

Amoxicilina/sulbactam. Alternativa terapéutica en las infecciones respiratorias extrahospitalarias

Dra. HILEV LARRONDO MUGUERCIA¹

RESUMEN

Uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana es la producción de betalactamasas. Éstas se hallan ampliamente difundidas en bacterias grampositivas y gramnegativas y hasta en cepas de *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes* y *B. catarrhalis*, gérmenes frecuentes en sepsis respiratorias extrahospitalarias. La asociación de amoxicilina/sulbactam, al contar en su estructura con un inhibidor de betalactamasas ofrece óptima cobertura para el tratamiento de estas enfermedades, en las que no es suficiente atacar las células bacterianas, sino que es imprescindible inhibir las betalactamasas.

Decriptores DeCS: INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO/quimioterapia; AMOXICILINA/uso terapéutico; SULBACTAM/uso terapéutico; ANTIBIOTICOS COMBINADOS/uso terapéutico; CUIDADOS AMBULATORIOS.

HISTORIA

Que el tratamiento de las enfermedades infecciosas giró en 180 grados el día en que el azar puso en manos de Sir *Alexander Fleming* el hongo productor de la penicilina no necesita explicación alguna.^{1,2} Baste señalar que a partir de entonces, las infecciones cedieron su primer lugar como causa de muerte al infarto del miocardio, al cáncer y a los accidentes.

En sus primeros pasos, hace medio siglo, la terapia antimicrobiana se diversificó en varias familias de drogas. Los antibióticos (ATBs) betalactámicos se convirtieron rápidamente en el pilar de la terapia antimicrobiana. En la actualidad son, sin duda, los más usados.¹

En los comienzos del decenio de 1940 se descubrió una enzima capaz de inactivar la penicilina, la betalactamasa, inicialmente en cepas de *E. coli* y

más tarde en *Staphylococcus aureus*.³⁻⁶ A finales de los años 50, casi todas las cepas nosocomiales de *S. aureus* eran productoras de dicha enzima. Los organismos que en épocas pasadas producían estas enzimas de forma ocasional, como *E. coli*, *S. aureus*, *Brahmella catarrhalis*, ahora la producen a menudo.

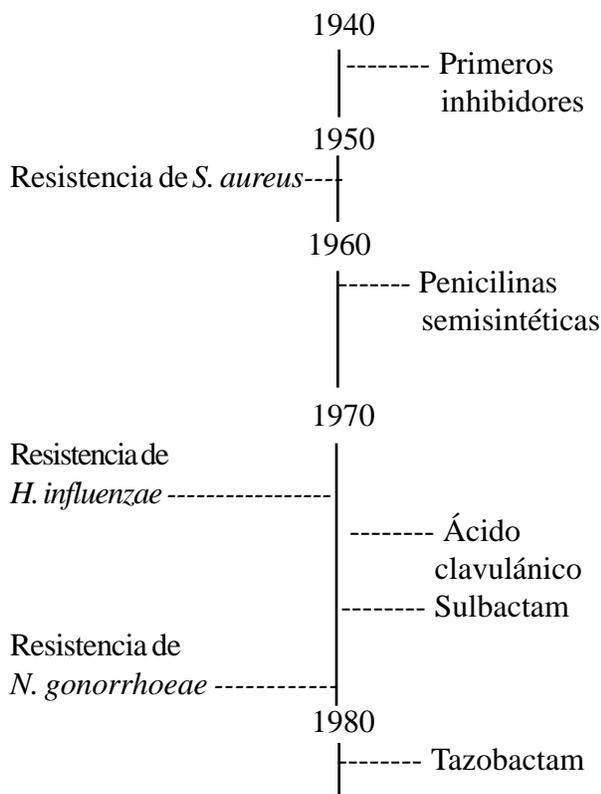
Gérmenes como *H. Influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, que originalmente no producían betalactamasas hoy las producen cada vez más.

A mediados de la década de los 60, se emprendieron programas de detección sistemática de inhibidores de betalactamasas (IBL) y uno de los primeros que se obtuvo provenía de una cepa de *Streptomyces olivaceus*⁷

Posteriormente, la búsqueda incesante permitió identificar al ácido clavulánico, inhibidor potente, clínicamente útil, combinado con amoxicilina y ticarcilina. Después se sintetizó el sulbactam, que se ha comercializado con ampicilina y amoxicilina, y por último, el tazobactam que se mezcla con piperacilina para su uso en la práctica médica.⁵

1. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Intensivista.

EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DE LA RESISTENCIA POR BETALACTAMASAS Y SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE DICHA ENZIMA



LAS BETALACTAMASAS

Son enzimas fabricadas por las bacterias, que tienen la capacidad de romper, mediante hidrólisis irreversible, la unión amida dentro del anillo betalactámico de las moléculas de estos ATBs. Las bacterias grampositivas secretan las betalactamasas en el medio extracelular. Los gramnegativos las liberan en su espacio periplásmico, por lo que, atacan a los ATBs antes que éstos se unan a las proteínas ligadoras de penicilinas. Un alto número de células bacterianas producen betalactamasas en grandes cantidades, su fabricación puede ser inducida por los mismos betalactámicos.^{2,4,5,8,9}

SULBATAN: AGENTE INHIBIDOR DE LAS BETALACTAMASAS (IBL)

Los IBL se han obtenido en un intento de preservar la actividad bacteriana de los betalactámicos,

al protegerlos de la acción de las betalactamasas; al tiempo que permiten ampliar su espectro contra los microorganismos productores de enzimas.^{2,3,5}

El sulbatam es un 6-desaminopenicilina sulfona. Posee actividad antibacteriana débil, pero es un inhibidor potente de betalactamasas plasmídicas y algunas cromosómicas. Actúa como sustrato "suicida"; forma una unión irreversible con la enzima y se destruye junto con ella. De este modo es capaz de restaurar la actividad antibacteriana de amoxicilina y otras penicilinas.^{2,5,10}

Este IBL, ha demostrado ser superior al ácido clavulánico, porque no induce producción de betalactamasa, es más estable en medio acuoso, tiene mejor distribución en tejido nervioso y posee actividad intrínseca contra el *Acinetobacter*.²

Combinando el sulbactam con un ATB tipo betalactámico, eficaz como la amoxicilina, se recupera la actividad bactericida de este ATB, el cual es extraordinariamente inocuo y seguro.

AMOXICILINA/SULBACTAM (ESPECTRO ANTIMICROBIANO)

Grampositivos aerobios

Staphylococcus aureus y albis, Streptococcus faecalis, pneumoniae, pyogenes y viridans, Corynebacterium sp. Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes, etc.

Anerobios

Clostridium sp. Peptococcus sp., Peptostreptococcus.

Gramnegativos aerobios

E. coli, Citrobacter, Acinetobacter, H. influenzae, Klebsiella sp. y pneumoniae, Proteus mirabilis y vulgaris, Salmonellas sp. Shigellas sp., Bordetella pertussi, Brucella sp., Neisseria gonorrhoeae y meningitidis, Moraxella catarrhalis, Vibrio cholerae, Pasteurella séptica, etc. Y algunos anerobios como el *Bacteroides fragillis*.

La asociación amoxicilina/sulbactam ha demostrado ser equipotente a otros ATBs frente a patógenos respiratorios y su biodisponibilidad (expresada por niveles séricos y poder bactericida del suero) es adecuada.

En los últimos años se han producido cambios en el origen de las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior y los microorganismos se han vuelto progresivamente más resistentes. De ahí la necesidad de contar con alternativas terapéuticas eficaces.

El tratamiento de las infecciones respiratorias, en la mayoría de los casos, debe iniciarse sobre bases empíricas, ya que en la práctica clínica no es fácil aislar el agente causal y no se justifica en todos los casos intentarlo inicialmente. Por lo tanto, es importante contar con información actualizada, respecto a la actividad de los ATBs frente a las bacterias que con mayor frecuencia producen infecciones respiratorias.

Los *Streptococcus* son los patógenos más frecuentes en faringitis, amigdalitis y causan bajo número de sinusitis, otitis y celulitis.^{2,11} El *S. pneumoniae* causa la mayor parte de las neumonías extrahospitalarias en adultos, así como el 50 % de bronquitis y el 40 % de sinusitis y otitis media.^{2,11,12}

En pacientes ambulatorios con sepsis respiratorias por gramnegativos, predominan el *H. influenzae* y la *B. catarrhalis*, microorganismos que se pueden considerar como "aéreos", ya que causan diversos cuadros en estas vías y en sus cavidades relacionadas.^{2,12} El *H. influenzae* es muy frecuente en la infancia (bronquitis aguda, posgripal o posviral, otitis aguda media, sinusitis) aunque también es patógeno importante en adultos predispuestos como asmáticos, bronquíticos crónicos fumadores, etc.

En países como EE.UU. y España, el 25 % de las infecciones por *H. influenzae* es resistente a ampicilina y amoxicilina, por las betalactamasas plasmídicas de reciente aparición (5 - 10 años).^{2,9}

Los *Staphylococcus* también pueden causar, aunque con menor frecuencia, sinusitis, adenoiditis, otitis externa y neumonías. Entre el 80 - 90 % de estos patógenos son resistentes a penicilina, ampicilina y amoxicilina, por ser grandes productores de betalactamasas plasmídicas inducibles.^{2,11,12}

Al evaluar la sensibilidad antimicrobiana en cepas bacterianas, aisladas en niños y adultos con infección respiratoria, frente a la combinación amoxicilina/sulbactam y otros ATBs de uso frecuente (amoxicilina, cefuroxima, azitromicina y claritromicina), investigadores chilenos encontraron que amoxicilina/sulbactam tenía una cobertura comparable al resto de las drogas, excepto para el *S. aureus*, el cual debe ser tratado con agentes que tenga actividad antiestafilocócica específica. (tabla 1).⁹ Las 5 cepas de *S. pneumoniae* que se recogen en este estudio mostraron sensibilidad intermedia a la amoxicilina,^{1,9} no se observó resistencia a la misma. Estos resultados son más bajos que los encontrados por otros autores.¹³ De estas 5 cepas, 3 presentaron sensibilidad intermedia a amoxicilina/sulbactam. La resistencia del *S. pneumoniae* al igual que al *S. aureus* como ya se ha reportado,^{4,12} no siempre se debe a la producción de betalactamasas, también puede deberse a modificaciones en las proteínas ligadoras de penicilinas, por lo tanto, el uso clínico de las asociaciones con IBL, no siempre son alternativa útil frente a bacterias resistentes.

En los pacientes estudiados donde se detectaron cepas de *H. influenzae*, la asociación de amoxicilina/sulbactam demostró excelente actividad y resultaron sensibles todas las cepas.

En este estudio no se incluyó a la *B. catarrhalis*, microorganismo poco detectado en nuestro medio, pero que en otros ámbitos es un agente gramnegativo emergente de infecciones respiratorias y es en el 100 %, resistente a penicilina y amoxicilina por producción de betalactamasas.

TABLA 1. Actividad comparada de amoxicilina/sulbactam frente a otros ATBs de uso frecuente en patógenos respiratorios

Antimicrobiano	Porcentaje de cepas resistentes			
	<i>S. pneumoniae</i> n = 55	<i>H. influenzae</i> n = 44	<i>S. pyogenes</i> n = 19	<i>S. aureus</i> n = 52
Amoxicilina	9,1	12,3	0	96,9
Amoxicilina/sulbactam	7,3	0	0	46,9
Cefuroxima	7,3	0	0	56,3
Azitromicina	0	0	0	59,3
Claritromicina	0	9,1	0	59,3

TABLA 2. Estudio *in vivo*

Tipo de infección	No.	Eficacia (rango)
Urinarias	198	91 (83 - 99)
Ginecológicas	164	94 (90 - 98)
Respiratorias altas (Pediatria)	153	97 (94 - 100)
Respiratorias bajas (Pediatria)	97	100 (97 - 100)
Gonocócica no diseminada	233	93,5 (90-97)
Varias: Colecistitis, profilaxis quirúrgicas, neumonias en adultos, piel y partes blandas y otras	364	90 (87-94)

Por su parte, investigadores argentinos mediante metaanálisis de estudios abiertos realizados en su país, reportan una eficacia clínica de la combinación amoxicilina/sulbactam entre el 97 - 100 %, para infecciones respiratorias altas y bajas, respectivamente (tabla 2).^{14,15}

Sin duda, el incremento en la producción bacteriana, se ha convertido hoy en día en el mecanismo de resistencia de mayor eficacia, se ha generalizado a tal punto que constituye el principal obstáculo a la antibioticoterapia. A su vez, ha desencadenado el desarrollo de IBL para combinarlos con antimicrobianos betalactámicos y así sinergizar y mejorar su eficacia.

SUMMARY

One of the main mechanisms of bacterial resistance is production of betalactamases. These are very spread in gram positive and gram-negative bacteria, and up to in *S.pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, and *B. catarrhalis* strains, germs frequent in extrahospital respiratory sepsis. Association of amoxicillin/sulbactam, having in its structure a betalactamases inhibitor, offers optimal covering to treatment of these disease, in which is not enough to attack bacterial cells, but that is essential to inhibit the betalactamases.

Subject headings: RESPIRATORY TRACT INFECTIONS/ drug therapy; AMOXICILLIN/therapeutic use; SULBACTAM/therapeutic use; ANTIBIOTICS; COMBINED/ therapeutic use. AMBULATORY CARE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fleming A. An antibacterial action of cultures penicillium, with special reference to their use in isolation of *B. influnzae*. *Br J Exp Pathol* 1929; 10:226.
2. Becerra R. Los inhibidores de betalactamasas. *Actual Farmacol* 1997;9(33):6-14.
3. Mandell GL, Pelti WA, Jr. Agentes antimicrobianos: penicilinas y cefalosporinas, En: Goodman, Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9 ed. México, DF: Mc Graw-Hill, Interamericana, 1996; t2: 1141-58.
4. Sanders CC. Betalactamasas of gram-negative bacteria: new challenges for new drugs *CID* 1992;14:1089-99.
5. Sensakovic JW, Smith LG. Combinaciones de inhibidores de betalactamasas. *CMN* 1995;683-692.
6. Tomasz A. Special report. Multiple-Antibiotic-resistance pathogenic bacteria. *N Engl J Med* 1994;330(17):1249.
7. Brown AG, Butterworth D, Cole M, et al. Naturally occurring beta-lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J Antibiot* 1976;29:668-9.
8. Sanders CC, Sanders WE, Jr. B-lactam resistance in gram-negative bacteria: trend and clinical impact. *C I D* 1992;15:824-39.
9. Álvarez F. Impacto de las resistencias bacterianas sobre la política antibiótica 1998;2:17-23.
10. Mensa J, Gattel J, Prats G, Jiménez MT, Corachan M, Escufect MC, et al. *Guía de terapia antimicrobiana*. 6 ed. Barcelona: Masson 1996:2-14.
11. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992;237:1064-72.
12. Georgopapadakoo NH. Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to B-lactams. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(10):2045-53.
13. Castillo L, Bustos R, Ulloa MT, et al. Resistencia antimicrobiana de *S. pneumoniae* causante de infecciones sistémicas en Chile. *Rev. Chile Infect* 1994;11:163-7.

14. Pensotti C, Arduino R, Giannone C, Stabulian D. Metaanálisis sobre la actividad in vitro , eficacia y tolerancia de la combinación amoxicilina/sulbactam en humano. Documento FUNCEI 1996; Buenos Aires, Argentina. Archivos Bago.
15. Casellas JM, Arenoso HJ, Soutric JL, et al. Estudio comparativo in vitro e in vivo de tres asociaciones suicidas

de betalactamasas con aminopenicilinas. Rev Esp Quimioter 1993;6(4):289-97.

Recibido: 19 de marzo de 1998. Aprobado: 29 de abril de 1998.

Dra. *Hilev Larrondo Muguercia*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.