

PENICILINA ORAL

Y SU APLICACION EN CLINICA

PENICILINEMIA. PENICILINURIA

HERNANDO ROCHA POSADA - FERNAN CHALEM BENATTAR - MARIO A. PEÑA CORTÉS
Internistas Residentes - Hospital San Juan de Dios, de Bogotá.

INTRODUCCION

La penicilina inicia su desarrollo técnico en un período de la historia en que existía una notable demanda de agentes quimioterápicos de probada eficacia para tratar las heridas de guerra. Descubierta por Fleming en 1929, sólo tiene interés académico durante los años transcurridos entre 1929 y 1938. Inmediatamente antes del comienzo de la Segunda Guerra Mundial, en julio de 1939, Chain y Florey en Inglaterra inician sus primeros trabajos experimentales con ella, reconociendo por fin sus asombrosas propiedades en 1941, año en que llevan a cabo los primeros ensayos en seres humanos en casos de bacteriemias estafilocócicas y estreptocócicas que se habían considerado de pronóstico desesperado.

De todos los antibióticos empleados en la actualidad, continúa siendo este el más extensamente usado, y en muchas de las infecciones bacterianas sigue siendo la medicación preferida.

Actualmente se conocen por lo menos cinco preparados naturales de penicilina: F, G, X, Dihidro F, K y O¹, todos ellos en su mayoría para uso parenteral. Últimamente

ha surgido una nueva forma de administración: la oral. Aunque sus primeros ensayos fueron desalentadores, atribuyéndose ello a la inactivación por la secreción gástrica, inconveniente que ha obviado protegiéndola de la acidez estomacal mediante diversos artificios como son el agregado de sustancias tampones o amortiguadoras (hidróxido de aluminio), así como también por medio de la desintegración retardada de los comprimidos protegiéndolos con cubierta entérica, ella es cada vez más popular en la práctica médica por su fácil administración, por causar poca o ninguna reacción secundaria y porque la incidencia de hipersensibilidad es menor que cuando se usa por vía parenteral.

USO TERAPEUTICO DE LA PENICILINA ORAL

Hemos empleado comprimidos de 500.000 U. de penicilina G potásica (*) preparados para asegurar

(*) *Falapen*. Puesto a nuestra disposición por los Laboratorios Charles E. Frosst & Co., Montreal.

CUADRO NUMERO 1

Enfermedad	Nº casos	Tipo	Examen de laboratorio	Días de tratamiento	Curación	Mejoría notable	Mejoría leve	Fracasos
Neumonía	7	Lobar aguda	Radiológico: Cond. neumónica Espúto: Estafilococo, estreptococo neumónico Antiblog.: Un caso susceptible Uno poco susceptible	4 - 15	5 casos 71.42%	1 caso 14.29%	—	1 caso 14.29%
Bronconeumonía	1	Sobreaguda	Radiológico: Infiltración nodular, bilateral Espúto: Estafilococo resistente a la penicilina	4	—	—	—	1 caso 100%
Broncoalveolitis	3	Aguda	Radiológico: Normal Espúto: Estafilococo, estreptococo	5 - 8	3 casos 100%	—	—	—
Bronquitis	2	Aguda	Radiológico: Normal	5 - 11	1 caso 50%	—	—	1 caso 50%
Angina	7	Eritematosa	—	2 - 5	7 casos 100%	—	—	—
Sinusitis	1	Pansinusitis	Radiológico: Opacidad senos paranasales	10	—	1 caso 100%	—	—
Absceso dentario	3	1 simple 1 con sinusitis maxilar 1 con celulitis facial	Radiológico: (Un caso). Opacidad seno maxilar	3 - 10	3 casos 100%	—	—	—
Artritis	1	Purulenta	Radiológico: Normal Liq. Art.: Purulento. Negativo germ. Rivalta xxx. 96% polinucleares	20	1 caso 100%	—	—	—
Uretritis gonorreica	2	Aguda	Frotis: Gonococo xx Control: Negativo	3 - 4	2 casos 100%	—	—	—
Pielonefritis	1	Aguda	Urocultivo: Colibacilo xx resistente a la penicilina	3	—	—	—	1 caso 100%
Pielitis	1	Aguda	Urocultivo: Estrep. fecalis susceptible a la penicilina	5	1 caso 100%	—	—	—
Carate	2	Evolutivo	Serología: Positiva	10 - 12	—	—	2 casos 100%	—
Erisipela	3	1 simple 1 flegmón 1 recidivante	—	4 - 13	2 casos 66.66%	1 caso 33.33%	—	—
Celulitis	1	Pos. traumática	—	6	1 caso 100%	—	—	—
Pododermitis	1	Ectima	—	21	—	1 caso 100%	—	—
Tromboflebitis	1	Profunda	—	7	1 caso 100%	—	—	—
Total casos	37	—	—	—	27 casos 73%	4 casos 10.80%	2 casos 5.40%	4 casos 10.80%

