

Penicilinas

A. C. Gómez García, C. Pérez Giraldo, M. T. Blanco Roca, F. J. Morán Domínguez y C. Hurtado Manzano

Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Badajoz.

Introducción

Las penicilinas son un grupo de antibióticos betalactámicos ampliamente utilizados en terapéutica antiinfecciosa. Algunos de ellos, principalmente las penicilinas de espectro medio, tienen una excelente aceptación por parte del médico, fundamentalmente en medicina extrahospitalaria. Los dos aspectos principales que caracterizan a las penicilinas son: el tener acción bactericida y producir pocos efectos secundarios.

La historia de la penicilina está bien recogida en numerosos tratados^{1,2}. En cierto modo comienza a finales del siglo pasado, pues fue cuando se utilizó por primera vez el hongo *Penicillium* con el fin de obtener alguna sustancia con propiedades antibacterianas.

En 1928, aunque lo dió a conocer en 1929, Alexander Fleming observó, de forma casual, que algunas colonias de estafilococos se lisaban cuando el medio de cultivo se contaminaba en su laboratorio por el hongo *Penicillium notatum*. A esta sustancia, que llamó penicilina, no se le concedió inicialmente importancia terapéutica.

Sin embargo, hasta 1940 no se consiguió extraer la penicilina a partir del citado hongo, así como purificarla. Fueron Florey, Chain y Heatley, continuadores de los trabajos de Fleming, quienes lo realizaron en Oxford por primera vez después de múltiples intentos. Además, estos investigadores comprobaron que dicha sustancia protegía experimentalmente frente a estreptococos. En 1941 la emplearon con eficacia para tratar una infección por estafilococos y estreptococos de un policía. Ese mismo año comenzó la producción de penicilina a escala industrial, fundamentalmente en EE.UU..

Las diferentes penicilinas que primero se obtuvieron industrialmente fueron identificándose por letras: F o pentenilpenicili-

na, G o benzilpenicilina, K o heptenilpenicilina y X o hidroxibencilpenicilina. De todas ellas, la que mostró mejores propiedades antibacterianas fue la penicilina G. Pronto se comprobó que esta clase de penicilina podía obtenerse de forma exclusiva añadiendo ácido fenilacético al caldo de fermentación del hongo; este ácido lo utilizaba el hongo como fuente de su cadena lateral. Inicialmente, la penicilina G se obtuvo industrialmente a partir de *P. notatum*, y posteriormente de *Penicillium chrysogenum*. En 1943 se empleó con éxito en la Clínica Mayo, y a finales de esa década se comercializó para utilización clínica en EE.UU.

No obstante, hasta el año 1959 no se consiguió aislar el núcleo químico fundamental de la penicilina G y esto lo consiguieron Batchelor y sus colaboradores. Dicho núcleo resultó ser el ácido 6-amino-penicilánico (6-APA), que es la condensación de alanina y beta-metilcisteína, y cuya fórmula química se recoge en la figura 1A. El aislamiento de este ácido fue muy importante, pues de esta forma pudieron prepararse otras penicilinas añadiendo al grupo NH₂ del ácido 6-APA diferentes cadenas laterales estructuradas por síntesis química, con los siguientes objetivos principales:

1. Obtener compuestos resistentes a la betalactamasa estafilocócica.
2. Conseguir formulaciones de mayor espectro y actividad que la penicilina G.
3. Desarrollar penicilinas de utilización oral.

Estructura química y clasificación

Estructuralmente todas las penicilinas constan de tres partes claramente diferenciadas que tienen propiedades y funciones diferentes¹⁻³: cabeza, que es un anillo de tiazolina; cuerpo, que es el anillo betalactámico; y cola, que es la cadena lateral (fig. 1B).

Cabeza

Es un anillo de tiazolina. Este anillo tiene un grupo carboxilo libre en posición 5 que es capaz de unirse a una enzima específica en el momento de su actuación. El anillo de tiazolina sirve de protección al anillo betalactámico, evitando su destrucción.

Las modificaciones en el anillo de tiazolina pueden dar lugar a nuevas propiedades farmacocinéticas y antibacterianas del antibiótico. Así, cuando se sustituye el átomo de azufre que existe en posición 4, y también cuando se sustituyen o eliminan los grupos metilo de la posición 3, se obtienen inhibidores de las betalactamasas. Por último, especial importancia farmacocinética tiene el grupo carboxilo de la posición 2, ya que su esterificación proporciona una mejor absorción oral del fármaco.

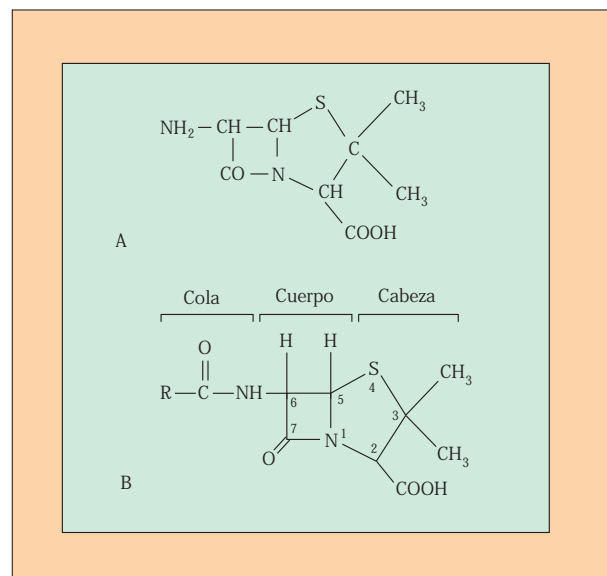


Fig. 1. A. Ácido 6-amino-penicilánico. B. Estructura química de las penicilinas.

Cuerpo

Está constituido por el anillo betalactámico, que es el principal responsable de la acción antibacteriana. Los átomos de hidrógeno de este anillo están en posición "cis", lo que es imprescindible para su acción. Este anillo es altamente lábil, reaccionando fácilmente con las betalactamasas bacterianas.

Cuando se produce la ruptura del anillo betalactámico, el antibiótico pierde su efecto antibacteriano. Además, al romperse se forman haptenos capaces de unirse a restos amidados libres. Los antígenos así formados pueden dar lugar a reacciones de hipersensibilidad.

Cola

Es una cadena lateral que parte del grupo amino de la posición 6. Es variable, y sus modificaciones conllevan aspectos concretos. Esta cadena es, por tanto, la responsable de muchas de las propiedades farmacocinéticas, de espectro y de potencia antibacteriana que caracterizan a cada una de las penicilinas.

Existen varias penicilinas, que tienen estructura, propiedades e indicaciones diferentes. Se dividen en grupos o clases ³⁻⁵ en función de su espectro y acción antibacteriana. En la [tabla 1](#) se recoge su clasificación.

Mecanismo de acción

Para describir el mecanismo de acción de las penicilinas es obligado hacer referencia previa a la composición de la pared bacteriana. La pared bacteriana es una estructura situada por fuera de la membra-

na citoplasmática. Tiene aspecto laminar, es rígida y muy resistente; protege a la bacteria y evita la ruptura osmótica. El componente básico de la pared es el peptidoglicano, que es un polímero formado por cadenas lineales de N-acetil-D-glucosamina (NAG) y de ácido N-acetil-murámico (NAM).

En las bacterias grampositivas, las cadenas citadas anteriormente están unidas por tetrapéptidos de L-alanina, ácido D-glutámico, L-lisina y D-alanina. En las bacterias gramnegativas, la L-lisina está sustituida por ácido L-diaminopimélico. En las bacterias grampositivas los tetrapéptidos están conectados mediante puentes interpeptídicos de pentaglicina, mientras que en las gramnegativas la unión se realiza directamente entre el carbono terminal de la D-alanina de una cadena y el grupo amino del ácido L-diaminopimélico de otra. La síntesis del peptidoglicano parietal es un proceso complejo en el que intervienen varias enzimas. De forma general, puede esquematizarse en tres fases bien diferenciadas³⁻⁶:

1.ª Síntesis intracitoplasmática del UDP-NAM-pentapéptido y UDP-NAG, que son precursores de NAM y NAG, respectivamente.

