



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

TESIS

“COMPARACIÓN DEL EFECTO FARMACOLÓGICO DE LA SULTAMICILINA

375 mg Y DE LA AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÁNICO 500/125 mg”

PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR: ZEVALLOS FLORES, Luz Melani

ASESOR: Mg ÁLVAREZ FLORES, Héctor Rubén

LIMA- PERÚ

2015

DEDICATORIA

A Dios y a la Virgencita de Fátima quienes supieron guiarme por el buen camino, dándome las fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la fe ni desfallecer en el intento.

A Mis Padres Eduardo y Marluve por su apoyo incondicional, consejos, comprensión, ayuda, paciencia, amor y lucha constante. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, principios, mi empeño, mi perseverancia, mi coraje para conseguir mis objetivos.

A Mi Hermanito Jesusito por ser mi angelito de la guarda que desde el cielo me guía y protege día a día. A mi Hermano Abel por formar parte importante de mi vida, por su cariño, por los momentos de infancia compartidos, por su fuerza, perseverancia, amor incondicional, por darme dos grandes motivos más para seguir luchando: mis sobrinitos Educito y Majito, que son mi luz y la alegría de mi vida.

A mi tío Mimo por ser mi ejemplo a seguir que a pesar de no estar presente físicamente lo está espiritualmente, sé que desde el cielo me protege y guía. Quiero concluir con todo lo que dejó pendiente en la tierra, sé que desde donde esté me va ayudar como lo sigue haciendo hasta el día de hoy.

A mis abuelos, tíos, tías, primos y a mis amigos más cercanos que contribuyeron en mi desarrollo profesional directa e indirectamente por sus consejos y apoyo moral.

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a la Virgencita de Fátima por darme fuerzas para seguir adelante, por iluminar mi mente, mi corazón y por permitirme culminar esta etapa de mi vida.

A la Universidad Alas Peruanas por los conocimientos brindados a lo largo de mi formación profesional.

A mis padres por su sacrificio, amor y apoyo incondicional a lo largo de mi vida.

A Mis Asesores y revisores Mg. Héctor Rubén ALVAREZ FLORES y Mg. Karol SOSA ORELLANA por su apoyo en el desarrollo de la tesis.

RESUMEN

El presente estudio de investigación se realiza con el objetivo de establecer una comparación del efecto farmacológico de la Sultamicilina 375 mg y de la Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg en enfermedades respiratorias superiores.

Para ello se analizaron estudios realizados en Rio de Janeiro, Brasil, Francia.

El método empleado fue inductivo, la técnica cualitativa, transversal basada en la recopilación de datos, análisis y comparaciones de investigaciones científicas.

El resultado obtenido fue que la Sultamicilina 375 mg alcanzó una eficacia de 97% en comparación con la Amoxicilina + Ácido Clavulánico que alcanzo un 93%. En cuanto a la Seguridad la Amoxicilina + Ácido Clavulánico tuvo mayor incidencia de diarrea en 71% mientras que la Sultamicilina obtuvo un 29%.

Se concluye que el efecto farmacológico de la Sultamicilina 375 mg es más eficaz, segura y tolerable en comparación con la Amoxicilina + Ácido Clavulánico en enfermedades respiratorias superiores.

Palabras claves: amoxicilina, ácido clavulánico, sultamicina, infecciones respiratorias superiores, efecto farmacológico, eficacia, seguridad, tolerabilidad.

ABSTRACT

This research study is carried out with the aim of establishing a comparison of the pharmacological effect of Sultamicillin 375 mg and Amoxicillin + Clavulanic acid 500/125 mg in upper respiratory diseases.

To do studies in Rio de Janeiro, Brazil, France were analyzed.

The method used was inductive, qualitative, cross technique based on data collection, analysis and comparison of scientific research.

The result was that 375 mg Sultamicillin efficiency reached 97% compared to that Amoxicillin + Clavulanic Acid 93% reached. As for the Security Amoxicillin + Clavulanic acid had higher incidence of diarrhea by 71% while the Sultamicillin scored 29%.

It is concluded that pharmacological effect of Sultamicillin 375 mg is more effective, safe and tolerable in comparison to Amoxicillin + Clavulánico.en Acid upper respiratory diseases.

Keywords: amoxicillin, clavulanate, Sultamicine, upper respiratory infections, pharmacological effect, efficacy, safety, tolerability

ÍNDICE

CARÁTULA.....	I
DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
RESUMEN.....	IV
ABSTRACT.....	V
ÍNDICE DE TABLAS.....	VI
ABREVIATURAS.....	VII
INTRODUCCIÓN.....	X
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
1.1 Descripción de la Realidad Problemática.....	15
1.2 Formulación del Problema.....	15
1.2.1 Problema General.....	15
1.3 Objetivos de la Investigación.....	16
1.3.1 Objetivo General.....	16
1.3.2 Objetivos Específicos.....	17
1.4 Hipótesis de la investigación.....	17
1.4.1 Hipótesis General.....	17
1.4.2 Hipótesis Secundaria.....	17
1.5 Justificación e importancia de la investigación.....	18

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	19
2.1 Antecedentes de la investigación.....	19
2.1.1 A nivel internacional.....	19
2.1.2 A nivel nacional.....	23
2.2. Bases teóricas.....	24
2.2.1 Infecciones del Tracto Respiratorio Superior.....	24
2.2.1.1 Definición.....	24
2.2.1.2 Clasificación.....	24
2.2.1.3 Infecciones respiratorias altas.....	25
2.2.2. Inhibidores de Betalactamasa.....	27
2.2.2.1 Mecanismo de acción de los inhibidores de Betalactamasa.....	27
2.2.2.2 Distribución de betalactamasa bacterianas.....	28
2.2.2.3 Asociación de betalactamicos con inhibidores de Betalactamicos.....	29
A .- Acido Clavulánico	30
B.- Sulbactam.....	33
2.2.2.4 Farmacocinética.....	36
2.2.2.5 Efectos adversos, Contraindicaciones e Interacciones...	37
2.2.2.6 Aplicación Clínicas.....	40
2.2.3 Amoxicilina + Acido Clavulamico	40
2.2.3.1 Indicaciones Terapéutica.....	43
2.2.3.2 Posología y forma de administración.....	44

A.- Dosificación y forma de administración.....	44
B.- Dosificación en pacientes con insuficiencia renal.....	44
C.- Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática...	46
2.2.3.3 Forma de administración	46
2.2.3.4 Contraindicación.....	47
2.2.3.5 Embarazo y Lactancia.....	47
2.2.3.6 Uso durante la lactancia.....	47
2.2.3.7 Reacciones adversas	48
2.2.3.8 Sobredosis.....	50
2.2.3.9 Abuso y dependencia del medicamento.....	51
2.2.3.10 Propiedades farmacológico.....	51
A .- Propiedades farmacológico ..	51
B .- Microbiológico	51
C.- Farmacocinética.....	55
Distribución.....	57
Eliminación.....	58
2.2.4 Ampicilina – sulbactan y sultamicilina...	59
2.2.5 Sultamicilina.....	63
2.2.5.1 Indicaciones Terapéuticas.....	64
2.2.5.2 Posología y forma de administración	67
2.2.5.3 Contraindicaciones.....	67
2.2.5.4 Advertencias y precauciones especiales en el empleo..	67

2.2.5.5	Interacciones con otro medicamentos y otras formas de interacción.....	69
2.2.5.6	Embarazo y Lactancia.....	70
2.2.5.7	Reacciones adversas	71
2.2.5.8	Sobredosificación.....	72
2.2.5.9	Propiedades farmacodinamicas.....	73
2.2.5.10	Mecanismo de acción.....	73
2.2.5.11	Propiedades farmacocinética.....	76
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....		78
3.1	Tipo de investigación.....	78
3.1.1	Método.....	78
3.1.2	Técnica.....	78
3.1.3	Diseño.....	78
3.2	Población y muestreo de la investigación.....	79
3.2.1	Población.....	79
3.2.2	Muestra.....	79
3.3	Variables e indicadores.....	79
3.4	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	80
3.4.1	Técnicas.....	80
3.4.2	Instrumentos.....	80
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....		81
4.1	Resultados.....	81