una absorción, a la vez que rápida, prolongada de penicilina. El comprimido consta de un núcleo central que contiene la mayor parte del antibiótico, recubierto por una capa protectora de polímero 37, substancia esta insoluble al pH estomacal y soluble en el medio alcalino intestinal, la cual se desintegra lentamente, asegurando así una absorción continua que mantiene niveles terapéuticos de penicilinemia durante 12 a 24 horas. Se impide con esto la destrucción del antibiótico a nivel del estómago, permitiendo la absorción de una mayor cantidad a nivel del intestino delgado. Otra capa de penicilina recubre el polímero 37, asegurando de ese modo su absorción inmediata.

El preparado fue administrado a veinticinco pacientes hospitalizados y a doce ambulatorios, afectos de variadas enfermedades: respiratorias, articulares, génitourinarias, dermatológicas, dentarias y vasculares (cuadro 1). A diez de los pacientes hospitalizados se les practicó curva de penicilinemia, y a cuatro de los mismos, curva de peniciluria.

Afecciones respiratorias.

Neumonía: Se trataron siete neumonías lobares agudas, dos de ellas con reacción pleural, durante un lapso que osciló entre 4 y 15 días. Los gérmenes más comúnmente hallados en este grupo de pacientes fueron en orden decreciente los siguientes: estafilococo, estreptococo, neisseria catarrhalis y neumococo. Mediante antibiogramas practicados a cinco de ellos sólo uno resultó ser susceptible a la penicilina, otro poco susceptible y los demás resistentes. A pesar de ello obtuvimos curación en cinco casos (71.42%), uno de mejoría notable (14.29%), y un fra-

caso (14.29%). Creemos que esta discrepancia entre los antibiogramas recibidos y los resultados obtenidos débese a una diferente actividad de la penicilina *in vivo* e *in vitro*.

Como dato interesante anotamos que uno de estos pacientes presentó estado de shock y urticaria después de la aplicación parenteral de penicilina en el Servicio de Urgencias, reacciones estas que no se presentaron con el tratamiento oral.

Bronconeumonía: Un caso sobreagudo tratado durante 4 días no respondió al tratamiento, comprobándose con posterioridad ser producido por estafilococo resistente a la penicilina y demás antibióticos.

Bronquitis: Dos casos agudos, uno complicando un cuadro de insuficiencia cardíaca grave causante de la muerte. El otro curó al cabo de 5 días de tratamiento (50%).

Broncoalveolitis: Tres casos agudos producidos por estafilococo y estreptococo, tratados durante 5 a 8 días. Curación (100%).

Sinusitis: Un caso diagnosticado clínica y radiológicamente como de pansinusitis mejoró notablemente al cabo de 10 días de tratamiento.

Angina: Siete casos de forma eritematosa curaron todos en el término de 2 a 5 días (100%).

Afecciones dentarias.

Abscesos dentarios: Tres casos, uno simple, uno con celulitis facial y otro con sinusitis maxilar agregada. Curaron todos en el término de 3 a 10 días (100%).

Afecciones articulares.

Artritis: Un caso de artritis séptica de la rodilla izquierda, de la cual se extrajo líquido purulento en

el que no se hallaron gérmenes, con reacción de Rivalta xxx y 96% de polinucleares. Se complementó el tratamiento con tres punciones articulares. Curación al cabo de 20 días.

Afecciones génitourinarias.

Uretritis: Dos casos de uretritis gonorréica aguda que curaron al cabo de 4 días de tratamiento (100%).

Pielonefritis: Un caso de forma aguda tratado durante 3 días, debiéndose cambiar la penicilina por cloramfenicol, ya que el germen causal era el colibacilo.

Pielitis: Un caso agudo por estreptococo fecalis; curó después de 5 días de tratamiento.

Afecciones dermatológicas.

Carate: Dos casos *evolutivos* tratados durante 10 a 12 días (1.000.000 de U. diarias). Presentaron mejoría leve y se citaron a control serológico y clínico dentro de 6 meses.

