

BIBLIOTECA CENTRAL

1

11237
114

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO.

ACCION SINERGICA Y ANTAGONICA EN LA
TERAPEUTICA ANTIMICROBIANA.

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
PRESENTADA POR EL
DR. RICARDO GONZALEZ CARBALLEDA.

BIBLIOTECA CENTRAL

MEXICO, D. F.

1968-1971.

DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOTECA CENTRAL



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

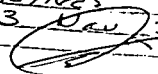
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

2

Autorizo a la Dirección General de Estudios de la UNAM a difundir en formato electrónico el contenido de mi trabajo titulado:
NOMBRE: Ricardo González Carballido
FECHA: 3 de Mayo 2003
FIRMA: 

A MI ESPOSA E HIJA.

A MIS PADRES Y HERMANOS.

AL DR. LEOPOLDO VEGA FRANCO
MAESTRO Y FINO AMIGO,
AGRADECIENDO INFINITAMENTE
LA DIRECCION DE ESTE TRABAJO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ACCION SINERGICA Y ANTAGONICA EN LA TERAPEUTICA ANTIMICROBIANA.

Han transcurrido dos décadas a partir de la comunicación de Jawetz y colaboradores (1), en la que reunieron sus experiencias obtenidas mediante repetidas investigaciones in vitro y en animales de experimentación (2) (5), concluyendo que la acción sinérgica o anatógónica de los antibióticos, dependía básicamente de que su mecanismo de acción fuera bacteriostático o bactericida.

Klein y Kimmelman (4) años antes, habían informado acerca de la acción sinérgica de la penicilina con la estreptomocina, y en el mismo sentido Eagle y Fleschman (5) habían hecho una descripción semejante en relación a la penicilina asociada a la bacitracina; no fué sino hasta el informe publicado por Lepper y Dowling (6) cuando fué posible reconocer que además de la acción sinérgica, podía observarse una acción antagónica entre algunos antimicrobianos

A pesar de la importancia que a raíz de estas comunicaciones cobró el uso racional e intencionado de algunas combinaciones de antibióticos, en años recientes prevalece, al parecer, el concepto de que "si un antibiótico es efectivo, dos son mejores y tres pueden curar prácticamente cualquier cosa" (9).

En la actualidad hay un interés creciente por estudiar la interacción química de los antibióticos al ser administrados de manera conjunta (7). En esta forma ha nacido el concepto acerca de lo que se ha dado en llamar, compatibilidad e incompatibilidad en la asociación de drogas antimicrobianas, o de éstas con algunas otras sustancias químicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La presente comunicación tiene como finalidad llevar a cabo una revisión acerca del empleo de antibióticos de manera asociada y su significación terapéutica.

ASOCIACION DE ANTIBIOTICOS.

En la misma medida en que fueron apareciendo un mayor número de antibióticos, se hizo cada vez más extensivo su empleo en forma asociada. Cluff y col. (8) informaron en 1963 acerca del empleo de antimicrobianos entre personas internadas en el Hospital Johns Hopkins; estos autores encontraron que 18% de los enfermos habían recibido un antibiótico y en 11% se habían administrado dos o más

En el Hospital Infantil de México, en una muestra de 100 niños tomada al azar entre los ingresos habidos en 1970, hemos podido constatar que en 65, es decir dos de cada tres niños, se emplearon antimicrobianos. Como se ilustra en el cuadro # 1, la penicilina fué el antibiótico que con mayor frecuencia se utilizó. Con respecto a las combinaciones de antimicrobianos, en 19 se recabó información acerca del uso simultáneo de dos de ellos. La Kanamicina asociada a algún otro antibiótico fué la más frecuentemente seleccionada, particularmente cuando fué utilizada con la penicilina o la ampicilina. Es así como en el cuadro # 2 se observa que estos tres antibióticos, son los que con mayor frecuencia se utilizan en nuestro medio.

