

## ARTICULO

# PENICILINA

Marina Marín Flesia

Trabajo presentado durante el Curso de Toxicología y Química Forense – 2011

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales – Universidad de Belgrano

### **Introducción:**

En 1875, el naturista irlandés John Tyndall descubrió el primer antibiótico, producido por el hongo *Penicillium*. El descubrimiento pasó inadvertido, ya que en esa época se ignoraba que las enfermedades infecciosas eran producidas por bacterias.

Medio siglo después, el médico escocés Alexander Fleming redescubrió el mismo antibiótico y lo llamó penicilina. Ahora se sabía cuál era el papel de las bacterias en las enfermedades infecciosas, pero una creencia muy difundida entre los médicos sostenía que no era posible matar a los microbios que se encontraban dentro del cuerpo humano. Así fue como Fleming se dedicó a investigar otras cosas y el uso masivo de la penicilina se demoró otros quince años.

Recién a principios de julio de 1940 dos grandes bacteriólogos, Chain y Florey, luego de varios años intentando aislar y purificar la penicilina y sobreviviendo a los grandes acontecimientos políticos, lograron producir grandes volúmenes de penicilina que sirvieron para realizar pruebas decisivas en ratones. Se encontraban, pues, ante un nuevo medicamento.

En 1941, luego del suministro de pequeñas dosis del antibiótico, se verificó la enorme mejoría de un hombre infectado por *S. Aureus*, para quien las sulfamidas no habían dado resultado. Sin embargo al agotarse las reservas de penicilina y sin tiempo para producir más, el enfermo no logró sobrevivir.

El mundo comenzaba a reclamar por esta droga, las industrias por su parte estaban tan ocupadas con productos para el gobierno con fines de guerra, que la penicilina se demoraba unos 3 años más.

El primer uso masivo de la penicilina se realizó el 6 de junio de 1944 lográndose salvar con ésta miles de vidas.

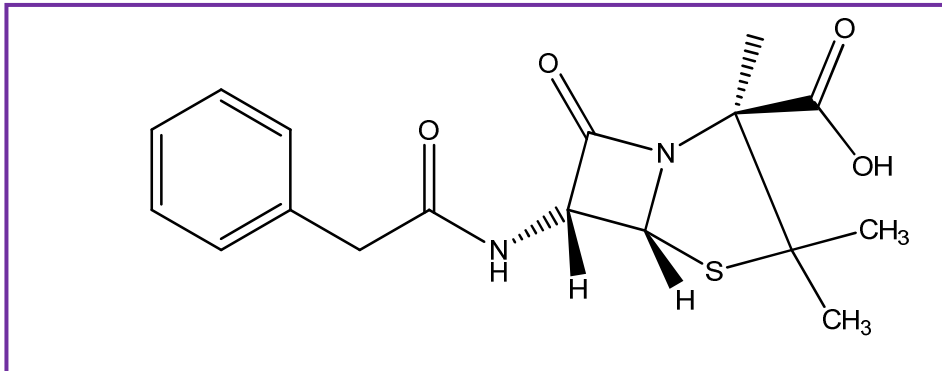
Existe una gran diversidad de penicilinas, sin embargo este trabajo solo se enfoca en la penicilina G por ser ésta la primera en ser aislada y conjuntamente la más utilizada frente a variadas enfermedades. Se comentarán así, su estructura química, mecanismo de acción, toxicidad y efectos secundarios, medidas preventivas, potencial mutagénico y sobre el final se discute sobre los estudios realizados en animales de experimentación y se concluye con una reflexión sobre las nuevas epidemias.

### **Estructura química:**

El núcleo de las penicilinas es el principal requerimiento estructural para la actividad biológica, con lo cual resulta fundamental conocer la química del mismo.

En general la estructura química básica de las penicilinas consiste en un anillo de tiazolidina, unido a un anillo  $\beta$  lactámico, al que se le une una cadena lateral (R). En la **Figura 1** puede observarse la estructura química de la Penicilina G.

La cadena lateral determina muchas de las características antibacterianas y farmacológicas de un determinado tipo de penicilinas. En particular la penicilina G posee un grupo bencilo como ramificación y por lo tanto es también conocida como bencil-penicilina. Este grupo bencilo si bien le aporta una mayor estabilidad a la molécula, no impide que la misma pueda ser atacada por enzimas como las betalactamasas capaces de romper el anillo betalactámico y producir la pérdida de la actividad antibacteriana.



**Figura 1:** Estructura química de la penicilina G

### **Mecanismo de acción:**

La penicilina es un antibiótico y como tal, mata bacterias impidiendo que éstas continúen con su crecimiento. Es capaz de combatir efectivamente a muchas de las bacterias responsables de causar numerosas enfermedades, como ser los neumococos, los estreptococos, gonococos, meningococos, *Clostridium Tetani* y la espiroqueta. Los dos últimos responsables de causar tétanos y sífilis, respectivamente.

Actúa inhibiendo la síntesis de la pared de la célula bacteriana. Su efectividad depende de la capacidad que tiene la molécula para unirse a las proteínas de unión de penicilinas (PBPs), tales como transpeptidasas, carboxipeptidasas y endopeptidasas, ubicadas en la membrana interna de la pared bacteriana. La unión de la penicilina a dichas enzimas, las vuelve inactivas y por ende la participación de las mismas en las fases terminales de montaje de la pared celular bacteriana y en la remodelación de la pared celular durante el crecimiento y la división cesa, resultando en un debilitamiento de la pared y lisis de la misma. Es entonces, debido al mecanismo de acción, que la penicilina sólo tiene el poder de combatir a aquellos microorganismos patógenos que se encuentran en crecimiento y multiplicación, y no a esos que aún se encuentran en estado latente.

### **Toxicidad y efectos secundarios:**

Por lo general, la penicilina es empleada con gran frecuencia por su eficacia terapéutica y escasa toxicidad, por lo que cuando a un paciente se le administra penicilina no son muchos los riesgos que corre, sin embargo, los efectos adversos más comunes pueden producir fiebre, diarrea, asma, anemia hemolítica, neutropenia y vasculitis.

Entre los peligros más graves están las reacciones anafilácticas, que en otras palabras se trata de una fuerte y peligrosa reacción alérgica a este antibiótico, que puede llegar incluso a causar la muerte. Las reacciones anafilácticas son reacciones de hipersensibilidad inmediata que pueden

ocurrir a la hora de haber suministrado la droga, siendo más probables en individuos con historia de hipersensibilidad a la penicilina y / o con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. De hecho se ha reportado anafilaxia en más de un 0,05% de los pacientes tratados con penicilina, más frecuentemente en aquellos tratados con penicilina G y han sido fatales hasta un 10% de los casos reportados. Sin embargo, las consecuencias de la reacción alérgica son mucho más tenues si la penicilina ha sido administrada por la vía oral en vez de ser administrada en forma parenteral (intravenosa, intramuscular), debido a que al no ser ácido resistente, por vía oral, es atacada por el jugo gástrico que la vuelve inactiva. Para citar un ejemplo en Estados Unidos se registra 1 muerte por cada 50000 a 75000 inyecciones de penicilina lo que equivale a unas 400 a 600 muertes al año, mientras que solo se han reportado 6 muertes por penicilina oral. [Junio 2003]

Raramente en pacientes que reciben dosis altas de penicilina G, en especial en presencia de insuficiencia renal, pueden ocurrir convulsiones o una encefalopatía urémica debido a la acumulación de la droga.

### **Medidas de precaución:**

Antes de iniciar un tratamiento con penicilina G, se debe comprobar cuidadosamente si han habido reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas (otro antibiótico betalactámico) u otros drogas.

Cuando se prescribe penicilina G, es importante que el paciente está informado de que no debe suspender el tratamiento ni saltarse dosis, a pesar de que es común la mejoría durante las primeras etapas de la terapia, ya que esto podría no solo disminuir la eficacia del tratamiento sino que además se podrían aumentar las probabilidades de que las bacterias desarrollan resistencia y no puedan ser tratadas con penicilina G sódica u otras drogas antibacterianas en el futuro.

La penicilina no debe mezclarse con otros medicamentos como el cloranfenicol, eritromicina, tetraciclina, neomicina, ya que los mismos reducen la efectividad del antibiótico. En grandes dosis la penicilina puede potenciar el efecto de los medicamentos anticoagulantes.

Aunque generalmente se consideran inocuas y no se han detectado problemas <sup>1</sup>teratogénicos asociados al uso de penicilina G durante el embarazo en los estudios realizados en ratones, conejos y ratas, se debe tener presente que las penicilinas atraviesan fácilmente la placenta y que los efectos sobre el feto, si los hay, se desconocen, con lo que sólo deben administrarse penicilinas a una mujer embarazada si es que hay alguna indicación clara para su uso. Además, las penicilinas se excretan en la leche humana. De hecho se han detectado pequeñas cantidades de penicilina V (fenoximetilpenicilina) en la leche materna, con lo que se debe tener mucha precaución cuando se administra penicilina a una mujer que está amamantando.

La penicilina G se debe suspender de inmediato si ocurre alguna reacción alérgica y utilizar una terapia apropiada. Reacciones anafilácticas graves requieren un tratamiento inmediato de emergencia con epinefrina.

### **Estudios de toxicidad en animales**

El potencial mutagénico o carcinogénico de la penicilina G o V no ha sido completamente determinado ya que no se han realizado estudios a largo plazo en animales. En un estudio, la evidencia de carcinogenicidad se presentó luego de un largo plazo de administración de penicilina G por vía subcutánea en aceite de maní a las ratas.

