

Bacampicilina versus ampicilina y amoxicilina

Angel Sanz Granda*
Gemma Martín Maté**

RESUMEN

Bacampicilina es un profármaco que al pasar a biofase libera ampicilina. La absorción oral es casi total, ofreciendo una biodisponibilidad mayor que con ampicilina, lo que permite obtener unos niveles séricos, tisulares y urinarios mayores que los obtenidos al administrar vía oral una dosis equimolecular de ampicilina. Esto conlleva unos mejores resultados terapéuticos con bacampicilina.

Amoxicilina, no siendo una proampicilina, ofrece una absorción oral prácticamente completa, con lo que los niveles en biofase son mayores que los obtenidos con ampicilina a dosis iguales. El espectro de acción es casi idéntico al de ampicilina, pero en base a sus mejores propiedades farmacocinéticas se consiguen mejores resultados terapéuticos.

Se deduce de todo lo expuesto la gran analogía, a todos los niveles, entre bacampicilina y amoxicilina, y la superioridad de ambos frente a ampicilina.

ABSTRACT

Bacampicillin is a prodrug that in bio-phase releases Ampicillin. Oral absorption is nearly total, offering a bio-disponibility, serum, urinary and tissue levels that are higher than the ones reached by the oral administration of an equimolecular dose of Ampicillin. This leads to better therapeutic results.

Amoxicillin also offers bio-phase levels higher than those of Ampicillin in equal doses, due to the fact that its oral absorption is practically complete. Its action spectrum is nearly identical to that of Ampicillin. It is its better pharmacological properties that yield its better therapeutic results.

AMPICILINA (AP) es el antibiótico más utilizado en el medio hospitalario (8) debido a sus características farmacológicas y su escasa toxicidad. Su principal problema, una absorción oral muy incompleta (tan sólo el 30-40%) (5), ha intentado ser paliada mediante el diseño de profármacos que, siendo mucho mejor absorbidos, liberasen AP en biofase, aunando así las propiedades antibióticas de aquella con una buena biodisponibilidad. Se sintetizaron, pues, unos aciloxialquil ésteres de AP: pivampicilina y talampicilina, los cuales se absorbían, tras administración oral, en mucha mayor cantidad que AP (14, 20); de este modo, la incidencia de ciertos efectos secundarios, como la diarrea, es inferior, pero otros, tales como náuseas y pirosis, son más frecuentes que con AP (9, 24). Se desarrolló posteriormente otra proampicilina, la bacampicilina (BP), la cual cumple satisfactoriamente las premisas anteriores (2) (Fig. 1).

FARMACOCINETICA

Absorción

BP no tiene actividad «per se», sino que precisa de previa hidrólisis, la cual prácticamente no se produce en el jugo gástrico ni en solución buffer neutra, pero sí lo hace y rápidamente ($t_{1/2}$ = 5-7 min.) al pasar a través de la mucosa intestinal por medio de sistemas enzimáticos presentes en los tejidos (2).

Se administra vía oral, siendo la absorción muy satisfactoria (1) (95-

98%), prácticamente similar a la de amoxicilina (AM), pero muy superior a la de AP, obteniéndose, después de dosis equimoleculares de AP y BP (278 y 400 mg., respectivamente), unos picos séricos de 3-4 y 8-9 μ /gml., respectivamente, con una biodisponibilidad 1,8 veces mayor para esta última (12). Se observa que las concentraciones séricas seguidas con BP fueron considerablemente mayores a los 30, 60 y 90 minutos después de la administración, pero después de ese tiempo son incluso ligeramente inferiores con BP que con AP, si bien las diferencias no son

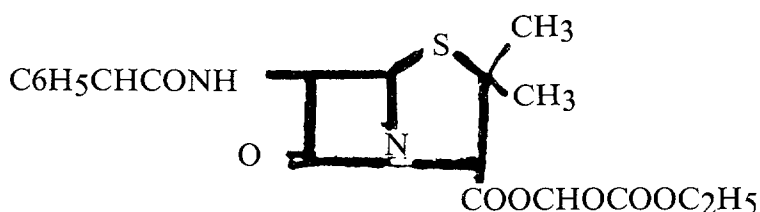


Fig. 1.—Fórmula química de bacampicilina.

* Capitán Farmacéutico, Centro de Información de Medicamentos, Servicio de Farmacia del Hospital Militar Central «Gómez Ulla».

** Microbióloga.

estadísticamente significativas (12, 19) (Fig. 2).

Ahora bien, comparando esos niveles de BP después de una dosis de 400 mg. con las dosis orales normales de AP (500 mg.) y AM (500 mg.), observamos que los picos séricos son entonces 8-9 $\mu\text{g/ml.}$ frente a 6-7 y 10-12 $\mu\text{g/ml.}$, respectivamente, y el área bajo la curva (AUC), representativo de la cantidad total absorbida, es 14-15 ($\mu\text{g/ml.}^{-1} \cdot \text{h.}$) frente a 23-26 y 40-44 ($\mu\text{g/ml.}^{-1} \cdot \text{h.}$) (12, 13) (Fig. 3).

Si vemos ahora los valores de BP tras la administración po de 800 mg. frente a AP y AM, después de sendas dosis de 500 mg. po, se observa que los picos séricos son 16-17, 6-7 y 10-12 $\mu\text{g/ml.}$, respectivamente (Fig. 4), pero a partir de las 2 horas las concentraciones de AM prevalecen ampliamente sobre las obtenidas con BP y AP, siendo estas dos últimas similares. Con respecto el AUC de los tres antibióticos, con las mismas dosis señaladas anteriormente, se obtienen unos valores de 26-29, 23-26 y 40-44 ($\mu\text{g/ml.}^{-1} \cdot \text{h.}$) respectivamente, observándose primacía en AM y similaridad en BP y AP (si bien BP es ligeramente mayor (2, 14, 23).

La absorción de BP no depende de la ingesta simultánea de alimentos (12), lo que sí ocurre con AP (en donde los niveles máximos, así como la biodisponibilidad, disminuyen considerablemente), pero apenas con AM (14, 23). La biodisponibilidad es independiente de la dosis, observándose una correlación prácticamente lineal en BP, AP y AM (12, 14).

Distribución

La distribución de BP en biofase lógicamente es igual que la de AP, si bien los niveles alcanzados tras administración oral de dosis equimoleculares de ambas son mayores para BP. Así, en riñón e hígado se hallan concentraciones 3-4 veces más altas; en bazo, las concentraciones y su proporción son menores (2). En fluido intersticial se encuentran niveles mayores,

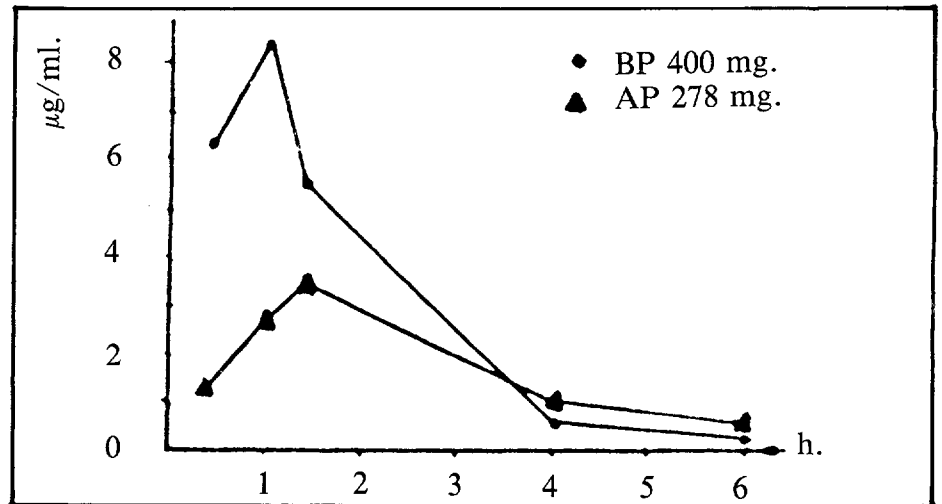


Fig. 2.—Niveles séricos medios después de la administración po de 400 mg. de BP y 279 mg. de AP.

después de la administración po de BP; además, la persistencia de niveles en líquido intersticial es mayor que en sangre (2).

Igualmente los niveles de antibiótico en esputo resultaron mayores, después de la administración po de BP, que con AP; además, fueron más sostenidos que en suero, indicando alguna forma de «barrera de difusión» (2, 11), lo que puede ofrecer ventajas farmacocinéticas sobre AP, en cuanto al intervalo de dosificación. Esto puede corroborarse desde el momento en que a las 12 horas de la administración se detectan niveles en fluido intersticial (siendo indetectables en suero) y prácticamente inexistentes con AP (2, 3). En tonsilas se consiguen niveles medios, incluso a las 5-6 horas de la administración po de 800 mg. tid de BP superiores a las CMI de los microorganismos patógenos habituales, si bien la administración po de AM

500 mg. tid conlleva niveles similares (6).

Aunque los niveles tisulares obtenidos tras la administración po de BP son muy superiores y más persistentes que los que resultan con dosis equimoleculares de AP, dado que la absorción es mucho mayor, cabía esperarse que estos resultados, al compararse con los obtenidos con AM, por el mismo razonamiento, fueran similares, lo que se ha comprobado (6, 14).

Eliminación

La excreción de BP es renal. La mayor absorción con respecto a AP conlleva unas mayores concentraciones en orina (70 y 45%, respectivamente, de la dosis, recogido en orina de 8 horas), así como una mayor velocidad de excreción urinaria (47 y 18% en orina de 2 horas) (12), obteniéndose así buenos resultados en el tratamien-

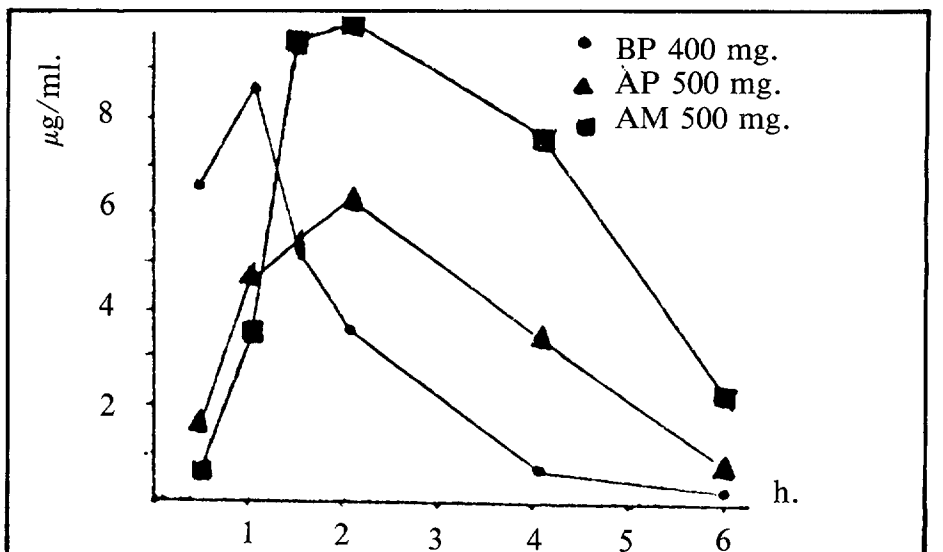


Fig. 3.—Niveles séricos después de la administración po de 400 mg. de BP, 500 mg. de AP y 500 mg. de AM.

to de infecciones del tracto urinario (12, 22).

Comparando la excreción de BP con AM, se observa que si bien AM ofrece una recuperación en orina mayor que la de AP (53-56% y 44-46%, respectivamente), es menor que la ofrecida por BP (69-71%) (12, 14). No obstante, las concentraciones urinarias de AM son lo suficientemente grandes como para rebasar las CMI de la flora patógena habitual (17).

