg/kg/24 h | 200 a 400 mg/kg/24 h |
| Nafcilina | 100 a 300 mg/kg/24 h | 200 a 400 mg/kg/24 h |
| Oxacilina | 50 a 100 mg/kg/24 h | 200 mg/kg/24 h |
| Dicloxacilina | 25 a 50 mg/kg/24 h | 100 mg/kg/24 h |
| Cloxacilina | 50 a 100 mg/kg/24 h | 200 mg/kg/24 h |
| Ampicilina | 100 a 200 mg/kg/24 h | 400 mg/kg/24 h |
| Amoxicilina | 20 a 40 mg/kg/24 h | 40 a 80 mg/kg/24 h |
| Carbecilina | 200 a 400 mg/kg/24 h | 400 a 500 mg/kg/24 h |
| Ticarcilina | 200 a 300 mg/kg/24 h | 400 mg/kg/24 h |

CUADRO 4
TERAPIA PENICILINICA DE INFECCIONES SELECCIONADAS

| ENFERMEDAD | TERAPIA CON PENICILINA (a) | ALTERNATIVA |
|--|--|---------------------------------|
| Neumonía neumocócica | Penicilina G 2-4 millones IV por día por 5-7 días | Cefalosporina eritromicina |
| Meningitis neumocócica | Penicilina G 2 millones IV c/2 h por 2 semanas | Cloranfenicol eritromicina |
| Faringitis estreptocócica | Penicilina G o V 250 mg V. O. 4 veces al día o penicilina G procaína 600.000 U IM/día por 10 días | Eritromicina clindamicina |
| Endocarditis por <i>Streptococcus viridans</i> | Penicilina G 8-10 millones IV/día/4 semanas (algunos autores recomiendan la adición de estreptomicinas por las dos primeras semanas) | Cefalosporina eritromicina |
| Endocarditis enterocócica | Penicilina G 20-30 millones o ampicilina 12 g IV por día y estreptomycinina (o si no es sinérgica, gentamicina) parental por 4 semanas | |
| Meningitis o bacteremia meningocócica | Penicilina G 2 millones IM cada 2 horas/10-14 días | Cloranfenicol eritromicina |
| Gonorrea genital no complicada (b) | Penicilina G procaína 4,8 millones IM (en 2 sitios) más 1 g de Probenecid oral o ampicilina 3,5 g v o más Probenecid | Tetraciclina (excepto embarazo) |
| Salpingitis aguda y enfermedades inflamatorias pélvicas agudas | Se requieren dosis mayores que para enfermedad genital no complicada | Espectinomina en embarazo |
| Difteria | Terapia definitiva con antitoxinas; penicilina G 2-3 millones IV/día o penicilina G procaína 600.000 U IM/día por 10-14 días para eliminar la posibilidad de portar el organismo | Eritrocimina o cefazolidina |
| Grangrena gaseosa (clostridia) | Penicilina G 20-30 millones IV por día | Eritromicina clindamicina |
| Bacteremia o meningitis por <i>Listeria</i> o ambas | Penicilina G 2 millones IV cada dos h/2 semanas (un amnoglicosido puede ser sinérgico). | Cefalosporina clindamicina |
| Shigellosis | Ampicilina 500 mg v o cada seis horas | |
| Fiebre tifoidea | El cloranfenicol es la droga tradicional de elección. Datos recientes indican que es igualmente efectivo 1 g de amoxicilina cada 6 horas | Depende de sensibilidad |
| Neumonía por aspiración y absceso de pulmón; infección anaerobia orofaríngea | Penicilina G 4-8 millones IV por día por 2 semanas (neumonía) o 6 semanas (absceso del pulmón) | |
| Meningitis por <i>Haemophilus</i> | Ampicilina (400 mg/kg parenteral por día) por 10-14 días. Iniciar con cloranfenicol hasta que se demuestre la susceptibilidad a la ampicilina | Cefalosporina clindamicina |

a. Puede reemplazarse la penicilina G por ampicilina, pero no es confiable hacerlo con otras penicilinas.

b. Algunas cepas altamente resistentes a penicilina parecen ser susceptibles a espectinomina.

