

Reseñas

LA UTILIZACION DE LOS ANTIBIOTICOS: LAS PENICILINAS¹

Las penicilinas se cuentan entre los medicamentos recetados con más frecuencia; los 15 componentes distintos de este grupo se comercializan en muchas formas y combinaciones. Seguidamente me referiré a la utilización de los más antiguos y, también a los más recientes.

Tanto en la utilización clínica como en la actividad antibacteriana se observan cuatro grandes divisiones de la familia de las penicilinas: la bencilpenicilina (y otros antibióticos semejantes), las penicilinas resistentes a la penicilinasasa, las penicilinas de amplio espectro y las penicilinas pseudomonocidas. Todas ellas son agentes bactericidas cuya acción consiste en interferir las etapas finales de la síntesis de los polisacáridos péptidos, la sustancia que se encuentra en la pared celular bacteriana y que mantiene su configuración.

La bencilpenicilina

La bencilpenicilina es sumamente activa contra ciertas bacterias patógenas, es rara o hasta desconocida. Este medicamento se debe considerar como el tratamiento óptimo de las infecciones causadas por los estreptococos β -hemolíticos; *Streptococcus vi-*

ridans; neumococos (excepto unas cepas sudafricanas penicilinorresistentes (1); meningococos; *Treponema pallidum*, y *Clostridia* spp. Las cepas de *Neisseria gonorrhoea* que muestran altos niveles de resistencia a la bencilpenicilina son todavía raras en el Reino Unido. Originalmente la mayor parte de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran sensibles pero ahora del 60 al 90% de las muestras de hospitales y en general de la consulta son resistentes, ya que estas bacterias producen una enzima que destruye el antibiótico: una penicilinasasa (el término β -lactamasa se usa más generalmente para describir la enzima que destruye uno o varios medicamentos β -lactama, las penicilinas o las cefalosporinas).

La bencilpenicilina es de absorción insuficiente, pues la acción del ácido gástrico la disgrega y se debe inyectar. La dosis debe adecuarse a la enfermedad tratada, si bien, como el medicamento es seguro, es justo decir que las dosis habituales utilizadas por los médicos son muy superiores a las necesarias. Por cuanto la bencilpenicilina se excreta rápidamente, se puede prolongar su acción mediante el uso concomitante de probenecida (1-2 g por día). También se puede utilizar una penicilina de solubilidad más baja, y una sola dosis de penicilina procaínica (2-4 ó 4-8 megaunidades) sigue siendo el tratamiento óptimo de la gonorrea.

La penicilina V (penicilina fenoximetil) es más estable al ácido gástrico y se puede administrar por vía oral. Su absorción, a lo

¹ Tomado de: Use of antibiotics: Penicillins. *Br Med J* Vol. 1, 1978. Págs. 1679-1681. Por Richard Wise. Consultor, Departamento de Microbiología Médica, Hospital Dudley Road, Birmingham, Reino Unido.

sumo, es variable y solo debería recurrirse a la penicilina V en las más leves de las infecciones debidas a organismos patógenos sensibles a la penicilina. Por ejemplo, al niño moderada o gravemente enfermo de faringitis, cuando se advierte la presencia de un estreptococo β -hemolítico, se le deben aplicar como mínimo de una a dos dosis de una penicilina de acción prolongada, como la penicilina procaínica, antes de pasar a la penicilina V. En esos casos se deben evitar las penicilinas de amplio espectro, como la ampicilina, por cuanto estos antibióticos son: a) menos activos y b) más propensos a producir erupciones cutáneas, particularmente cuando, en lugar del estreptococo β -hemolítico, la causa de la enfermedad es un virus. Otro régimen terapéutico es la inyección de una única dosis de una penicilina triple: una mezcla de bencilpenicilina, penicilina procaínica y penicilina bencetamina de acción ultraprolongada.

Las penicilinas resistentes a la penicilinasasa

Como se dijo anteriormente, la mayor parte de las cepas de *Staphylococcus aureus* son resistentes en la actualidad a la bencilpenicilina, debido a la producción de penicilinasasa. En el Reino Unido se utilizan tres penicilinas resistentes a esta enzima bacteriana, a saber: la meticilina, la cloxacilina y la flucloxacilina.