ACCIONES FARMACOLOGICAS

BP, al ser una proampicilina, lógicamente tendrá el mismo espectro de acción que AP; no obstante, si bien éste es idéntico, su actividad antibiótica es bastante mayor, y más persistente que la de AP, debido a los mayores niveles tisulares alcanzados por BP (2, 3, 6, 11). AM tiene prácticamente el mismo espectro de acción que AP, pero es menos activa frente a *Haemophyllus influenzae* y *Shigella* sp. (16, 18). En estudios con distintas cepas de *Escherichia coli* se ha visto que AM ejercía unos efectos bactericidas más rápidos y mayores que AP (15); además, ofrece mayores niveles tisulares y séricos después de la administración de las mismas dosis orales (14). Así pues, BP y AM tendrán una actividad antibiótica similar (y superior a AP), aunque AM puede actuar más rápidamente.

BP ha demostrado su eficacia en el tratamiento de un buen número de infecciones causadas por bacterias Gram positivas y negativas (6, 11, 12, 19, 22), especialmente en infecciones del tracto respiratorio y del tracto urinario, observándose una mejora terapéutica al contrastar resultados con los obtenidos con AP. Estudios realizados con AM, en el tratamiento del mismo tipo de infecciones (7, 10, 13, 15, 17, 18, 21) indican también neta superioridad sobre AP. De lo cual se deducen resultados en clínica, análogos entre BP y AM, en base a las propiedades farmacocinéticas, espectro de acción y resultados clínicos, de ambos.

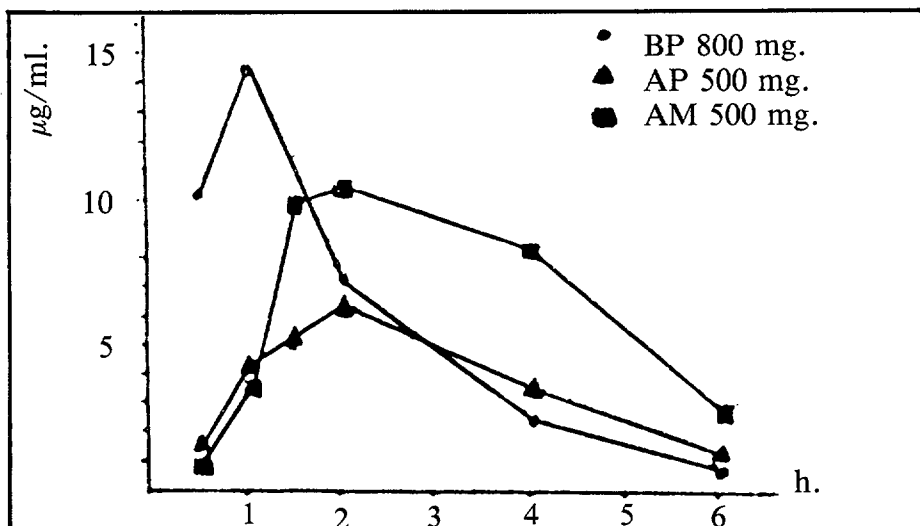


Fig. 4.—Niveles séricos medios después de la administración po de 800 mg. de BP, 500 mg. de AP y 500 mg. de AM.

BIBLIOGRAFIA

- Bergan, T.: «Comparative pharmacokinetics of Bacampicillin and Ampicillin». 15th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, 1975.
- Bodin, N.; Ekström, B.; Forsgren, U.; Jalar, J.; Magni, L.; Ramsay, C., y Sjöberg, B.: «Bacampicillin: a new orally well absorbed derivative of Ampicillin». *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1975, 8, 518-25.
- Carbón, C.; Contrepois, A.; Beauvais, C., y Lamote-Barrillon, S.: «Enhanced interstitial Ampicillin levels after oral Bacampicillin». *J. Antimicrob. Chemother.*, 1976, 2, 314-6.
- Clayton, J.; Cole, M.; Elson, S., y Ferres, H.: «BRL-8988 (Talampicillin) a well absorbed oral form of Ampicillin». *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1974, 5, 670-1.
- Croydon, E., y Sutherland, R.: «Alpha-amino-p-hydroxybenzyl-penicillin (BRL-2333), a new semi-synthetic penicillin: Absorption and excretion in man». *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1970, 4, 427-34.
- Galletti, C.; Comanducci, A., y Pennisi, L.: «Tissue concentrations of Ampicillin in human tonsils after oral administration of Bacampicillin». Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy». Zurich, 1977. *Current Chemotherapy*, 1, 618-9.
- Ishigami, J.: «Clinical assays of Amoxycillin in urinary infections». *International Symposium on Amoxycillin*. London, 1973, 56-70.
- Kennedy, D.; Forbes, M.; Baum, C., y Jones, J.: «Antibiotic use in U.S. hospitals in 1981». *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1983, 40, 797-800.
- Knudsen E.; Harding, J.: «A multicenter comparative trial of Talampicillin an Ampicillin in general practice». *Brit. J. Clin. Pract.*, 1975, 29, 255-61.
- Leigh, D.: «Amoxycillin in the treatment of urinary tract infections». *International Symposium on Amoxycillin*. London, 1973, 56-70.
- Maesen, F.; Beeuwkes, H.; Davies, B.; Buytendijk, H.; Brombacher, P., y Wessman, J.: «Bacampicillin in acute exacerbations of chronic bronchitis, a doserange study». *J. Antimicrob. Chemother.*, 1976, 2, 279-85.
- Magni, L.; Sjöberg, B.; Sjövall, J., y Wessman, J.: «Clinical pharmacological studies with Bacampicillin». *Public. Chemotherapy*, vol. 5, Proceedings of Chemotherapy. London 1975. Plenum Press. New York and London 1976, 109-14.
- May, J.; Ingold, A.: «Amoxycillin in respiratory tract chronic infections». *International Symposium on Amoxycillin*. London 1973, 131-5.
- Miki, F.: «Absorption, excretion, distribution and metabolism of Amoxycillin». *Ibid.*, 25-38.
- Nakazawa, S.: «Evaluation of Amoxycillin 'in vitro' and 'in vivo'». *Ibid.*, 11-24.
- Neu, H.: «Amoxycillin». *Ann. Intern. Med.*, 1979, 90, 356-60.
- Ohkoshi, M.: «Evaluation of Amoxycillin in urology». *International Symposium on Amoxycillin*. London, 1973, 39-45.
- Rolinson, G.: «Studies in laboratory with Amoxycillin». *Ibid.*, 1-10.
- Rozenzweig, M.; Staquet, M., y Klasterksy, J.: «Antibacterial activity and pharmacokinetics of Bacampicillin an Ampicillin». *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1976, 19, 592-7.
- Shiobara, Y.; Tachibana, A.; Sasaki, H.; Watanabe, T., y Sado, T.: «Phthalidyl D-alpha-aminobenzyl penicillinate hydrochloride (PC-183) a new orally active Ampicillin ester». *J. Antibiotics*, 1974, 27, 665-73.
- Shiota, K.: «Clinical assays with Amoxycillin in acute pneumonie». *International Symposium on Amoxycillin*. London, 1973, 136-47.
- Tuomaala, R.: «Bacampicillin an Ampicillin in general practice: double blind comparison in urinary tract infections». Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy. Zurich, 1977. *Current Chemotherapy*, 1, 207-8.
- Welling, P.; Huang, H.; Koch, P.; Graig, W., y Madsen, P.: «Bioavailability of Ampicillin and Amoxycillin in fasted and non-fasted subjects». *J. Pharm. Sciences*, 1977, 66, 549-52.
- Wilcox, J.; Brodgen, R., y Avery, G.: «Pivampicillin: a preliminary report of its pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy». *Drugs*, 1973, 6, 94-8.