En la **Tabla 1** se pueden observar los resultados de las pruebas realizadas a largo plazo en ratas y ratones para determinar el potencial mutagénico de la penicilina VK. Como se visualiza en la misma el hecho de que en cada uno de los grupos compuestos por individuos de la misma especie y sexo, figure “no positive”, significa que todos los resultados experimentales fueron negativos, es decir, que ninguno de los ratones o ratas de experimento desarrollaron tumores. Según lo expuesto

por el proyecto de potencia carcinogénica, la expresión “no positive” en las últimas 2 columnas de TD<sub>50</sub>, se refiere a que no se ha encontrado la dosis letal cincuenta, es decir, la dosis de penicilina VK que extermine a la mitad de los animales en estudio.

**Tabla 1: Rats and Mice: Cancer Test Summary**

Rat Target Sites		Mouse Target Sites		TD <sub>50</sub> (mg/kg/day)	
Male	Female	Male	Female	Rat	Mouse
no positive	no positive	no positive	no positive	no positive	no positive

<sup>1</sup>Se entiende por agente teratogénico a cualquier sustancia, organismo, o agente físico que estando presente durante la gestación, puede causar un defecto congénito, ya sea una alteración estructural, funcional o metabólica identificable al nacimiento o más tardíamente.

**Discusión:**

A pesar de la resistencia desarrollada a través del tiempo por el uso clínico de las penicilinas, debido principalmente a la inactivación de las penicilinas por las betalactamasas (mecanismo de resistencia más común), éstas continúan siendo medicamentos importantes para el tratamiento de varias infecciones severas. De hecho la penicilina G intravenosa es la terapia más utilizada para el tratamiento de <sup>2</sup>endocarditis infecciosa causada por estreptococos, enterococos y estafilococos.

A pesar de su gran uso, es sumamente notorio, el hecho de que se hayan realizado estudios a largo plazo en animales, para determinar el potencial mutagénico de penicilina la VK y no de la penicilina G. Si bien la penicilina VK es un antibiótico de menor espectro que la penicilina G, es probable que al ser un medicamento que puede utilizarse por vía oral y en infecciones tan comunes como una neumonía o una infección en el oído, sea de uso más masivo que la penicilina G y por ende se hayan solo realizado ensayos con éste tipo de penicilina. Sin embargo dada la enorme utilidad de la penicilina G considero que sería importante que se llevaran a cabo estudios experimentales que permitan determinar si el uso de esta droga podría ser o no un causante de tumores y el efecto que pudiera llegar a tener sobre el feto al suministrarse a mujeres embarazadas.

**Conclusión:**

La penicilina G, la única penicilina natural, presenta grandes ventajas por las cuales sigue siendo unos de los medicamentos más utilizados a la hora de combatir numerosas infecciones, además de su bajo costo, su fácil administración y su excelente penetración en los tejidos, su escasa toxicidad hace que éste antibiótico siga siendo, aún hoy en día, un importante medio para salvar muchas vidas como lo fue durante gran parte del siglo XX, a pesar de las posibles reacciones adversas en casi el 10% de los pacientes.

Sin embargo hay que tener presente que los antibióticos solo son un recodo para estos patógenos, ya que como sabemos mientras que un tipo de penicilina elimina una parte de los microorganismos, otros mutan y se vuelven más fuertes a los medicamentos desarrollando así gran resistencia a la droga. En conclusión, si bien no debemos olvidar los grandes beneficios que la penicilina proporcionó y sigue proporcionando en nuestras vidas, debemos estar preparados para enfrentar las nuevas epidemias ya que seguramente van a ser cada vez más letales y más difíciles de controlar no solo por la resistencia adquirida de estos nuevos microorganismos sino también por lo impredecible que pueden resultar las mutaciones.

<sup>2</sup>Inflamación de la membrana interna del corazón.

**Referencias:**

- Fresquet, Jose L.; Historia de la medicina: Bibliografías; Ernst Boris Chain; Universidad de Valencia; 2009; disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/chain.html>

- J.J. Liñana Santafé; M.L. Montero Pineda; A. Navarro Juanes; *“Anafilaxia. Tipos y actitud terapéutica”*; Revista de la SEMG N° 55; pp. 418-423; Junio 2003; disponible en: [http://www.medicinageneral.org/revista\\_55/pdf/revision2.pdf](http://www.medicinageneral.org/revista_55/pdf/revision2.pdf)
- Valsecia, Malgor; *“Antibiotios Betalactámicos”*; UNNE: Facultad de Medicina; disponible en: [http://www.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/volumen3/cap30\\_beta\\_lact.pdf](http://www.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen3/cap30_beta_lact.pdf)

**Otras páginas consultadas:**

- <http://potency.berkeley.edu/chempages/PENICILLIN%20VK.html>
- <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~cGrDEX:1>
- <http://www.medicineonline.com/drugs/P/2163/PENICILLIN-G-SODIUM-FOR-INJECTION-USP-5000000-Units-5-million-units.html>
- <http://vetmed.tamu.edu/common/docs/public/aavpt/penicillinG.pdf>