Estos medicamentos tienen distinta estabilidad frente a la penicilinasasa, pero es difícil evaluar la importancia clínica de esas diferencias. De las tres, la más estable, aunque menos activa, es la meticilina.

Debe recordarse que estos antibióticos, si bien son activos contra las bacterias sensibles a la bencilpenicilina, son mucho menos potentes (por ejemplo, un gonococo puede ser inhibido por 0.01 mg l de bencilpenicilina, pero para lograr el mismo efecto se necesita 0.5 mg l de cloxacilina), por lo que se deben reservar para el trata-

miento de infecciones estafilocócicas.

La meticilina, que solo se puede administrar por inyección, rara vez se usa en nuestros días. Las actividades antibacterianas de la cloxacilina y la flucloxacilina son casi idénticas; difieren en su absorción posterior a su administración oral. La flucloxacilina se absorbe dos veces mejor que la cloxacilina, razón por la cual solo se necesita la mitad de la dosis de flucloxacilina (por lo común, 250 mg cada 6 horas) para alcanzar el mismo efecto de la cloxacilina (500 mg cada 6 horas); si se usa de este modo, la primera de estas penicilinas resulta más económica.

La aglutinación proteínica de ambas drogas es sumamente elevada, pues solo se observa un 5% desaglutinado en suero. A pesar de ello, estos agentes producen buenos resultados clínicos. En la sepsis estafilocócica grave debería obrarse con precaución en el uso exclusivo de estos medicamentos, considerándose la conveniencia de utilizar también un agente como el ácido fusídico o la clindamicina.

Los estafilococos resistentes a estas penicilinas (las llamadas cepas meticilinoresistentes) son bastante raros, pues solamente se observan en un 2% o menos de los aislados (con grandes variaciones geográficas). Por lo común, estos organismos son también resistentes a otros antibióticos, y los pacientes infectados con estas cepas se deben tener apartados de los demás pacientes en los hospitales.

Las penicilinas de amplio espectro

Las penicilinas examinadas hasta ahora muestran escasa actividad contra la mayor parte de las bacterias gramnegativas distintas de *Neisseria* spp. La ampicilina, como los demás miembros de este grupo, es activa contra muchas cepas de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* y *Shigella* spp. y *Haemophilus influenzae*. Asimismo es activa contra las bac-

terias susceptibles a la bencilpenicilina, pero en menor grado. La ampicilina también es destruida por las β -lactamasas producidas por muchas bacterias; por lo tanto, los estafilococos productores de penicilinas no son susceptibles. Cerca de un tercio de todas las *E. coli* producen también una β -lactamasa que inactivará este antibiótico, y lo mismo ocurre con una de cada ocho cepas de *P. mirabilis*.

Otros organismos gramnegativos, como *K. aerogenes*, *Enterobacter* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*, no son sensibles a este antibiótico. La ampicilina además, es uno de los antibióticos más eficaces contra *H. influenzae*. Hasta el 4% de las cepas de este organismo produce una β -lactamasa (2), circunstancia que tiene considerable interés por cuanto implica que no se puede depender de la ampicilina por sí sola en el tratamiento de la meningitis piógena antes de conocer el agente etiológico.

La ampicilina solo se absorbe en grado moderadamente satisfactorio cuando se administra por vía oral; en cambio, la amoxicilina, con la cual está estrechamente vinculada, se absorbe con más eficiencia. Los alimentos interfieren menos en la absorción de la amoxicilina que de la ampicilina. En la actividad antibacteriana se observa escasa diferencia entre estos dos antibióticos. Si bien se cuenta con un mayor volumen de trabajos *in vitro* y en animales para demostrar que la amoxicilina tiene una acción bactericida más rápida, no se tiene evidencia confirmatoria de este hecho en el hombre. Ya que la amoxicilina se absorbe dos veces mejor, la dosis debería ser la mitad de la ampicilina, cuya dosis habitual es de 250 mg. Actualmente se comercializa una preparación parenteral de amoxicilina.

