

Penicilina y Bencilpenicilina

JG. RESTREPO S, MV, ESP.

FACULTAD QUÍMICA FARMACÉUTICA, UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

(RECIBIDO: MAYO 97; ACEPTADO AGOSTO 97)

Resumen

El grupo de compuestos químicamente relacionados como los Betalactámicos son hoy en día uno de los principales antibióticos en la terapéutica antiinfecciosa, su descubrimiento marcó el inicio de una nueva era en la farmacología de las sustancias antibacteriales.

De los Betalactámicos, la Penicilina y la Bencilpenicilina son los más ampliamente usados en seres humanos y animales, en estos últimos, principalmente para el control de la mastitis y el tratamiento de infecciones en las vías urinarias, el sistema gastrointestinal y el aparato respiratorio. Esporádicamente son utilizados en concentraciones subterapéuticas como aditivo en los alimentos y en el agua de bebida para incrementar la eficiencia alimenticia y para prevenir enfermedades.

Introducción

Alexander Fleming en 1928, mientras estudiaba las variantes de *estafilococos* en el laboratorio del St. Mary's Hospital, observó que un hongo contaminante de sus cultivos producía lisis bacteriana a su alrededor; el caldo en el que se cultivaba el hongo tenía una acción inhibitoria notable para muchos microorganismos. Dado que el hongo pertenecía al género *Penicillium*, Fleming llamó Penicilina a la sustancia antibacteriana, su observación fue publicada en el British Journal of Experimental Pathology en 1929, con el título «Sobre la acción antibacteriana de los cultivos de un *Penicillium*, con referencia especial a su uso en el aislamiento de *B. influenzae*» (11,26).

En 1930 Rastrick, quien amplió los experimentos de Fleming, descubrió que la penicilina es un ácido orgánico que puede extraerse de un medio de cultivo mediante éter y que el compuesto es termolábil (11).

Una década después, la penicilina se desarrolló como un agente terapéutico sistémico gracias a la investigación concertada por un grupo de científicos de la Universidad de Oxford, encabezados por Florey, Chain y Abraham. En mayo de 1940, Florey y colaboradores observaron que el material crudo, entonces disponible, producía notables efectos terapéuticos significativos cuando era administrado por vía parenteral

a ratones con infecciones estreptocócicas producidas en forma experimental; luego escribieron el artículo titulado «Penicilina como agente terapéutico», publicado en Italia el 24 de agosto de 1940. El primer tratamiento informado por el grupo de Oxford fue llevado a cabo a un policía, quien había desarrollado una infección por *Staphylococcus sp* con abscesos múltiples y osteomielitis; respondió bien los primeros cinco días, hasta que los escasos depósitos de penicilina se agotaron y murió al décimo día. Posteriormente, cinco pacientes fueron tratados obteniendo resultados positivos y en 1941 se publicó otro artículo titulado «Posteriores observaciones sobre Penicilina» escrito por el Dr. Abraham y col (11,26).

A partir de 1942, en EEUU, se inició un vasto programa de investigación e industrialización de la Penicilina, conduciendo a los primeros ensayos clínicos con resultados notables. En su producción comercial, actualmente se utilizan varias cepas de *Penicillium notatum* y *Penicillium chrysogenum* (11,26).

Estructura química

Las penicilinas pertenecen al grupo de los Betalactámicos y su núcleo es el 6-aminopenicilánico, cuya estructura básica consiste en un anillo tiazolidínico unido a un lábil sistema cíclico betalactámico (Figura 1). La cadena lateral, determi-

na muchas de las características antibacterianas y farmacocinéticas de las BP (5,14,28,34).

El núcleo de la penicilina es el requisito estructural principal para su actividad biológica, la transformación metabólica o alteración química por efecto de las enzimas betalactamasas (penicilinasas) de esta región produce la pérdida de toda actividad antibacteriana (Figura 1). Las propiedades físicas y químicas, especialmente la solubilidad, están relacionadas con la estructura acil de la cadena lateral y los cationes carboxílicos en medio básico (6,14,38).

Mecanismo de Acción

En la síntesis de la pared celular bacteriana, la enzima traspeptidasa enlaza las cadenas peptídicas de los aminoazúcares vecinos formando una estructura de mureína. Como una coraza rígida, la pared celular rodea generalmente la célula bacteriana, la protege de influencias externas lesivas y evita la explosión de la membrana celular. La solidez de la pared celular se debe a los peptidoglicanos que la constituyen, estos contienen una cadena peptídica y dos aminoazúcares unidos entre sí (N-acetilglucosamida y N-ácido acetilmurámico), ver Figuras 2 y 3 (11, 14, 26, 36).

Las penicilinas son sustancias bactericidas y su actividad antimicrobiana es el resultado de la supre-

sión de la síntesis de mucopéptido en la pared celular, mediante la inhibición de algunas enzimas fijadoras de penicilina llamadas PBP, principalmente la traspeptidasa, que intervienen en la síntesis de la pared celular bacteriana (Figuras 2 y 3). Las bacterias, debido al defecto de la pared celular se hinchan y se lisan; para ser afectadas por este antibiótico deben estar en fase de crecimiento rápido, tienen poco efecto sobre bacterias en estado latente o inactivas, razón por la cual otros quimioterápicos que inhiben el crecimiento pueden interferir con el efecto de las Penicilinas (11,14,26,34).