Erisipela: Una forma flegmonosa, una recidivante y otra simple, tratadas durante 4 a 19 días. Curación en dos de ellas (66.66%) y en la restante una mejoría muy notable (33.33%).

Celulitis: Un caso consecutivo a una herida infectada. Curación al cabo de 6 días de tratamiento.

Piodermitis: Un caso de ectima mejoró notablemente a los 21 días de tratamiento.

Afecciones vasculares.

Tromboflebitis: Un caso de flegrmasía cerúlea dolens, tratada durante 7 días con penicilina oral como

coadyuvante de vasodilatadores, anticoagulantes, antiflogísticos y bloqueoperidual continuo. Curación.

PENICILINEMIA Y PENICILINURIA

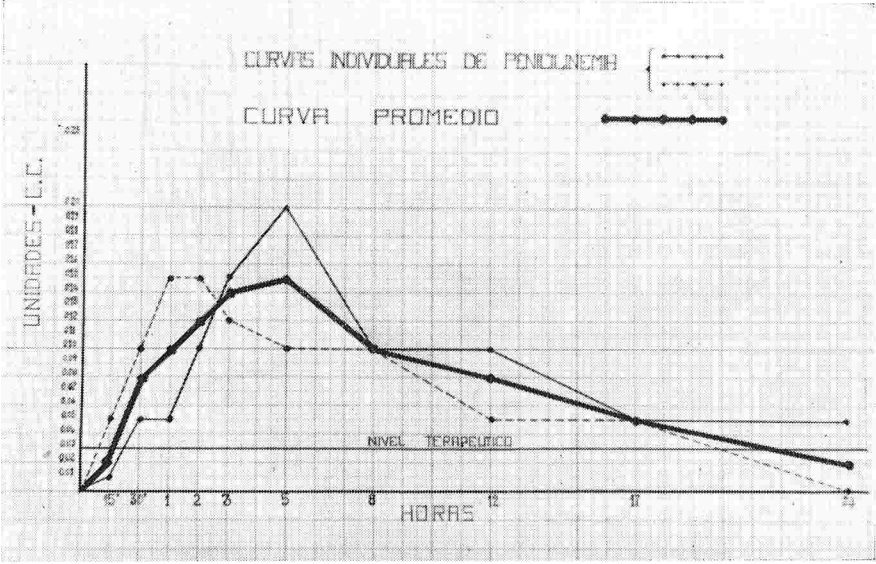
Para la elaboración de las curvas de penicilinemia y penicilinuria se emplearon métodos microbiológicos basados en la susceptibilidad del estafilococo Oxford a la penicilina (*). Utilizamos tres formas de administración del medicamento en diez pacientes vírgenes de terapia antibiótica por lo menos 72 horas antes.

Primera forma. (Primer grupo): Dos pacientes a los cuales se les administró un comprimido a las 8 a. m., tomándose muestras a los 15 minutos, a los 30 minutos, a la hora, 2, 3, 5, 8, 12, 17 y 24 horas. En uno de ellos ya a los 15 minutos la concentración sanguínea era de 0.05U/cc, manteniéndose la penicilinemia por encima del nivel terapéutico, considerado como de 0.03U/cc², durante 19 horas. En el otro caso a los 30 minutos la penicilinemia era de 0.05U/cc, nivel este que se encontró nuevamente a las 24 horas. El nivel máximo hallado fue de 0.20U/cc, a la quinta hora. (Figura 1).

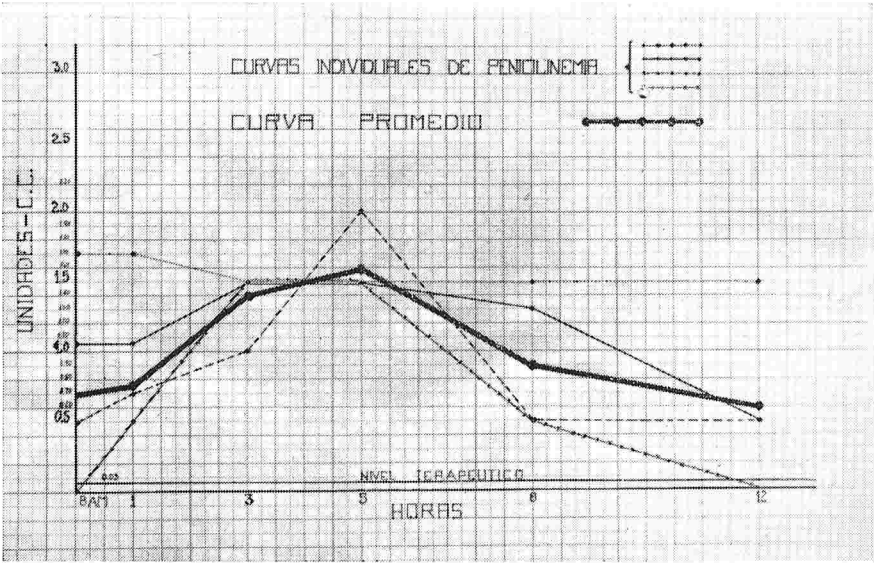
Segunda forma. (Segundo grupo): Cuatro pacientes a los cuales se les administró un comprimido a las 8 p. m. y otro a las 8 a. m. del día siguiente, hora a la cual se extrajo la primera muestra seguida de otras, a la hora, 3, 5, 8 y 12 horas, respectivamente. La máxima concentración sanguínea obtenida fue de 2U/cc, a la quinta hora. (Figura 2).