La telampicilina, que carece de actividad microbiológica, es el éster flalidílico de la ampicilina. Las ubicuas esterases de la mucosa gastrointestinal y el sistema portal hidrolizan el compuesto, liberando la ampicilina y la mitad estérica (que se metaboliza y

excreta). En otras partes del mundo se utilizan otros ésteres, como la pivampicilina y la bacampicilina. La única ventaja de estos compuestos en relación con la ampicilina es su mejor absorción. La telampicilina se absorbe dos veces mejor que el compuesto madre y por lo tanto, como la amoxicilina, se puede utilizar a la mitad de la dosis de la ampicilina. Son pocas las razones que aconsejan elegir entre estos tres compuestos que, cuando se utilizan en las dosis sugeridas, tienen escasa diferencia de costos. El médico debería utilizar el compuesto con el que esté más familiarizado.

La ampicilina y los antibióticos conexos se usan mucho en los hospitales y la práctica general. Se advierte una tendencia a elegir estos medicamentos como panacea de todas las enfermedades infecciosas. Por lo que ya se ha dicho, se observan muchas lagunas en el espectro antibacteriano, y estos antibióticos no se deberían utilizar para tratar a pacientes gravemente enfermos, salvo cuando se sabe que el organismo infeccioso es sensible. Se puede todavía utilizar en el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis crónica y las infecciones del sistema urinario inferior (cuando otros antibióticos pueden ser igualmente eficaces) y en la otitis media en los niños. Como estos medicamentos se excretan bastante bien en la bilis, se los ha utilizado para tratar infecciones del árbol biliar.

La mezlocilina es una nueva penicilina de amplio espectro (3), actualmente bajo ensayo, que probablemente se pondrá a la venta en breve. Su espectro es básicamente similar al de la ampicilina, pero es particularmente activa contra *H. influenzae*, gonococos y muchas cepas de *Proteus* spp, además de presentar un grado útil de actividad contra *P. aeruginosa*, siendo con todo inestable frente a las β -lactamasas.

Las penicilinas pseudomonicidas

Aunque las penicilinas pseudomonicidas comparten muchas de las propiedades del

grupo de la ampicilina, es más conveniente considerarlas por separado, pues se observan bastantes diferencias en sus modalidades de utilización y en las condiciones clínicas a las que deberían estar reservadas.

La carbenicilina fue la primera penicilina conocida con actividad útil contra *P. aeruginosa*. Este medicamento es activo contra las bacterias sensibles a la ampicilina y las cepas menos comunes de *Proteus* como *P. morganii*, *vulgaris* y *P. rettgeri*, que son resistentes a la ampicilina. La carbenicilina es inactivada por muchas β -lactamasas, razón por la cual, por ejemplo, la especie *E. coli* ampicilinorresistente puede ser también resistente a la carbenicilina. Como puede observarse en la figura 1, la cantidad de carbenicilina necesaria para inhibir *P. aeruginosa* es considerablemente mayor, por ejemplo, que la cantidad de ampicilina necesaria para inhibir *E. coli*. Esto significa que la dosis debe aumentarse.

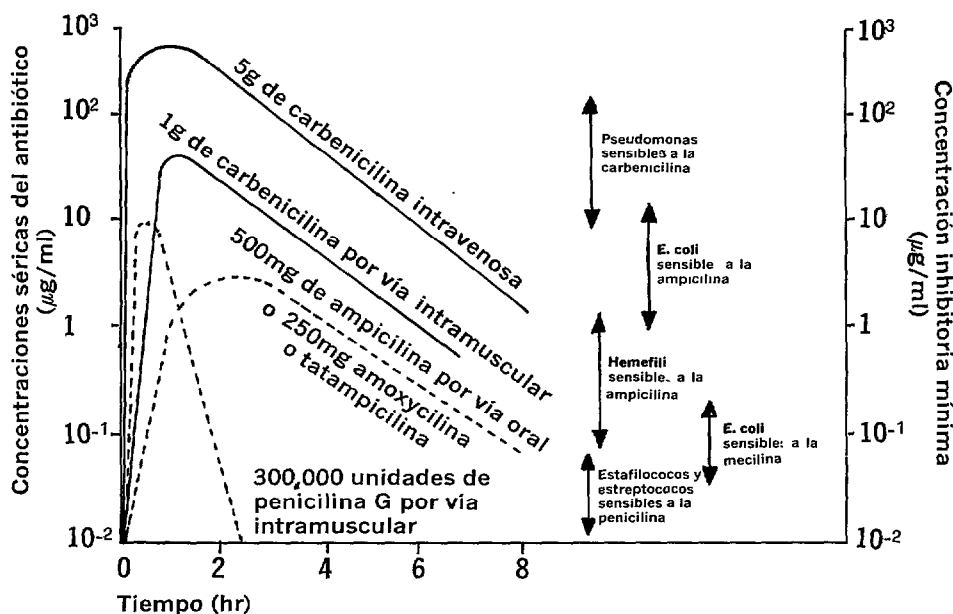
Salvo en el tratamiento de infecciones del sistema urinario (pues el antibiótico se

