

Combinaciones de antimicrobianos

Dra. LILIAM CORDIÉS JACKSON¹ y Dr. LOONEY MACHADO REYES²

RESUMEN

Se comentan los principios teóricos que justifican la terapéutica antimicrobiana combinada. Se señalan los gérmenes y tipos de sepsis donde se debe utilizar con más frecuencia el tratamiento combinado. Se mencionan las combinaciones que más comúnmente se utilizan en la práctica diaria y se destacan las complicaciones y contraindicaciones de este tipo de tratamiento, también se insiste en que el mismo debe siempre estar respaldado por un adecuado juicio clínico.

Descriptor DeCS: ANTIBIÓTICOS COMBINADOS/ uso terapéutico.

INTRODUCCIÓN

El uso de agentes antimicrobianos en combinación constituye en la actualidad un proceder de uso común. La aparición de nuevos antibióticos, conjuntamente con las especificidades del huésped y la resistencia que desarrollan los gérmenes, han obligado a modificar la estrategia a seguir en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Las bases racionales para la combinación de antibióticos se establecieron a partir de los estudios iniciales de *Jawetz*,¹ sin embargo, parece que la terapéutica de combinación se está empleando con mayor frecuencia de lo que se justifica y es importante reconocer que este proceder puede aumentar en grado significativo la incidencia de efectos adversos, incrementar el costo del tratamiento y, en ocasiones, disminuir la eficacia clínica por obstaculizar la actividad de un fármaco con la presencia de un segundo.²

Nos proponemos en este artículo, comentar aspectos de interés en el uso combinado de antimicrobianos.

PRINCIPIOS TEÓRICOS EN LA TERAPÉUTICA ANTIMICROBIANA COMBINADA

El tratamiento con varios antimicrobianos simultáneamente es, en ocasiones, necesario por varias razones que pueden clasificarse en 5 grupos:

1. Garantizar cobertura de amplio espectro en simulaciones clínicas donde se desconoce el agente causal.
2. Tratamiento de las infecciones polimicrobianas.
3. Prevención de la resistencia antimicrobiana.
4. Tratar de reducir la toxicidad de determinado fármaco.
5. Obtener sinergismo antibacteriano.

Cuando el objetivo que se persigue es proporcionar una cobertura de amplio espectro y se conoce el agente causal, es necesario además de la experiencia clínica, conocer la ecología microbiana, el espectro de actividad de los diferentes antimicrobianos que pueden usarse, el mecanismo de acción, efectos tóxicos y costos.³⁻⁶ Una situación muy común en la cual suele emplearse terapéutica antimicrobiana combinada de forma empírica es en el tratamiento del anciano con neumonía extrahospitalaria; en estos casos algunos autores^{7,8} han recomendado el uso de penicilina cristalina en combinación con quinolonas (ofloxacín, fleroxacín), se señala con esta combinación una recuperación precoz en el 85 % de los casos.

En pacientes hospitalizados con cateterización venosa profunda y sonda vesical, la presencia de fiebre, escalofríos e hipotensión arterial se debe sospechar la presencia de una sepsis urinaria o relacionada con la cateterización, los microorganismos más comunes que pueden ocasionarlas son los estafilococos y otros grampositivos, así como algunos gramnegativos potencialmente resistentes.⁴ En estas situaciones se

¹ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna.

han obtenido buenos resultados al combinar oxacilina o vancomicina con un aminoglucósido, fosfomicín, algunos monobactámicos y el augmentín.⁹⁻¹¹

La terapéutica antimicrobiana combinada también se ha utilizado para aplicaciones locales en orificios naturales con la finalidad de hacer profilaxis de sepsis graves,¹²⁻¹⁴ así en la prevención de la traqueobronquitis y la neumonía nosocomial en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica, se recomienda aplicar en la orofaringe cremas no absorbibles a base de tobramicina, anfotericín B y polimixina E,¹² otras experiencias recomiendan preparados que combinen polimixín B, vancomicina y neomicina.¹³

Una de las indicaciones más divulgadas de las combinaciones de antibióticos es para el tratamiento de infecciones en las cuales se conoce o se sospecha la presencia de múltiples microorganismos.^{4,15} Por regla general, las sepsis polimicrobianas comienzan por tejidos contiguos a las mucosas y generalmente incluyen en ellas gérmenes aerobios y anaerobios y se reconocen además, factores predisponentes del huésped tales como : edades límites, neutropenia severa, alcoholismo , diabetes mellitus y neoplasias.^{2,5,16-18}