Tercera forma. (Tercer grupo): Cuatro pacientes a los cuales se les

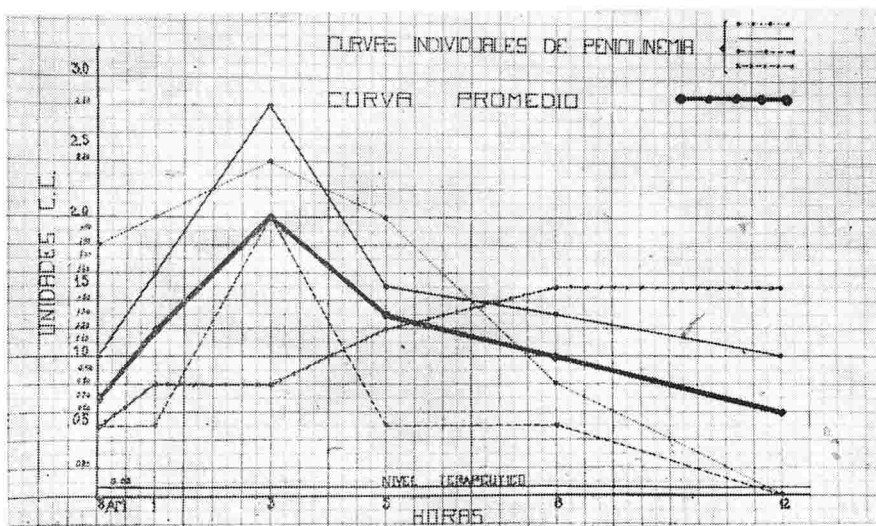
(*) Laboratorio Clínico del doctor Venancio Rueda A., Bogotá.



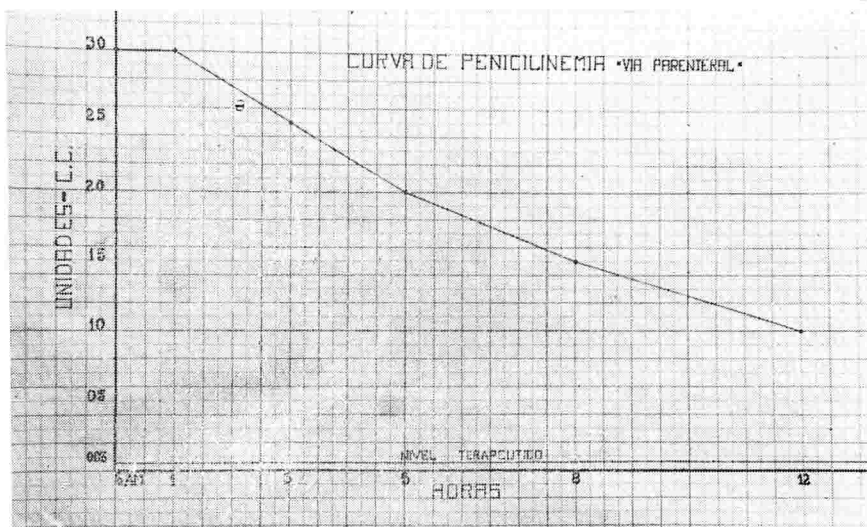
(Figura 1).



(Figura 2).



(Figura 3).