concentra en la orina), para las que se puede utilizar 1 g por vía intramuscular, la carbenicilina se debe administrar en altas dosis; por lo común se utiliza una dosis de 5 g cada 6 horas por vía intravenosa. Esta dosis elevada plantea algunos problemas.

El uso intensivo de la carbenicilina, por ejemplo, en un servicio de quemados, se ha asociado con la aparición de cepas carbenicilinorresistentes de *P. aeruginosa* debido a la adquisición del factor de resistencia (R) por estas bacterias.

Ya que existen otros antibióticos para tratar las infecciones por pseudomonas (los aminoglucósidos, la gentamicina y la tobramicina), cabe preguntarse cuándo debe utilizarse la carbenicilina. He observado que raramente es necesario utilizarla. Las infecciones causadas por una cepa comprobadamente sensible de *P. aeruginosa* o la más resistente *Proteus* spp, se pueden tratar con este agente. Solo un número relativamente reducido de pacientes de los cuales se han aislado pseudomonas,

FIGURA 1—Comparación de las actividades y concentraciones séricas de penicilinas de uso corriente.



necesitan antibióticos, pues este organismo con frecuencia es únicamente un contaminante superficial de úlceras, incisiones de traqueotomía, etc. La carbenicilina se puede usar en los tratamientos prolongados o recurrentes cuando no es aconsejable utilizar un aminoglucósido, como por ejemplo, en el tratamiento de osteomielitis pseudomónica o infecciones pseudomónicas de fibrosis cística. Por otra parte, en un paciente gravemente enfermo (posiblemente con neutropenia), sería conveniente utilizar una combinación de aminoglucósido con carbenicilina para obtener una sinergia antibacteriana.

La ticarcilina no se puede obtener en el Reino Unido, pero sí en otras partes del mundo. Es similar a la carbenicilina, aunque casi dos veces más activa. Otro compuesto que se está ensayando es la azlocilina, una potente penicilina pseudomonocida ocho veces más activa que la carbenicilina.

La carfecilina (uticilina) es el éster fenólico de la carbenicilina y a diferencia de esta se puede tragar. Las esterases liberan la carbenicilina en la sangre, que luego se excreta en la orina. Las concentraciones sanguíneas de carbenicilina son demasiado bajas para tratar una infección sistémica; sin embargo, las concentraciones en la orina deberían ser suficientes para tratar una infección pseudomónica de la vejiga. Ya que la carbenicilina tiene un amplio espectro de actividad antibacteriana, incluyendo las pseudomonas, este compuesto se recomienda para tratar todas las infecciones del sistema urinario. Muchos consideran que la carfecilina debería reservarse para las raras (menos del 1% en la práctica general) infecciones del tracto urinario causadas por *P. aeruginosa*. Este antibiótico tiene un precio elevado.

Las amidinopenicilinas: el mecilinamo

A diferencia de otras penicilinas, que son derivados del ácido aminopenicilánico,

el mecilinamo es un compuesto del ácido amidinopenicilánico. Esta modificación relativamente pequeña va acompañada de varias características novedosas. Aunque carece de actividad contra los organismos grampositivos, es sumamente activo contra una amplia gama de organismos gramnegativos comunes (4). Muchas cepas de *E. coli* y *Klebsiellas* resistentes a la ampicilina son sensibles a este antibiótico. Las salmonelas, incluyendo *S. typhi*, son también altamente susceptibles. El modo de acción es además distinto, pues este compuesto es activo solo contra una de las proteínas de la pared celular de la penicilina, razón por la cual las células bacterianas se aglutinan, en lugar de sufrir una lisis.

En breve se dispondrá de una preparación parenteral de mecilinamo; ya se vende la preparación oral, que es el éster pivaloilo (Selexid). El mecilinamo es útil también contra las infecciones del tracto urinario, especialmente contra los organismos patógenos resistentes a otros agentes, pero es relativamente caro. Si bien se tiene alguna información que indica su eficacia contra la fiebre tifoidea (5), todavía no se ha evaluado integralmente su valor en el tratamiento de esta enfermedad.

Combinaciones de penicilinas

Se cuenta con algunas preparaciones que contienen cantidades fijas de distintas penicilinas, como la cloxacilina o flucloxacilina más ampicilina (Ampiclox y Magnapen). Estas preparaciones tienen por objeto proporcionar un amplio espectro antibacteriano. En general, esto da lugar a cierto descuido en la prescripción y puede producir un falso sentido de seguridad, pues la cantidad del antibiótico necesario puede ser demasiado baja.

Por otra parte, la utilización de dos antibióticos cuando solo se necesita uno puede aumentar el riesgo de toxicidad. Se puede usar combinaciones de penicilinas si se está

tratando una infección causada por más de un agente patógeno o cuando se quiere obtener un efecto sinérgico antibacteriano específico. La publicidad comercial de las combinaciones fijas suele ser exagerada, y conviene evitar estos compuestos.

Problemas relacionados con el uso de la penicilina

Las penicilinas se cuentan entre los antibióticos más seguros que recetan los médicos. Prueba de esto son su elevado nivel de utilización y la poca frecuencia de toxicidad grave.

Los efectos secundarios habituales son los relacionados con la inmunidad, siendo el más común la erupción cutánea leve. La ampicilina es la penicilina con más elevada incidencia de erupción cutánea leve (8% de los tratamientos), en comparación con 2 a 3% de otras penicilinas. La mayor parte de las erupciones causadas por la ampicilina son maculares y no urticariales, y son sumamente comunes cuando el medicamento se administra en virosis, específicamente en la fiebre glandular en la que la incidencia puede llegar a 100%. La erupción ampílicínica común es, por lo tanto, algo distinta de las demás erupciones penicilínicas y no necesariamente significa que todas las penicilinas estén contraindicadas en ese paciente. Después de la administración de cualquier penicilina se puede observar una urticaria generalizada, situación que se debe considerar más grave. A un paciente diagnosticado como alérgico a la penicilina por la aparición de una simple erupción asociada con este medicamento, no debería privársele de una penicilina cuando esta constituya el tratamiento óptimo para una enfermedad grave, como la endocarditis; en otro caso debería elegirse otro medicamento. En esos casos la penicilina se debe administrar con precaución, sometiendo al paciente a una pequeña dosis de prueba y teniendo a la mano una

dosis de adrenalina. La anafilaxia es rara y constituye una emergencia médica. Se observa alergenidad cruzada entre las penicilinas, y aproximadamente uno de ocho pacientes alérgicos a estos medicamentos es también alérgico a las cefalosporinas.

En la insuficiencia renal se debe recordar que, cuando se administran altas dosis de bencilpenicilina o carbenicilina, el paciente está también recibiendo cantidades considerables de potasio, o, más habitualmente, sodio (cerca de 4.7 m Eq sodio g carbenicilina), circunstancia que podría tener importancia. Asimismo, los pacientes con insuficiencia renal grave corren el riesgo de neurotoxicidad (manifestada habitualmente por convulsiones) cuando se utilizan grandes dosis de cualquiera de estos dos medicamentos.

Entre los efectos secundarios hematológicos se encuentran la anemia hemolítica de origen inmunológico asociados con el tratamiento masivo de penicilina. La carbenicilina en altas dosis se ha asociado con una coagulopatía, pues la agregación de plaquetas se ve afectada al inhibirse la liberación de difosfato de adenosina de la plaqueta. Al parecer, la condición depende de la dosis y, por lo tanto, puede ocurrir con la acumulación del medicamento en la insuficiencia renal.

Los efectos secundarios gastrointestinales no son infrecuentes. Debido a que alteran la flora normal, cualquiera de los agentes de amplio espectro puede causar un crecimiento excesivo de organismos resistentes. La candidiasis bucal (muguet) es común. Se observa diarrea con cualquier agente, especialmente con los compuestos orales. La talampicilina, aunque posiblemente causa menos diarrea, está asociada más con la náusea y la indigestión y tiene un sabor desagradable. Se ha descrito una nefropatía causada por el tratamiento con penicilina o meticilina; al parecer, se trata de una nefritis intersticial reversible cuando se interrumpe la administración del antibiótico.

Conclusiones

Las penicilinas se cuentan entre los medicamentos más seguros y más recetados. No es difícil elegir cuál se debe usar en una

determinada enfermedad. Todas las penicilinas, incluida la bencilpenicilina, son agentes sumamente valiosos. Para conservar su utilidad se debe obrar con prudencia en la prescripción.

REFERENCIAS

- (1) Applebaum, P.C. *et al. Lancet* 2:995, 1977.
- (2) Howard, A.J. *J Antimicrob Chemother* 3:535, 1977.
- (3) Bodey, G.P. y T. Pan. *Antimicrob Agents and Chemother* 11:74, 1977.
- (4) Reeves, D.S. *J Antimicrob Chemother* 3:(Supl. B)5, 1977.
- (5) Clarke, P.D. *et al. Br Med J* 2:14, 1976.

MANEJO PRENATAL DEL PARTO PREMATURO¹

Se exponen los resultados obtenidos en un proyecto que se llevó a cabo en Paysandú, Uruguay, de tratamiento prenatal para detener el parto prematuro e inducir la madurez pulmonar fetal. Este proyecto forma parte de un programa integral que uniforma el manejo perinatal de la prematuridad en hospitales de maternidad de América Latina.

Se siguió un criterio uniforme para diagnosticar la amenaza de parto prematuro en sus etapas iniciales, así como para contraindicar el intento de prolongar una gestación amenazada por un parto prematuro.

En forma prospectiva se obtuvo información perinatal precifrada de todas las amenazas de parto prematuro, independientemente de su resultado. De igual manera, se registraron los índices de mortalidad pe-

rinatal, así como la incidencia y la mortalidad específica del grupo con bajo peso al nacer (<2,500 g). Durante el primer año (1977) (etapa de diagnóstico) se siguió el criterio terapéutico existente, sin modificarlo. Durante el segundo año del estudio (1978) (etapa de intervención) se inició un nuevo procedimiento uniforme, según el esquema prenatal que se indica a continuación:

Terapéutica de ataque. Se instiló por vía intravenosa fenoterol (Partusisten[®]) a razón de 1-4 $\mu\text{g}/\text{min}$ hasta un máximo de ocho horas. En algunos casos, el tratamiento de ataque se inició directamente por vía oral (5 mg cada 30 minutos, de acuerdo con la tolerancia indicada por la frecuencia cardíaca materna, hasta un total de 15 mg). Se administró diariamente indometacina en supositorios de 100 mg, únicamente durante tres días (dosis total, 300 mg). Cuando la gestación estaba entre la 26a. y la 34a. semanas, se administraron 12 mg diarios de betametasona durante dos días consecutivos.

¹ Actas del seminario "Manejo del Parto Prematuro", IX Congreso Mundial de Ginecología y Obstetricia, 25 a 31 de octubre de 1979, Tokio, Japón. R. Schwarcz, A. G. Díaz, R. Fescina, R. Belitzky, L. F. Burjel, H. Capurro, J. L. Díaz Rossello, M. Martell, F. Nieto y S. M. Tenzer, Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP), OPS/OMS, Casilla de Correo 627, Montevideo, Uruguay.