DISCUSIONES.....	84
CONCLUSIONES.....	86
RECOMENDACIONES.....	87
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
GLOSARIO.....	93
ANEXOS.....	98

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Capacidad de inducción de β -lactamasas cromosómicas clase I.....	32
Tabla 2. Efecto de los inhibidores sobre los diferentes tipos de β -lactamasas.....	33
Tabla 3. Farmacocinética de los inhibidores de β -lactamasas.....	37
Tabla 4. Efectos adversos de los inhibidores de las β -lactamasas.....	39
Tabla 5. Posibles indicaciones de la asociación aminopenicilinas- inhibidor.....	40
Tabla 6. Presentaciones clínicas usuales de los inhibidores.....	63
Tabla 7. Incidencias de efectos secundarios por la sultamicilina.....	64
Tabla 8. Variables e indicadores.....	79
Tabla 9. Resultado I.....	81
Tabla 10. Resultado II.....	82
Tabla 11. Resultado III.....	83
Tabla 12. Resultado IV.....	83

ABREVIATURAS

ATB	Antibióticos
DAA	Diarrea Asociada a Antibióticos
IAVAS	Infección aguda de las vías respiratorias superiores
FDA	Administración de medicamentos y alimentos
OMS	Organización mundial de la salud
IR	Infecciones respiratorias
IBL	Inhibidores de las betalactamasas
LCR	Líquido ceforraquídeo
SNC	Sistema Nervioso Central
A/C	Amoxicilina + Ácido Clavulánico
A/S	Ampicilina más sulbactam
P/T	Piperacilina más tazobactam
PBP_s	Proteínas fijadoras de penicilinas
PBP₂	Proteína alterada de unión a la penicilina
CMI	Concentración mínima inhibitoria
ORL	Otorrinolaringología
NCCLS	Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico
C_{max}	Concentración máxima

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto respiratorio superior constituyen aún un problema médico cada vez más frecuente. Asimismo el uso adecuado de los antibióticos no sólo en los hospitales sino también en el manejo de las infecciones más comunes en la comunidad, ha sido objeto de debates cada vez más frecuentes en un intento por contener las crecientes tasas de resistencia que se han visto. Para los médicos y pediatras, la elección del agente antimicrobiano es un punto clave. En este momento, la atención de la comunidad médica y el público en general se dirige hacia el alto costo de los medicamentos y las crecientes tasas de resistencia a antibióticos. Por lo tanto, la elección juiciosa de los agentes antimicrobianos se está convirtiendo en una prioridad.

La resistencia bacteriana causada por la beta-lactamasa es uno de los más graves problemas de la práctica clínica actual. B-lactamasa se puede producir ya sea por bacterias gram-positivas como bacterias gram-negativas. Estas bacterias destruyen el núcleo de antibióticos b-lactámicos, y por lo tanto hacen que sea inactivo.

Por los motivos anteriormente mencionados es fundamental conocer cuál es el antibiótico más eficaz, seguro, tolerable y que presente menos reacciones adversas para un tratamiento adecuado de las infecciones de las vías respiratorias superiores.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Sultamicilina 375 mg en comparación con la Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg para el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la Realidad Problemática

Las enfermedades más comunes y las causas más frecuentes de visitas médicas en atención primaria son las infecciones de las vías respiratorias superiores en los niños y los adultos. Así mismo constituyen el diagnóstico importante que requiere el uso de antibióticos. Su diagnóstico y tratamiento tienen un impacto no sólo en el punto de vista de la salud de la población, sino también en el punto de vista económico y social, el costo de la atención médica, el costo de los antibióticos y la pérdida que representan en términos de ausentismo laboral y escolar.

Los gérmenes han desarrollado mecanismos de resistencia, muy efectivos como la generación de enzimas β - lactamasas capaces de inactivar a los antibióticos β - lactámicos. Los reportes de susceptibilidad antibiótica muestran creciente incidencia de gérmenes resistentes a los antibióticos convencionalmente utilizados. Es en las infecciones respiratorias donde se encuentran bacterias productoras de β - lactamasas generando fracasos clínicos con los antibióticos usuales.

Braz J, sustenta la eficacia clínica de la Sultamicilina en un 97% comparable con el 93% de la Amoxicilina + Ácido Clavulánico, con un esquema de dosificación con menos dosis y mayor tolerabilidad. (1)

Ferreira J. B nos indica que la incidencia de diarrea con Sultamicilina es de 2,4 veces menor que con Amoxicilina + Acido clavulánico.

En nuestro país el uso indiscriminado de antibióticos se considera un verdadero problema para la salud debido a que no existe un control e información adecuados para determinar la frecuencia de efectos indeseables que podrían causar daños irreversibles e incluso la muerte. (2)

Por esta razón, es fundamental conocer la eficacia y tolerancia de nuevos antibióticos en nuestro medio, capaces de dar solución y generar nuevas alternativas con menores reacciones adversas para la salud.

1.2. Formulación del Problema

1.2.1. Problema General

¿Cuál es el efecto farmacológico de la Sultamicilina 375 mg en comparación con la Amoxicilina+ Ácido Clavulánico 500/125 mg en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores?

1.3. Objetivos de la Investigación

1.3.1. Objetivo General

Comparar el efecto farmacológico de la Sultamicilina 375 mg y de la Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Demostrar la mayor eficacia clínica de Sultamicilina 375 mg y de la Amoxicilina + Ácido Clavulánico sobre los órganos del sistema respiratorio superior.
- Demostrar el efecto inocuo de la Sultamicilina 375 mg y de la Amoxicilina + Ácido Clavulánico en los órganos del sistema respiratorio superior.

1.4. Hipótesis de la Investigación

1.4.1. Hipótesis General

El efecto farmacológico de la Sultamicilina 375 mg es mayor en comparación con la Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores.

1.4.2. Hipótesis Específicas

- La Sultamicilina 375 mg tiene mayor eficacia clínica sobre la Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg en los órganos del sistema respiratorio superior basado en su estructura molecular.
- En base al estudio de las estructuras moleculares de la Sultamicilina 375 mg y de la Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg se demostrará el efecto inocuo de estos fármacos sobre los órganos del sistema respiratorio superior.

1.5. Justificación e Importancia de la Investigación

El presente trabajo es de gran importancia ya que no se cuenta con estudios específicos sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la Sultamicilina en comparación con la amoxicilina + Ácido Clavulánico en enfermedades de las vías respiratorias superiores, por esta razón se estudiara las estructuras moleculares de cada uno de estos fármacos con criterios de aceptación definidos.

Siendo estos dos nuevos productos muy buenos en el mercado farmacéutico se pretende demostrar cuál de ellos provoca menos efectos secundarios para la salud.

Esta investigación pretende contribuir con la correcta aplicación de antibióticos, con menor incidencia en cuanto a reacciones adversas y efectos secundarios, generando mayor rango de eficacia clínica comparable entre la Sultamicilina y la Amoxicilina- Ácido Clavulánico.

Entre los profesionales de la salud el Químico Farmacéutico debe asumir un rol de orientación en el uso adecuado de los medicamentos con especial énfasis en los antibióticos dado que puede provocar efectos indeseables con el mal uso de estos e incluso la muerte.

Por los motivos anteriormente mencionados es fundamental conocer cuál de los dos fármacos (Sultamicilina y Amoxicilina + Ácido Clavulánico) es más eficaz, seguro, tolerable, que asegure mayor eficacia clínica y menor riesgo en cuanto a efectos secundarios.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la Investigación

2.1.1. A nivel Internacional

En el trabajo realizado por Juan el Bautista Ferreiral y otros Janeiro 2006, titulado **“Eficacia y seguridad de Sultamicilina (Ampicilina / Sulbactam) y amoxicilina / ácido clavulánico en el tratamiento de infecciones de las vías aéreas superiores en adultos”** se concluye desde el punto de vista de seguridad, la Ampicilina / Sulbactam es un fármaco bien tolerado. En este estudio multicéntrico y aleatorizado no hubo eventos adversos considerados graves y en los que la distribución fue similar en ambos grupos. Sólo la diarrea fue significativamente mayor en el amoxicilina / clavulanato ($p = 0,016$). Los síntomas gastrointestinales parecen ser el evento adverso más frecuente en el uso de ampicilina / sulbactam. Del mismo modo estos síntomas y, específicamente diarrea, son muy frecuentes el uso de amoxicilina / ácido clavulánico, por lo que es a veces difícil de usar, especialmente en el grupo de edad pediátrica. En cierta medida, los datos pueden haber señalado hacia una mayor tolerabilidad de ampicilina / sulbactam en comparación con

amoxicilina / clavulanato en relación con la diarrea, como se ha informado en la literatura.