La diferencia en la afinidad de las Penicilinas por las enzimas explican en parte la distinta susceptibilidad de los microorganismos y el variado espectro de ellas (11,28).

Espectro

Tras medio siglo de uso puede asegurarse, sin duda, que las penicilinas siguen siendo los antibióticos más útiles en la terapéutica veterinaria y humana, dada su gran eficacia, baja toxicidad y reconocida importancia en el tratamiento de un gran número de infecciones en las que continúan siendo de primera elección. Los siguientes gérmenes son generalmente sensibles a las penicilinas (11, 14, 26, 28):

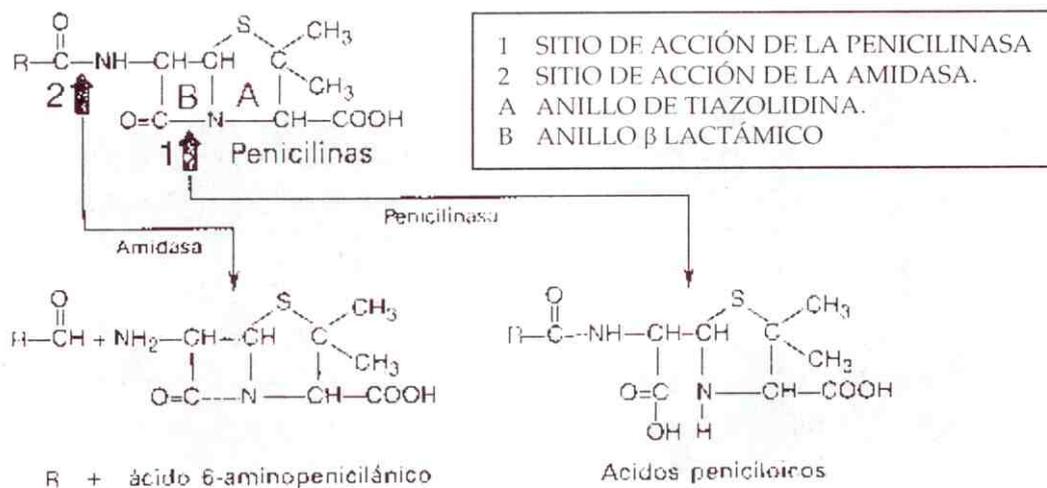


Figura 1. Estructura química de las Penicilinas (26)

Agente etiológico	Enfermedad
<i>Gram positivos</i>	
<i>Bacillus anthracis</i>	Carbón bacteridiano
<i>Corynebacterium equi</i>	Bronconeumonía
<i>C. pyogenes</i>	Artritis, Mastitis, Metritis, Neumonía
<i>C. renale</i>	Pielonefritis
<i>Erysipelothrix spp</i>	Erisipela
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriosis
<i>Staphylococcus spp</i>	Mastitis, Epidermitis, Neumonía, Bacteremia
<i>Streptococcus spp</i>	Mastitis, Metritis, Gurma, Procesos piogenos
<i>Clostridium tetani</i>	Tétano
<i>Cl. chauvoei</i>	Carbón sintomático
<i>Cl. perfringens</i>	Enterotoxemia, Gangrena
<i>Cl. spp</i>	Edema maligno, Hemoglobinuria bacilar, Hepatitis infecciosa
<i>Gram negativos</i>	
<i>Fusiformis nodosus</i>	Necrobacilosis
<i>Fusobacterium necrophurum</i>	Necrobacilosis, Abscesos hepáticos
<i>Neisseria spp</i>	Gonorrea, Meningitis
<i>Bacteroides orofaríngeos</i>	Infecciones orales
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Infección del tracto urinario
<i>Pasteurella multocida</i>	Infecciones respiratorias, Septicemia hemorrágica

<i>Espiroquetas</i>	
<i>Leptospira spp</i>	Leptospirosis
<i>Borrelia anserina</i>	Espiroquetosis aviar
<i>Treponema spp</i>	Sífilis
<i>Actinomicetos</i>	
<i>Nocardia spp</i>	Nocardiosis
<i>Actinomyces bovis</i>	Actinomicosis

No son activas contra hongos, virus y parásitos (11,14,26,28).

