

# LAS NUEVAS PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS\*

Dr. Rolando E. Sáenz, F.A.C.P.\*\*

- 
- \* Trabajo presentado parcialmente en el Seminario de "Enfermedades Infecciosas", celebrado del 27-28 de Julio, 1979, Panamá
  - \*\* Médico Especialista del Departamento Clínico del Laboratorio Conmemorativo Gorgas, Profesor Agregado de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Universidad de Panamá.

Reimpreso de la Revista Médica, C.S.S., 12 (1): 120-125, Enero, 1980

# LAS NUEVAS PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS

Dr. Rolando E. Sáenz, F.A.C.P.

## INTRODUCCION

A pesar de los continuos esfuerzos en el campo de la investigación biomédica por encontrar la penicilina ideal, las penicilinas introducidas en los últimos 10 años, sólo han presentado variaciones ligeras, no fundamentales de las ya existentes. En esta oportunidad presentaremos algunos hechos salientes de las más recientes, que existen en Panamá, pero antes queremos rendir tributo a la penicilina G que fue la primera penicilina natural introducida en 1941. A pesar del gran número de antibióticos introducidos en el mercado desde esa época, la penicilina G continúa siendo el antibiótico de elección en la gran mayoría de las infecciones ocasionadas por gérmenes gram positivos, así como en las infecciones debidas a Treponemas y Neisserias (Tabla No.1). En los 38 años que lleva

TABLA No. 1  
ESPECTRO DE ACCION DE LA PENICILINA G

---

Estreptococo pneumoniae
Estreptococo pyogenes
Estreptococo viridans
Estreptococo faecalis
Estreptococo anaeróbico
Estafilococos no productores de penicilinas
Neisseria meningitidis
Neisseria gonorrhoea
Clostridium
Corynebacterium diftérico
Leptospira
Actinomicetes israeli
Bacillus anthracis
Erysipelothrix insidiosa
Pasteurella multocida
Streptobacillus moniliformis
Treponema pallidum
Espirillum minus
Fusospiroquetas

en uso, ha demostrado una gran efectividad, poca toxicidad y buena tolerancia. Además es muy importante destacar, que sigue siendo el más barato de los antibióticos y su reemplazo por otro antibiótico, sólo se justifica en presencia de alergias o de resistencia microbiana.

TABLA No. 2  
CEFALOSPORINAS

Cefalotina .....	(Keflin)
Cefaloridina.....	(Ceporan)
Cefalexina .....	(Keflex-Ceporex)
Cefradina .....	(Veracef)
Cefapirina.....	(Cefatrex)
Cefazolina .....	(Kefzol)

**NUEVAS CEFALOSPORINAS**

Cefamandole.....	(Mandole)*
Cefoxitin .....	(Mefoxin)*

\* No han llegado a Panamá

En el campo de la cefalosporina, la lista de los nuevos preparados se hace cada día más larga. En la Tabla No.2 se detallan las cefalosporinas que existen en Panamá y se incluyen además, las 2 nuevas cefalosporinas, el cefamandole y el cefoxitin, que pronto se introducirán en nuestro país. En esta oportunidad sólo discutiremos estas últimas, por ser las más recientes y porque poseen en su espectro de acción, algunas diferencias importantes con el resto de las cefalosporinas.

TABLA No. 3  
CLASIFICACION DE LAS PENICILINAS

I. PENICILINAS NATURALES	
Penicilina G .....	(isólica, prasinárica, benzatínica)
Penicilina V .....	(penicilina V oral, cliazil)
Penicilina benzatínica.....	(Penicilina)
II. PENICILINAS SEMI-SINTÉTICAS	
A. Antiestafilocócicas	
Meticilina .....	(Metacilina)
Oxacilina .....	(Prostafilina)
Nafcilina .....	(Nupen)*
Clonazilina .....	(Clonazil)
Dicloxacilina .....	(Dorbenin G)
B. Espectro Medio	
Azidocilina .....	(Longatren)
C. Espectro Ampliado	
Ampicilina .....	(Penamoxil)
Meclocilina .....	(Versapen)
Amoxicilina .....	(Paromoxil)
Cloxacilina .....	(Vancin I)
Carbenicilina .....	(Geopen)
Indanil Cloxacilina(Geopen oral)*	
Ticarcilina.....	(Ticar)*

\* No han llegado a Panamá

En la Tabla No.3, se presenta la clasificación de las penicilinas. Se distinguen las penicilinas naturales derivadas de la fermentación del *Penicillium chrysogenum* y que incluyen la bencilpenicilina (penicilina G) y la fenoximetilpenicilina (penicilina V); las pe-

nicilinas semisintéticas, comprenden las penicilinas antiestafilocócicas, las de espectro medio y las de espectro ampliado. Sólo discutiremos estos dos últimos grupos en los cuales se ha producido alguna novedad.