Entre las infecciones que comúnmente se citan como polimicrobianas se encuentran las sepsis de cabeza y cuello a punto de partida de focos odontógenos, las neumonías aspirativas y los abscesos (pulmonares, encefálicos, retroabdominales). En estos casos el polimorfismo de la flora bacteriana presente no puede ser cubierta por un solo antibiótico; así por el empleo en el caso de los abscesos encefálicos; con frecuencia surgen a partir de la flora bucal normal, y a menudo influyen especies de bacteroides y otros anaerobios, así como estreptococos aerobios y microaerófilos.^{4,16}

En forma similar, los abscesos intraabdominales involucran gérmenes de la flora intestinal, como estafilococos, bacilos aerobios gramnegativos y anaerobios,¹⁶ por lo que en estos casos se recomienda asociar un antibiótico eficaz contra la mayor parte de los estreptococos y los anaerobios, como es la clindamicina, con otro capaz de cubrir a los bacilos gramnegativos, como sería un aminoglucósido.⁴⁻⁸

Otras combinaciones que se recomiendan en el tratamiento de sepsis intraabdominales , sobre todo ginecológicas, son : penicilinas de amplio espectro, metronidazol y aminoglucósidos, así como quinolonas y metronidazol. También se recomienda en estos casos combinar cefalosporinas (de 3er y 4to grupo) con doxiciclina.¹⁹⁻²⁴

Cuando el objetivo que se persigue con la terapéutica es la prevención de la resistencia antimicrobiana está

indicado el uso simultáneo de antibióticos;^{4,5} esto se utiliza en infecciones crónicas como la tuberculosis, donde la combinación de isoniacida y rifampicina pueden prevenir o retrasar la aparición de subpoblaciones resistentes del *micobacterium tuberculosis*.^{3,25}

Este proceder se recomienda también en algunas sepsis agudas a *Pseudomona aeruginosa*, porque se ha demostrado la capacidad de ésta para desarrollar resistencia a varios antibióticos betalactámicos durante el tratamiento con monoterapia, por lo que se recomienda asociar un aminoglucósido o una cefalosporina de 3ra generación a las penicilinas antipseudomonas.^{26,27}

Una justificación más para combinar antimicrobianos es cuando se necesita reducir al mínimo la toxicidad de un determinado fármaco, como sucede en ocasiones con el uso de los aminoglucósidos.^{25,27} Se ha comprobado que la dosis y el tiempo de administración son los 2 elementos más importantes a tener en cuenta en la toxicidad que producen, por lo que dosis muy elevadas, facilitan el acúmulo de la droga en la corteza renal, por lo tanto, el tratamiento prolongado aumenta significativamente el riesgo de nefrotoxicidad.²⁸ Las combinaciones de sulfonamidas triples y de anfotericina B con 5-fluorocitocina^{2,29} constituyen también ejemplos elocuentes de combinaciones de tratamiento que conducen a una disminución de la toxicidad relacionada con la dosis.

En el caso de las sulfonamidas se ha comprobado que al combinar dosis más bajas de 3 sulfonamidas diferentes puede lograrse el mismo efecto antibacteriano que con dosis completa de una sulfonamida sola y se evita además, la cristaluria que constituye una complicación de la terapéutica de estas sustancias a dosis alta. La combinación de una dosis baja (0,3mg/kg) de anfotericín B con 5-fluorocitocina en pacientes con meningitis por *Criptococos* demostró ser más efectiva que la monoterapia con una dosis alta de anfotericín B.²⁹

El uso de una combinación de antimicrobianos, con el objetivo de lograr un sinergismo terapéutico, constituye una de las bases racionales para el uso de la terapéutica de combinación. Sinergismo bacteriano es el término utilizado para describir el fenómeno, según el cual, el efecto terapéutico logrado con la combinación de antimicrobianos sea mayor que el obtenido con cada uno de los medicamentos utilizados individualmente.³⁻⁵

Cuando se combinan antimicrobianos, el sinergismo puede lograrse por varios mecanismos:

- a) Por bloqueo de una vía metabólica microbiana por 2 o más fármacos; tal es el caso de la combinación trimetopríl-sulfametoxazol.¹ El mecanismo exacto mediante el cual hay sinergismo con esta combina-

ción no ha sido establecido totalmente, pero casi todos los datos orientan a la inhibición secuencial de una vía de ácido fólico, probablemente cíclica, proceso esencial para la síntesis de DNA: el trimetoprim inhibe la reductasa del dehidrofolato, y el sulfametoxazol, como todas las sulfonamidas, compite con el ácido paraminobenzoico y previene la formación de 7-8 dehidropteroato.^{4,25} Se ha demostrado *in vitro* que esta combinación inhibe bacilos gramnegativos como *salmonela*, *shigela*, *klebsiela* y algunas cepas de *pneumocystis carinni*.