CUADRO 5
INTERFERENCIAS DE LAS PENICILINAS CON PRUEBAS DE LABORATORIO

| FALSOS POSITIVOS | FALSOS NEGATIVOS |
|-----------------------------------|---|
| 17. Cetosteroides (en orina) | Fenolsulfonftaleína (en orina) |
| Glucosa (en orina) | Leucocitos (en sangre) |
| Porfirinas (en orina) | Potasio (en sangre) |
| Proteína con albúmina (en orina) | Recuento de eritrocitos y/o hemoglobina (en sangre) |
| Proteína total (en sangre) | Trombocitos (en sangre) |
| Tiempo de protrombina (en sangre) | |

CUADRO 6
ESTABILIDAD DE ALGUNAS PREPARACIONES
CON PENICILINAS

| | Temperatura ambiente | Refrigeración |
|--|----------------------|---------------|
| Penicilina G sódica, procaínica inyectable | 24 horas | 4 días |
| Penicilina V suspensión | 1 semana | 2 semanas |
| Dicloxacilina suspensión | 1 semana | 2 semanas |
| Dicloxacilina inyectable | 2 horas | 24 horas |
| Meticilina inyectable | 24 horas | 4 días |
| Ampicilina suspensión | 1 semana | 2 semanas |
| Ampicilina inyectable | 1 hora | 6 horas |
| Carbencilina inyectable | 24 horas | 72 horas |

CUADRO 7
INTERACCIONES DE LAS PENICILINAS CON OTRAS DROGAS

| | |
|-----------------------------|---|
| Acido aminohipúrico | Aumenta la actividad de la penicilina |
| Amisometradina | Disminuye actividad amisometradina |
| Antiácidos | Disminuye absorción de penicilina |
| Anticoagulantes orales | Aumenta el efecto anticoagulante |
| Bacteriostáticos | Inhiben la penicilina |
| | <ul style="list-style-type: none"> cloranfenicol actinomicina eritromicina estreptomina kanamicina neomicina oleandomicina tetraciclina paromomicina |
| Fenilbutazona y salicilatos | Aumentan la actividad de la penicilina |
| Gentamicina | Sinérgica con carbenicilina |
| Heparina | Disminuye el efecto de la heparina |
| Probenecid | Aumenta el efecto de la penicilina |
| Quimotripsina | Aumenta la actividad de la penicilina |

BIBLIOGRAFIA:

1. Nelson John D, Pocketbook of Pediatric Antimicrobial Therapy, Hill Printing and Stationery Co, 3th Ed, 1979, pág 10—16.
2. Goodman y Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan Publishing Co, 5th Ed, 1970, pág 1130—1158.
3. American Hospital Formulary Service, American Society of Hospital Pharmacists, 1974, pág 8, 12, 16.
4. Barza Michael, Antimicrobial Spectrum, Pharmacology and Therapeutic use of Antibiotics. Part 2: Penicillins, American Journal of Hospital Pharmacy 1977; 34(1):57—67.
5. Jackson and Mc Leod, Pharmacokinetics and dosing of antimicrobial agents to renal impairment. Part 1, American Journal of Hospital Pharmacy 1974; 31(1):36—52.
6. Hussar Daniel A, Tabular Compilation of Drug Interactions, Am J. Pharm 1969; 141(4):125,127.
7. Reece y Chamberlain, Manual of Emergency Pediatrics W. B. Saunders Co, 9th Ed, 1974, pág 305-306.
8. Boedeker y Dauber, Manual of Medical Therapeutics, Boedeker y Dauber Editors, 21th Ed, 1974, pág 409—417.
9. Ticarcillin, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 1977; 19(4):17—20.
10. Dinel B. A. *et al.*, Stability of Antibiotics Admixtures frozen in minibags, Drug Intelligence and Clinical Pharmacy. 1977; 2(9):542--548.
11. Peterson Charles O. *et al.*, Ticarcillin and Carbencillin, Drug Intelligence and Clinical Pharmacy. 1977; 2(8):482—486.
12. Penicillin Y Potassium, Journal of American Pharmaceutical Association NS17. 1977; (4):243— 246.
13. Le Frock Jack L. *et al.*, Treatment of Anaerobic Infections, Journal of the American Pharmaceutical Association, NS16. 1976; (5):250—253.
14. Trissel Lawrence A., Handbook of injectable Drugs, The American Society of Hospital Pharmacists, 1977, pág 29—38.
15. The U.S. Pharmacopeial Convention, The United States Pharmacopea, Mac Printing Company, 19th rev, 1974, pág 362—368.
16. Osol y Pratt, The United States Dispensatory, J. B. Lippincott Company, 27th Ed, 1973, pág 847--880.
17. American Pharmaceutical Association, The National Formulary, Marck Printing Company, 14th Ed, 1974, pág 535—537.