**Azidocilina (Longatren)**

La azidocilina, (alfa ácido bencilpenicilina), es una penicilina semisintética llamada de **espectro medio**, por tener una acción antimicrobiana intermedia entre la bencilpenicilina y las penicilinas de espectro ampliado. Supera a la penicilina V y a la ampicilina en su mayor absorción gastro intestinal así como en los niveles séricos que alcanza (1,2). Esta ventaja no se traduce necesariamente en una mayor acción terapéutica, por su mayor porcentaje de unión con las proteínas séricas ( $\pm 80\%$ ) (1).

En su espectro incluye los mismos microorganismos que la penicilina G, pero agrega una magnífica acción sobre el *Hemophilus influenzae* y el enterococo (1,2). No tiene ninguna acción sobre los bacilos entéricos gram negativos (1). Su dosificación oral en los adultos es de 750 mg cada 12 hrs. y para los niños de 250 mg a 500 mg cada 12 hrs.

Se recomienda en infecciones respiratorias leves o moderadas por gérmenes gram positivos, y especialmente infecciones por *H. influenzae*. No existen sin embargo, estudios que muestren alguna superioridad sobre la ampicilina. También es importante tener presente que es sensible a la beta lactamasa, de manera que no debe usarse en infecciones por estafilococos y cepas de *H. influenzae* productoras de esta enzima.

**Hetacilina (Versapen)**

Es una penicilina de **espectro ampliado**, que incluye a los estreptococos pneumoniae, estreptococos beta hemolíticos del grupo A, estafilococos sensibles a penicilina G y a ciertas en-



terobacteriáceas (1). Es una droga inactiva que se hidroliza rápidamente in vivo transformándose en ampicilina, la que resulta ser su verdadero componente activo (1,3). Dado que su espectro e indicaciones son iguales a la ampicilina, y que su costo es mayor que esta última, no encontramos justificación para su existencia en el arsenal terapéutico.

#### Amoxicilina (Damoxil)

Es la alfa amino p-hidroxibenzil penicilinas de espectro ampliado. Supera a la ampicilina en su absorción y los niveles séricos que alcanzan son el doble de los obtenidos con dosis similares de ampicilina (4,5). Es sensible a la beta lactamasa y su espectro antimicrobiano es parecido a este último antibiótico, pero se diferencia del mismo por una aparente mayor actividad sobre la Salmonella tífica y el enterococo (6). Sobre este último microorganismo actúa sinérgicamente con los aminoglucósidos (6). En vivo es menos activa contra la shigella probablemente en relación con su mayor absorción en el intestino delgado y a sus bajos niveles intraluminales colónicos (4). Las concentraciones que alcanza en el esputo (7), vía biliar (8), y oído medio (9) superan a las de la ampicilina.

Su dosificación para los adultos es de 250-500 mg cada 8 hrs. y para los niños de 125 mg cada 8 hrs. por vía oral.

Sus efectos adversos son parecidos a los de la ampicilina. Los estudios clínicos realizados hasta ahora, sugieren que es un antibiótico eficaz en el manejo de la otitis media (10), bronquitis crónica (11), gonorrea (12), infecciones urinarias agudas (13) y tifoidea (14). Estudios in vitro sugieren que su administración junto con el ácido clavulánico, inhibidor de la beta lactamasa, amplía su espectro de acción y le confiere actividad sobre la

Klebsiella y aquellas cepas resistentes de Salmonellas, Shigellas, Hemofilus y Neisserias (15).

De acuerdo con Neu (6) si el costo de la amoxicilina no sobrepasara al de la ampicilina, probablemente la reemplazaría en el tratamiento oral de las infecciones en que una aminopenicilina esté indicada.

#### Ciclacilina (Vipicil)

La ciclacilina (amino-ciclohexanopenicilina) es una penicilina de espectro ampliado, ácido estable, con buena absorción oral y alcanza niveles séricos parecidos a los de penicilina V. Tiene el mismo espectro antimicrobiano que la ampicilina. Su actividad in vitro sobre los estreptococos pneumoniae, estreptococos del Grupo A., y los estafilococos no productores de penicilinas, es moderada e inferior a las penicilinas G y V (16). Igualmente es inferior a la ampicilina en su acción sobre los gérmenes gram negativos (1). Es algo más resistentes a la degradación por la beta lactamasa de los estafilococos (16), pero esto no es suficiente garantía para su utilización en las infecciones por estos gérmenes (1).