En resumen, se puede concluir que la Ampicilina / Sulbactam es tan seguro y eficaz como amoxicilina / ácido clavulánico en el tratamiento empírico de las infecciones de las vías respiratorias superiores en adultos, lo que representa una importante alternativa terapéutica. La observación de una incidencia significativamente menor de diarrea en el grupo que recibió ampicilina / sulbactam requiere más estudios.⁽³⁾

El trabajo realizado por Braz J, Brasil 2006, titulado **“Sinusitis aguda, Otitis media, Faringitis Prospectivo, aleatorizado, etiqueta abierta, multicentrico N= 97 Ampi-Sulbactam = 48”** se concluye que al final del tratamiento la Sultamicilina tiene una eficacia clínica en un 64% y la Amoxicilina + Ácido Clavulánico en un 62%, la evaluación en 30 días de tratamiento la Sultamicilina alcanzo una eficacia 97% en comparación con la Amoxicilina + Ácido Clavulánico que alcanzo un 93%.

En cuanto a la Seguridad la Amoxicilina + Ácido Clavulánico tuvo mayor incidencia de diarrea en 71% mientras que la Sultamicilina obtuvo un 29%. ⁽¹⁾

En el trabajo realizado por Turck D, Bernet JP, Marx J y colaboradores Lille, Francia, Jul 2005, titulado **“Incidencia y Factores de Riesgo de Diarrea Asociada con Antibióticos Orales en una Población de Pacientes Pediátricos Ambulatorios”** se concluye que el criterio diagnóstico de diarrea fue particularmente estricto porque sólo incluyó episodios que duraran al menos 2 días consecutivos, se encontró una incidencia de 11% de diarrea durante el tratamiento con Antibióticos (ATB). Se identificaron dos factores de riesgo: la edad del niño y el tipo de droga usada.

En otros estudios se observó Diarrea Asociada a Antibióticos (DAA) en niños que recibían amoxicilina/clavulánico o sultamicilina.

En un ensayo controlado con placebo acerca del uso de microorganismos probióticos como el Lacto bacillus GG para la prevención de DAA en niños de alrededor de 4 años, se observó DAA (definida como al menos 2 deposiciones líquidas en al menos 2 períodos de observación durante los 10 días del estudio) en 26% de los pacientes tratados con placebo. La definición de diarrea que utilizaron era menos estricta que la de las guías de la Administración de alimentos y medicamentos, Estados Unidos (FDA) y la Organización

Mundial de la Salud (OMS). En un ensayo realizado por autores que utilizaron la misma definición de diarrea que en la presente investigación, la incidencia de DAA fue del 16%.

En adultos, los estudios realizados se limitaron a pacientes internados o a diarreas por *C. difficile* en pacientes ambulatorios.

Algunos ATB se asocian con una particular incidencia elevada de diarrea. Desafortunadamente, la definición de DAA es a menudo imprecisa, o está totalmente ausente en los trabajos de investigación.

El registro diario que realizaron los padres en este estudio proporcionó la observación más confiable de la aparición de diarrea. De todos modos, esto pudo haber sido subestimado por el corto período de observación. Se sabe que puede presentarse DAA hasta 6 semanas después de la suspensión del tratamiento ATB. Se eligió un período de observación tan corto para evitar perder el seguimiento de los pacientes. La probabilidad de que la diarrea no se haya debido a los ATB es muy baja. La incidencia de DAA fue independiente del sitio de la infección, si bien fue influida por el tipo de antibiótico utilizado.

La fisiopatología de la DAA es controvertida. La alteración de la flora intestinal inducida por los ATB puede predisponer a los pacientes a la colonización por microorganismos patógenos (*C. difficile* por ejemplo), o producir cambios en el metabolismo intestinal. Los datos acerca del papel del *C. difficile* en la diarrea de los niños son difíciles de interpretar, ya que a menudo los recién nacidos y los niños pequeños suelen ser portadores del microorganismo. En este estudio, las penicilinas A y M, con amplio espectro de acción, provocaron DAA con frecuencia. Se desconoce por qué el ácido clavulánico aumenta la incidencia de diarrea cuando se lo asocia con amoxicilina, concluyen los autores. (4)

2.1.2. A nivel Nacional

En la tesis realizada por Paul Anndreé Coral Saldaña, titulado **“Evaluación del uso racional de antibióticos prescritos en la consulta externa pediátrica de la Clínica San Juan, Iquitos 2010”**, se concluye que las enfermedades infecciosas más frecuentes en la que se prescriben antibióticos en pacientes pediátricos de la Clínica San Juan, son la rinofaringitis, la bronquitis y la gastroenterocolitis aguda. Los antibióticos más usados para el tratamiento de las diversas enfermedades infecciosas son la azitromicina, la ampicilina y

la claritromicina. Las familias de antibióticos con mayor número de prescripciones son los macrólidos, las aminopenicilinas y las cefalosporinas. En rinofaringitis, los antibióticos con mayor número de prescripciones son la claritromicina y la amoxicilina. En bronquitis, los antibióticos con mayor número de prescripciones son la azitromicina y la ampicilina. ⁽⁵⁾

2.2. Bases Teóricas

2.2.1. Infecciones del Tracto Respiratorio Superior

2.2.1.1. Definición

El término Infección aguda de las vías respiratorias superiores (IAVAS) se refiere a la enfermedad infecciosa, que afecta al aparato respiratorio hasta antes de la epiglotis, durante un periodo menor a 15 días. ⁽⁶⁾

2.2.1.2. Clasificación

Según la localización se encuentra las Infecciones respiratorias (IR) altas, que son las que afectan al tracto respiratorio superior, y las IR bajas, es decir las que afectan al tracto respiratorio inferior. De acuerdo a la etiología se propone hacer dos tipos de clasificaciones: a) por un lado se distinguen las infecciones bacterianas, virales, parasitarias y fúngicas; b) por otro lado es clásico

diferenciarlas en específicas, es decir aquellas infecciones que son causadas por un agente en particular, como la tos convulsa o tos ferina o coqueluche (causada por *Bordetella pertussis*), la tuberculosis (causada por *Mycobacterium tuberculosis*), la difteria (*Corynebacterium diphtheriae*), e inespecíficas que son ampliamente las más frecuentes. (7)

a) Según la etiología

- Bacterianas, virales, parasitarias.
- Específicas, inespecíficas.

b) Según la localización:

- Altas.
- Bajas.

2.2.1.3. Infecciones respiratorias altas

Son las infecciones que afectan la nasofaringe, orofaringe, laringe, tráquea, oído y senos paranasales.

Debe recordarse que la mucosa del tracto respiratorio superior es continua por lo que una infección en cualquiera de sus sectores puede propagarse hacia sus sectores inferiores. (7)

2.2.2. Inhibidores de Betalactamasas

Son un grupo de sustancias farmacológicas que se asocian a antibióticos betalactámicos con el fin de impedir la inactivación enzimática del anillo betalactámico por algunos gérmenes.