Brumfitt y Percival (9) han expuesto cinco criterios que justifican el uso de uno o más antimicrobianos: 1 - Lograr mediante el uso de dos o más antibióticos un mejor resultado clínico, es decir procurar una acción sinérgica. 2.- Obtener un espectro más amplio al combinar dos o más de estos medicamentos, sobre todo durante situaciones de emergencia en algunos procesos infecciosos. 3.- Prevenir o retardar la aparición de microorganismos resistentes a los antibióticos. 4.- Comba-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 1

ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN UNA MUESTRA DE 100 NIÑOS TOMADOS AL AZAR,
ENTRE LOS INGRESOS HABIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO DURANTE
1970

ANTIBIOTICO	NUMERO	ANTIBIOTICOS EN COMBINACION	NUMERO
PENCILINA	25	KANAMICINA - PENCILINA	6
AMPICILINA	4	KANAMICINA - AMPICILINA	5
OXACILINA	3	FURADANTINA- PENCILINA	3
CLORAMFENICOL	2	AMPICILINA - OXACILINA	2
ERITROMICINA	2	KANAMICINA - ESTREPTOMICINA	1
FURADANTINA	2	PENCILINA - ESTREPTOMICINA	1
GENTAMICINA	1	SULFADIAZINA-NEOMICINA	1
RIFAMICINA	1		
ESTREPTOMICINA	1		
TOTAL	46	TOTAL	19

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 2
ANTIBIOTICOS UTILIZADOS SOLOS O COMBINADOS EN UNA
MUESTRA DE 100 NIÑOS TOMADOS AL AZAR ENTRE LOS IN
GRESOS HABIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
DURANTE 1970

A N T I B I O T I C O	N U M E R O
PENICILINA	35
KANAMICINA	12
AMPICILINA	11
OXACILINA	5
FURADANTINA	5
ESTREPTOMICINA	3
CLORAMFENICOL	2
ERITROMICINA	2
GENTAMICINA	1
RIFAMICINA	1
NEOMICINA	1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tir los procesos infecciosos causados por gérmenes con diferente sensibilidad. 5.- Reducir el riesgo de toxicidad mediante el empleo de los antibióticos a las dosis mínimas recomendadas.

Dowling (10) es de la opinión de que el médico clínico debe sopesar cuidadosamente las indicaciones sobre el uso de más de un antibiótico antes de que se decida a utilizarlo, lo cual constituye una - actitud muy razonable.

DEFINICIONES Y CONCEPTOS.

Los conceptos de sinergismo y antagonismo en relación a antibióticos, derivaron de la observación clínica de que en algunas infecciones de naturaleza bacteriana, el empleo de un solo antibiótico fracasaba y como contraste, una asociación entre dos o más antibióticos, daba como resultado una respuesta favorable en el mismo tipo de infección (11).

Jawetz (11) definió el sinergismo como la habilidad de dos antibióticos para producir una acción bactericida superior a la obtenida por simple adición de los efectos de cada uno de ellos, en un lapso de 24 horas. Este mismo autor definió el antagonismo, como la condición que resulta de la unión de dos antimicrobianos, la cual se manifiesta por una disminución en el efecto bactericida que produciría por separado cada uno.

A los conceptos de antagonismo y sinergismo se han unido el de compatibilidad o incompatibilidad de las drogas antimicrobianas. Se ha considerado que al mezclar dos drogas, ya sea para su administración intramuscular o endovenosa, pueden existir cambios en su actividad (7).

Desde el punto de vista químico compatibilidad puede ser definida como la cualidad de dos o más sustancias, que al ser combinadas les permite conservar sus efectos terapéuticos. Incompatibilidad, por el contrario, es la cualidad adversa que manifiesta dos o más sustancias químicas, por medio de la cual pierden su efecto terapéutico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SINERGISMO Y ANTAGONISMO.

Si bien el efecto sinérgico de los antibióticos parecería ser un fenómeno de aplicación general, existen suficientes evidencias - acerca de que la acción sinérgica puede ser efectiva para un microorganismo y sin embargo ser antagonista para otros gérmenes, o aún entre cepas de la misma especie bacteriana (11) (12).

De acuerdo con la proporción formulada por Jawetz (1), la - asociación de dos o más antibióticos tiene según su mecanismo de acción, tres posibilidades terapéuticas: que su efecto sea simplemente aditivo; que sea francamente antagónico o que tenga un efecto sinérgico. De manera simplista podríamos describir la ley de Jawetz en la siguiente manera:

Bacteriostático	+	bacteriostático	=	Actividad aditiva.
Bactericida	+	bacteriostático	=	Probable acción antagónica
Bactericida	+	bactericida	=	Probable acción sinérgica

La penicilina, la estreptomina, la bacitracina, la neomicina, la ristocetina, la polimixina, la kanamicina, el colistin, la vancomicina, las nuevas penicilinas y las cefalosporinas, son clasificadas como bactericidas. La tetraciclina, el cloranfenicol, la novobiocina, la eritromicina, la oleandomicina, la triacetiloleandomicina y la lincomicina han sido considerados en el grupo de antibióticos de acción bacteriostática.