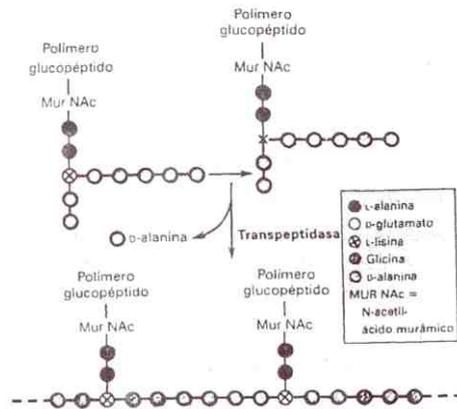


Figura 2. Reacción de transpeptidación en la formación de la pared bacteriana (26)

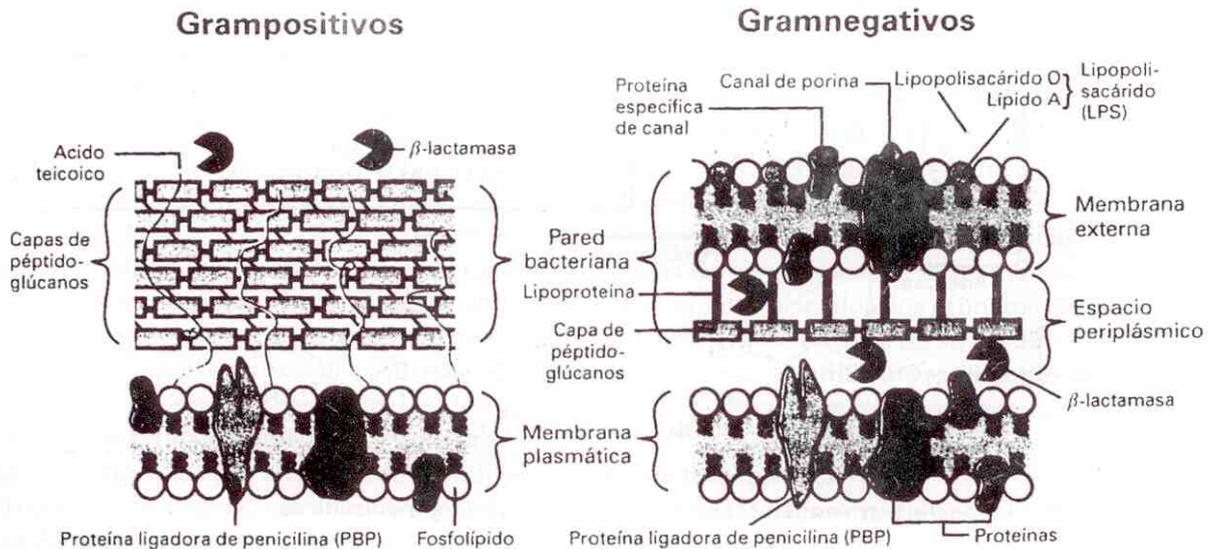


Figura 3. Estructura y composición de la pared y la membrana en las bacterias Gram positivas y Gram negativas (26).

Clasificación

Se han identificado más de 40 penicilinas que alteran la síntesis de la pared bacteriana (bactericidas) y pueden ser clasificadas según (28):

- Su origen en naturales o semisintéticas
- Según su espectro de actividad en amplio, medio o reducido
- Según su resistencia a penicilinasas en resistentes y no resistentes
- Según sus características químicas en Bencil, Fenoxi, Amino, Carboxi y Ureido-Penicilinas como las principales.

Penicilina G o Bencilpenicilina

Las Penicilinas naturales hoy más utilizadas se conocen como Penicilinas G o Bencilpenicilinas (BP) y corresponde a la sódica, potásica, procaínica y benzatínica principalmente. Por su eficacia, poca toxicidad y bajo costo, son los antibióticos de elección en las infecciones por microorganismos sensibles a ellas; la elección de una de las diferentes formas de presentación de la BP depende de la gravedad y localización de la infección, de la sensibilidad del microorganismo y, de la necesidad de utilizar una u otra vía para alcanzar los niveles plasmáticos adecuados (11, 14, 26, 28).

Las soluciones conservadas entre 2 y 10°C pueden usarse antes de siete días y si están tamponadas hasta por 14 días. A temperatura ambiente, es recomendable usar la solución dentro de las 24 horas después de preparadas. La BP es incompatible con iones de metales pesados (zinc, cobre y mercurio), agentes oxidantes, glicerol, aminas simpaticomiméticas, tetraciclinas, soluciones de dextrosa, vitaminas del complejo B, vitamina C y concentraciones fuertes de alcohol, los cuales atacan el anillo tiazolidínico. El zinc que se encuentra en muchos tapones de los frascos puede ser el responsable de su inactivación (11).

Unidades

La unidad internacional (UI) de BP es la actividad específica de ella contenida en 0,6 mcg de Penicilinas G sódica pura, 0,625 mcg de Penicilina G potásica pura, 0,75 mcg de Penicilina G benzatínica pura y de 1 mcg de Penicilina G procaínica; así (11,14,26):

- 1 miligramo de Penicilina G sódica pura equivale a 1.667 UI.
- 1 mg de Penicilina G potásica pura representa 1.600 UI.
- 1 mg de Penicilina G procaínica pura es igual a 1.0001 UI.
- 1 mg de Penicilina G benzatínica tiene 1.333 UI.

Dosificación

La dosificación de BP en los animales varía entre los diferentes países, veamos algunos ejemplos de dosis mínima recomendada (11,40):

- 8.800 UI/Kg de peso para U.S.A.
- 9.000 UI/Kg de peso para Canadá.
- 11.000 UI/Kg de peso para la Unión Europea.
- 22.000 UI/Kg de peso para Colombia.

El aumento de dosificación de Penicilina más allá de cierto punto puede prolongar el efecto, pero no eleva las concentraciones séricas del fármaco. La frecuencia de la dosis depende de varios factores que incluyen el tipo de BP, el excipiente, el tipo de infección y la gravedad de la misma entre otras; generalmente la dosis de mantenimiento debe administrarse con los siguientes intervalos (11,40):

- Cada 4 a 6 h para Penicilina G sódica o potásica
- Cada 12 a 24 h para la Penicilina G procaínica
- Cada 4 a 7 días para la Penicilina G benzatínica

Concentración inhibitorio mínima (CIM)

La CIM varían ampliamente de acuerdo a los diferentes gérmenes sensibles a la BP, en general la mayoría de bacterias Gram positivas son susceptibles a 0.001 ug/ml de Penicilina y 0.5 ug/ml para bacterias Gram negativas (40).

Absorción

Las penicilinas se absorben por todas las vías, pero en grado variable (**Figura 4**); las concentraciones sanguíneas máximas se alcanzan en 15 a 30 min. La velocidad de absorción depende de la dosis, excipiente, concentración, forma física, vía de administración, solubilidad e irrigación (11,14).

Vía oral: En condiciones favorables como un pH adecuado, cerca de un tercio de la dosis administrada por esta vía se absorbe en el tracto intestinal. El jugo gástrico inactiva el antibiótico con rapidez por acción de penicilinasas, betalactamasas, acilasas y bacterias del intestino. La acidez gástrica hidroliza la amina de la cadena lateral y abre el anillo lactámico con la consiguiente pérdida de la actividad antibacteriana (14, 21, 37).

Suprime el metabolismo bacteriano en el tracto digestivo de los herbívoros y, ordinariamente, no se administra vía oral con fines terapéuticos en animales; se emplea más en la especie humana que en animales productores de alimento (11).

Administración parenteral. Puede inyectarse por vía intravenosa (IV) sin que origine fenómenos tromboflebíticos apreciables; la mayor parte de las Penicilinas se administran vía intramuscular (IM), cuya biodisponibilidad es de 72%, alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 15 a 30 min y posee una vida media de 30 min. En ocasiones se inyecta vía SC; Krainock (1991) indican que la vía SC es mejor para la administración que la vía IM porque, aún cuando los parámetros son comparables, la posibilidad de dejar residuos en el sitio de inyección es mínima (21,37). La BP sódica o potásica se utiliza por vía IM o IV, la procaínica y la benzatínica sólo se utilizan vía IM por ser de depósito; pero su persistencia sanguínea depende de factores como la dosis, el excipiente, la forma farmacéutica, la concentración y la solubilidad (14,47).

Para Shipper (47), la velocidad de absorción no difiere significativamente después de la administración SC o IM y se obtienen niveles sanguíneos altos a los 30 min post-administración de Penicilina. En va-

cas de leche, después de administrar 6'000.000 UI, se detectaron niveles plasmáticos de BP por 4 horas (11).

Administración Tópica. Se ha aplicado localmente en polvo, solución y pomada; con el propósito de reducir la posibilidad de reacciones alérgicas y el desarrollo de resistencias bacterianas. No debe usarse esta vía, hasta que se haya establecido un diagnóstico bacteriológico y sólo si no pueden usarse otros agentes antibacterianos no generales (11).

Infusión intramamaria. En el tratamiento de la mastitis, la penicilina se administra combinando la vía intraglandular con el tratamiento sistémico (11).

Distribución

Las BP se distribuyen amplia pero no uniformemente por todos los líquidos y tejidos corporales, experiencias con penicilina marcada (S_{35}), demuestran que la concentración es mayor en los riñones y el hígado (11,26). Dittert y col. (18) en 1969 obtuvieron un volumen de distribución aparente de 33 litros pero en 1996 Hardman (26) reporta 0,35 lt/kg como volumen de distribución para las BP.

Entre un 43 a 60% de la penicilina en el plasma se une de manera reversible a la albúmina, en la leche, el porcentaje de unión a proteínas está entre 13 y 20% (20, 47).

Una concentración sanguínea, específica de BP que permite la difusión a pulmón, hígado o riñón, puede no producir concentraciones bactericidas en la difundida a otros tejidos tales como la córnea, huesos, abscesos, glándulas salivales o líquidos articulares (11,48).

La velocidad de difusión más baja de la penicilina al SNC se produce cuando las meninges están nor-

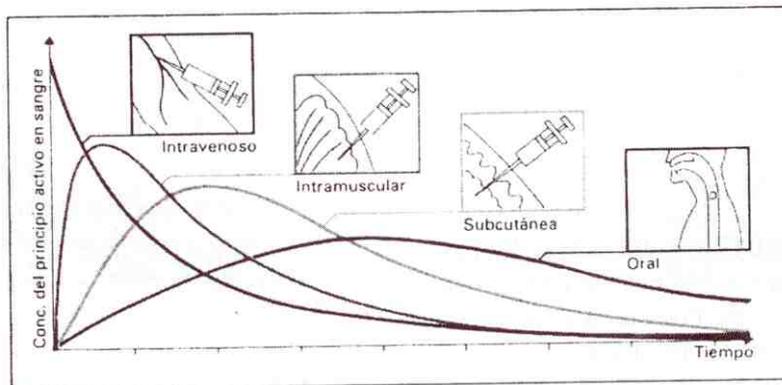


Figura 4. Tipos de aplicación y evolución de las concentraciones de Bencilpenicilina (36)

males, pero es suficiente para la terapia cuando éstas se inflaman por algún proceso infeccioso (27,41). Difunden también a placenta y a circulación fetal alcanzando concentraciones máximas menores a las de la sangre materna, después de la inyección IM a la madre (22).

Distribución a Glándula Mamaria

El transporte de BP a la glándula mamaria se realiza por difusión y transporte activo teniendo en cuenta la constante de disociación del fármaco (pKa) y el pH de la leche, que cambia si hay mastitis o no; la penicilina difunde en mayor cantidad a la ubre cuando esta sufre de mastitis (45,46).

Si la leche no se desecha por un período suficiente después de haber infundido o administrado BP intramamaria o por vía parenteral, se considera al antimicrobiano como un adulterante. Un factor importante que determina el tiempo requerido para la eliminación del antibiótico por la leche es el tipo de excipiente o vehículo utilizado (45,46).

La Food and Drug Administration (FDA) estableció desde 1960 las normas para el control de la contaminación de la leche y productos lácteos por antibióticos; las normas exigen que la leche de vacas tratadas con BP se elimine al menos 96 horas después de la última administración o durante un período más corto si se ha establecido la seguridad de que la leche está libre de fármaco (11). El tiempo mínimo para sacrificio de los bovinos que recibieron tratamiento con Penicilina es de 30 y 14 días para Estados Unidos y Canadá respectivamente. En Colombia el tiempo mínimo para sacrificio de los animales es de 8 días y se recomienda que la leche de vacas tratadas con BP se elimine al menos 48 horas después de la última aplicación (40).

Metabolismo

La inactivación biológica de la penicilina no se conoce bien, no se destruye fácilmente en el organismo; sin embargo, puede inactivarse en el tracto gastrointestinal por el ácido clorhídrico o por enzimas bacterianas (11,14,15,26).

Actualmente se plantea que las Penicilinas se excretan sin biotransformarse, pero es importante saber que Cole y col. en 1973 (15) reportaron que las BP son metabolizadas un 30% a los ácidos penicilóico y 6-aminopenicilámico, sin embargo esta información no ha sido comprobada fehacientemente.

Excreción

Aproximadamente un 90% del fármaco se excreta sin transformarse vía renal, de los cuales un 10 a 20% lo hace por filtración glomerular y un 80 a un 90% por secreción tubular. También se realiza excreción vía biliar y por la leche; en consecuencia, la leche de los animales tratados no debe usarse para consumo humano hasta que el antibiótico sea eliminado (14,18,19,50).

Reacciones adversas e información toxicológica

Se recomienda que la ingesta diaria admisible (IDA) de alimentos que contengan dicho antibiótico se mantenga al mínimo posible y, en todo caso, en menos de 30 ug/día de penicilina. Trazas de BP en los productos de origen animal sensibilizan a los individuos susceptibles de la especie humana, de forma que una terapéutica subsecuente puede desarrollar reacciones alérgicas o bien pueden dar lugar a la inducción de resistencia bacteriana (14,39).

Entre las reacciones adversas notificadas por los consumidores de alimentos que contienen residuos de BP, la más común es la hipersensibilidad cuya prevalencia general se estima en 3 a 10% (8,10); con sus diferentes modos de presentación: urticaria, eritema, rash, prurito, asma, angioedema, fiebre, anemia hemolítica, agranulocitosis, leucopenia, enfermedad del suero, nefritis intersticial, vasculitis, broncoespasmo, etc. Mientras que sólo un 0.05% presenta anafilaxia, reacción que se da dentro de los 30 minutos siguientes a la aplicación y se manifiesta con náuseas, vómito, prurito generalizado, taquicardia, disnea severa, cianosis, estridor laríngeo, pérdida de la conciencia, hipotensión y falla circulatoria (9,14,24,31,35,444).

Otros efectos adversos con BP son (11,14,26,28):

- **Hematológicos:** con dosis altas se describen transitorios y reversibles cuadros de leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia, granulocitopenia, granulocitosis, así como desórdenes de coagulación y hemorragias (3,4,13,42,52).
- **Gastrointestinales:** con BP orales pueden presentarse náuseas, vómito, diarrea, gastritis, estomatitis, glositis y dolor cólico abdominal (43).
- **Renales:** pacientes que reciben altas dosis o con insuficiencias renales pueden sufrir alteraciones hidroelectrolíticas o nefritis intersticial (11,14,26).

- **Nerviosos:** rara vez aparecen fenómenos irritativos del SNC o del SNP como hiperreflexia, mioclonias, confusión, alucinaciones o convulsiones (16,23).
- **Hepáticos:** coléctasis con o sin hepatitis (53).
- **Piel:** defectos dermatológicos (reacciones alérgicas), rash, urticaria y cutis laxa (9,32,51).
- **Endocrinas-Metabólicas:** hipokalemia, hipernatremia y alcalosis metabólica (12).

Precauciones

Obviamente debe indagarse a los propietarios de los animales o en humanos por cualquier antecedente de alergia o hipersensibilidad a los Betalactámicos, debe evitarse la inyección de BP de depósito en cercanía de vasos y nervios; así como también vigilarse la aparición de sobreinfección por *Cándida*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* u otros oportunistas (11,14,26,28).

Contraindicaciones

Esta contraindicado en pacientes humanos y animales con historia de anafilaxia, los que sufran falla renal no deben recibir dosis altas de Penicilina G potásica, y en pacientes con falla cardíaca no debe usarse la BP sódica (11,26). Cabe recordar aquí que las penicilinas son tal vez los antibióticos menos tóxicos entre los que dispone el terapeuta en su arsenal (28).

Interacciones

Las BP actúan sobre células en fase de crecimiento, razón por la cual los antibióticos que inhiben el crecimiento y la multiplicación bacteriana (macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol y lincosamina) interfieren con el efecto de las penicilinas (14,49).

Los antibióticos betalactámicos (BP), inactivan los aminoglucósidos cuando ambos se solubilizan en el mismo medio; por ello la administración de fármacos de ambos grupos no se debe realizar en el mismo sis-

tema de infusión. Administradas independientemente las penicilinas tienen efecto sinérgico con estreptomycin y gentamicina, inhibiendo la síntesis de los componentes de la pared bacteriana y favoreciendo la penetración de estas últimas (14,17).

Algunos microorganismos como el *Staphylococcus aureus* producen enzimas (betalactamasas) que inactivan los antimicrobianos. El ácido clavulánico y el sulbactam son medicamentos que inhiben la enzima betalactamasa, permitiendo su uso concomitante con BP contra gérmenes productores de penicilinasas (14,26,28).

El probenecid, la indometacina y los salicilatos inhiben el transporte activo de la BP en su paso del plasma hacia la leche o en su absorción desde la glándula mamaria cuando se utiliza esta vía o en la secreción renal, por lo tanto, el uso simultáneo de cualquiera de estas sustancias aumentan los niveles séricos y la vida media de las penicilinas (14,45,46).

Los antiácidos aumentan las formas iónicas de las Penicilinas y disminuyen su absorción a nivel gastrointestinal (11,14,45).

Por un mecanismo no conocido, el uso combinado de N-acetilcisteína y BP aumenta la CIM de esta última (14,25).

Información sobre residuos de BP en los alimentos de origen animal

Los métodos de bioensayo analíticos empleados para cuantificar y controlar los residuos en la leche están bien establecidos y tienen límites de detección de 0.005 a 10 ug/L, para el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (Codex), son prácticos los métodos con un límite de detección de 4 ug/L en la leche (39).

No se dispone de información suficiente sobre residuos en la carne ni en los tejidos (7). Los resultados de dos estudios separados sobre residuos en vacas tratadas con una inyección IM de una sola dosis de

Cuadro 1. Concentración de residuos de BP (mg/kg) en bovinos dos horas después de la administración IM del producto de origen (39).

Tejido	Residuos totales	Método biovaloración	HPLC
Plasma	2,7	0,79	0,95
Bilis	117	—	—
Hígado	14	0,58	22
Riñones	30	0,55	6,1
Músculos	0,37 - 0,76	0,03 - 0,05	0,06 - 01,87

BP 6 y 6,7 mg/kg de peso, respectivamente, y sacrificados dos horas después se presentan en el cuadro 1 (39).

Los resultados demostraron lo siguiente (39):

- La concentración de BP en el hígado y los riñones es 100 veces superior a la observada en los músculos con base en el método HPLC (High Performance Liquid Chromatography).
- Hubo poca correlación entre los resultados obtenidos con diferentes métodos de ensayo. La concentración de residuos fueron mayores en el estudio radiométrico, lo que podría explicar que una gran cantidad media de residuos totales eran metabolitos microbilógicamente inactivos.
- Los valores residuales cuantificados por HPLC fueron superiores a los obtenidos en el bioensayo porque los procedimientos de extracción utilizados por los tejidos con el primer método fueron más rigurosos. Por tanto, es importante considerar si la cantidad de residuos de BP en los tejidos se puede subestimar en algunos bioensayos porque no todos los residuos están disponibles para las bacterias en el sistema de experimentación.

En terneros que recibieron una inyección IM de 10 mg/Kg de peso o dos dosis de 3 mg/Kg de peso cada 24 horas y fueron sacrificados 24 horas más tarde, los residuos de BP fueron superiores a 40 ug/Kg en los músculos, el hígado y los riñones (39).

En la Unión Europea, el tejido muscular se estudia con la prueba de las cuatro placas (el límite de detección es de 30 a 60 ug/Kg). El Servicio de inocuidad e Inspección de los Alimentos del Departamento de Agricultura de Estados Unidos emplea dos métodos de bioensayo (límite de detección 12.5 ug/Kg), a saber, la prueba de hisopo o escobillón hecha con exudado del riñón y un método de extracción simple para riñón, hígado y músculo. Estos no son espe-

cíficos para la BP, por tanto, es preciso identificar el antibiótico empleando un método químico, de preferencia, que tenga la misma sensibilidad analítica. Sin embargo, no son tan sensibles como los bioensayos ni se pueden emplear para confirmar los residuos de Penicilina en concentraciones de 4 a 10 ug/lit en la leche (39).

Al adoptar una decisión sobre la MCR recomendada, el Codex considera los siguientes puntos (39):

- El medicamento se emplea para tratar animales productores de carne y/o leche.
- La máxima ingesta diaria permitida es de 30 ug de BP.
- Los métodos analíticos disponibles para cuantificar los residuos en la leche son más sensibles que los empleados para su detección en la carne.

El Codex recomienda una MCR totales para BP de 0,05 mg/Kg en el hígado, los riñones y los músculos (todas las especies) y una de 0,004 mg/Kg en la leche. Por tanto, la máxima ingesta diaria estimada es de 15 ug en los músculos, 5 ug en el hígado, 3 ug en los riñones y 6 ug en la leche; lo que da un total de 29 ug. La concentración de residuos en la grasa es de cero (39).

El Codex recomienda además (39):

- El suministro de más información y los resultados de nuevos estudios sobre el agotamiento de residuos de BP en los tejidos comestibles de los animales productores de alimentos.
- Investigación sobre exactitud y precisión de los ensayos empleados para cuantificar los residuos de Penicilina.
- Desarrollo de ensayos químicos más sensibles para BP.

Summary

Penicillin and Benzilpenicillin

Among antibacterial agents the Betalactamic group is today one of the main kind of antibiotics in infections therapy, this set the beginning of antibacterials new wave of pharmacological substances.

From Betalactamics, Penicillin and Benzilpenicillin are the most widely used in humans and animals. In food animals, these are use for mammary, respiratory and genitourinary treatment and occasionally as well as food aditives to prevent disease and as feed efficiency enhancer.

Agradecimientos

Al profesor Francisco Javier Gutiérrez

Referencias

- 1 Ackroyd, JF. Skin test for penicillin hypersensitivity. En: Lancet. 1989, Feb 11; 1 (8633): 335.
- 2 Adams, JB. Results of drug screening from a producer's view. En: J-Dairy-Sci. 1994, Jul; 77(7): 1933-5.
3. Anagnou, I. Penicillin-induced leucopenia. En: Lancet 1984; 1:452.
4. Andrassy, K. et al. Penicillin-induced coagulation disorder. En: Lancet. 1976; 2:1039.
5. Bartlett, A. et al. Quantitative structure-activity relationships in the prediction of penicillin immunotoxicity. En: Quant Struct-Activ Relat 14: 3 (Jun,1995).
6. Blanca, M. The contribution of the side chain of penicillins in the induction of allergic reactions. En: J-Allergy-Clin-immunol. 1994 Sep; 94: 562-3.
7. ———; et al. Anaphylaxis to amoxicillin but good tolerance for benzyl penicillin. *In vivo and in vitro* studies of specific IgE antibodies. En: Allergy. 1988, Oct; 43 (7): 508-10.
8. Bondaruk, J. et al. Basic aspects related to penicillin-allergy skin testing. En: Allergy. 50: 8 (Aug-1995), p 671-676.
9. Boonk, WJ and Van Kettel, WG. The role of penicillin in the pathogenesis of chronic urticaria. En: Br J Dermatol 1982; 106:183-190.
10. Boorin, MR and Messieha, Z. Adverse drug reactions. En: N-Y-State-Dent-J. 1995 Apr; 61(4): 10-1.
11. Booth, N. and McDonald, L. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Vol II. Zaragoza: Acribia. 1987, 528 p.
12. Brunner, FP and Frick, PG. Hypokalemia, metabolic alkalosis and hypernatraemia due to massive sodium penicillin therapy. En: Br Med Jou. 1968, 4:550.
13. Cazenava, JP. et al. Hemolytic anemia induced by penicillin during agranulocytosis with plasmocytary bone marrow reaction. Report of a Case. En: Review of Literature. 1973; 49: 307.
14. CCIS. Computerised Clinical Information. Systems. MICROMEDEX, INC. Drugdex. Drug information. 1995.
15. Cole M, Kenig MD, and Hewitt VA: Metabolism of penicillins to penicilloic acids and 6-amino penicillanic acid in man and its significance in assessing penicillin absorption. En: Antimicrob Agents Chemother. 1973;3:463.
16. Conway, N; Beck, E and Sommerville, J. Penicillin encephalopathy. En: Postgrad Med J. 1968; 44: 891.
17. Davis, B. Bactericidal synergism between Beta-lactams and aminoglycosides: mechanism and possible therapeutic implications. En: Rev Infect Dis. 1982; 4: 237-245.
18. Dittert, LW. et al. Pharmacokinetic interpretation of penicillin levels in serum and urine after IV administration. En: Antimicrob Agents Chemother. 1969; 9:42-48.
19. Doluisio, JT. et al. Pharmacokinetic interpretation of penicillin serum levels according to a two-compartment kinetic model. En: Antimicrob Agents Chemother. 1969; 9:49-55.
20. Dowson, CG; Coffey, TJ and SPRATT, BG. Origin and molecular epidemiology of penicillin-binding-protein-mediated resistance to beta-lactam antibiotics. En: Trends-Microbiol. 1994 Oct; 2 (10): 361-6.
21. Duan, G. and Chen, J. Kinetic analysis of the effects of products removal on the hydrolysis of Pen G. En: Biochemistry. 31:1 (1996), p 27 - 30.
22. Elek, E. Ivan, E and Arr, M. Passage of penicillins from mother to fetus in humans. En: Int J Clin Pharmacol. 1972; 6: 223.
23. Fossieck, B. and Parker, RH. Neurotoxicity during intravenous infusion of penicillin. En: Jou Clin Phar. 1974; 14:504.
24. Geller, M. et al. Penicillin-associated pulmonary hypersensitivity reaction and interstitial nephritis. En: Ann Allergy 1976; 37:183.
25. Hansten, PD. Drug interactions, 4th ed. Lea Febiger, Philadelphia, PA, 1979.
26. Hardman, J.G. Goodman's & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9a ed. New York: McGraw-Hill. 1996, 1905 p.
27. Hieber, JP and Nelson, JD. A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. En: N Eng J Med. 1977; 297:410.
28. Isaza, M. et al. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. 4a de. Manizales: Lito-Pel. 1992, 693 p.
29. Jawetz, E. Synergism and antagonism among antimicrobial drugs, a personal perspective. En: West J Med 1975;123:87.
30. ———. The use of combinations of antimicrobial drugs. En: Ann Rev Pharmacol. 1968; 8:151.
31. Kanny, G. et al. Alimentary anaphylactic shock: implication of penicillin residues. En: Aller Imm; 1994 may, 26(5); 181-183.
32. Kerl, H; Burg, G and Hashimoto, K. Fatal penicillin induced generalizad post inflammatory elastolysis (cutis laxa). En: Am J Derm. 1983; 5: 267-275.
33. Kerr, JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. En: Br-J-Clin-Pract. 1994 Jan-Feb; 48 (1): 5-7.
34. Litter, M. Farmacología experimental. 7a ed. Buenos Aires: Ate-neo. 1988, 1825 p.
35. Loseva, MI. et al. Drug myocarditis. En: Klin Med 1977; 55:129.
36. Lullman, H. et al. Color Atlas of Pharmacology. Thieme Medical Publishers, Inc. New York. 1993, 369 p.
37. McDermott, W. et al. The absorption, discretion and destruction of orally administered penicillin. En: J Clin Invest. 1946; 25:190.
38. Mustafi, D. and Makinen, M. Structure and probable mechanism of hydrolysis of a spin-labeled penicillin revealed by electron nuclear double resonance spectroscopy. En: Jour Amer Chem Soc. 117: 25 (Jun,1995).
39. OMS. Evaluación de ciertos residuos de FUV en los alimentos (36o Informe de Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos de Alimentos). OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 799, 1990.
40. Papich, M. et al. Disposition of penicillin G after administration of benzathine penicillin G, or a combination of benzathine penicillin G and procaine penicillin G in cattle. En: Am Jou Vet Res. Vol. 55, NI, 6. 1994. 825-829.
41. Polnikorn, N. et al. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid after different treatment regimens for syphilis. En: Br J Vener Dis. 1980; 56: 363-367.
42. Postelnick, M and GASKINS, JD. Penicillin G-induced granulocytopenia. En: Drug Intel Clin Pharm 1981; 15:289.
43. Robinson, PC. et al. Abdominal pain following intravenous benzylpenicillin administration. En: Aust NZ J Med. 1979; 9: 69-70.
44. Siggers, BA and Lawson, D. *In vivo* penetration of antibiotics into sputum in cystic fibrosis. En: Arch Dis Child 1968; 1: 404 - 409.
45. Schadewinkel-Scherkl, AM. Passage of benzylpenicillin through the blood milk barrier. En: Acta Vet Scand. 1991; 87: 129-30.
46. ———; et al. Active transport of benzylpenicillin across the blood-milk barrier. En: Pharm Toxicol. 1993 Jul; 73 (1): 14-9.
47. Schipper, I. et al. Blood serum concentration of various BP after their intramuscular administration to cattle. En: JAVMA. 158, 1971. 494 - 500.
48. ———. Organ tissue concentration of BP in cattle. En: Vet Med Sma Anim. 1978, p 334 - 336.
49. Shann, F; Barker, J and Poore, P. Chloramphenicol alone versus chloramphenicol plus penicillin for bacterial meningitis in children. En: Lancet. 1985; 2: 681-683.
50. Short, C. et al. Clearance of penicillin G in the newborn calf. En: Jou Vet Phar Ther. 7, 45 - 48 (1984).
51. Smith, J. et al. Dermographia caused by IgE mediated penicillin allergy. En: Ann Allergy 1983; 51: 30 - 32.
52. Walz, B. et al. Penicillin induced agranulocytosis. En: West J Med. 1988; 149: 460-462.
53. Williams, CN and Malatjalian, DA. Severe penicillin-induced cholestasis in a 91 year old woman. En: Digest Dis Sci. 1981; 26: 470-473.