Inhibidores de betalactamasas

-Ácido clavulánico

-Sulbactam

-Tazobactam

El mecanismo más importante de resistencia a los antibióticos betalactámicos es la producción de enzimas inactivadoras por parte de las bacterias, las β lactamasas, que hidrolizan el anillo betalactámico de penicilinas, cefalosporinas y otros betalactámicos, haciendo perder la actividad antibacteriana.⁽⁸⁾

Los gérmenes Gram + adquieren la capacidad de producir penicilinas a través de un plásmido, que a su vez se produce por transducción. Los gérmenes Gram negativos la adquieren por conjugación del plásmido R o por enzimas cromosómicas inducibles.⁽⁸⁾

La capacidad de producir betalactamasas ha sido muy estudiada. Varía mucho de una bacteria a otra, destacando la producida por *Stafilococcus aureus*, *Clostridium* y todos los Gram negativos. *Serratia marcescens* posee actividad predominantemente cefalosporinasa, pero también posee actividad de betalactamasa producida por plásmidos que originan resistencias a penicilinas y cefalosporinas pero no a carbapenems o a las nuevas cefalosporinas.

La producción de betalactamasas puede ser inducida por los propios antibióticos. (9)

Recientemente se ha descrito la inducción producida por Imipenem y Piperacilina en *Pseudomona aeruginosa*. La cefoxitina en enterobacterias y *P. aeruginosa* y cefoxitina e Imipenem en *Aeromonas*.

2.2.2.1. Mecanismo de acción de los inhibidores de betalactamasas

Cuando un antibiótico betalactámico es atacado por una betalactamasa, la enzima rompe por hidrólisis el anillo betalactámico y la actividad antimicrobiana se pierde por incapacidad posterior del antibiótico para ligarse con las Proteínas fijadoras de penicilinas (PBPs). Una vez terminada su acción la betalactamasa se desprende de los restos del antibiótico y puede nuevamente atacar otra molécula de antibiótico betalactámico.

Debido a que el centro activo de la enzima está preparado para actuar específicamente en el anillo betalactámico, las sustancias inhibidoras de las betalactamasas (IBL) deben parecerse estructuralmente al antibiótico.

El sulbactam, el ácido clavulánico y el tazobactam, por ejemplo, tienen estructuras parecidas con un anillo betalactámico que la enzima bacteriana rompe e hidroliza,

pero con la diferencia de lo que sucedería con el antibiótico convencional queda unida la enzima en forma permanente y no puede seguir actuando sobre otras moléculas betalactámicas, el resultado de esta reacción es la destrucción del IBL y de la betalactamasa. Es por eso que los IBL han sido denominados inactivadores “suicidas” de las betalactamasas.⁽¹⁰⁾

2.2.2.2. Distribución de betalactamasas bacterianas

BACTERIAS GRAM+

Cromosómica:

Bacillus sp (penicilinasas que hidrolizan a todos los betalactámicos)

Plasmídica:

S.Aureus *

S.haemoliticus*

S.Epidermidis*

S. faecalis*

BACTERIAS GRAM-

Cromosómica:

-Cefalosporinasas inducibles

Enterobacter

P.aeruginosa

Clostridium

M.morgagnii

freundi

Providencia

S. marcescens

-Cefalosporinas constitutivas

Enterobacter	Acinetobacter
Clostridium	Bacteroides
freundii	

-Betalactamasas de amplio espectro

Klebsiella*	Branhamella *
bacteroides sp.*	Cefuroximasas
Legionella sp.*	P.vulgaris*

BACTERIAS GRAM-

Plasmídica

-Betalactamasas de amplio espectro

Enterobacterias	E.coli
Haemophilus	-Oxacilinas
Neisseria	Enterobacterias
Gonorrhoeae	-Cefotaximasa
.Carbenicilinas	Klebsiella
Pseudomonas	

2.2.2.3. Asociación de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas

Con el objeto de impedir la acción de las betalactamasas recientemente se postuló la conveniencia de la asociación de los antibióticos betalactámicos con inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulánico, el sulbactam y el

tazobactam, en condiciones especiales principalmente cuando se demuestra la presencia de gérmenes resistentes por producción de betalactamasa.⁽¹⁰⁾

A) Ácido clavulánico

El ácido clavulánico es el inhibidor de β -lactamasas más estudiado y caracterizado y tiene escasa actividad antibacteriana. Aunque tiene buena actividad frente a *Neisseria gonorrhoeae* y *Legionella pneumophila*, productores de penicilinas por afinidad a la proteína alterada de unión a la penicilina (PBP2), tiene una pobre actividad frente a miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, así como frente a anaerobios y grampositivos.

Es un buen inhibidor de las penicilinasas plasmídicas y cromosómicas de las clases II a la V de la clasificación de Richmond (Tabla 1); también es activo frente a unas pocas cefalosporinasas producidas por *Bacteroides* spp., *Proteus vulgaris* y *Pseudomona cepa*. Tiene baja afinidad por las enzimas de la clase I.

Se han descrito fallos en el tratamiento clínico debidos a la inducción de la actividad β -lactamasa en

organismos previamente sensibles al ácido clavulánico
(24) (Tabla 2).

El ácido clavulánico, en combinación con la ampicilina, reduce la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la ampicilina para *Staphylococcus aureus* meticilin resistente y *Staphylococcus epidermidis*. *Bacteroides fragilis*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Nocardia* spp son sensibles a la combinación del ácido clavulánico con amoxicilina.

Es producido por el *Streptomyces clavuligerus*. Su estructura química es similar a la penicilina, pero no tiene cadena lateral a partir del anillo betalactámico, tiene un átomo de oxígeno en vez del átomo de azufre y otras pequeñas diferencias.

El ácido clavulánico no inhibe las betalactamasas producidas cromosómicamente en especies de *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Serratia*. Sin embargo el ácido clavulánico combinado con amoxicilina, ampicilina, ticarcilina y piperacilina incrementa la actividad de estos agentes contra infecciones producidas por cepas de *Stafilococos*, *gonococos*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *Bacteroides*, *Klebsiella* y *E. coli* productores de betalactamasa.

La farmacocinética del ácido clavulánico es muy similar a la amoxicilina. El ácido clavulánico se elimina preferentemente por el riñón. Su vida media es de aproximadamente una hora. Se liga escasamente a las proteínas plasmáticas y se distribuye principalmente en el líquido extracelular.

La combinación amoxicilina-ácido clavulánico es especialmente útil en otitis media, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio inferior, causadas por *H. influenzae* y *B. catarralis* productoras de betalactamasas.

También esta combinación es efectiva para tratar infecciones de piel producidas por estafilococos y estreptococos, y se recomienda en infecciones por mordeduras de animales. (10)

Tabla 1. Capacidad de inducción de β -lactamasas cromosómicas clase I

Alto	Medio	Bajo
Imipenem	Cefotaxima	Piperacilina
Cefoxitina	Cefuroxima	Tazobactam
Ácido clavulánico		Sulbactam
Ampicilina		Cefoperazona
		Meticilina

Fuente: Hunter P A. «In vitro» synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxicillin, and ticarcillin. J Antimicrob Chemother .

Tabla 2. Efecto de los inhibidores sobre los diferentes tipos de β -lactamasas

	Clavulánico	Sulbactam	Tazobactam
βL plasmidicas:			
-Clase III.....	+++	++	+++
-Clase V.....	+++	++	+++
βL amplio espectro:			
-Clase I.....	-	+	+
βL cromosómicas inducibles			
-Clase I.....			

Fuente: Hunter P A. «In vitro» synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxicillin, and ticarcillin. J Antimicrob Chemother .

B) Sulbactam

Es otro inhibidor de la betalactamasa. Es un derivado del ácido penicilánico que tiene una actividad antibacteriana débil contra cocos Gram negativos y enterobacterias.

El sulbactam al igual que el tazobactam, actúa como un inhibidor irreversible de las betalactamasas de la misma manera que el ácido clavulánico es ligeramente menos potente que el clavulanato como inhibidor de las betalactamasas e ingresa al espacio periplásmico de algunas bacterias menos efectivamente que el ácido clavulánico.

La combinación ampicilina-sulbactam en combinaciones fijas 2-1, se presentan para uso parenteral, también existe disponible una formulación por vía oral que consiste en ampicilina y sulbactam unidos covalentemente formando un doble éster en una sola molécula conocida también como sultamicilina.