Recientemente se ha descrito una acción antagónica entre ampicilina y carbencilina al actuar sobre el *Enterobacter cloacae*, lo cual demuestra la existencia de antagonismo aún entre dos antibióticos de acción bactericida (13).

En el mismo sentido Mantén y De Nooy (14) han informado acerca de una acción sinérgica entre la polimixina y el cloranfenicol sobre algunas especies de *Salmonellas*, es decir un antibiótico bactericida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

y un bacteriostático, actuando de manera opuesta a lo planteado por la ley de Jawetz.

Por otra parte el ácido nalidíxico y los nitrofuranos han mostrado una acción antagónica cuando actúan sobre algunas especies de Salmonellas, es decir un antibiótico bactericida y un bacteriostático, actuando de manera opuesta a lo planteado por la ley de Jawetz.

Por otra parte el ácido nalidíxico y los nitrofuranos han mostrado una acción antagónica cuando actúan sobre algunas especies de Proteus (9), lo cual pone en evidencia que el efecto de la asociación de dos antimicrobianos bacteriostáticos pueden tener acción antagónica.

Garrod y Waterworth (15) son de la opinión de que algunos antibióticos tienen un mecanismo de acción dual, dependiendo de su concentración; mencionan que la eritromicina y la novobiocina pueden tener una acción bacteriostática a bajas concentraciones y sin embargo su acción es bactericida cuando su concentración es elevada. No obstante, están de acuerdo en considerar que la ley de Jawetz aún tiene una aplicación general.

La explicación acerca de la acción antagónica entre un antibiótico bactericida y otro bacteriostático, es la de que mientras el primero mata únicamente las bacterias en la etapa de multiplicación bacteriana, el segundo antibiótico actúa deteniendo el crecimiento natural de los microorganismos. Es por esta razón que se considera necesario evitar la acción bacteriostática de un agente antimicrobiano, a fin de que el antibiótico bactericida pueda actuar libremente.

Con respecto a la acción sinérgica, se piensa que al efecto simultáneo sobre los dos antibióticos, actuando uno como bloqueador modifica a las bacterias haciéndolas así más susceptibles a la acción de otro antibiótico (1). Sin embargo, se ha planteado a la vez que el sinergismo no es fenómeno secuencial y por lo tanto difiere cualitativamente de la acción dinámica de un solo antibiótico. Cualesquiera

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

que sea la explicación real a este fenómeno es necesario hacer notar que las emitidas hasta el momento actual son puramente hipotéticas.

COMENTARIOS.

Los conceptos de sinergismo y antagonismo, partieron fundamentalmente de las experiencias obtenidas in vitro: y a partir de éstas se generalizó el concepto dándosele aplicación en la clínica. Con relativa frecuencia se ha informado acerca de la incongruencia entre las observaciones de unos y otros investigadores, en relación a la acción sinérgica de algunas asociaciones de antibióticos sobre determinados gérmenes. Por ejemplo, recientemente (16) se comunicó acerca de la acción sinérgica de la gentamicina con la carbencilina contra las Pseudomonas, sin embargo se ha comunicado a la vez que la asociación de estos antibióticos tienen acción antagónica, (17), lo cual ha sido corroborado por Eykyn y col. (7) quienes, no obstante han podido constatar una respuesta clínica muy favorable mediante el uso de esta asociación, poniendo así en evidencia cierta incongruencia entre las observaciones in vitro y los resultados en la clínica.

Es interesante señalar que la asociación de antibióticos ha sido valorada en lo que respecta a su efectividad, en función de la concentración mínima inhibitoria del crecimiento bacteriano. Es lógico suponer que de no existir ninguna interacción química entre dos o más antibióticos podría esperarse, in vitro o un efecto aditivo o un efecto sinérgico, lo que puede corresponder a lo señalado previamente como compatibilidad. Por lo contrario, de existir interacción química entre dos o más antibióticos o agentes terapéuticos es decir incompatibilidad, es de esperarse que se forme un nuevo compuesto, o bien que disminuya la actividad de ellos dando lugar a lo que se conoce con el nombre de antagonismo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A este respecto se ha desmotrado (8) que si la administración de cloranfenicol precede a la de la penicilina, de media hora a una hora, existe un efecto antagónico, sin embargo, si el cloramfenicol o la penicilina son inyectadas después de transcurridas dos horas, el efecto antagónico desaparece.