- b) Por incremento de la captación de un fármaco a través de la pared celular se aumenta así el efecto bactericida global; algunos inhibidores de la síntesis de la pared celular (penicilinas, cefalosporinas) pueden aumentar la penetración de los aminoglucósidos y de esta manera producen sinergismo.²²
- c) Cuando a través de un segundo agente puede prevenirse la inactivación de un antimicrobiano por las enzimas bacterianas, también puede lograrse un efecto sinérgico; tal es el caso del ácido clavulánico y el sulbactam capaces de inhibir la producción de betalactamasas.²⁶ Estos compuestos, si bien poseen poca actividad antimicrobiana intrínseca, son potentes inhibidores de una gama amplia de betalactamasas, principalmente aquéllas mediadas por plásmides.^{25,26} El ácido clavulánico y el sulbactam han demostrado, *in vitro*, su capacidad para producir sinergia cuando se combinan con penicilina, ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina y otros betalactámicos.²⁶

La administración de combinaciones de antimicrobianos exige una adecuada evaluación clínica, porque si bien esta terapéutica ofrece las ventajas ya mencionadas, tiene también riesgos que deben tenerse en cuenta, como por ejemplo, que al combinarse varios antimicrobianos, una droga no disminuya o anule la acción de otra; este fenómeno se conoce como antagonismo, que puede producirse cuando se utiliza un bactericida activo de la pared celular con un bacteriostático (penicilina y tetraciclina).¹⁶

El aumento de la colonización con microorganismos resistentes y la superinfección con gérmenes oportunistas, sobre todo hongos, es otra de las desventajas de uso simultáneo de varios antimicrobianos.^{1,24,25,27} La combinación de antimicrobianos elimina la flora protectora normal de la bucofaringe y el intestino, por lo que se produce una superinfección que puede resultar más

grave y difícil de tratar que la infección contra la cual se impuso el tratamiento.^{16,24}

En ocasiones, al combinar varios antimicrobianos para buscar un mejor espectro de acción, puede desarrollarse una gran toxicidad, tal como sucede cuando se combina la vancomicina con los aminoglucósidos.^{30,31} Se ha demostrado que esta combinación es altamente nefrotóxica, sobre todo en individuos neutropénicos y con peritonitis,³¹ por lo que se sugiere realizar una vigilancia estricta del funcionamiento renal y de las concentraciones séricas de ambos medicamentos cuando se asocian en un esquema terapéutico.

En algunas series^{32,34} se ha informado que la colestasis intrahepática se puede presentar como complicación de la combinación amoxicilina/ácido clavulánico. La potencial hepatotoxicidad de esta combinación parece estar dada por el ácido clavulánico.³²

En dependencia de los fármacos que se utilicen, la terapéutica de combinación, a menudo es más costosa que la monoterapia.⁶ Estos esquemas terapéuticos se indican en pacientes hospitalizados, con sepsis graves, que requieren de otras medidas terapéuticas encaminadas a preservar la vida, lo cual encarece aún más el tratamiento, por tanto, estamos obligados a una selección rigurosa sobre la base de un adecuado juicio clínico.

SUMMARY

Theoretical principles, justifying combined antimicrobial therapeutics are discussed. Germs, and types of sepsis, where combined treatment must be more frequently used, are pointed out. Combinations commonest, applied in daily practice are underlined, as well as complications and contraindications of this treatment. Authors emphasize that application of this therapy, should be supported by a clinical judgement.

Subject headings: COMBINED ANTIBIOTICS/therapeutics use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jawetz E, Melnick JL, Aldelberg EA. Quimioterapia antimicrobiana. En: Manual de microbiología, Mexico, DF: Manual Moderno, 1987:110-35.
2. Allan JD, Moellering RC. Management of infections caused by Gram negative bacilli. The role of antimicrobial combinations. Rev infect Dis 1985;7:559-71.
3. Lambert HP, Grandy FW. General principles of treatment. En: Antibiotic and chemotherapy. 6 ed. New York: Churchill Livingstone, 1992:316-7.
4. Allan JD. Combinaciones de antibióticos. Clin Med North Am 1987;71:1145.
5. Nee CH. Conceptos generales sobre quimioterapia de enfermedades infecciosas. Clin Med North Am 1987;71:1115.