Se ha utilizado con buenos resultados en infecciones respiratorias, urinarias, infecciones de tejidos blandos y en otitis media (17).

La dosis oral recomendada para los adultos es de 250 a 500 mg cada 6 horas y para los niños de 50 a 100 mg por kg de peso cada 6 horas.

Sus efectos adversos son similares a los de la ampicilina, pero al parecer, ocurren con menor frecuencia (17). Opinamos que aún hacen falta más estudios clínicos comparativos con ampicilinas, para considerar en que circunstancias podría reemplazarla en sus actuales indicaciones.

#### Ticarcilina (Ticar)

La ticarcilina ( $\alpha$ -carboxil-tienilmetil-penicilina) es una de las más recientes penicilinas de espectro amplia-

do introducida en el arsenal terapéutico. Su espectro antimicrobiano es idéntico al de la carbenicilina, pero es de 2 a 4 veces más activa sobre la *Pseudomona*, por lo cual puede emplearse en dosis más bajas, con lo que se reduce el costo del tratamiento, y aparentemente disminuye sus efectos adversos (18, 19).

En las infecciones graves, está indicado en dosis de 3 g cada 4 horas por vía intravenosa para los adultos (4) y de 200 - 300 mg por kg de peso cada 6 horas para los niños (3). Sus indicaciones al igual que la carbenicilina, deben limitarse a las infecciones serias por *Pseudomonas* (19). Al respecto es importante tener presente que las cepas de *Pseudomonas* resistentes a la carbenicilina, lo son también a la ticarcilina. En un estudio comparativo, su combinación con tobramicina resultó superior a la combinación de Garamicina y Carbenicilina en infecciones serias por gram negativos (20). Recientemente se ha señalado una acción antianaeróbica particularmente sobre el *Bacteroides fragilis*, tanto de la carbenicilina (21) como de la ticarcilina (22), pero no existen estudios que demuestren superioridad o ventajas en estos antibióticos en relación con la clindamicina o al cloranfenicol.

Sus efectos adversos son similares a los de la Carbenicilina. La dosis que se recomienda para el tratamiento de infecciones serias por *Pseudomonas* es de 400 - 500 mg por kilo de peso diario, por vía intravenosa.

Como podemos prever de este resumen, aún no se ha escrito el capítulo final de las penicilinas y continuaremos expuestos a la llegada periódica de estas "nuevas penicilinas". En nuestra evaluación de las mismas es importante una actitud exigente, que incluya un análisis crítico de las ventajas sobre las actuales penicilinas, en cuanto absorción, concentraciones inhibitorias mínimas, toxicidad, costo y

espectro antimicrobiano, el cual debe incluir a las cepas resistentes.

### Nuevas cefalosporinas

El cefamandole (Mandole) y el cefoxitin (Mefoxin) son antibióticos bactericidas, de amplio espectro y con una mayor resistencia a la degradación por la beta lactamasa. Entre las ventajas que ofrecen podemos mencionar una mayor actividad sobre la *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, que las anteriores cefalosporinas (4,23,24). Además su espectro es más amplio e incluye a la *Serratia*, *Providencia* y a los *Proteus indol* positivo. El cefamandole, y no el cefoxitin, tiene acción sobre el *H. influenzae*, incluyendo a la mayoría de las cepas resistentes a la ampicilina (25).

Es importante destacar que el cefoxitin inhibe la mayoría de las cepas de *bacteroides fragilis* y un alto porcentaje de otros anaeróbicos (26). También se ha informado su utilidad en infecciones por gérmenes resistentes a la cefalotina (27). Al igual que las actuales cefalosporinas, las nuevas no tienen acción sobre el enterococo, ni sobre la *Pseudomona*. Tampoco pueden usarse en el tratamiento de la meningitis a causa de su pobre difusión en el sistema nervioso central (28).

En nuestro futuro contacto con estas nuevas cefalosporinas debemos tomar en consideración las ventajas y limitaciones arriba anotadas, así como la ausencia de estudios que demuestren superioridad sobre los aminoglicósidos en las infecciones por enterobacteriáceas, o ventajas sobre el cloranfenicol y clindamicina en el tratamiento de las infecciones anaeróbicas. Además debemos tener presente, que son antibióticos caros, que desconocemos sus efectos adversos, y que todavía, no son considerados de primera elección en ninguno de los procesos infecciosos conocidos.