In vivo, además de la posible interacción entre los antibióticos empleados en forma asociada, puede existir cierta competencia en los mecanismo de excreción o de inactivación metabólica. Por ejemplo, la novobiocina tiene relación metabólica con la bilirrubina; - teóricamente si este antibiótico fuese dado en combinación con otras drogas, que fueren parcialmente o totalmente metabolizadas en el hígado y excretadas en la bilis (lincomicina, ampicilina), puede haber un incremento competitivo en la excreción de ellas (9).

Eykina y col. (9) han podido comprobar en enfermos con insuficiencia renal severa, que las concentraciones de carbencilina sostenidamente elevadas en la sangre, pueden dar lugar a la inactivación de la gentamicina de manera muy significativa.

Todo parece conducir hacia la posibilidad de que el antagonismo y sinergismo en el uso de los antimicrobianos, depende fundamentalmente de la interacción química de los antibióticos, del modo de administrarlos, de la coincidencia en el tiempo al aplicarlos, de la velocidad de excreción y de los mecanismos de eliminación e inactivación. Es interesante señalar que los estudios realizados en relación a antagonismo y sinergismo, adolecen del defecto de no informar acerca de los niveles séricos de los antibióticos aplicados de manera asociada, comparando estos con los que se obtendrían separadamente para cada antibiótico en la misma persona y a la misma dosis. Por otra parte, no se han llevado a cabo aún investigaciones acerca de la efectividad de los antibióticos, obtenidos a partir de las concentraciones sanguíneas sobre diferentes especies bacterianas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Garrod y O'Brady (18) han resumido las experiencias de muy diversos autores acerca de la compatibilidad o la incompatibilidad de diferentes medicamentos, al ser mezclados unos con otros para su aplicación, intramuscular o endovenosa. Hemos creído convenientemente presentar esta información, en virtud de la importancia que probablemente tiene la asociación de estos medicamentos, en los efectos antagónicos o sinérgicos observados en la clínica (ver cuadro # 3).

A este respecto, recientemente se ha podido comprobar que los niveles séricos de ampicilina, son significativamente más bajos cuando se administra este antibiótico unido a la kanamicina (19), lo cual va de acuerdo con la incompatibilidad observada in vitro que se señala en el cuadro 3. Es importante hacer énfasis en que precisamente la combinación ampicilina-kanamicina es una de las más frecuentes seleccionadas en el Hospital Infantil de México.

Finalmente, es de particular importancia hacer énfasis en que empleo de los antibióticos, en instituciones hospitalarias, debe hacerse bajo criterios bien definidos. De manera resumida podrían plantearse cuatro criterios generales (18): 1.- **RESTRICCIÓN** en el uso de antibióticos, evitando que estos sean utilizados en casos en los que el medicamento no tenga ningún efecto. 2.- **ROTACION** de los antibióticos que están siendo usados hasta que la resistencia aparezca, para entonces reemplazarlos por otros de acción similar. 3.- **DIVERSIFICACION**, es decir la prescripción de una amplia variedad de antibióticos, para de esta manera evitar la resistencia provocada por el uso continuo de un antibiótico en particular, por último. 4.- **ASOCIACION** de un antibiótico con otro a fin de obtener mayor efectividad y menor riesgo de toxicidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

A través de la revisión hecha acerca de las investigaciones que sobre antagonismo y sinergismo de los antibióticos han sido informadas, desde que Jawetz introdujo estos conceptos, todo parece indicar que las diferencias en la actividad bactericida dependen de la interacción química de los antibióticos in vivo e in vitro. Así, la administración conjunta de dos o más antibióticos por vía endovenosa o intramuscular, la coincidencia en el tiempo al aplicarlos, la velocidad de excreción, y los mecanismos de eliminación e inactivación de los antibióticos utilizados, parecen ser las causas que explican la diferencia en la actividad bactericida observada en la clínica.

De manera hipotética, puede asumirse que la interacción química de los antibióticos utilizados en forma asociada, se inicia desde el momento mismo en que químicamente se encuentra en contacto uno con otro, continua una vez que es administrada la mezcla y persiste mientras estos antibióticos permanecen en el organismo. De no haber interacción química, puede decirse que existe compatibilidad entre estos antibióticos y por lo tanto su acción bactericida podrá ser sinérgica o al menos aditiva. Por el contrario si existe interacción química entre los antibióticos utilizados, se puede hablar de incompatibilidad y probablemente la eficacia terapéutica, dependerá del grado en que un antibiótico sea inactivado por el, dando así lugar a lo que Jawetz definió como antagonismo.