(Figura 4).

administraron 2 comprimidos a las 8 p. m. y 2 a las 8 a. m. del día siguiente, tomándose las muestras en la misma forma que en el grupo anterior. La máxima concentración sanguínea obtenida fue de 2.8U/cc, a la tercera hora. (Figura 3). Para valorar los resultados obtenidos mediante la terapia con penicilina oral, efectuamos una curva de penicilinemia después de la administración de una ampolla de 500.000 U. de penicilina procaína-cristalina a las 8 p. m. y otra a las 8 a. m. del día siguiente (375.000 U. de penicilina procaína y 125.000 U. de penicilina cristalina por ampolla). Comparando esta curva (figura 4) con las curvas de pacientes a los cuales se les administró el mismo número de unidades de penicilina oral a la noche y a la mañana (figura 2), se puede observar que en sólo uno de ellos a las 12 horas la penicilinemia se hallaba por debajo del nivel terapéutico, en tanto que en los restantes las concentraciones hemáticas estaban por encima de 0.5U/cc; más aún, uno de estos últimos sobrepasaba la concentración obtenida al cabo de las mismas horas mediante penicilina inyectable. Efectuamos curva de penicilinuria a los dos pacientes del primer grupo, a uno del segundo y a otro del tercero. Las muestras de orina se obtuvieron a la hora, 4, 8 y 12 horas, respectivamente. Comparando las curvas de penicilinemia y penicilinuria que se correspondan, podremos observar que a mayor concentración sanguínea, mayor concentración urinaria, y por lo tanto mayor eliminación. En general; las concentraciones urinarias al término de 12 horas se hallaron por encima de 1U/cc. (Figura 5).

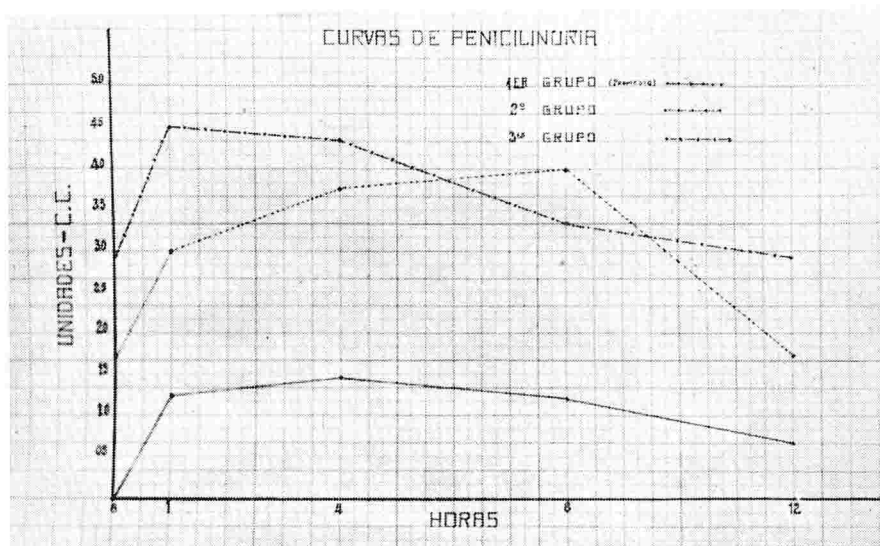
USO E INDICACIONES DEL PREPARADO

La forma oral de administración puede ser empleada en todas las infecciones de leve o mediana intensidad sensibles a la penicilina. En los casos graves (meningitis, septicemias variadas, sépticopioemias, endocarditis bacteriana), en que se necesitan niveles sanguíneos muy elevados y constantes, es recomendable el empleo de penicilina cristalina por vía parenteral hasta obtener mejoría notoria, pudiéndose continuar luego la terapia con penicilina oral. En las infecciones leves se obtienen resultados satisfactorios mediante la administración de un comprimido de 500.000 U. de penicilina cada 12 horas. En los casos de mediana intensidad es aconsejable administrar 2 comprimidos cada 12 horas, y una vez obtenida cierta mejoría, disminuir la dosis a un comprimido cada 12 horas. Finalmente, en aquellos casos en que se requiere el empleo de la penicilina como coadyuvante en la terapéutica de base (fiebre reumática, glomerulonefritis aguda, flebitis, tromboflebitis, etc.), así como en los casos en que existe un descenso apreciable de las defensas orgánicas (aplasias medulares, agranulocitosis, leucosis, tratamientos con corticoides, etc.), en el pre y postoperatorio, en la prevención de nefritis post-anginosa y fiebre reumática y sus recidivas³, se puede utilizar un comprimido diario.

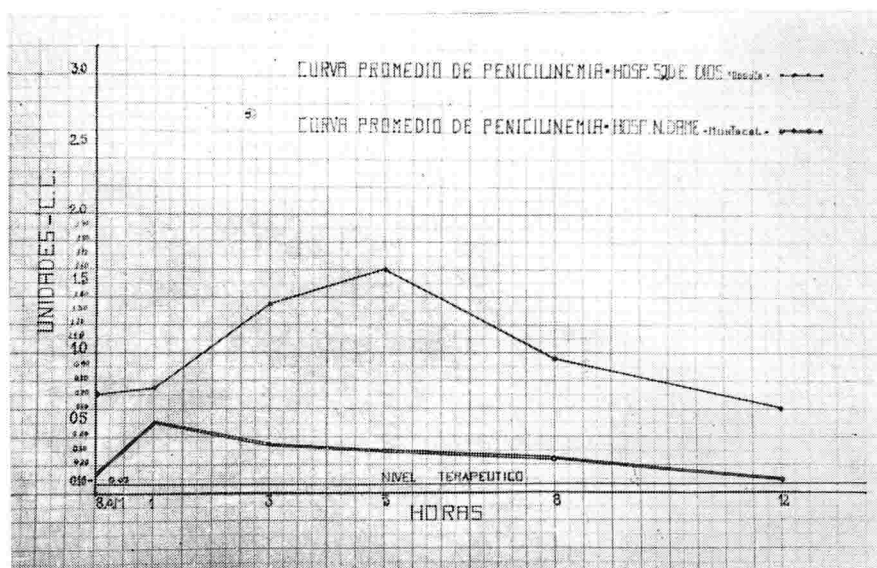
RESULTADOS

Tratamos un total de 37 pacientes empleando dosis variables del antibiótico, de acuerdo a su gravedad, evaluando los resultados por la





(Figura 5).



(Figura 6).

mejoría clínica en todos los casos y por métodos paraclínicos en su gran mayoría. De acuerdo con lo anterior y como se puede observar en el cuadro número 1, los resultados obtenidos fueron en su mayoría satisfactorios: 73% de curaciones, 10.80% de mejorías notables, y 5.40% de mejorías leves.

CONCLUSIONES

1. Las concentraciones sanguíneas de penicilina estuvieron en la mayoría de los casos muy por encima del nivel terapéutico durante las 12 horas siguientes a su administración.
2. A los 15 minutos de la administración de un comprimido se encontró un nivel superior al terapéutico. (Figura 1).
3. A las 24 horas de la administración de un comprimido se hallaron niveles superiores al terapéutico. (Figura 1).
4. La máxima concentración sanguínea hallada fue de 2.8U/cc, a la tercera hora después de la administración de 2 comprimidos a las 8 p. m. y 2 a las 8 a. m. del día siguiente. (Figura 3).
5. Mientras más prematura sea la absorción y por lo tanto se alcancen niveles sanguíneos elevados en corto período de tiempo, más rápida es su eliminación por el riñón y más rápido su descenso en la sangre. (Figura 1).
6. La concentración y eliminación urinarias de penicilina están en relación directa con su concentración hemática.
7. La disminución de la diuresis durante la noche influye en las concentraciones hemáticas de penicilina. Así encontramos niveles de penicilinemia más elevados durante la noche que durante el día.
8. Los niveles urinarios de penicilina se mantuvieron por encima de 1U/cc, después de 12 horas de administrar el medicamento. (Figura 5).
9. Ninguno de los pacientes por nosotros tratados presentó reacción alérgica o anafilactoide.
10. Según trabajos efectuados en el Hospital Notre-Dame de Montreal, la curva de penicilinemia promedio⁴ en pacientes tratados con un comprimido de 500.000 U. de penicilina oral a las 8 p. m. y otro a las 8 a. m. del día siguiente, fue comparativamente inferior a la curva de penicilinemia promedio de pacientes tratados en nuestro medio (Hospital San Juan de Dios de Bogotá) en forma similar. (Figura 6). Creemos que esta diferencia se deba al menor peso corporal y talla promedios de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1 JOHN C., KRANTZ. C. JELLEFF, CARR. *Los principios farmacológicos en la práctica médica*. 1956. II. 182.
- 2 HENRY WELCH.—*Principios y práctica de la terapia antibiótica*. 1955. 68.
- 3 CECIL & LOEB.—“Bacterial diseases”. *Textbook of medicine*. 1957. 178.
- 4 C. E. GRIGNON. B. LEBOEUF.—“Une nouvelle préparation de pénicilline pour administration par voie orale”. *L'Union médicale du Canada. Montreal*. Octubre, 1958. Tome 87. Numéro 10. 1958.