6. Woodward RS. Antibiotic cost saving from formulary restrictions and physician monitoring in a medical school affiliated hospital. *Am J Med* 1987;83:817.
 7. Dopff C, Hentes DM, Nace L. The combination of penicillin G and ofloxacin: a response to the empirical treatment of community acquired pneumonia. *Pathol Biol* 1990;38(5):526-9.
 8. Nen HC, Chin NY. In vitro activity of ofloxacin in combination with other antimicrobial agents. *Am J Med* 1993;94(Suppl 3A): 95-165.
 9. Nabeo KG. Fosfomicin trometanol versus ofloxacin/co-trimoxazole as single doses therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicentre study. *Infection* 1990;18(Suppl 2):570-6.
 10. Kakezari H, Ishii N. Clinical evaluation of the combination of ceftriaxone and fosfomicin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Hinyokika-Kyo* 1990;36(6):731-5.
 11. Cooper J, Reaburn A. Single doses and conventional treatment for acute bacterial and non-bacterial dysuria and frequency in general practice. *Infection* 1990;18(2):65-9.
 12. Rodríguez Roldán JM, Altman-Cuesta A, López A. Prevention of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of an antimicrobial pharyngeal nonabsorbable paste. *Crit Care Med* 1990; 18(11):1139-42.
 13. Pugin A, Auckenthaler R. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator associated pneumonia. A randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *JAMA* 1991;265: 2704-10.
 14. Classen DC, Larse RA. Daily oral care for prevention of catheter associated bacteriuria: results using frequent applications of polyantibiotic cream. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12(3): 157-62.
 15. Reuben AG, Mieshen DM. Polymicrobial bacteremia: clinical and microbiologic patterns. *Rev Infect Dis* 1989;11:161.
 16. Neu CH. Quimioterapia de las infecciones. En: *Principios de medicina interna*. 7ed. México, DF: Editorial Interamericana. 1989: 602-9.
 17. Gladston JR, Lyrecco R. Host factors and infectious disease in the elderly. *Clin Med North Am* 1986;60:1225.
 18. Mandel DL. Managing patients with compromised host defenses. *Inter Med for the specialist* 1987;8:67.
 19. Ciran-Vigneron N, Barrier J. Amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin) compared with a combination of aminopenicillin, aminoglycoside and metronidazole in the treatment of pelvic inflammatory disease. *Pharmatherapeutica* 1989;5(5):312-9.
 20. Yoshioka K, Youngs DL. A randomized prospective controlled study of ciprofloxacin with metronidazole versus amoxicillin/clavulanic acid with metronidazole in the treatment of intraabdominal infection. *Infection* 1991;19(1):25-9.
 21. Wendel GD. A randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in the acute salpingitis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(5):1390-6.
 22. Wetebraak E, Veries D de. Once-daily dosing regimen for aminoglycoside plus B-lactam combination therapy of serious bacterial infections: comparative treatment with netilmicin plus ceftriaxone. *Am J Med* 1990;89:58-65.
 23. Thabaut A, Meyran M. Les associations betalactamiques-nouvelles quinolones. *Presse Med* 1987;16(43):2167-71.
 24. Bakken JA. Norfloxacin: mechanism of action, safety and effectiveness. *Intern Med* 1990;11(4):129-45.
 25. Wilkowske CJ, Hermans RE. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:789.
 26. Saunders CC, Sanders WE. Microbial resistance to newer generation beta-lactam antibiotics: clinical and laboratory implications. *J Infect Dis* 1985;151:339.
 27. Atman R, Harris R. Bacteriemia. En: *Conn's current therapy*. Philadelphia: WB Saunders, 1991:43-7.
 28. Humes D. Aminoglycoside and nephrotoxicity. *Kidney Int* 1988;33:990.
 29. Cohen J. Meningitis. En: *Antibiotic and chemotherapy*. 6 ed. New York: Churchill, Livingstone, 1992:370-85.
 30. Rubac MJ. Nephrotoxicity of vancomycin alone and with aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(4):679-87.
 31. Pauly DJ, Musa D. Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy. *Parmactotherapy* 1990;10(6):3787-82.
 32. Stricker BH, Vanderm B. Cholestatic hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid (Augmentin). *Dig Dis Sci* 1989;34(10):576-80.
 33. Wong F, Ryam J. Augmentin induce jaundice. *Ann Intern Med* 1991;154(10):698-701.
 34. Dowest JF, Gillon T, Heagerty A. Amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin) induced intrahepatic cholestasis. *Dig Dis Sci* 1989;34(8):1290-3.
- Recibido: 26 de noviembre de 1997. Aprobado: 23 de enero de 1998.
 Dra. *Lilliam Cordiés Jackson*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lazaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba