



Perfil de Sulbactam/Ampicilina y Sulbactam/Cefoperazona en la Práctica Clínica

G. PRADA, M.D.

Palabras claves: Infecciones, Antimicrobianos y sus indicaciones, Sulbactam/Ampicilina, Sulbactam/Cefoperazona.

La nueva molécula Sulbactam, ha rescatado a la ampicilina para la profilaxis y el control de infecciones, y ha mejorado la acción de la cefoperazona. El presente artículo es una revisión sobre las aplicaciones de estos dos antimicrobianos, su uso y factores de seguridad así como el espectro antimicrobiano que cubren.

SULBACTAM/AMPICILINA

Sensibilidad *in vitro*

La presencia de sulbactam en la formulación de sulbactam/ampicilina (S/A), extiende de una manera efectiva el espectro antibiótico de la ampicilina, haciendo que cubra muchos microorganismos que normalmente son resistentes a ésta y a otros antibióticos betalactámicos; por lo tanto, esta combinación posee las propiedades de un antibiótico de amplio espectro.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el S/A es activo contra la mayoría de los cocos Gram positivos: *Staphylococcus aureus* (productor y no productor de betalactamasas), *Staphylococcus epidermidis* (productor y no productor de betalactamasas), *Staphylococcus faecalis* (Enterococo), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* y *Streptococcus pyogenes*. Entre las bacterias Gram negativas son sensibles: *Haemophilus influenzae* (productor y no productor de betalactamasas), *Branhamella catarrhalis* (productor y no productor de betalactamasas), *Escherichia coli* (productor y no productor de betalactamasas), *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii* y *Neisseria gonorrhoeae*. El espectro del S/A también se extiende a los anaerobios: *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, (incluyendo *Bacteroides fragilis*) (2).

Doctor Guillermo Prada, Especialista en Med. Int. e Infectología; Jefe del Servicio de Infectología de la FSFB; Presidente de la Asociación Panamericana de Infectología (API), Santafé de Bogotá, D. C., Colombia.

Indicaciones clínicas (3)

Infecciones de la piel y tejidos blandos. El S/A se ha convertido en una alternativa interesante para el tratamiento de infecciones tales como erisipela, celulitis, forunculosis, heridas traumáticas, abscesos periodontales y otras complicaciones infecciosas de la cavidad oral, lo mismo que infecciones de la herida quirúrgica. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que en alguna de ellas puede estar presente el *S. aureus* meticilino-resistente o que en ciertos casos éstas podrían ser causadas por microorganismos nosocomiales multirresistentes.

Otitis media, sinusitis en infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad. Por su actividad contra el *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, estafilococos y estreptococos, el S/A es específicamente útil contra este tipo de complicaciones. La combinación no tiene utilidad contra microorganismos causantes de neumonías atípicas como la *Legionella spp.* o *Mycoplasma spp.*, por lo que su uso en neumonías extrahospitalarias debe hacerse con cautela, a menos que se haya obtenido previamente la identificación del germen causal.

Infecciones intraabdominales y ginecológicas. El S/A es activo contra enterobacterias y anaerobios comunes en infecciones extrahospitalarias del abdomen y del tracto ginecológico, particularmente apendicitis aguda, colangitis y diverticulitis, así como también enfermedad pélvica inflamatoria. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que muchas enterobacterias (incluyendo *E. coli*), pueden ser resistentes. Lo mismo se aplica a *P. aeruginosa*. Por lo tanto, las infecciones intraabdominales de origen nosocomial o las ginecológicas complicadas en las que se sospechen microorganismos multirresistentes, deben de tratarse con otros antibióticos útiles para estas circunstancias. Tanto en la infección intraabdominal como en la ginecológica, deben de usarse dosis de 3 g/6 horas, lo que incrementa el costo del tratamiento.

Pie diabético. Tanto el *S. aureus* como el *S. agalactiae*, las enterobacterias y los anaerobios han sido implicados en la etiología de estos casos. Por ser el S/A un antibiótico que puede administrarse tanto por vía oral como i.v., su

uso constituye una alternativa ideal, previa determinación de la sensibilidad antibiótica.

El S/A se indica en dosis bajas contra infecciones urinarias comunes, incluyendo las causadas por enterococos. Teniendo en cuenta que sulbactam no aumenta la actividad de la ampicilina contra el enterococo, deben de usarse dosis de 8 a 12 g diarios cuando se aplique para el tratamiento de infecciones por este germen fuera del tracto urinario.