2.ª Transporte de dichos precursores por un lípido transportador al exterior de la membrana citoplasmática, y transglucosilación al polímero de peptidoglicano.

3.ª Transpeptidación, en la que el peptidoglicano recién formado se une al ya existente por intervención de las transpeptidasas.

Desde hace mucho tiempo se sabe que las penicilinas, de la misma forma que otros antibióticos betalactámicos, impiden la formación de la pared bacteriana. Su acción consiste en bloquear el último paso de la síntesis de la pared³⁻⁶. Sin embargo, aún existen aspectos por aclarar, y probablemente el mecanismo sea más complejo, especialmente teniendo en cuenta que en el proceso de síntesis de la pared intervienen más de 30 enzimas.

Los antibióticos betalactámicos se unen a las proteínas fijadoras de las penicilinas (*Penicillin-Binding-Proteins* o PBP) que están situadas en la cara externa de la membrana citoplasmática, y bloquean su acción. Cada especie bacteriana tiene diferente número de PBP, y cada una de dichas proteínas tiene una función distinta. Estas proteínas son enzimas; pero no son sólo transpeptidasas, sino también carbo-

xipeptidasas y endopeptidasas. Por tanto, el efecto final no es sólo consecuencia de la inhibición de las transpeptidasas. La inhibición de estas PBP conlleva también en algunas bacterias la producción de autolisinas que contribuyen al efecto antibacteriano (lisis bacteriana). Las bacterias que no tienen autolisinas se transformarían en formas alargadas.

Las penicilinas son el prototipo de antimicrobianos bactericidas. Son fármacos que destruyen las bacterias que se encuentran en fase de crecimiento activo, y no tienen acción sobre bacterias de reposo.

Resistencia bacteriana

Las bacterias pueden ser resistentes a los antimicrobianos de forma natural o adquirida. La resistencia adquirida a penicilina, y a otros betalactámicos, puede producirse por tres mecanismos^{4,5,7}:

1. Destrucción del antibiótico por betalactamasas bacterianas.
2. Impermeabilidad al antibiótico.
3. Baja afinidad de las penicilinas por las PBP (PBP alteradas).

La resistencia puede surgir por uno solo o simultáneamente por más de uno de estos mecanismos, siendo el principal la producción de betalactamasas por parte de las bacterias. En cocos grampositivos también es importante el fenómeno de tolerancia bacteriana.

Betalactamasas

La producción de betalactamasas es el mecanismo más importante de resistencia bacteriana a las penicilinas. Estas enzimas rompen el anillo betalactámico, lo que origina la inactivación del antibiótico.

Las betalactamasas son un tipo de PBP con actividad enzimática producidas por muchas bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas; micobacterias y nocardias también las producen.

En las bacterias grampositivas, la producción de betalactamasas en unos casos está codificada por plásmidos y en otros es de origen cromosómico; la de estafilococos es plasmídica e inducible y difunde fuera de la bacteria, destruyendo el antibiótico antes de su penetración. Algunas cepas de *Enterococcus faecalis* también producen betalactamasa.

En las bacterias gramnegativas, las betalactamasas son de origen cromosómico o

TABLA 1
Clasificación de las penicilinas

Espectro reducido
De administración parenteral
Penicilina G
De administración oral
Fenoxipenicilinas
Azidocilina
Estables a la betalactamasa estafilocócica
Meticilina
Nafcilina
Isoxazolilpenicilinas
Espectro medio
Aminopenicilinas
Amplio espectro
Amidinopenicilinas
Carboxipenicilinas
Acilureidopenicilinas
Acilaminopenicilinas

plasmídico, inducibles o constitutivas y se localizan en el espacio periplásmico. Son importantes en enterobacterias, *Haemophilus*, *Neisseria* y *Moraxella*.

Impermeabilidad

La membrana externa de las bacterias gramnegativas es siempre una barrera, más o menos importante, para la penetración de antibióticos. En consecuencia puede ser un obstáculo insalvable para que las penicilinas alcancen las PBP. Las bacterias grampositivas no presentan este mecanismo de resistencia, pues no tienen membrana externa parietal.

Las porinas forman canales en la membrana externa, a través de los cuales pasan nutrientes y antibióticos. Si las moléculas, incluidas los antibióticos, no tienen una estructura adecuada no pasan por estos canales, y en consecuencia la bacteria es resistente.

La impermeabilidad puede estar presente de forma natural o ser consecuencia de una mutación que afecta a las porinas. Por tanto, las mutaciones que alteran la estructura de las porinas pueden hacer que una bacteria inicialmente sensible a un betalactámico, incluidas las penicilinas, se convierta en resistente rápidamente. La resistencia por impermeabilidad es un hecho bastante frecuente en enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*.

PBP alteradas

La afinidad de las PBP por las penicilinas no es uniforme, y además varía en función de la especie bacteriana. Así, las PBP de los estafilococos tienen alta afinidad por las penicilinas resistentes a la penicilinas. Por el contrario, las PBP de enterococos tienen pequeña afinidad por las penicilinas resistentes a la penicilinas, pero alta por penicilina y ampicilina.

La resistencia por este mecanismo se debe a la existencia o a la formación de PBP que tienen baja afinidad para la unión con el antibiótico. La resistencia adquirida se produce por mutación que afecta a una o más de las PBP. Para que la bacteria se haga resistente suele ser necesario que el cambio afecte a más de una PBP.

Este mecanismo de resistencia es bastante frecuente y se da fundamentalmente en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria go-*

norrohae, *E. faecalis* y *Enterococcus faecium*.

Tolerancia

No es un verdadero mecanismo de resistencia. Se presenta en algunas mutantes de cocos grampositivos que tienen anulado o eliminado su sistema de autolisinas. Cuando así acontece, esas bacterias son inhibidas por las penicilinas, pero no son lisadas, a no ser que se empleen concentraciones muy superiores a las que se utilizan en terapéutica. El significado clínico de la tolerancia no está bien establecido.

Efectos secundarios

Las penicilinas son antibióticos que producen pocos efectos secundarios^{3,4,7,8} debido a que actúan sobre una estructura bacteriana que no tiene equivalente en las células eucariotas. Los efectos adversos más importantes son las reacciones de hipersensibilidad, pero afortunadamente las formas graves son poco frecuentes. En la **tabla 2** se recogen, de forma general, los principales efectos secundarios. Es importante hacer hincapié en que cualquiera de ellos puede ser causado por cualquier penicilina.

Reacciones de hipersensibilidad

Es el efecto secundario más importante. La penicilina G es la causa más frecuente, si bien la ampicilina es la principal responsable de reacciones exantemáticas. Hay reacción cruzada entre todas las penicilinas, y con frecuencia la penicilina a la que el paciente reacciona no es necesariamente el agente sensibilizante. También hay alergia cruzada parcial con las cefalosporinas (5%-10%), por lo que estos antibióticos no deben emplearse en pacientes con historia previa de alergia a penicilinas.

El espectro de reacciones de hipersensibilidad que pueden originar es muy amplio, oscilando desde una leve urticaria u otras erupciones maculopapulares, hasta un cuadro grave de shock anafiláctico.

Reacciones inmediatas

Se producen a los pocos minutos de la administración del antibiótico y son muy variadas. Las más importantes son las reacciones anafilácticas graves (shock anafiláctico) que cursan con náuseas, vómitos, disnea, colapso y coma. Hay formas no tan graves que se manifiestan con urticaria, prurito, rinitis, angioedema, broncospasmo y edema laríngeo. A veces, estas reacciones se presentan entre 1 y 72 horas después de administrar la penicilina.

TABLA 2
Efectos secundarios de las penicilinas

Tipo de reacción	Frecuencia	Principal responsable
Alérgica		Pen. G
Anafilaxia	0,01%	
Urticaria	0,5%	
Anemia hemolítica	Rara	
Enfermedad del suero	Rara	
Exantema cutáneo	1%-5%	Amp., piper.
Gastrointestinal		Amp
Diarrea	10%	
Colitis	Rara	
Hepática	Rara	Oxa., cloxa., naf., carb., amp.
Aumento SGOT		
Aumento fosfatasa alcalina		
Hematológica		
Anemia hemolítica	Rara	Pen. G
Neutropenia	1%	Pen. G, amp., naf., cloxa., piper.
Disfunción plaquetaria	1%	Carb., ticar.
Neurológica	Rara	Pen. G, carb., ticar.
Convulsiones		
Hiperreflexia		
Mioclona		
Desorientación		
Renal	2%	Met., pen. G, amp.
Nefritis intersticial		
Cistitis hemorrágica		
Alteración electrolítica	Variable	Carb., ticar., piper., pen. G
Sobrecarga de sodio		
Hipopotasemia		
Hiperpotasemia		

Pen. G: penicilina G; Amp.: ampicilina; Piper.: piperacilina; Oxa.: oxacilina; cloxa.: cloxacilina; Naf.: nafcilina; Carb.: carbenicilina; Ticar.: ticarcilina.

Las reacciones anafilácticas graves tienen una frecuencia del 0,01% y una mortalidad del 10%.

Reacciones tardías

Son poco frecuentes. Se producen a los siete a diez días de la administración del antimicrobiano en forma de enfermedad del suero con urticaria, fiebre, poliartralgia y, a veces, linfadenopatías y eosinofilia.

Las reacciones de hipersensibilidad son debidas a que las penicilinas, y especialmente algunos de sus metabolitos (sobre todo, los derivados peniciloil y penicilánico), se comportan como haptenos. Estos haptenos se combinan con las proteínas de los líquidos de infusión, o con proteínas humanas después de la administración.

Las pruebas cutáneas para detectar la hipersensibilidad a penicilinas empleando pequeñas cantidades de benzilpenicilina, o el derivado peniciloil-prolilisina, pueden ocasionar problemas serios. Además, este tipo de pruebas con frecuencia no son lo eficaces que sería deseable; por ello, en general no se recomiendan y apenas se utilizan en la práctica clínica diaria.

El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad depende de la gravedad del cuadro. Es obvio que debe suspenderse la administración del antibiótico en el mismo momento en que aparece un exantema. En las formas graves ha de administrarse adrenalina, e incluso puede ser necesario efectuar una traqueotomía. La aplicación de antihistamínicos y corticoides en estos procesos no ha demostrado claramente ser eficaz. La desensibilización no está justificada.

Otras reacciones

Son poco frecuentes y difieren de unas penicilinas a otras. De forma general pueden dar lugar a alguna de las siguientes alteraciones:

1. Hematológicas (anemia hemolítica, neutropenia, disfunción plaquetaria).
2. Renales (nefritis intersticial, cistitis hemorrágica).
3. Gastrointestinales (diarrea, enterocolitis).
4. Hepáticas (aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina).
5. Neurológicas (convulsiones en pacientes con insuficiencia renal que reciben do-

sis elevadas, desorientación, mioclonías, etc.).

β. Electrolíticas (alteraciones de potasio y sobrecarga de sodio).

Penicilinas de espectro reducido

Son penicilinas con una acción antibacteriana bastante limitada y muy sensibles a las betalactamasas bacterianas. En la **tabla 3** se recogen estas penicilinas. Unas son de administración parenteral (penicilina G) y otras se utilizan por vía oral (fenoxipenicilinas y azidocilina)^{4,5,7,9}.

Penicilina G

La penicilina G o benzilpenicilina (**fig. 2A**) es la primera penicilina natural. Es inestable en medio ácido, por lo que se administra por vía parenteral (intramuscular o intravenosa) en forma de sales: penicilina G sódica, penicilina G potásica y penicilina G cálcica. Estas sales tienen una vida media muy corta, por lo que se han preparado otras sales de acción retardada en las que la penicilina G está asociada a procaína o benzatina. Estas formas retardadas son de administración intramuscular y posibilitan que la penicilina se absorba más lentamente, consiguiéndose niveles séricos más mantenidos.

También son formas de penicilina G de acción retardada la penicilina G benetamina y la penicilina G clemizol. Al igual que las formas con procaína o benzatina, son de aplicación intramuscular, pero su uso está

TABLE 3
Penicilinas de espectro reducido

De administración parenteral
Penicilina G sódica
Penicilina G potásica
Penicilina G cálcica
<i>Formas de acción retardada</i>
Penicilina G procaína
Penicilina G benzatina
Penicilina G benetamina
Penicilina G clemizol
De administración oral
<i>Fenoxipenicilinas</i>
Penicilina V
Feneticilina
Propicilina
Azidocilina

poco generalizado y no están comercializadas en España.

Espectro

En líneas generales, puede afirmarse que la penicilina G es un antibiótico activo en bacterias grampositivas y cocos gramnegativos, pero que posee poca eficacia en bacilos gramnegativos. Es destruida rápidamente por las betalactamasas bacterianas.

Su acción es bactericida cuando los microorganismos se encuentran en fase de crecimiento, siendo su concentración mínima bactericida (CMB) 2-4 concentraciones más altas que la concentración mínima inhibitoria (CMI). En combinación con aminoglucósidos se produce un efecto sinérgico.

La penicilina G es muy activa en *Streptococcus pyogenes*, pero menos en *Streptococcus agalactiae* y *Enterococcus*, y existen cepas de *S. pneumoniae* con re-

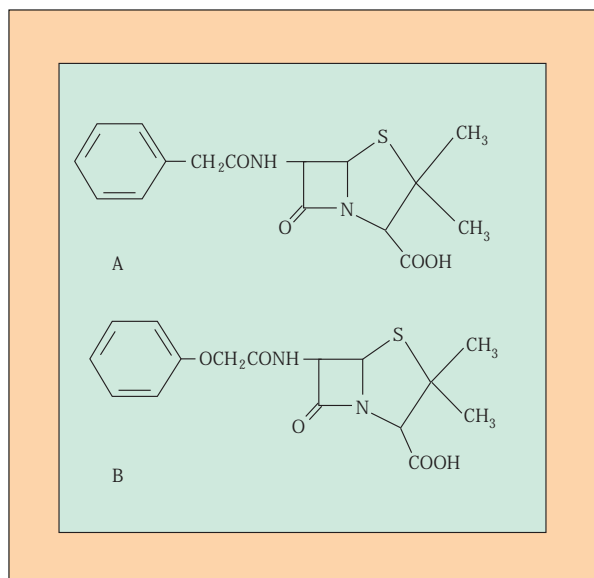


Fig. 2. A. Penicilina G. B. Penicilina V.

sistencia intermedia o alta (CMI >1 mcg/ml). Su eficacia es muy limitada en *S. aureus*, pues la mayor parte de las cepas producen betalactamasa. Tampoco suele ser activa en *S. epidermidis*.

La resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina G es un hecho bastante frecuente en la actualidad, pero variable según los países, e incluso las regiones geográficas. En España va en aumento, y en algunas zonas puede llegar hasta el 30%-40%. Este tipo de resistencia se da principalmente en los serotipos 6, 9, 14 y 23, se debe a alteraciones de las PBP y muchas de estas cepas resistentes a penicilina G solamente suelen ser sensibles a glucopéptidos y rifampicina.

La mayor parte de las cepas de *S. aureus*, y algunas de *E. faecalis* y *Clostridium* producen betalactamasas, lo que constituye un importante problema para el tratamiento con penicilina G de las infecciones causadas por estas bacterias. La resistencia de *E. faecium* a penicilina G no es debida a betalactamasas, sino a una baja afinidad de la penicilina G por las PBP de este microorganismo.

Otras bacterias grampositivas que generalmente son sensibles a penicilina G son *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Actinomyces* y *Clostridium*. También es activa en *Treponema pallidum* y *Borrelia*.

N. gonorrhoeae y *Neisseria meningitidis* son muy sensibles a penicilina G, pero cada vez es más frecuente el aislamiento de cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de betalactamasa.

La penicilina G no es eficaz en *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* y enterobacterias. Tampoco tiene acción en *Pseudomonas*, incluida *P. aeruginosa*, micobacterias, *Nocardia* y *Bacteroides fragilis*. Es activa en algunos bacilos anaerobios gramnegativos, como *Fusobacterium* y *Prevotella melaninogenica*.

Características farmacocinéticas

La penicilina G es inestable en medio ácido, por lo que no puede emplearse por vía oral. En forma de sal sódica o potásica se utiliza por vía intramuscular o intravenosa (también subcutánea e intratecal). Su vida media es muy breve, aproximadamente de 30 minutos, por lo que debe administrarse cada 4-6 horas. En la [tabla 4](#)

se presentan las características farmacocinéticas de la penicilina G, junto a las de otras penicilinas importantes^{9,10}.

Llega bien a líquido pericárdico, pleural, peritoneal y sinovial, pero no al líquido cefalorraquídeo, a no ser que las meninges estén inflamadas. El 60%-90% del antibiótico se elimina por la orina en la primera hora, casi todo por excreción tubular. El probenecid bloquea este proceso, y en consecuencia prolonga la vida media.

La penicilina G procaína y la penicilina G benzatina no pueden aplicarse por vía intravenosa; se emplean por vía intramuscular. Estas formas retardadas se absorben más lentamente que las sales sódica y potásica. Su vida media es más larga. Proporcionan niveles séricos y tisulares adecuados hasta las 12 horas la penicilina G procaína y hasta 2-4 semanas la penicilina G benzatina, en función de la dosis. Sobre la base de este dato, la penicilina G procaína se administra cada 12-24 horas y la penicilina G benzatina cada 7-21 días.

Indicaciones

La penicilina G es un antibiótico que continúa teniendo una parcela bien delimitada en terapéutica antiinfecciosa. Está indicada para el tratamiento de infecciones producidas por estreptococos, neumococos en zonas donde no exista resistencia, meningococo y gonococo no productor de betalactamasa. También está indicada en infecciones por clostridios, sífilis, actinomicosis, carbunco y difteria, así como en

la profilaxis de la fiebre reumática. En la endocarditis estreptocócica es útil asociada a un aminoglucósido.

Penicilina V

La penicilina V o fenoximetilpenicilina ([fig. 2B](#)) es una fenoxipenicilina natural producida por *P. chrysogenum* en medios que contienen ácido fenoxiacético como precursor. De igual forma que las fenoxipenicilinas semisintéticas (feneticilina y propicilina) es una penicilina absorbible por vía oral.

La penicilina V se presenta en forma de sal potásica, que es hidrosoluble y estable a pH ácido y da niveles séricos cuatro a seis veces más altos que la penicilina G, cuando esta última se administra por vía oral. Se emplea cada seis a ocho horas. Con 500 mg por vía oral se obtienen concentraciones séricas similares a las obtenidas con 600.000 unidades de penicilina G procaína por vía intramuscular. Los alimentos interfieren su absorción.

Su espectro y acción antibacteriana es semejante al de la penicilina G, pero es menos activa en estafilococos no productores de betalactamasa y cocos gramnegativos aerobios.

La penicilina V, al igual que feneticilina, propicilina y azidocilina, tiene las mismas indicaciones que la penicilina G, pero no está recomendada para el tratamiento inicial de procesos de alguna gravedad producidos por gérmenes sensibles.

TABLA 4
Características farmacocinéticas de las principales penicilinas

	Absorción oral (%)	Concentración sérica (mcg/ml)		Unión proteica (%)	Vida media (horas)	Vía de administración
		Administración parenteral	Administración oral			
Penicilina G	No	16 (IV)		60	0,5	IM, IV
Penicilina V	70		4	80	1	Oral
Meticilina	No	17 (IM)		40	0,5	IM, IV
Nafcilina	No	8-12 (IM)		90	0,5	IM, IV
Oxacilina	30	43 (IV)	4	95	0,5	Oral, IM, IV
Cloxacilina	40	15 (IM)	8	95	0,5	Oral, IM, IV
Dicloxacilina	40	12-16 (IM)	9-18	98	0,5	Oral, IM
Flucloxacilina	50	15 (IM)	15	95	1	Oral, IM, IV
Ampicilina	40	10-16 (IM)	4	20	1	Oral, IM, IV
Bacampicilina	75		8-15	20	1	Oral
Amoxicilina	65	20 (IM)	10	17	1	Oral, IM, IV
Mecilinam	No	6 (IM)		10	1	IM, IV
Carbenicilina	No	150 (IV)		50	1	IM, IV
Carindacilina	35		6-10	50	1	Oral
Ticarcilina	No	150-250 (IV)		45	1,2	IM, IV
Mezlocilina	No	200 (IV)		30	1	IM, IV
Piperacilina	No	300 (IV)		35	1,2	IM, IV

IV: intravenosa; IM: intramuscular.

Otras penicilinas de administración oral

Existen otras penicilinas de espectro reducido de administración oral cuyo uso está mucho menos generalizado que el de la penicilina V. Son *feneticilina*, *propicilina* y *azidocilina*. Las dos primeras son fenoxipenicilinas. Feneticilina es la fenoxietilpenicilina y propicilina es la fenoxipropilpenicilina. Azidocilina es una azidobencilpenicilina.

Las propiedades e indicaciones de estos antimicrobianos son similares a los recogidos para la penicilina V. En cuanto al espectro, existen muy pocas diferencias entre ellas y con la penicilina V. Azidocilina es algo más activa que las otras dos y tiene eficacia semejante a la penicilina V sobre la mayor parte de las bacterias. Azidocilina, además, es ligeramente más activa que la penicilina V en cocos grampositivos. Feneticilina y azidocilina se absorben oralmente un poco mejor que la penicilina V.

Penicilinas estables a las betalactamasas estafilocócicas

A este grupo pertenecen *metcilina*, *nafcilina* y las isoxazolilpenicilinas: *cloxacilina*, *dicloxacilina*, *flucloxacilina* y *oxacilina* (tabla 5).

Son antibióticos que tienen menor potencia antibacteriana que la penicilina G sobre gérmenes sensibles, pero presentan la ventaja de que son estables a la betalactamasa de estafilococos^{4,5}.

La metcilina (fig. 3A) fue la primera penicilina semisintética del grupo, y es la más estable a la betalactamasa estafilocócica. El orden de estabilidad es metcilina > nafcilina > cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina > oxacilina. No obstante, la metcilina ha sido desplazada por las otras por su baja actividad intrínseca. Además, sólo es administrable por vía parenteral y tiene mayor potencial de

TABLA 5
Penicilinas estables a la betalactamasa estafilocócica

Metcilina
Nafcilina
<i>Isoxazolilpenicilinas</i>
Cloxacilina
Dicloxacilina
Flucloxacilina
Oxacilina

producir nefritis intersticial, granulocitopenia y cistitis hemorrágica. En Europa se emplean cloxacilina (fig. 3B) y flucloxacilina. En EE.UU. se utilizan fundamentalmente nafcilina, oxacilina y dicloxacilina. Los antibióticos de este grupo son activos sobre estafilococos, estreptococos, meningococos y gonococos. No son eficaces en *H. influenzae*, enterobacterias y enterococos. En general, la potencia antibacteriana de todas ellas es 10 veces menor que la de la penicilina G, excepto en el caso de la metcilina que es 100 veces inferior a la de la penicilina G.

Prácticamente el único aspecto diferencial entre ellas, al margen de lo comentado para metcilina, es el farmacocinético⁹. Metcilina es muy acidolábil y nafcilina es parcialmente acidolábil, por lo que ambas no se emplean por vía oral. Las otras se absorben bien en el tubo digestivo, pero el nivel plasmático que se consigue es mayor con dicloxacilina y flucloxacilina que con cloxacilina y oxacilina. Los alimentos disminuyen la absorción, especialmente en el caso de oxacilina. Por vía parenteral, las concentraciones séricas que se obtienen son mayores con las isoxazolilpenicilinas que con nafcilina.

En general, todos estos antimicrobianos son bien tolerados, y no tienen efectos secundarios diferentes del resto de las penicilinas. Además de las reacciones de hipersensibilidad, que son menos frecuentes que con penicilina G, cabe destacar que en algunos casos pueden originar neutropenia (metcilina, nafcilina y oxacilina), elevación de las transaminasas (oxacilina y nafcilina) y daño renal (metcilina).

La única indicación de las penicilinas resistentes a la betalactamasa estafilocócica es el tratamiento de infecciones causadas por estafilococos productores de betalactamasa. Son por tanto antibióticos muy utilizados, pues aproximadamente el 80%-90% de los estafilococos que se aíslan en los laboratorios de microbiología producen betalactamasa^{11,12}. Sin embargo, el porcentaje global de cepas de estafilococos MR (meticilinaresistentes) es alto. El 30%-60% de los estafilococos coagulasa negativo son MR. Además, el número de cepas de *S. aureus* MR también ha aumentado (oscila entre el 5% y el 30%) en los últimos años, sobre todo en los hospitales.

La resistencia de estafilococos a metcilina es debida a la adquisición de una PBP suplementaria (PBP2a), con baja afinidad por metcilina y otros betalactámicos. Las infecciones por cepas de estafilococos resistentes a metcilina son difíciles de tratar pues estas bacterias generalmente también son resistentes a todos los betalactámicos y a muchos otros antibióticos. Los glucopeptidos son la alternativa terapéutica.

Penicilinas de espectro medio

Las penicilinas de espectro medio son las aminopenicilinas (aminobencilpenicilinas). Son antibióticos semisintéticos formados al introducir un grupo amino en la posición α de la cadena lateral de la penicilina G. Esta modificación conlleva una mayor estabilidad al pH ácido y mayor

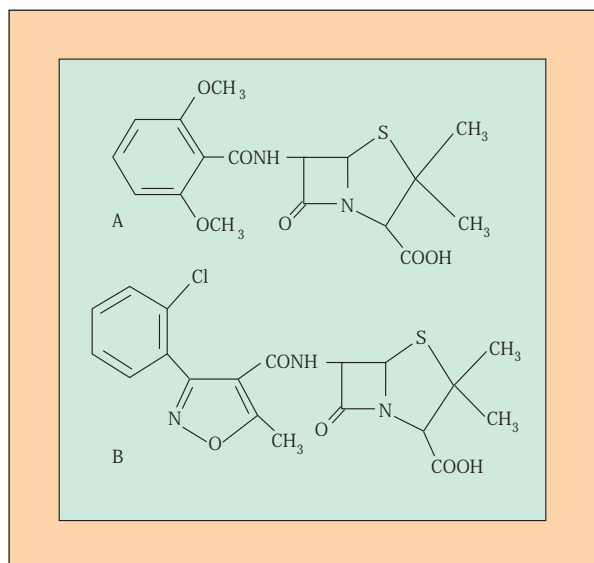


Fig 3. A. Metcilina. B. Cloxacilina.

actividad sobre bacterias gramnegativas, manteniendo a la vez la eficacia sobre bacterias grampositivas. No obstante, sobre estas últimas su eficacia es un poco menor que la penicilina G, excepto en lo que se refiere a *Enterococcus*. Las aminopenicilinas son las penicilinas que más se emplean en la práctica clínica, especialmente en medicina extrahospitalaria.

Las aminopenicilinas, que se recogen en la tabla 6, al igual que la penicilina G, son sensibles a las betalactamasas bacterianas. Para obviar este problema, algunas de ellas (amoxicilina y ampicilina) pueden utilizarse asociadas a inhibidores de las betalactamasas (la amoxicilina al ácido clavulánico y la ampicilina al sulbactam).

La primera aminopenicilina desarrollada fue la ampicilina. Posteriormente fueron introduciéndose en clínica otras aminopenicilinas de estructura relacionada (amoxicilina, ciclacilina y epicilina), así como condensados de ampicilina (hetacilina, metampicilina) y ésteres de ampicilina (bacampicilina, pivampicilina, talampicilina y lenampicilina).

Todas las aminopenicilinas tienen unas propiedades antibacterianas similares, sin que existan diferencias importantes entre ellas^{5,9}. Igual que ampicilina y amoxicilina, las restantes aminopenicilinas tampoco son estables a las betalactamasas. Las diferencias entre las componentes de este grupo son fundamentalmente de tipo farmacocinético.

Ampicilina

Como se muestra en la figura 4A, la ampicilina es una α -aminobencilpenicilina. Es un compuesto semisintético, que continúa siendo muy utilizado actualmente. En su momento, este antimicrobiano constituyó una clara aportación terapéutica, pues presenta indudables ventajas en relación con la penicilina G. De la misma forma que la penicilina G, la ampicilina tiene acción bactericida y también posee efecto sinérgico sobre *Enterococcus* y enterobacterias cuando se administra junto a aminoglucósidos.

Espectro

La ampicilina tiene un espectro más amplio que la penicilina G, pues suma al de ésta la acción sobre algunas bacterias gramnegativas, en concreto enterobacterias y *H. influenzae*.

TABLA 6
Penicilinas de espectro medio
(aminopenicilinas)

Ampicilina
Condensados de ampicilina
Hetacilina
Metampicilina
Ésteres de ampicilina
Bacampicilina
Pivampicilina
Talampicilina
Lenampicilina
Amoxicilina
Ciclacilina
Epicilina

Es algo menos activa que la penicilina G sobre cocos grampositivos, excepto *Enterococcus*. Actualmente, la mayor parte de los estafilococos son resistentes a ampicilina. Tiene un mejor comportamiento que penicilina G sobre *S. pneumoniae*, pues algunas cepas de esta especie con bajo nivel de resistencia a penicilina pueden mostrar alguna sensibilidad a ampicilina. Todas las cepas con alto nivel de resistencia a penicilina (CMI > 1mcg/ml) también son resistentes. Es igual de eficaz que penicilina G sobre otras bacterias grampositivas, como *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *L. monocytogenes* y *Clostridium*. No tiene acción sobre *Nocardia* y *Mycobacterium*. Ampicilina es igual o ligeramente menos activa que la penicilina G en *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, pero es algo más eficaz en *M. catarrhalis* y de cuatro a ocho veces más activa en *H. influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae*.

Por supuesto carece de acción sobre *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis* y *H. influenzae* productores de betalactamasas. Algunas cepas de *N. gonorrhoeae* y *H.*

influenzae resistentes a penicilina por alteraciones en las PBP pueden tener alguna sensibilidad a ampicilina. No obstante, el aumento de cepas con betalactamasa plasmídica supone un obstáculo importante para la eficacia terapéutica de este fármaco, especialmente en lo que se refiere a *M. catarrhalis* y *H. influenzae*¹³. Actualmente más del 90% de cepas de *M. catarrhalis*, el 2%-30% de *N. gonorrhoeae* y 10%-40% de *H. influenzae* producen betalactamasas, especialmente el tipo b. Hay que señalar, además, que también existen cepas de *H. influenzae* no productoras de betalactamasa que son resistentes a ampicilina por alteraciones de las PBP.

Una diferencia importante con penicilina G es su actividad sobre *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* y *Shigella* no productoras de betalactamasas. El resto de enterobacterias, *Pseudomonas* y *B. fragilis* son resistentes. Algunos anaerobios como *P. melaninogenica* y *Fusobacterium* son sensibles; también es activa sobre *Bordetella*, *Campylobacter* y *Legionella*.

Características farmacocinéticas

Ampicilina, como las restantes aminopenicilinas, es acidoestable y puede administrarse por vía oral. Ampicilina es moderadamente absorbida por vía oral, y además los alimentos disminuyen marcadamente su absorción, por lo que se recomienda emplearla por vía intramuscular o intravenosa. Su vida media es de 1-1,5 horas y su unión protéica es baja

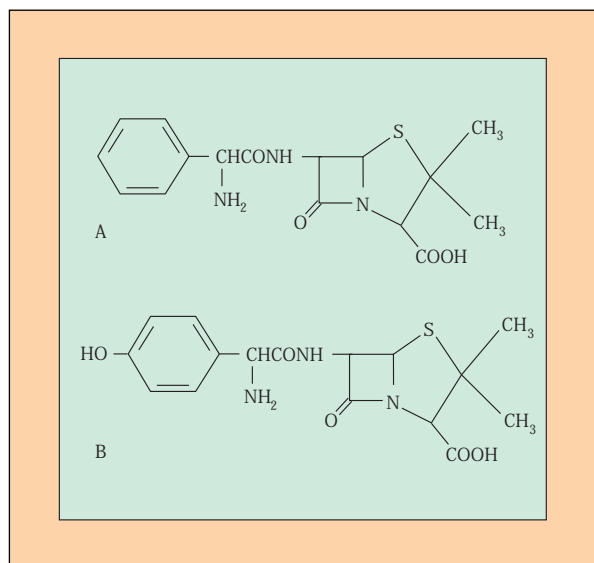


Fig. 4. A. Ampicilina. B. Amoxicilina.

(20%). Una pequeña proporción del antibiótico administrado se metaboliza en el hígado. La eliminación se realiza fundamentalmente por la orina, por filtración glomerular y excreción tubular como antibiótico activo en alta concentración; también hay una pequeña parte que se elimina por bilis. El probenecid prolonga la vida media e incrementa, por tanto, los niveles séricos.

Ampicilina difunde muy bien por todo el organismo y alcanza buenas concentraciones terapéuticas en tejidos y en todos los líquidos corporales, excepto en el líquido cefalorraquídeo, donde no penetra excepto que las meninges estén inflamadas. En la insuficiencia renal disminuye la tasa de excreción y aumenta su vida media.

Indicaciones

La indicación fundamental de la ampicilina son las infecciones respiratorias y las infecciones del tracto urinario, principalmente las que acontecen fuera del hospital, producidas por gérmenes sensibles. No obstante, el constante incremento de bacterias productoras de betalactamasas, como agentes responsables de estas infecciones, ha originado un descenso de su eficacia en estos procesos. Para evitar este problema puede administrarse asociada a sulbactam.

Entre las infecciones respiratorias en las que puede emplearse están otitis, sinusitis, faringoamigdalitis, neumonía y exacerbaciones de bronquitis crónica. También puede ser útil en la gonococia en monodosis y en algunas infecciones graves (asociada a aminoglucósidos) como endocarditis, meningitis (incluyendo la meningitis neonatal) y septicemia. La ampicilina, además, puede usarse en la fiebre tifoidea, salmonelosis sistémica y shigelosis.

Amoxicilina

La amoxicilina difiere de la ampicilina en que tiene un grupo hidroxilo en el anillo bencénico de la cadena lateral (fig. 4B). Es un antibiótico ampliamente utilizado en todo el mundo, solo o asociado a ácido clavulánico.

Posee actividad *in vitro* similar a ampicilina^{4,5,14}, pero es más bactericida para microorganismos gramnegativos, con concentraciones bactericidas muy próximas a la CMI como consecuencia de su mayor

afinidad por las PBP. Es dos veces más activa en *E. faecalis* y alguna *Salmonella*, pero menos eficaz en *H. influenzae*. Hay resistencia cruzada con ampicilina. También es hidrolizada por las betalactamasas, por lo que suele emplearse asociada a ácido clavulánico.

Se absorbe mucho mejor por vía oral que ampicilina^{5,10}, y da concentraciones séricas dos a tres veces más altas que ampicilina. Su absorción es parecida a la de los ésteres de ampicilina. Los alimentos no disminuyen su absorción. Puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa, dando concentraciones séricas algo más altas que la ampicilina. La unión protéica es similar a la de ampicilina. La vida media es de una hora.

La distribución es similar a la de ampicilina, pero se elimina en mayor cantidad por vía renal. Puede administrarse asociada a probenecid.

Los efectos secundarios son prácticamente iguales a los de la ampicilina, pero la diarrea es menos frecuente. También parece ser menos frecuente el rash con amoxicilina que con ampicilina.

De forma general, puede afirmarse que tiene las mismas indicaciones que la ampicilina. No obstante, el hecho de que sea más bactericida, unido a sus mejores propiedades farmacocinéticas, ha sido la causa de que haya desplazado a la ampicilina. Además, amoxicilina es eficaz en monodosis para cistitis en mujeres y también es más útil para la fiebre tifoidea. No es válida para el tratamiento de la shigelosis.

Otras aminopenicilinas

Existen otras aminopenicilinas que son menos utilizadas, pues de forma general no suponen aportaciones importantes en relación con ampicilina o amoxicilina. Tienen muchas propiedades antibacterianas y farmacocinéticas (vida media, unión protéica, eliminación, etc.) similares a ampicilina o amoxicilina. Las indicaciones de estas aminopenicilinas son las mismas que las señaladas para ampicilina.

Hetacilina y metampicilina

Son formas condensadas de la ampicilina. Hetacilina es ampicilina combinada con acetona, mientras que metampicilina es la unión de ampicilina con formaldehído. Estos productos de condensación se hidrolizan espontáneamente después de

atravesar la mucosa intestinal y liberan la ampicilina. No presentan ventajas de absorción oral en relación con ampicilina. Pueden administrarse por vía parenteral.

Bacampicilina, pivampicilina, talampicilina y lenampicilina

Estos antibióticos son ésteres de ampicilina. Son compuestos lipofílicos que no tienen actividad antibacteriana, pero son hidrolizados por las esterasas séricas y tisulares y liberan ampicilina activa. Los ésteres se absorben bien por vía oral y no son afectados por los alimentos. Los niveles séricos de ampicilina que dan son al menos dos veces más altos que los que proporciona la ampicilina cuando se administra no esterificada¹⁵.

Ciclacilina y epicilina

Como amoxicilina, son antibióticos análogos a ampicilina. Epicilina tiene una actividad antibacteriana similar a ampicilina, pero ciclacilina es menos eficaz. La absorción oral de ciclacilina es similar a la de amoxicilina y la de epicilina es parecida a la de ampicilina. También pueden utilizarse por vía parenteral.

Penicilinas de amplio espectro

Las penicilinas de amplio espectro son las amidinopenicilinas, las carboxipenicilinas, acilureidopenicilinas y acilaminopenicilinas (tabla 7). Mecilinam y pivmecilinam son amidinopenicilinas. Carbenicilina, carindacilina, carfecilina y ticarcilina son carboxipenicilinas. Las acilureidopenicilinas son azlocilina, mezlocilina y piperacilina. Las acilaminopenicilinas están representadas por apalcilina y aspoxicilina.

TABLA 7
Penicilinas de amplio espectro

Amidinopenicilinas
Mecilinam
Pivmecilinam
Carboxipenicilinas
Carbenicilina
Carfecilina
Carindacilina
Ticarcilina
Acilureidopenicilinas
Azlocilina
Mezlocilina
Piperacilina
Acilaminopenicilinas
Apalcilina
Aspoxicilina

Las *amidinopenicilinas* son 6-amidinopenicilinas en vez de 6- α -acilaminopenicilinas. Este hecho es el responsable de que tengan una buena eficacia en bacterias gramnegativas y que posean muy poca actividad en cocos grampositivos.

Las *carboxipenicilinas* tienen un grupo carboxílico en la cadena lateral, son α -carboxipenicilinas, lo que les hace eficaces en *P. aeruginosa*. El primer antibiótico de este grupo fue carbenicilina; de este antibiótico se prepararon algunos ésteres para administración oral, como carindacilina y carfecilina que liberan carbenicilina. Actualmente la carbenicilina es poco utilizada y ha sido sustituida por ticarcilina (sola o asociada a ácido clavulánico), ya que ésta tiene más actividad en *P. aeruginosa* y menos efectos secundarios, pues se necesitan menos dosis.

Las *acilaminopenicilinas* (apalcilina y aspoxicilina) son derivados acil de la ampicilina. Las que tienen un grupo ureido en la cadena lateral se llaman *acilureidopenicilinas* (azlocilina, mezlocilina y piperacilina). Lo que caracteriza a todas, de forma general, es que son activas en estreptococos, enterococos, enterobacterias, y especialmente *P. aeruginosa*. No obstante, la resistencia de *P. aeruginosa* va en aumento y se debe a cambios en las PBP o hiperproducción de betalactamasa cromosómica. Tienen efecto sinérgico con aminoglucósidos y son sensibles a las betalactamasas, excepto a las cromosómicas de Clase I. La más importante de todas ellas es piperacilina, que además puede asociarse a un inhibidor de betalactamasas (tazobactam). Apalcilina y aspoxicilina no aportan nada especial en relación con las ureidopenicilinas y prácticamente no se emplean. Estos antibióticos son de empleo hospitalario.

Mecilinam

No es un derivado aminopenicilánico sino amidinopenicilánico, en concreto es una 6- β -amidinopenicilina (fig. 5A).

Su espectro antibacteriano no es el habitual de las penicilinas^{4,5,16}, ya que apenas es eficaz en cocos grampositivos y, por el contrario, muestra buena actividad en enterobacterias. Los *Proteus* indol positivos, así como *Morganella* y *Providencia* suelen ser resistentes.

Su mayor actividad en bacterias gramnegativas se debe a que, a diferencia de otras penicilinas, tiene mayor afinidad por la

PBP2. Por ser esta proteína su principal diana produce esferoplastos fácilmente, pero tiene poca capacidad lítica. Cuando se asocia a otros betalactámicos que actúan sobre otras PBP se produce un efecto sinérgico en enterobacterias y *H. influenzae*. Es fácilmente inactivado por las betalactamasas.

Mecilinam no es activo en bacterias productoras de betalactamasas ni en *P. aeruginosa*, *H. influenzae* y *B. fragilis*.

Mecilinam apenas se absorbe por vía oral, por lo que no se debe utilizar por esta vía, sino por vía intramuscular o vía intravenosa. Por vía intramuscular produce concentraciones séricas de 6 mcg/ml, con una unión proteica del 10% y vida media de 1 hora. El 50%-60% de la dosis se elimina por la orina en forma activa en las primeras 6 horas.

Está indicado en el tratamiento de infecciones urinarias producidas por enterobacterias sensibles. También puede ser útil en fiebre tifoidea y salmonelosis septicémicas. No deben emplearse en procesos en los que se sospeche que están involucradas bacterias grampositivas.

Pivmecilinam

Es el pivaloyloximetil éster del mecilinam. Se administra por vía oral, pues es bien absorbido con poca modificación por los alimentos, dando concentraciones séricas

de 2-5 mcg/ml y con vida media de 1 hora. Tiene las mismas indicaciones que la forma no esterificada. Es igualmente bien tolerado, aunque puede producir náuseas y vómitos.

Ticarcilina

Es una α -carboxi-3-tienilmetil penicilina (fig. 5B). Lo más destacable de este antibiótico es su actividad en *P. aeruginosa*, pero cada vez existen más cepas resistentes. También es eficaz sobre la mayor parte de enterobacterias, incluyendo las que son resistentes a ampicilina por producir betalactamasas cromosómicas de Clase I, como *Enterobacter*, *Proteus* indol positivos, *Providencia* y *Serratia marcescens*.

Sobre *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* y *N. meningitidis*, su acción es comparable a la de ampicilina. *Klebsiella* es resistente.

También tiene buena actividad sobre *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae* no productores de betalactamasas. Es hidrolizada por las betalactamasas plasmídicas de todas las bacterias, por eso es útil asociarla con ácido clavulánico.

Es bactericida y muestra efecto sinérgico con aminoglucósidos en *P. aeruginosa* y bacterias gramnegativas.

Aunque tiene acción en cocos grampositivos, ésta es inferior a la de la penicilina

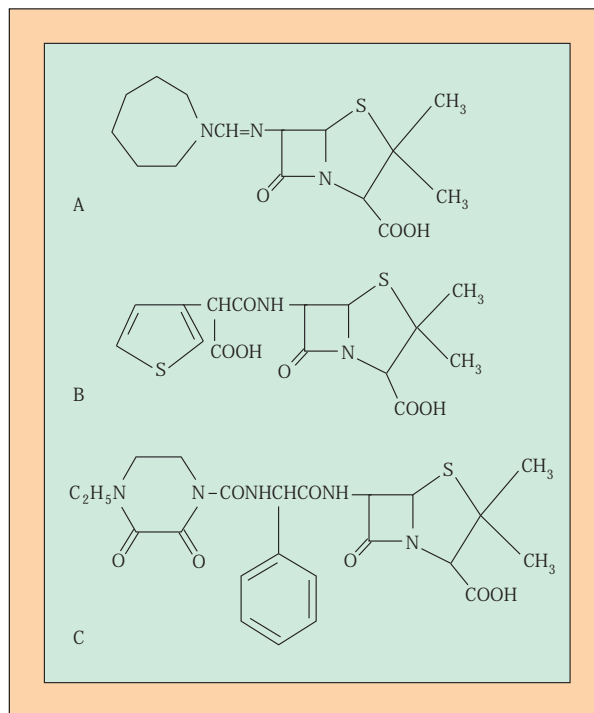


Fig. 5. A. Mecilinam. B. Ticarcilina. C. Piperacilina.

G y es ineficaz en las especies que producen betalactamasas (estafilococos) y en *E. faecalis*. Tiene una aceptable acción en anaerobios, sobre todo en cocos grampositivos y en *Fusobacterium*. Presenta resistencia cruzada con carbenicilina^{4,5}.

Ticarcilina no se absorbe por vía oral; por vía intravenosa alcanza concentraciones séricas de 150-250 mcg/ml, y por vía intramuscular de 20-30 mcg/ml. Su vida media es de 1,2 horas¹⁷. Se elimina por riñón por excreción tubular y se acumula en insuficiencia renal. Difunde bien, pero no alcanza concentraciones suficientes en líquido cefalorraquídeo, a no ser que las meninges estén inflamadas.

Los efectos secundarios son similares a los de la penicilina G, pero las reacciones de hipersensibilidad son menos frecuentes. Puede producir trastornos electrolíticos (hipernatremia e hipocalemia), hemorrágicos (prolongación del tiempo de hemorragia por alteración de la función plaquetaria) y convulsiones. Estos efectos son dosis dependientes y por tanto menos frecuentes que con carbenicilina, pues esta requiere dosis mayores. También puede producir rash, neutropenia reversible y elevación de transaminasas.

Es un antibiótico de utilización hospitalaria. Su principal indicación es el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa*, especialmente en casos de neutropenia y fibrosis quística. Para el tratamiento de infecciones por enterobacterias existen otras alternativas iguales o mejores. Asociado a clindamicina o aminoglucósidos puede ser útil en infecciones mixtas abdominales o ginecológicas.

Carbenicilina, carindacilina y carfecilina

Carbenicilina fue la primera carboxipenicilina y la primera penicilina con actividad en *P. aeruginosa* y *Proteus* indol positivos. La carbenicilina no se absorbe por vía oral. También es bactericida y tiene efecto sinérgico con aminoglucósidos en *P. aeruginosa* y enterobacterias. Carindacilina es el éster indanil de la carbenicilina (indanilcarbenicilina) y carfecilina es el éster fenil (carboxifenilcarbenicilina). Ambos ésteres son ácido estables, y por tanto se absorben por vía oral, hidrolizándose rápidamente y liberando carbenicilina.

Carbenicilina tiene el mismo espectro y sensibilidad a las betalactamasas que ti-

carcilina, pero es de dos a cuatro veces menos eficaz que ticarcilina en *P. aeruginosa*^{4,5,7}. La carbenicilina se emplea por vía parenteral (intramuscular o intravenosa), y tiene una farmacocinética similar a la de ticarcilina. Con 1 g por vía intravenosa se producen niveles séricos máximos a las 1-2 horas de 150 mcg/ml. Por vía intramuscular la concentración es de 20-30 mcg/ml.

Los niveles séricos obtenidos tras la administración oral de los ésteres son 6-10 mcg/ml para carindacilina y 10-16 para carfecilina. Los alimentos favorecen la absorción de estos preparados.

Los efectos secundarios de carbenicilina son los mismos que los de ticarcilina. No obstante, como se administra a dosis más altas es peor tolerada. Los ésteres a veces originan náuseas y diarrea.

La carbenicilina está indicada en el tratamiento de infecciones urinarias y no urinarias por *P. aeruginosa* y *Proteus* indol positivos, siendo más eficaz cuando se combina con aminoglucósidos. También puede tener algún valor para el tratamiento de infecciones por anaerobios. Como ya se ha indicado, carbenicilina es poco útil en la actualidad, dada su mayor toxicidad que ticarcilina y el elevado número de resistencias existentes. Ha sido desplazada por ticarcilina, y sobre todo por piperacilina. Los ésteres de carbenicilina solamente están indicados en el tratamiento de infecciones urinarias por *P. aeruginosa* y *Proteus* indol positivos, pero han sido sustituidos por las fluoroquinolonas. Su farmacocinética les hace inadecuados para tratar infecciones de otra localización, pues no alcanzan concentraciones séricas y tisulares terapéuticas.

Azlocilina

Tiene una eficacia antibacteriana similar a carbenicilina en grampositivos y gramnegativos, pero es 8-16 veces más activa en *P. aeruginosa*, enterococo y *B. fragilis*, y menos eficaz en *Proteus* indol positivos. Azlocilina es menos activa en enterobacterias que mezlocilina y piperacilina^{4,5,18}. Es sensible a betalactamasas de grampositivos y gramnegativos.

No se absorbe por vía oral. Se administra por vía intravenosa, pues la intramuscular es dolorosa; su vida media es 1,2 horas.

Los efectos secundarios son similares a los de las carboxipenicilinas, es decir puede producir leucopenia reversible, prolonga-

ción del tiempo de hemorragia y aumento de transaminasas.

Prácticamente su única indicación actual serían las infecciones por *P. aeruginosa*, pero ha sido desplazada por piperacilina. Cuando se administra junto a aminoglucósidos se produce un efecto sinérgico.

Mezlocilina

Su espectro es similar al de carbenicilina, pero es más activa en *Enterococcus*, *Klebsiella*, *H. influenzae*, *B. fragilis* y otros anaerobios. Es dos a tres veces más activa que azlocilina en enterobacterias, pero menos eficaz que azlocilina y piperacilina en *P. aeruginosa*^{4,5,18}.

Se administra por vía parenteral, siendo preferible la vía intravenosa a la vía intramuscular. Su vida media es de una hora. Los efectos secundarios son parecidos a los de las carboxipenicilinas y otras ureidopenicilinas. Produce menos prolongación del tiempo de hemorragia que carbenicilina. A veces origina leucopenia reversible.

Puede ser útil para tratar infecciones respiratorias, biliares, urinarias, ginecológicas y quirúrgicas producidas por enterobacterias y anaerobios. También es válida para profilaxis quirúrgica.

Piperacilina

Es la acilureidopenicilina más utilizada (fig. 5C). Su acción es similar a la de ampicilina en grampositivos y a la de mezlocilina en enterobacterias y gramnegativos. Además, es algo más eficaz que azlocilina en *P. aeruginosa*, siendo, por tanto, la penicilina de amplio espectro más activa en *P. aeruginosa*. También es muy eficaz en anaerobios, superior a mezlocilina^{4,5,19}.

Tiene una farmacocinética similar a la de azlocilina y mezlocilina, y una vida media de 1,2 horas. Se administra por vía intravenosa.

Con altas dosis puede originar neutropenia, hipocalemia y prolongación del tiempo de hemorragia, pero estos efectos son menos frecuentes que con carbenicilina.

Las indicaciones son las mismas que las recogidas para mezlocilina, en especial las producidas por *P. aeruginosa*⁵. Al igual que mezlocilina, debe asociarse a aminoglucósidos en pacientes neutropénicos. Es la ureidopenicilina más empleada y suele utilizarse asociada a tazobactam.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez de la Cuesta F. Penicilinas. En: Belmonte Vicente A, ed. *Terapéutica antimicrobiana*. Madrid: Antibióticos SA, 1982; 22-46.
2. Dámaso D, ed. *Betalactaminas I*. Penamas: Penicilinas. En: *Antibacterianos*. Madrid: Marketing Pharm SA, 1990: 87-134.
3. Honorato J, Azanza JR. Penicilinas. En: Drobnic Orazem L, ed. *Tratamiento antimicrobiano*. Barcelona: Doyma, 1993; 113-120.
4. Chambers HF, Neu HC. Penicillins. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases* (4.^a ed). Nueva York: Churchill Livingstone, 1995; 233-246.
5. Sutherland R. β -lactams: penicillins. En: O'Grady F, Lambert HP, Finch RG, Greenwood D, eds. *Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1997; 256-305.
6. García-Rodríguez JA. Antimicrobianos. En: Pumarola A, Rodríguez-Torres A, García-Rodríguez JA, Piédrola Angulo G, eds. *Microbiología y parasitología médica* (2.^a ed). Barcelona: Salvat, 1987; 120-152.
7. Simon C, Stille W, Perea EJ, eds. *Penicilinas*. En: *Manual de terapéutica antimicrobiana*. Barcelona: Salvat, 1987; 67-112.
8. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering Jr RC, Sande MA, eds. *Guide to antimicrobial therapy 1997*. Vienna: Antimicrobial Therapy Inc, 1997.
9. Nathwani D, Wood MJ. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1993; 45:866-894.
10. Sanford JP, Gilbert DN, Gerberding JL, Sande MA, eds. *Guide to antimicrobial therapy 1994*. Dallas: Antimicrobial Therapy Inc, 1994.
11. Archer GL, Scott J. Conjugative transfer genes in staphylococcal isolates from the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2.500-2.504.
12. Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2.231-2.237.
13. Powell M, Fah YS, Seymour A, Juan M, Williams JD. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* from England and Scotland in 1991. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 832-839.
14. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Amoxicillin: a review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1975; 9: 88-140.
15. Neu HC. The pharmacokinetics of bacampicillin. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 110-116.
16. Geddes AM, Wise R. Mecillinam. *J Antimicrob Chemother* 1977; 3 (Supl B): 1-160.
17. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ticarcillin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1980; 20:325-352.
18. Drusano GL, Schimpff SC, Hewitt WL. The acylam-picillins: mezlocillin, piperacillin and azlocillin. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 13-32.
19. Holmes B, Richards DM, Brogden RN, Heel RC. Piperacillin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 28: 375-425.