Esta recapitulación plantea la necesidad de tener conocimiento acerca del cuadro de compatibilidad o incompatibilidad informado por Garrod y O'Grady; por otra parte hace imprescindible el conocimiento acerca de los mecanismos de excreción e inactivación metabólica de cada uno de los antibióticos, a fin de evitar en lo posible la acción competitiva de estos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por último, es necesario subrayar el hecho de que la dosis a la que se usa el antibiótico, podrá en un momento dado resolver el problema acerca de la inactividad derivada de la interacción con otro antimicrobiano. De igual, manera cabe señalar que la concentración mínima inhibitoria, varía en diferentes especies bacterianas para un mismo antibiótico, por lo cual aún existiendo incompatibilidad in vitro entre dos antibióticos, es posible que exista actividad bactericida para algunos gérmenes.

Todo parece indicar que las investigaciones acerca del antagonismo y el sinergismo en los antibióticos no han sido llevadas a cabo de manera exhaustiva. Parece importante señalar la necesidad de estudiar los niveles séricos de antibióticos aplicado de manera sociada, comparando estos con los que se obtendrían separadamente para cada antibiótico, en la misma persona y a la misma dosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11

REFERENCIAS

- 1.- Jawetz, E., Gunnison, J. B., Bruff, J. B. and Coleman, V. R.: Studies on Antibiotic synergism and antagonism. Synergism among seven antibiotics against various bacteria in vitro. J. Bact. 64:29,1952.
- 2.- Jawetz, E., Gunnison, J.B. and Speck, R. J.: Antibiotic synergism and -- antagonism New England J. Med. 245:966,1951.
- 3.- Jawetz, E., Gunnison, J. B., Speck, R. S. and Coleman, B. R.: Studies on Antibiotic synergism and antagonism. A. M. A. Arch. Int. Med. 87:349, 1951.
- 4.- Klein, M. and Kimelman, J. L.: The correlation between the inhibition of drug resistance and synergism in Streptomycin and Penicillin. J. Bact. 54:363,1947.
- 5.- Eagle, H. and Fleshman, R.: Therapeutic activity of Bacitracin in rabbit Syphilis, and its synergism action with penicillin. Proc. Soc. Exper. - Biol. and Med. 68:415,1948.
- 6.- Lepper, M.H. and Dowling, H. F.: Treatment of Pneumococcal meningitis -- with penicillin, compared with penicillin plus aureomycin. Arch. Int. Med. 88:489,1951.
- 7.- Sussanah, E., Philips, I. and Ridley, M.: Gautamicin plus Carbencilim. - Lancet, 1:545,1971.
- 8.- Cluff, L.E., Thornton, G.F., and Seidi, L.G.: Epidemiology of adverse -- drug reactions. J.A.M.A. 188:976,1964.
- 9.- Brumfitt, W.A., Percival, A.: Antibiotic combinations. Lancet. 1:387,1971.
- 10.- Dowling, H. F. et al.: The clinical use of antibiotics in combination. Arch. Int. Med. 99:536,1957.
- 11.- Jawetz, E., Gunnison, J.B., Bruff, J.B. and Coleman, V. R.: Studies on Antibiotic synergism and antagonism. 64:29,1952.
- 12.- Dowling, H.: Present Status of Therapy with combinations of antibiotics. Amer. J. Med. 39:796,1965.
- 13.- Seligman, J. J. Clin. Res. 1968:16,335.
- 14.- Manten, A.: Antibiotic Chemother. 2:241,1954. Amer. J. Clin. Path 25, 1016. De Nooy, J. A. (1956) Antonie van Leewenhoek. J. Microbiol, Serol. 22, 231.
- 15.- L.P. Garrod and Pamela M. Waterworth: Methods of Testing combined antibiotic bactericidal and the significances of the results. J. Clin. Path. 15: 328,1962.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 16.- Smith, C. B., Dans P, G., Wilfert, J. N.: Use of Gentamicin in combinations with other antibiotics. Amer. J. ⁴. of Inf. Disease 119:370.
- 17.- Melaughlin, J. E., Reves, D. S.: Clinical and Laboratories evidence by inactivation of Gaulamicin by Carbencilin. Lancet (1:261,1971).
- 18.- Garrod, L. and O'Grady, F.: Antibiotic and Chemotherapy pp. 274-281. E. J. S. Livingstone, Edinburgh and London 1971.
- 19.- Comunicación Personal. Dr. Lepoldo Vega Franco.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN