



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

## INTERACCION DE DROGAS

### ANTIBIOTICOS

Dr. Guillermo Acuña L.

La era antibiótica ha significado un gran avance en medicina; sin embargo, por una serie de razones, entre las que están el mal empleo de estos medicamentos y la interacción con otras drogas, ha obligado a revisar los esquemas en uso y las posibles interacciones entre los propios agentes antimicrobianos y de éstos con otras drogas.

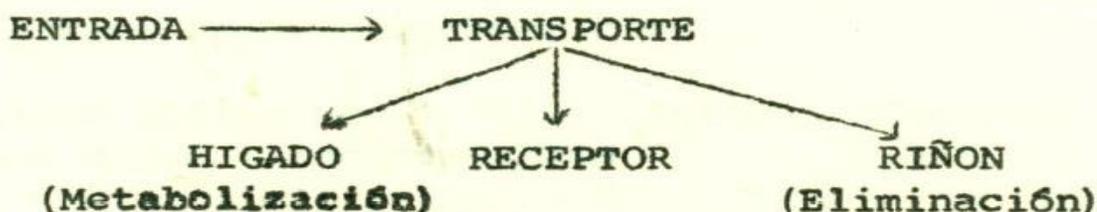
Cuando empleamos agentes antimicrobianos debemos tener en cuenta que por una parte lo estamos aplicando en un sujeto con una singular fisiología y patología, que responderá de una manera particular dadas sus condiciones. Pero también debemos pensar que la noxa es una o varias cepas microbianas, que también tienen modos especiales de comportamiento que le son propios.

Por lo tanto, las generalizaciones son buenas sólo en cuanto puedan indicar una pauta de conducta que pueda adecuarse al paciente en particular y su patología.

Esto es muy importante si se trata de entender la interacción de drogas y las terapias combinadas de agentes microbianos, sobre lo que es muy frecuente encontrar en la literatura series o trabajos aparentemente contradictorios; es decir, donde un autor encuentra un efecto sinérgico, el otro encuentra un efecto antagónico. Un ejemplo clásico es el de la interacción de Gentamicina + Carbenicilina en tratamiento de infecciones a Pseudomona, en la que un autor en

cuentra un efecto sinérgico, el otro encuentra un efecto antagónico. Al comparar ambos trabajos se observa que en el primer caso se infundía las drogas en forma separada, mientras que en el caso del antagonismo el autor agregó Carbenicilina al matraz que contenía la Gentamicina.

Siguiendo el esquema de interacción de drogas presentado en el trabajo anterior, hablaremos de interacciones de antibióticos con otras drogas y luego entre combinación de antibióticos.



## I INTERACCION AGENTES ANTIMICROBIANOS CON OTRAS DROGAS

### A. ENTRADA

1. Tetraciclinas: con cationes di y trivalentes ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Al}^{+++}$ ). El efecto quelante de las Tetraciclinas hace que forme compuestos insolubles e inabsorbibles. Hace excepción a esto la Doxiciclina (Vibramicina). Tetraciclina E.V. Ringer Lactato, Bicarbonato Sódico : forman precipitados insolubles.  
Tetraciclina más ácido cítrico : aumenta absorción .
2. Penicilina más antiácidos: disminuye absorción.

Penicilina más Quimiotripsina oral : aumenta absorción.  
 Penicilina más Complejo B o Vitamina C o suero glucosado con pH mayor de 8.0 : incompatibles.

3. Cloranfenicol E.V. más Complejo o Vitamina C : incompatibles.
4. Cefalotina sódica más Ringer Lactato, Gluconato Cálcico y Cloruro Cálcico : incompatibles en soluciones.
5. Sulfato de Kanamicina más S. Glucosado con pH 3.5 - 6.5 : incompatibles.
6. Eritromicina E.V. más complejo B o Vitamina C o sueros con pH menor de 7 : incompatibles
7. Meticilina sódica más S. Fisiológico o Glucosado con pH menor a 7.0 : incompatibles.
8. Sulfadiazina más soluciones poliiónicas : incompatibles.
9. Griseofulvina más dieta rica en grasas : aumento absorción Griseofulvina.
10. Lincomicina más Ciclamatos o Kaopectato: reducen marcadamente absorción del antibiótico.

#### B. TRANSPORTE

1. Las sulfas destacan por su afinidad por el transportador, desplazando a otras sustancias. Ej.: Tolbutamida (Hipoglicemia), Metotrexato (intoxicación por Metotrexato), Anticoagulantes orales (Hipoprotrombinemia) , Bilirrubina (Kernicterus).