## REFERENCIAS

1. Thrupp LD: Newer cephalosporins and expanded spectrum penicillins. *Ann Rev Pharm* 14: 435-467, 1974.
2. Sjöberg B, Ekström B, Forsgren U: L-azidobenzyl penicillin. I. Chemistry, bacteriology and Experimental Chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 560-564, 1968.
3. Eichenwald HF, McCracken GH: Antimicrobial therapy in infants and children. *J Pediatr* 93: 337-377, 1978.
4. Wilkowske CJ: The Penicillins. *Mayo Clin Proc* 52: 616-624, 1977.
5. McHenry MC, Fieker DH: Newer antibacterial and antimycotic drugs. Critical appraisal. *Med Clin N.A.* 62: 873-897, 1978.
6. New HC: Amoxicillin. *Ann Intern Med* 90: 356-360, 1979.
7. Stewart SM, Anderson IME, Jones GR, Calder MA: Amoxycillin levels in sputum, serum and saliva. *Thorax* 29: 110-114, 1974.
8. Waki S, Uchimura M, Muto Y, Ishigaki JRT, Sameshima Y: Biliary excretion of pivmecillinam and amoxycillin. *Chemotherapy (Tokyo)* 25: 205-208, 1977.
9. Klimex JJ, Nightingale C, Lehmann WB, Quintiliani R: Comparison of concentrations of amoxycillin and ampicillin in serum and middle ear fluid of children with chronic otitis media. *J Infect Dis* 135: 999-1002, 1977.
10. Howard JE, Nelson JK, Clahsen J, Jackson LH: Otitis media of infancy and early childhood. A double-blind study of four treatment regimens. *Am J Dis Child* 130: 965-970, 1976.
11. Carroll PG, Krejci SP, Mitchell J, Purani V, Thomas R, Wilson B: A comparative study of co-trimoxazole and amoxycillin in the treatment of acute bronchitis in general practice. A multicenter study. *Med J Aust* 2: 286-287, 1977.
12. Walker AMZ, Tapsall JW: Amoxycillin in male urethral gonorrhoea. *Med J Aust* 2: 785, 1977.
13. Grob PR, Beynon GPJ, Bibbs FJ, Manners BTB: Comparative trials of amoxycillin and co-trimoxazole in the treatment of urinary tract infection. *Practitioner* 219: 258-263, 1977.
14. Scragg JN, Rubidge GJ: Amoxycillin in the treatment of typhoid fever in children. *Am J Trop Med Hyg* 24: 860-865, 1975.
15. Wise R, Andrews JM, Bedford KA: In vitro study of clavulanic acid in combination with penicillin, and carbenicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 13: 389-393, 1978.
16. Rosenman SB, Weber LS, Owen G, Warren GH: Antimicrobial activity and pharmacological distribution of Wy-4508, an aminoalicyclic penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 590-596, 1968.
17. Gold JA, Hegarty CP, Deitch MW, Walker BR: Double blind clinical trials of oral cycloacillin and ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 15: 55-58, 1979.
18. Klastersky JH, Daneau D: Ticarcillin, a new semisynthetic penicillin active on *Pseudomonas aeruginosa*: in vitro activity and blood levels in man. *J Clin Pharmacol* 14: 172-175, 1974.
19. Ticarcillin. *Med Lett Drugs Ther* 19: 17-18, 1977.
20. Parry MF, Neu HC: A comparative study of ticarcillin plus tobramycin versus carbenicillin plus gentamicin for the treatment of serious infections due to gram negative bacilli. *Am J Med* 64: 961-966, 1978.
21. Thadepalli H: Treatment of anaerobic infections with carbenicillin. *Curr Ther Res* 20: 589-603, 1976.
22. Webb D, Thadepalli H, Roy I, Toan Bach V: Ticarcillin disodium in anaerobic infections. *Arch Intern Med* 138: 1618-1620, 1978.
23. Eickhoff TC, Ehret JM: In vitro comparison of cefoxitin, cefamandole, cephaloxin, and cephalothin. *Antimicrob Agents Chemother* 9: 994-999, 1976.
24. New HC: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: Antibacterial spectrum and resistance to hydrolysis by gram negative beta lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 6: 170-176, 1974.

25. Ross S, Khan WN, Goldenberg R: Clinical and laboratory evaluation of cefamandole in infants and children. *J Infect Dis* 137: Suppl: S150, 1978.
26. Sutter VL, Finegold SM: Susceptibility of anaerobic bacteria to 23 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 10: 736–752, 1976.
27. New HC: Comparative studies of ceftioxin and cephalotin: An overview. *Rev Infect Dis* 1: 144–151, 1979.
28. Liu CH, Hinthorn DR, Hodges GR, Harnos JL, Couchoanal G, Dworzack DL: Penetration of ceftioxin into human cerebrospinal fluid: Comparison with cefamandole, ampicillin and penicillin. *Rev Infect Dis* 1: 127–131, 1979.