El S/A puede emplearse también en casos seleccionados de infecciones óseas y articulares, así como en uretritis por *N. gonorrhoeae*.

El S/A se ha ensayado con éxito en la prevención de la infección en cirugías abdominales y pélvicas, en las cuales existe contaminación de la cavidad peritoneal. Igualmente en el parto normal o en la cesárea puede usarse profilácticamente para reducir la incidencia de algunas infecciones posquirúrgicas.

SUMBACTAM/CEFOPERAZONA (4)

La administración simultánea de una cefalosporina de tercera generación (cefaloperazona) y de sulbactam, que específica y selectivamente destruye beta-lactamasas, representa una solución muy razonable al problema de la resistencia bacteriana, ya que aprovecha el conocido amplio espectro antibacteriano de la cefoperazona y, a su vez, protege a la cefalosporina de las betalactamasas producidas por microorganismos multirresistentes.

Actividad *in vitro* (5)

Se ha demostrado que sulbactam/cefoperazona (S/C) tiene actividad contra la mayoría de los cocos Gram positivos incluyendo el *Staphylococcus spp.*, (no metilino-resistente) y muchas de las cepas de enterococos. Entre los bacilos Gram negativos es útil contra *Acinetobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Serratia spp.*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Porvencia spp.*, *Proteus rettgeri*, *Pseudomona aeruginosa*, *Xantomona malthophilia*, *Pseudomonas cepacea*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*. La combinación tiene también actividad contra microorganismos y anaerobios: *Bacteroides spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veilonella spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*

Indicaciones clínicas (6)

Los resultados de variados estudios sobre la eficacia terapéutica del S/C revelan una respuesta clínica con índices de respuesta en muchos casos superiores al 90%. En la mayoría de ellos, las dosis utilizadas varían entre 2 a 4 g diarios administrados cada 12 horas.

Infecciones del tracto respiratorio (7)

El S/C ha sido usado con éxito en bronquitis, bronquiectasias, neumonías, abscesos pulmonares y piotórax. Su actividad contra los bacilos Gram-negativos, incluyendo *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*, lo convierte en un antibiótico particularmente útil en el tratamiento de neumonías nosocomiales, especialmente aquellas que ocurren en las unidades de cuidado intensivo.

Infecciones intraabdominales y ginecológicas (8).

La acción del S/C contra enterobacterias y anaerobios, hacen que sea un candidato ideal para infecciones intraabdominales y ginecológicas. Si el S/A puede recomendarse para este tipo de complicaciones cuando se adquieren fuera del hospital, también puede usarse cuando éstas aparecen en el ámbito nosocomial, sobre todo si se sospechan enterobacterias multirresistentes, sin tenerlo que combinar con medicamentos que tradicionalmente se indican para microorganismos anaeróbicos. En todos los casos deberá, sin embargo, revisarse la susceptibilidad de los microorganismos causantes de la infección, mucho más cuando se asocian con bacteremia.

Infecciones del huésped granulocitopénico con cáncer

En este informe, el doctor Gerald Bodey presenta los resultados de su estudio en 545 episodios febriles, de los cuales 415 (76%) respondieron a S/C. La tasa general de respuesta a las bacteremias fue del 64%; sin embargo, la tasa de respuesta a las bacteriemias por Gram-negativos, fue de 94%. En los pacientes con <100 PMN/mm³, 71% mejoraron. Las infecciones por bacterias Gram negativos respondieron en el 86% de los casos, mientras que las causadas por cocos Gram positivos lo hicieron en el 58%; esta tasa fue superior cuando se trataba de *S. aureus* (81%). En un estudio posterior, cuyos resultados preliminares también se publican en este informe, se comparó a S/C con *imipenem-cilastatina*. Los resultados sugieren que los dos antibióticos son similares en su acción para el tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles con cáncer, excepto cuando se trata de infecciones por microorganismos metilino-resistentes.

Infecciones del tracto urinario

El S/C se ha usado en numerosos estudios que incluyen infección urinaria aguda y crónica, complicada, posprostatectomía y en pacientes ginecoobstétricas. Su mayor utilidad parece obtenerse en infecciones urinarias nosocomiales, causadas por gérmenes resistentes a los antibióticos usuales.

El S/C también ha sido usado con éxito en bacteremias por endocarditis, quemaduras e infecciones de la piel y tejidos blandos.

Infecciones pediátricas (9)

La dosis usual de S/C en pacientes pediátricos es de 40 a 80 mg/kg de peso. Con esta dosis se han obtenido tasas de

respuesta clínica que han oscilado entre 72 a 100% en infecciones del tracto respiratorio alto (amigdalitis, faringitis, mastoiditis), infecciones respiratorias inferiores (bronquitis, bronquiolitis, neumonías), infecciones de la piel y tejidos blandos, así como infecciones del tracto urinario, peritonitis y diarreas bacterianas.

SEGURIDAD (10-13)

La unión de antibióticos beta-lactámicos con un inhibidor de betalactamasas, comparte el perfil de seguridad observado en los antibióticos beta-lactámicos que, en general, es bastante bueno. Una de las reacciones adversas más severas, la anafilaxis, es afortunadamente muy rara. En el 4% de los pacientes se observa erupción cutánea; sin embargo, cuando se usa ampicilina en enfermos con mononu-

cleosis, el sarpullido aparece muy frecuentemente. El 9% de los individuos que usan S/A y el 3% de los que usan S/C, pueden tener diarrea. En los niños, la tasa de diarrea con S/C es del 8.6%. Ocasionalmente se observan elevaciones transitorias de las transaminasas, prueba de Coombs positiva, trombocitopenia o neutropenia.

ABSTRACT

The new Sulbactam molecule has rescued the use of ampicillin as a prophylactic antibiotic for the control of infections and has improved the action of cefoperazone. The present article reviews the employment of these anti microbial agents, their use and safety factors as well as the spectrum of each.

REFERENCIAS

1. Sensakovic J W, Smith L G: Beta-Lactamase inhibitor combinations. *Med Clin North Am* 1995; 79 (4): 695-704
2. Lees L, Milson J A, Knirsh A K et al: Sulbactam plus ampicillin. Interim review of efficacy and safety for therapeutic and prophylactic use. *Rev Inf Dis* 1986; 8 (suppl 5): S644
3. Bruhat M A, Dajani A S: Sulbactam/ampicillin in clinical practice. *Drugs* 1988; suppl 7: 1-94
4. Jones R N, Barry A L: Cefoperazone: a review of its antimicrobial spectrum, betalactamase activity, enzyme inhibition and other in vitro characteristics. *Rev Inf Dis* 1983; 5 (Suppl 5): 108-126
5. Jones R N: In vitro antimicrobial activity of sulbactam/cefoperazone combinations against 554 clinical isolates including a review and betalactamase studies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1985; 3: 487-499
6. Noguchi Y: Toxicity studies of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Chemotherapy* 1984; 32 (S-4): 97-107
7. Bodey G, Elting L S, Narro J et al: An open trial of cefoperazone plus sulbactam in the treatment of fever in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 141-52
8. Jáuregui L E, Applebaum P C, Fabian C T et al: A randomized clinical study of cefoperazone and sulbactam versus gentamicine and clindamicine in the treatment of intraabdominal infections. *Chemotherapy* 1990; 25: 423
9. Meguro H: Clinical evaluation of sulbactam/cefoperazone in pediatric infections. *JPN J Antibiot* 1984; 37: 65-74
10. Cho N: Clinical experience with sulbactam/cefoperazone in obstetrics and gynecologic infections, in Sulbactam: An advance in overcoming bacterial resistance. Proceedings of a symposium, Seoul, November 1986, pp. 74-9
11. Kuni O: Clinical evaluation of sulbactam/cefoperazone in the field of internal medicine. In: *Betalactamase blocking agents*. Y. Veda, H.C. Neu (eds), Tokyo, University of Tokyo press, 1986, pp. 69-76
12. Kawada Y, Nishlura T: Clinical evaluation of sulbactam/cefoperazone in the surgical field. In: *Betalactamase blocking agents*. Y. Veda, H. C. Neu (eds), Tokyo, University of Tokyo press, 1986, pp. 69-76
13. Grason M T, Gibbson G W, Habershaw et al: Use of ampicillin/sulbactam versus impimenem/cilastatin in the treatment of limb/threatening foot infections in the diabetic patients. *Clin Inf Dis* 1984; 18: 683-693