A su vez, las sulfas son desplazadas del transportador por la Fenilbutazona, Ac. Acetilsalicílico y Probenecid, aumentando la acción de las sulfas.

2. Las penicilinas son desplazadas por Probenecid, Fenilbutazona y Ac. Acetilsalicílico, lo que aumenta la actividad penicilínica.
3. Ac. Aminosalicílico (PAS), compite con Ac. Acetilsalicílico por transportador : salicilismo e intoxicación por PAS.

C. HIGADO (METABOLISMO) :

1. Sulfas: inhiben enzimas hepáticas inactivadoras de drogas. Tolbutamida, Clorpropamida  $\longrightarrow$  hipoglicemia. Difenilhidantoína : toxicidad por Difenildantoína. Cumarínicos : aumenta actividad anticoagulante.
2. Cloranfenicol : también inhibe enzimas, produciendo efectos semejantes al de las sulfas. Con la bilirrubina se produce un efecto de inhibición y competencia por enzima metabolizadora : ictericia recién nacido.
3. Isoniacida (HIN) : Inhibe enzima metabolizadora difenilhidantoína : intoxicación por difenilhidantoína. Se potencia su acción hepatotóxica si se da junto con otro agente hepatotóxico.
4. Tetraciclinas : se potencia con otros agentes hepatotóxicos.
5. Acido aminosalicílico (PAS) : inhibe y compite por la enzima que metaboliza HIN : Aumenta actividad HIN . Inhibe enzimas metabolizadoras de Cumarínicos (hipoprotrombinemia) y Difenilhidantoína (toxicidad).
6. Griseofulvina: su acción es disminuida por inducción enzimática hepática de Fenilbutazona, Orphenadrina (antiparkinsoniano) y barbitúricos.

Por su parte, induce enzimas metabolizadoras de los anticoagulantes : menor efecto anticoagulante

#### D. RECEPTOR : TEJIDOS DEL PACIENTE Y MICROORGANISMOS

1. Aminoglicósidos (Neomicina, Kanamicina, Gentamicina , Estreptomicina) con anestésicos y relajadores musculares (curare, succinilcolina) : se produce un efecto neuromuscular aditivo que puede llevar a apnea postanestésica prolongada (interfieren en liberación de Acetilcolina y también disminuye sensibilidad post-sináptica. Hay acción competitiva por ion Calcio).  
Aminoglicósidos más Furosemide: sumación efecto ototóxico.
2. Cefaloridina más Ac. Etacrínico y Furosemide : nefrotoxicidad.
3. Cloranfenicol más Riboflavina y/o cianocobalamina: reduce incidencia de neuritis óptica por CAF por corregir defecto Vitamina B.  
Cloranfenicol más fenilalanina : reduce incidencia de vacuolización del citoplasma celular eritroide y mielóide, inducidos por el CAF.
4. Tetraciclina más Riboflavina : disminuye actividad antibiótica.

#### E. RENAL O EXCRECION

1. Sulfas : compiten por secreción tubular con :  
Tolbutamida : hipoglicemia  
Metotrexato : toxicidad por metotrexato.

Sulfas más alcalinizantes urinarios : por ser sulfas ácidos débiles al alcalinizar orina, aumenta excreción

por lo que hay menor efecto sanguíneo. Se previene cristalluria por mejorar solubilidad.

Sulfas más Mandelamina : acidificación importante de orina (por liberación de formaldehído) por lo que las sulfas precipitan.

Sulfas más Probenecid : aumenta nivel sulfas en plasma.

2. Penicilina más Probenecid : compite por secreción tubular, por lo tanto aumenta penicilina en plasma, disminuye en la orina, también baja en la bilis y tejido cerebral, aunque aumenta en L.C.R.  
Penicilina más Fenilbutazona : compite por secreción tubular.
3. Cefalosporinas más Fenilbutazona y Probenecid : compiten por secreción tubular.
4. Aminoglicósidos más alcalinizantes urinarios : aumenta actividad antimicrobiana urinaria.
5. Eritromicina más alcalinizantes urinarios : aumenta acción antimicrobiana urinaria.  
Eritromicina más Probenecid : disminuye reabsorción tubular.

De todos los ejemplos señalados anteriormente, talvez valdría la pena señalar lo que tiene más valor en clínica :

- No administrar antibióticos en matraces con sueros y menos donde haya otras drogas (ejemplo complejo B o Vitamina C). Es preferible administrarlos por vía E.V. directa.
- Lo mismo vale en general para la administración oral de antibióticos, sobre todo en el caso de las Tetracinas, donde puede disminuirse en forma muy marcada

la absorción con alcalinos o alimentos que tengan iones di o trivalentes (leche).

- Tener presente la avidez de las sulfas por el transportador y la mayor avidez de la fenilbutazona y ác. acetilsalicílico.

## II COMBINACION DE ANTIBIOTICOS

Clásicamente se ha descrito varias situaciones clínicas en las que estaría indicada una terapia con combinación de antibióticos.

Pacientes con infecciones graves, de etiología no conocida, en el que debe iniciarse una terapia urgente. Previamente deben tomarse muestras para cultivos que puedan llevar a un diagnóstico etiológico.

- a. Sepsis a Gram negativo
- b. Infecciones mixtas
- c. Retraso en aparición resistencia microbiana
- d. Disminución reacciones adversas por menor dosis
- e. Efecto sinérgico.

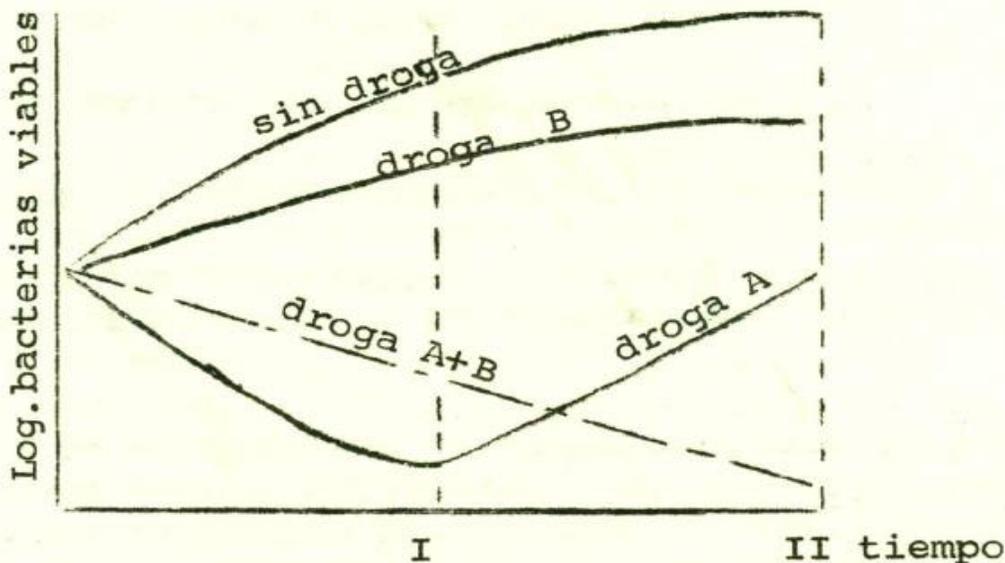
Sin embargo, también existen desventajas en la combinación de antibióticos :

- Confianza excesiva del clínico sobre el éxito de una determinada combinación que no lo hace esforzarse por tratar de llegar a una etiología y que permite dosis insuficientes.
- El hecho de haber mayor número de drogas aumenta la posibilidad de una reacción adversa e incluso puede observarse potenciación de efecto tóxico.
- Puede haber aumento de aparición de gérmenes resistentes a diversos antibióticos.

- Es incorrecto hablar de sinergismo entre dos drogas sin referirse a una cepa específica. No hay combinación de drogas fijas que den siempre ese resultado favorable. Además, la dosis de cada droga tampoco tiene un óptimo fijo para cada paciente; y por último, dos drogas pueden llegar a diversos tejidos en dosis y proporciones totalmente dispares.

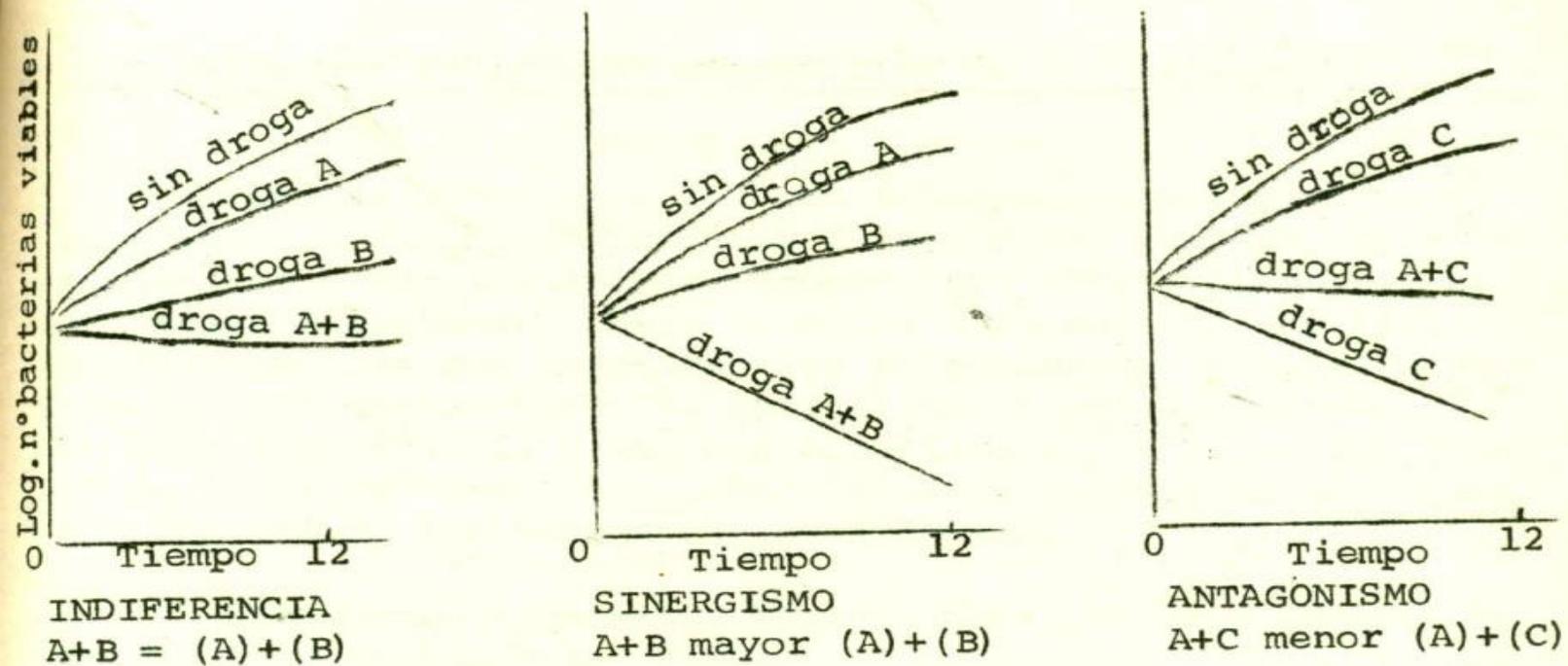
Es muy importante conocer en qué términos se está hablando y cómo se han medido los diferentes parámetros de control de efectividad. Entre los datos importantes de comparar es: tiempo de interacción, tamaño inoculación, dosis empleadas de cada antibiótico, vía de administración y otra gran cantidad de variables de laboratorio.

Como ejemplo, en el gráfico 1 se observa la influencia del factor tiempo.



Si se toma el control en tiempo I veremos que A es más efectivo que A + B. Por el contrario, en tiempo II A + B es más efectivo que A.

En los esquemas siguientes se representan los conceptos de Indiferencia, Sinergismo, Antagonismo



El efecto mayormente buscado con el uso de combinación de antibióticos es el Sinergismo. Desgraciadamente esto se ha podido demostrar sólo en pocos casos.

Un ejemplo de esto es la combinación de :

Trimetoprim + Sulfametoxazol : Las bacterias y el Plasmodium falciparum, a diferencia de las células de mamíferos, sintetizan sus propios folatos a partir del ácido paraaminobenzoico (PABA) y no pueden usar folatos sintetizados fuera de ellos.

En este caso dos agentes diferentes actúan en dos niveles de una misma cadena metabólica (los folatos), produciendo se un efecto sinérgico por un lado y disminuyendo las reacciones adversas (sobre todo del trimetoprim) por otro.

Otra combinación demostradamente sinérgica es la Penicilina + Estreptomina en acción sobre el Enterococo (también Penicilina + Gentamicina). La penicilina en dosis que inhiben pero no matan al Enterococo alteran la permeabilidad celular y aumenta la entrada de estreptomina (o Gentamicina) al intracelular.

Sinergismo por inhibición competitiva de B - lactamasas :

Esto se pudo demostrar con infecciones por pseudomona pyoceana, la que puede producir B-lactamasas que destruyen la penicilina y cefalosporinas (drogas cuyo núcleo principal es un anillo B-lactamo). Esto se evita agregando cloxacilina o meticilina, las que inactivan las B-lactamasas (penicilimasas) permitiendo que activen las penicilinas o cefalosporinas. No se pudo demostrar lo mismo con estafilococo en la sangre pero sí en la orina, donde las penicilinas se concentran grandemente, alcanzando las concentraciones óptimas.

Hay cuatro requisitos básicos para que haya inhibición competitiva de las B-lactamasas:

- a. El inhibidor (cloxacilina, meticilina, etc.) debe ser probablemente hidrolizado.
- b. El inhibidor debe tener una gran afinidad por el centro activo de la enzima, por lo menos mayor que el del antibiótico que desea ser protegido.
- c. La B-lactamasa debe ser un factor importante en la resistencia microbiana al antibiótico hidrolizable.
- d. El inhibidor debe mostrar poco o ningún efecto antibacteriano en las concentraciones usadas.

Se ha demostrado sinergismo de Carbenicilina + Gentamicina en tratamiento contra pseudomona. Esto no es cierto para todas las cepas de pseudomona y por el contrario, hay antagonismos si se mezcla en un mismo matraz Gentamicina y Carbenicilina.

Otros efectos sinérgicos demostrados es la combinación de Rifampicina con Estrepto - HIN sobre el bacilo de Koch .

También en este sentido, hay que mencionar la acción potenciadora del PA5 que compite e inhibe la enzima que metaboliza al HIN.

Por último habría que mencionar la terapia de Tetraciclina + Estreptomina en caso de Brucelosis.

Otro efecto buscado es el retraso en aparición de resistencia, lo que se ha demostrado en TBC con las diversas combinaciones.

También hay trabajos que demuestran retraso en aparición de resistencia en tratamiento estafilocócico con Meticilina + Acido fusídico para gérmenes sensibles a Meticilina y Acido fusídico con Novobiocina, Rigampicina o Eritromicina para los resistentes.

Otro efecto muy buscado es la acción sobre un mayor espectro de gérmenes.

En este sentido, se preconizan varias combinaciones antibióticas que si bien no son sinérgicos, cubren un expectro muy amplio en dosis adecuadas. En todo caso hay que tener siempre presente la necesidad de aislar el o los gérmenes y emplear el antibiótico que corresponde en las dosis adecuadas.

Las combinaciones preferidas son :

Antibióticos penicilinas resistente (metecilina, cloxacilina) o cefalosporinas con un aminoglicósido, generalmente gentamicina.

Una excelente combinación es cefaloridina (Ceporán ) o Cefalotina (Keflin) con gentamicina, que han tenido el mayor éxito en Sepsis a Gram (-).

En este tipo de combinación se preconiza también cuando los gérmenes aislados son varios, como puede verse en infecciones de origen ginecológico y gastrointestinales.

También mediante combinación de agentes antimicrobianos se pueden reducir algunas reacciones adversas, por ejemplo cristaluria por sulfonamidas. Esto se ha logrado usando combinación de tres sulfas (sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina) que tienen efecto activo, mientras que la solubilidad es individual (no se produce saturación).

Sin embargo, en las combinaciones muchas veces se suman los efectos indeseados en vez de disminuir, como es la suma de efectos ototóxicos y nefrotóxicos si se combinan aminoglicósidos entre ellos. (Ej.: gentamicina + kanamicina o incluso neomicina per os) o con cefaloridina (Ceporán).

El efecto antagónico entre antibióticos quedó muy bien demostrado en un trabajo prospectivo que trató 264 casos de meningitis a germen desconocido en los cuales hubo un 4.3 % de mortalidad si se los trataba con Ampicilina sola y un 10.5% si se asociaba ampicilina con CAF. Fuera de esto también había un rango similarmente desventajoso de secuelas neurológicas.

Si se tratara de generalizar se puede decir que el antagonismo se produce entre una droga bactericida, que necesita el momento de división y síntesis de la bacteria para activar y una droga bacteriostática que interfiere en esta división. Hace excepción a esto la eritromicina que en dosis bajas es bacteriostática, pero que en dosis altas es bactericida y se sinergisa con la penicilina en su acción sobre el estreptococo. Tampoco las sulfas que son bacteriostáticas interfieren importantemente con drogas bactericidas dado que su acción es lenta y permite el crecimiento bacteriano precoz.

Una mención aparte merece el caso del CAF + Penicilina tan usado en Chile. Se ha demostrado claramente que reduce el efecto bactericida de la penicilina pero ésta no antagoni-

za el efecto del CAF ; por lo tanto, esta combinación tan usada y con resultados bastantes satisfactorios, probablemente se debe al buen efecto del CAF que tiene un amplio espectro y no es antagonizado ni tampoco ayudado por la Penicilina. En todo caso, si se va a usar esta combinación, se sugiere comenzar con penicilina para que actúe en la etapa de réplica de pared bacteriana y después de varias horas administrar CAF , que tratará de impedir esta división.