La absorción por vía intramuscular de la combinación ampicilina-sulbactam es rápida y completa alcanzándose la máxima concentración en 30-40 minutos, la vida media plasmática es de aproximadamente una hora. La absorción por vía oral de la sultamicilina es también amplia. Se distribuye ampliamente en fluidos y tejidos, por ejemplo líquido peritoneal, líquidos tisulares, esputo, oído medio, mucosa intestinal, fluido alveolar, fluido prostático, vesícula y bilis y otros donde generalmente alcanza una concentración del 53-100% de la concentración plasmática.

La combinación ampicilina - sulbactam se distribuye en bajas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Cruza la barrera placentaria rápidamente y aparece en sangre del cordón umbilical en

concentraciones similares a la plasmática. También pasa a la secreción láctea. Sulbactam-ampicilina se eliminan por filtración glomerular y secreción tubular. Pequeñas cantidades se eliminan por heces y bilis. La eliminación de esta combinación se prolonga en pacientes con insuficiencia renal debiendo ajustarse la dosis.

La combinación ampicilina-sulbactam se utiliza eficazmente en infecciones causadas por gérmenes productores de betalactamasa o que se sospecha que son productores de la misma. En esos casos está indicada en infecciones graves de piel, infecciones ginecológicas e intraabdominales, en gonorrea causada por cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinasas, infecciones respiratorias, infecciones de huesos y articulaciones, infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) (meningitis), infecciones urinarias y para la profilaxis quirúrgica.

El sulbactam se puede combinar con otros antibióticos betalactámicos: penicilinas y cefalosporinas como: amoxicilina, cefazolina, cefonicida, cefoperazona, ceftizoxima, ceftriaxona, penicilina G, ticarcilina y piperacilina. Esta combinación produce un efecto

antibiótico sinérgico y amplia el espectro de actividad de los antibióticos betalactámicos contra numerosas cepas bacterianas productoras de betalactamasas.⁽¹⁰⁾

2.2.2.4. Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de mayor importancia farmacológica se detallan en la Tabla 3. Los inhibidores de β -lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) son eliminados por el riñón, principalmente por filtración glomerular y secreción tubular activa, excepto el ácido clavulánico, en el que este segundo mecanismo juega un papel menor.⁽¹¹⁾ Es necesario ajustar las dosis en caso de pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, generalmente alargando el período de dosificación hasta un máximo de veinticuatro horas, en función de la asociación betalactámico/inhibidor usada y del grado de insuficiencia renal. La penetración de Amoxicilina + Ácido Clavulánico (A/C) administrada oralmente en el LCR de enfermos sin meningitis es muy baja (0,16- 0,19 $\mu\text{g/ml}$); con las meninges inflamadas, algo mayor, y en niños con meningitis alcanza los mayores niveles.

La A/C puede emplearse durante el embarazo, Ampicilina más sulbactam (A/S) y Piperacilina más tazobactam (P/T) son

combinaciones probablemente seguras en el embarazo y las tres son seguras en la lactancia.⁽¹²⁾

Tabla 3. Farmacocinética de los inhibidores de β -lactamasas

	Clavulánico	Sulbactam	Tazobactam
Absorción oral	Buena (75%)	Mala (buena en forma de sultamicilina)	Mala
Pico sérico (μ /ml)	4 (tras 125 mg v.o)	1,4 (tras 500 mg v.o) 20 (tras 500 mg i.v)	27,1 (tras 500 mg i.v)
Eliminación (%)	Renal (40%)	Renal (75%)	Renal (60%)
Unión a proteínas (%)	22	30	23
$T_{1/2}$ con diálisis (h)	4,8	-	-
$T_{1/2}$ (horas)	0,9-1,08 (tras 125 mg v.o)	0,86 (tras 500 mg v.o) 1.08 (tras 500 mg i.v)	1,06 (tras 500 mg v.o)
Vd (l/kg)	9,1 (tras 125 mg v.o)	12,9 (tras 500 mg v.o) 17,2 (tras 500 mg i.v)	15,1 (tras 500 mg i.v)
AUC (μ /h/ml)	7.13	28,9 (tras 500 mg i.v)	23,5
Difusión tisular y humoral	Buena	Buena	Buena
Efectos del probenecid	Ninguno	Aumento vida media	Aumento vida media

Fuente: Dias M B S, Jacobus N V, Tally F P. «In vitro» activity of cefaperazone-sulbactam against bacteroides species. J Antimicrob Chemother

2.2.2.5. Efectos adversos, Contraindicaciones e Interacciones

Los principales efectos adversos son comunes a otros antibióticos β -lactámicos y consisten fundamentalmente en fenómenos de intolerancia (trastornos digestivos, alteraciones hematológicas, de la función hepática o renal, dermatológica y neurológica) y reacciones alérgicas (Tabla 4).

Existen otra serie de efectos secundarios asociados al uso de β -lactámicos, como son la tromboflebitis, dolor en el lugar de la

inyección intramuscular, exantema morbiliforme (especialmente con ampicilina), eritema pigmentario, sobreinfección por *Candida* spp. La asociación A/C y T/C deben manejarse con cuidado en enfermos con hipersensibilidad a β -lactámicos y en alteraciones graves de la función hepática. Además, A/C no debe administrarse en enfermos con leucemia linfóide, mononucleosis infecciosa o infecciones por citomegalovirus ni en combinación con el alopurinol porque aumenta el riesgo de aparición de reacciones cutáneas a la amoxicilina.⁽¹³⁾

El fenómeno de la inducción de β -lactamasas en miembros de la familia *Enterobacteriaceae* puede adquirir gran relevancia clínica en el uso combinado de agentes inductores fuertes con débiles, habiéndose demostrado antagonismo «in vitro» para ticarcilina con ácido clavulánico. También con la asociación de amoxicilina/clavulánico, pero esta interacción no tiene ninguna trascendencia porque la amoxicilina es, ella misma, un potente inductor, y por tanto no tiene actividad alguna contra la especie inducible, excepto si ésta es *Proteus vulgaris*, cuya β -lactamasa es inhibida por el ácido clavulánico.^(14,15) Las asociaciones A/C, T/C y P/T no deben administrarse simultáneamente con antibióticos bacteriostáticos (tetraciclinas, cloranfenicol, etc.) por la posibilidad de que se produzca antagonismo. Las asociaciones T/C y P/T pueden mostrar sinergia «in vitro» frente a cepas de

Pseudomonas aeruginosa cuando se combina con aminoglucósidos como gentamicina, tobramicina y amikacina.

El probenecid prolonga la semivida, retarda la aparición de picos plasmáticos y reduce el aclaramiento renal de amoxicilina, ampicilina, ticarcilina, piperacilina, sulbactam y tazobactam, pero carece de efectos sobre el ácido clavulánico.^(16,17)

En las asociaciones β-lactámico/inhibidor de β-lactamasas debe tenerse en cuenta las incompatibilidades farmacéuticas con otros preparados como los aminoglucósidos, cuya mezcla en un mismo frasco puede causar la inactivación mutua de ambos principios activos.

Tabla 4. Efectos adversos de los inhibidores de las β-lactamasas

	A/C (%)	A/S (%)	P/T (%)
Nauseas	3	1,1	0,3
Vómitos	1,8	0,9	0,4
Diarrea	4,1	10,4	3,8
Exantema morbiliforme	1,1	1,1	-
Urticaria	0,08	0,08	0,6
Flebitis	-	1,2	0,2
Tromboflebitis	-	-	0,32
Sobreinfección por <i>Candida</i>	1	1	-
Alteración transitoria de enzimas hepáticas	1-2	1-2	-

A/C: Amoxicilina más ácido clavulánico. A/S: Ampicilina más sulbactam. P/T: Piperacilina más tazobactam.

Fuente: Vázquez D. Implicaciones clinicoterapéuticas de las beta-lactamasas. Conferencia Internacional de betalactamasas. Madrid: Laboratorios Beecham, S. A.

2.2.2.6. Aplicaciones Clínicas

La asociación de un β -lactámico con un inhibidor de las β -lactamasas supone la puesta en práctica de un concepto revolucionario desde el punto de vista del mecanismo de acción que ha supuesto una ampliación de las posibilidades terapéuticas de muchos β -lactámicos (Tabla 5).

Tabla 5. Posibles indicaciones de la asociación aminopenicilinas - inhibidor

Infecciones cutáneas y tejidos blandos.
Infecciones respiratorias.
Infecciones otorrinolaringológicas.
Infecciones urinarias.
Infecciones biliares.
Infecciones osteoarticulares.
Infecciones abdominales.
Infecciones ginecológicas.
Infecciones de transmisión sexual.
Chancro blando.
Gastroenteritis por salmonella y shigella.
En general en aquellos procesos infecciosos en los que este indique una aminopenicilina pero se conozca o sospeche la presencia de bacterias productoras de β -lactamasas.

Fuente: Ball A P, Geddes A M, Davey P G, Farrell I D, Brookes G R. Clavulanic acid and amoxycillin: A clinical, bacteriological and pharmacological study. Lancet

2.2.3. Amoxicilina + Ácido Clavulánico

Las infecciones de las vías respiratorias bajas y las de la esfera otorrinolaringológica constituyen las indicaciones más características. En general los microorganismos que causan estas infecciones son el *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, estreptococos y estafilococos. Clínicamente se presentan como otitis

medias agudas o crónicas, sinusitis, faringoamigdalitis, absceso periamigdalino, adenoiditis, laringitis aguda^(18,19). La misma etiología se debe tener en cuenta en las agudizaciones de las bronquitis crónicas, las traqueobronquitis agudas bacterianas e incluso de los focos neumónicos que aparecen en los bronquíticos crónicos. La asociación A/C se ha mostrado útil para el tratamiento en forma monoterápica de los abscesos pulmonares a dosis de 4 g/siete días por vía parenteral para posteriormente seguir con régimen oral (2 g/día/catorce días).⁽²⁰⁾

También puede ser una indicación la infección bucofaríngea, ya que en las infecciones dentarias, además de los gérmenes aerobios hay siempre anaerobios, algunos de los cuales son capaces de producir β -lactamasas.

La asociación A/C se ha convertido también en una alternativa razonable para el tratamiento de las heridas por mordedura; la dosis recomendada en estos casos es de 500 mg por vía oral tres veces al día con índices de curación clínica del 90%.

Las neumonías por aspiración suelen estar causadas por la flora bucofaríngea. Por ello el tratamiento debe ser similar al de las infecciones mencionadas anteriormente.

Pueden asociarse también bacilos gramnegativos que con frecuencia colonizan la boca en los ancianos y etílicos crónicos.

Las infecciones urinarias ⁽²¹⁾ son otras de las indicaciones, ya que las aminopenicilinas protegidas con inhibidores de las β -lactamasas son activas contra el enterococo y la mayoría de los bacilos gramnegativos causantes

de estas infecciones. Como el antibiótico se elimina por vía renal, las grandes concentraciones alcanzadas en el parénquima y vías urinarias suelen ser activas, incluso contra los microorganismos moderadamente sensibles.

En las infecciones cutáneas, ⁽²²⁾ cuando sospechemos una etiología mixta, como ocurre en el pie diabético, úlceras isquémicas de la pierna y en las infecciones anoperineales, están indicadas las combinaciones de la amoxicilina con el ácido clavulánico.

Las infecciones de origen entérico o ginecológico suelen ser mixtas y, por tanto, producidas por gérmenes aerobios y anaerobios. Su tratamiento en las formas graves, y cuando no se puede utilizar la vía oral, debe ser parenteral. La amoxicilina con clavulánico deben administrarse por vía parenteral. La asociación A/C ha demostrado ser útil como agente de primera línea para el tratamiento de la peritonitis postapendicitis en niños a dosis de 100 mg/kg/día por vía intravenosa, pasando a régimen oral cuando el paciente se encuentre afebril durante cuarenta y ocho horas. Su actividad contra los bacteroides del grupo fragilis es superior a cefoxitina, frente a la cual existen más cepas resistentes, por lo menos en nuestro medio. La asociación de A/C con ofloxacino es una estrategia muy eficaz para el tratamiento de las salpingitis, con porcentajes de curación del 97%, como lo demuestra un reciente estudio no comparativo. ⁽²³⁾

Los agentes causantes de las enfermedades de transmisión sexual, como la *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus ducreyi*, se vuelven sensibles a las

aminopenicilinas si se administran los inhibidores de las β -lactamasas. La eficacia clínica de esta asociación es del 92%, con una única administración, para la infección gonocócica y del 96% para el chancroide.

2.2.3.1. Indicaciones terapéuticas

Amoxicilina/Ác. clavulánico (amoxicilina/ácido clavulánico) está indicado para el tratamiento a corto plazo de las infecciones bacterianas en las siguientes localizaciones cuando se sospecha que estén causadas por cepas resistentes a amoxicilina productoras de beta-lactamasas. En otras situaciones, debería considerarse la amoxicilina sola.

- Infecciones del tracto respiratorio superior incluyendo la otorrinolaringología (ORL), en particular sinusitis, otitis media, amigdalitis recurrente.
- Infecciones del tracto respiratorio inferior, en particular exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas (especialmente si se consideran graves), bronconeumonía.
- Infecciones del tracto genito-urinario e infecciones abdominales, en particular cistitis (especialmente cuando sea recurrente o complicada -excluyendo prostatitis), aborto séptico, sepsis pélvica o puerperal y sepsis intra-abdominal.

- Infecciones de la piel y tejidos blandos, en particular celulitis, mordeduras de animales y abscesos dentales con celulitis diseminada.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales/nacionales referentes a la resistencia antibacteriana y al uso y prescripción adecuados de antibióticos. (25)

2.2.3.2. Posología y forma de administración

El régimen posológico depende de la edad, peso y función renal del paciente así como de la gravedad de la infección.

La duración del tratamiento debe ser apropiada para la indicación y no debería sobrepasar 14 días sin efectuar una revisión.

A) Dosificación en pacientes con función renal normal

Adultos: La posología habitual es 500/125 mg 3 veces al día, al inicio de las comidas. (1 comprimido de la dosis de 500/125 mg ó 10 ml de la suspensión de 250/62,5 mg) o de 875/125 mg 2-3 veces el día.

Niños: Niños de más de 40kg, dosificar como adultos.

2-12 años: La posología básica será 40mg/kg/día (basados en el componente de amoxicilina) divididos en tomas iguales cada 8 horas. Esta posología puede conseguirse con la presentación de suspensión 125/31,25 mg y suspensión 250/62,5 mg. (25)

B) Dosificación en pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal retrasa la excreción de los principios activos presentes en la especialidad, debiendo reajustarse la dosis total diaria y el ritmo de administración de Amoxicilina/Ác. clavulánico de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación. Los ajustes de dosis están basados en la dosis máxima para amoxicilina.

Aclaramiento de creatinina >30 mL/min

No es necesario efectuar un ajuste.

Aclaramiento de creatinina entre 10-30mL/min

Adultos (sólo comprimidos de 500/125mg):

1 comprimido cada 12 horas.

Niños: 15/3,75mg/kg (empleando suspensión) cada 12 horas.

Aclaramiento de creatinina inferior a 10mL/min

Adultos: 500/125mg cada 24 horas.

Niños: 15/3,75mg/kg (empleando suspensión) cada 24 horas.

Pacientes sometidos a hemodiálisis:

Los ajustes posológicos se efectúan en base a la dosis máxima recomendada de amoxicilina.

Adultos: 500/125mg una vez al día, más una dosis de 500/125mg durante la hemodiálisis, y otra dosis después de la misma.

Niños: 15/3,75mg/kg/día (empleando suspensión), más otra dosis idéntica durante la hemodiálisis y otra idéntica al final de la misma.

C) Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática:

Dosificar con precaución; controlar la función hepática a intervalos regulares. Existen hasta el momento pocos datos para poder recomendar un régimen de dosificación.

Ancianos: No es necesario efectuar un ajuste posológico; se utilizarán las mismas dosis que para los adultos. Si existe insuficiencia renal, se efectuará el ajuste posológico según las pautas indicadas anteriormente para estos pacientes.

2.2.3.3. Forma de administración

Para minimizar la posible intolerancia gastrointestinal, se recomienda administrar Amoxicilina/Ác.clavulánico al principio de las comidas.

La absorción de Amoxicilina/Ác. clavulánico se favorece cuando se toma al inicio de las comidas.

El tratamiento no debe exceder los 14 días, sin valorar la conveniencia de continuar el tratamiento.

El tratamiento puede iniciarse por vía parenteral y continuarse con presentaciones orales.

2.2.3.4. Contraindicaciones

Amoxicilina/Ác. clavulánico no debe ser administrado a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos beta-lactámicos, ej. penicilinas y cefalosporinas.

Amoxicilina/Ác. clavulánico Alter está contraindicado en pacientes con antecedentes de ictericia o de insuficiencia hepática grave asociadas al producto.

No debe administrarse amoxicilina si en un paciente se sospecha mononucleosis infecciosa ya que esta entidad se asocia con una mayor frecuencia de exantema cutáneo tras el uso de amoxicilina.

2.2.3.5. Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo: En estudios de reproducción en animales (ratones y ratas, con dosis de hasta 10 veces la dosis humana) Amoxicilina/Ác. clavulánico administrado oral o parenteralmente no ha mostrado efectos teratogénicos. La experiencia del uso de Amoxicilina/Ác. clavulánico en gestantes es limitada. Sin embargo, como ocurre con todos los medicamentos, debe evitarse la terapia durante el embarazo, salvo criterio facultativo.

2.2.3.6. Uso durante la lactancia

Amoxicilina/Ác. Clavulánico puede ser administrado durante la lactancia. No se conocen efectos en el lactante, salvo el riesgo

potencial de sensibilización debido a la presencia de trazas en la leche materna.

Es posible que se produzcan colonización de la mucosa por levaduras y diarrea en el lactante.

2.2.3.7. Reacciones adversas

Los efectos secundarios, como ocurre con amoxicilina, son poco comunes y generalmente de naturaleza débil y transitoria.

Reacciones de hipersensibilidad:

Edema angioneurótico, anafilaxis, síndrome de la enfermedad del suero y vasculitis.

Ocasionalmente se han comunicado erupción cutánea, prurito y urticaria. Raramente, como ocurre con otros antibióticos beta-lactámicos, se han comunicado otras reacciones incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa bullosa y pustulosis exantemática generalizada aguda.

El tratamiento debe suspenderse ante la aparición de cualquier tipo de dermatitis por hipersensibilidad.

Raramente puede presentarse una nefritis intersticial.

Reacciones gastrointestinales:

Se ha descrito la aparición de náuseas, vómitos, diarreas, e indigestión. Raramente se han descrito casos de candidiasis

muco cutánea y colitis asociada con el uso de antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica).

Las náuseas se asocian más frecuentemente con dosis altas. Para minimizar los posibles efectos gastrointestinales, se recomienda administrar Amoxicilina/Ác. clavulánico Alter al principio de las comidas.

Efectos hepáticos:

Se han comunicado aumentos moderados de AST y/o ALT en pacientes tratados con antibióticos del tipo de los beta-lactámicos, pero se desconoce la significación de estos hallazgos. Raramente se ha comunicado hepatitis e ictericia colestática. Estos acontecimientos también se han descrito con otras penicilinas y cefalosporinas.

Los acontecimientos hepáticos se han descrito predominantemente en varones y ancianos y se asocian con el tratamiento prolongado.

Los signos y síntomas tienen lugar usualmente durante o poco después del tratamiento pero en algunos casos no se producen hasta varias semanas después de finalizado el tratamiento. Los efectos hepáticos son usualmente reversibles pero pueden ser graves y, muy raramente, se han comunicado muertes. Estos casi

siempre ocurren en pacientes con graves enfermedades subyacentes o que toman otra medicación concomitantemente que pueda potenciar la aparición de efectos hepáticos.

Efectos hematológicos:

Como con otros antibióticos β -lactámicos, raramente se han comunicado leucopenia reversible (incluyendo neutropenia o agranulocitosis), trombocitopenia reversible y anemia hemolítica. También se ha comunicado raramente un aumento del tiempo de hemorragia y un aumento del tiempo de protrombina

Efectos sobre el SNC:

Raramente se han comunicado efectos sobre el SNC. Estos incluyen hiperactividad reversible, mareos, dolor de cabeza y convulsiones. Las convulsiones pueden presentarse en pacientes con insuficiencia renal o en aquellos pacientes tratados con dosis altas.

Otros:

Muy raramente se ha descrito alteración en la coloración de los dientes en niños tratados con la suspensión. Una correcta higiene bucal bucal puede ayudar a prevenir esta alteración ya que normalmente se puede eliminar con el cepillado.

2.2.3.8. Sobredosis

Los casos de sobredosis con Amoxicilina/Ác. clavulánico son generalmente asintomáticos. Si se produjesen, podrían observarse

síntomas gastrointestinales y trastornos en los balances de líquidos y de electrolitos que pueden ser tratados sintomáticamente prestando atención al equilibrio hídrico y electrolítico. Mediante hemodiálisis se puede eliminar Amoxicilina/Ác. clavulánico del torrente circulatorio.

2.2.3.9. Abuso y dependencia del medicamento

No ha habido casos de dependencia, adicción o abuso del medicamento.

2.2.3.10. Propiedades Farmacológicas

A) Propiedades Farmacodinámicas

Código ATC: JO1CR 02

B) Microbiología

La amoxicilina es un antibiótico semisintético de amplio espectro, con actividad bactericida frente a microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. Sin embargo, la amoxicilina es sensible a la degradación por beta-lactamasas y por tanto, el espectro de actividad de la amoxicilina sola no incluye microorganismos productores de estas enzimas.

El ácido clavulánico es un beta-lactámico, estructuralmente relacionado con las penicilinas, que posee la capacidad de inactivar una gran variedad de enzimas beta-lactamasas que normalmente son producidas por microorganismos resistentes

a penicilinas y cefalosporinas. Concretamente, presenta buena actividad frente a las beta-lactamasas mediadas por plásmidos más importantes desde el punto de vista clínico, frecuentemente responsables de las resistencias al fármaco. Generalmente es menos eficaz frente a betalactamasas tipo I mediadas por cromosomas. (30)

La presencia de ácido clavulánico en las formulaciones de Amoxicilina/Ác. clavulánico protege a la amoxicilina de la degradación por enzimas beta-lactamasas y amplía eficazmente el espectro antibacteriano de la amoxicilina para incluir muchas bacterias normalmente resistentes a la amoxicilina y otras penicilinas y cefalosporinas. Así, Amoxicilina/Ác. clavulánico posee una actividad diferenciadora de antibiótico de amplio espectro e inhibidor de beta-lactamasas. Amoxicilina/Ác. clavulánico es bactericida frente a una gran variedad de microorganismos incluyendo:

Límites:

Streptococcus pneumoniae S ≤ 2 µg/ml R ≥ 8 µg/ml

Streptococcus pyogenes S ≤ 0,012 µg/ml (para penicilina)¹

Haemophilus influenzae S ≥ 1 µg/ml (para ampicilina)²

1. El Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico (NCCLS) para *Streptococcus pyogenes* asume que la

sensibilidad a penicilina predice la de amoxicilina y amoxicilina/clavulánico.

2. El NCCLS para *Haemophilus influenzae* asume que la sensibilidad a ampicilina predice la de amoxicilina y amoxicilina/clavulánico.

SENSIBLES

Gram-positivos:

Aerobios: *Enterococcus faecalis* (1,7%)

Streptococcus pneumoniae (5,2%)

Streptococcus pyogenes (0%)

Streptococcus viridans (0,7%)

Streptococcus agalactiae (0,3%)

Staphylococcus aureus(sensible a meticilina) (2%)

Staphylococcus saprophyticus (4,5%)

*Staphylococcus coagulasa negativos** (sensible a meticilina)

Bacillus anthracis

Listeria monocytogenes

Anaerobios: *Actinomyces* spp

Clostridium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp

Gram-negativos:

Aerobios: *Haemophilus influenzae*

Escherichia coli* (5%)

Proteus mirabilis* (5%)

Proteus vulgaris

Morganella spp

Providentia

Klebsiella pneumoniae (1%)

Salmonella spp.

Shigella spp.

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis*

Moraxella catarrhalis*

Pasteurella multocida

Helicobacter pylori

Anaerobios: Bacteroides spp*. (incluyendo B. fragilis) (0%)

Fusobacterium spp*

RESISTENTES

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)

Staphylococcus coagulasa negativos* (resistente a meticilina)

Stenotrophomonas maltophilia

Acinetobacter spp

Enterobacter

Serratia

Citrobacter

Clostridium difficile

S. epidermidis

* Cepas productoras de beta-lactamasas; por tanto no susceptibles de ser tratadas con amoxicilina sola.

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y en el tiempo para especies seleccionadas y es deseable información local sobre resistencia, sobre todo en el tratamiento de infecciones graves. Esta información es únicamente una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean o no sensibles a amoxicilina/ácido clavulánico.

C) Farmacocinética

Amoxicilina: La biodisponibilidad absoluta de amoxicilina depende de la dosis y oscila entre aproximadamente 72 y 94 %. En el intervalo de dosis entre 250 mg y 750 mg, la biodisponibilidad (parámetro AUC y/o recuperación en la orina) es linealmente proporcional a la dosis. A dosis más altas la magnitud de la absorción disminuye. La absorción no se afecta por la ingesta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se presentan aproximadamente 1 a 2 horas después de la administración de amoxicilina. El volumen aparente de distribución oscila entre

aproximadamente 0,3 y 0,4 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 17 - 20 %. La amoxicilina difunde a través de la barrera placentaria y una pequeña fracción se excreta en la leche materna.

La amoxicilina se excreta extensamente por los riñones (52 ± 15 % de la dosis en forma inalterada a las 7 horas) y una pequeña fracción se excreta en la bilis. El aclaramiento total oscila entre aproximadamente 250 y 370 ml/min. La semivida plasmática en sujetos con función renal intacta es de aproximadamente 1 hora (0,9 - 1,2 h), en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min de aproximadamente 6 horas y en anuria oscila entre 10 y 15 horas. La sustancia es hemodializable.

Ácido clavulánico: La biodisponibilidad absoluta de ácido clavulánico es de aproximadamente 60 % y difiere considerablemente entre individuos. La absorción no se afecta por la ingesta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas de ácido clavulánico se presentan aproximadamente después de 1 a 2 horas. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 0,2 l/kg y la tasa de unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 22 %. El ácido clavulánico difunde a través de la barrera placentaria. En el momento actual no se

dispone de datos respecto a la excreción en la leche materna.

El ácido clavulánico se metaboliza parcialmente (aproximadamente 50-70 %) y aproximadamente un 40% se elimina por los riñones (18 - 38 % de la dosis en forma inalterada). El aclaramiento total es de aproximadamente 260 ml/min. La semivida sérica en sujetos con función renal intacta es de aproximadamente 1 hora, en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 20 y 70 ml/min es de aproximadamente 2,6 horas y en anuria oscila entre 3 y 4 horas. La sustancia es hemodializable.

Hasta ahora no se han observado interacciones farmacodinámicas relevantes entre amoxicilina y ácido clavulánico.

- **Distribución**

Tras la administración intravenosa se pueden detectar concentraciones terapéuticas de amoxicilina y ácido clavulánico en los tejidos y fluido intersticial. Se han detectado concentraciones terapéuticas de ambos fármacos en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa y tejidos musculares; los fluidos sinovial y peritoneal, bilis y pus presentan niveles terapéuticos.

Ni la amoxicilina ni el ácido clavulánico se unen altamente a proteínas, los estudios muestran que alrededor de un 25% de ácido clavulánico y un 18% de amoxicilina del contenido de fármaco total en plasma se unen a proteínas. De estudios realizados en animales no se ha observado acumulación de ninguno de los componentes en ningún órgano del cuerpo.

Amoxicilina, como otras penicilinas, puede detectarse en leche materna. También pueden detectarse trazas de clavulanato en leche materna. A excepción del riesgo de sensibilización asociado con esta excreción, no se conoce que el fármaco produzca un efecto perjudicial en los lactantes.

Los estudios de reproducción en animales han demostrado que tanto la amoxicilina como el ácido clavulánico atraviesan la barrera placentaria. Sin embargo, no se ha detectado alteración sobre la fertilidad o daño fetal.

- **Eliminación:**

Como con otras penicilinas, la principal vía de eliminación de la amoxicilina es la vía renal, mientras que la del clavulanato es tanto la vía renal como mecanismos no renales. Aproximadamente un 60-70%

de la amoxicilina y un 40-65% del ácido clavulánico se excretan inalterados en orina durante las 6 primeras horas después de la administración de un comprimido de 250/125mg ó 500/125mg.

La amoxicilina también se excreta en parte en la orina como ácido peniciloico inactivo en cantidades equivalentes a un 10-25% de la dosis inicial. En el hombre, el ácido clavulánico se metaboliza ampliamente a ácido 2,5-dihidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxílico y a 1-amino-4-hidrobutan 2-ona que se eliminan en orina y heces y como dióxido de carbono en aire expirado.

2.2.4. Ampicilina-sulbactam y sultamicina

Ampicilina más sulbactam presenta una seguridad similar a las penicilinas y en los estudios clínicos realizados hasta la fecha su eficacia es superponible a la combinación A/C. En el aspecto clínico A/S amplía la oferta de inhibidores de β -lactamasas y ofrece una alternativa en el tratamiento de infecciones de vías respiratorias altas y bajas, de la piel, tejidos blandos, urinarias, ginecológicas, infecciones intraabdominales, septicemia, infecciones óseas y articulares, gonocócicas y en la profilaxis quirúrgica.

El tratamiento parenteral con la asociación (A/S) ha demostrado su eficacia en muy diversos tipos de infecciones.

Para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo bronquiectasias, neumonías y traqueobronquitis purulentas ocasionadas por los gérmenes habitualmente implicados en estas infecciones) los ensayos clínicos con A/S fueron favorables en más del 95% de los casos, con excelente tolerancia clínica.

Las infecciones del tracto urinario también son susceptibles del tratamiento con A/S. En un estudio multicéntrico abierto se administró A/S durante tres días a 196 pacientes con cistitis aguda no complicada, con buena respuesta clínica, erradicando el 91% de las cepas aisladas. En 368 pacientes con infecciones urinarias complicadas la erradicación tras tratamiento durante cinco días se logró en el 75% de los casos. En 368 varones con uretritis gonocócica tratada durante tres a siete días la tasa de erradicación osciló entre el 92 y el 100%, según la dosis administrada (750 vs 1.500 mg/día). ⁽²⁶⁾

Las infecciones otorrinolaringológicas (otitis media aguda, tonsilitis, sinusitis crónica) pueden tratarse con A/S. En un estudio multicéntrico abierto un total de 135 pacientes con infecciones generalmente faringoamigdalares fueron tratados con A/S o amoxicilina durante diez días, con respuesta clínica favorable al finalizar el tratamiento en todos los pacientes que recibieron A/S y en el 93% de los que recibieron amoxicilina. La erradicación del germen se logró en el 83 y 77% de casos, respectivamente ⁽²⁷⁾. La eficacia de sultamicina para el tratamiento de sinusitis aguda es excelente, alcanzando una eficacia del 91,7%, según

Jones et al., con sólo dos fallos terapéuticos, que requirieron cirugía posterior.

En dos estudios que incluyen más de 150 pacientes con infecciones intraabdominales se compara la eficacia de A/S frente a clindamicina y gentamicina, con una eficacia ligeramente superior de esta asociación.

Los fracasos de A/S se debieron principalmente a infecciones por *Pseudomonas* spp., habitualmente resistentes a esta asociación. En otro estudio A/S fue ligeramente más eficaz que gentamicina y metronidazol (19 versus 31% de fracasos).

El resultado de sultamicina en el tratamiento de las infecciones obstétricas y ginecológicas ha resultado como mínimo igual a la de los antibióticos convencionales. (27)

Se han realizado múltiples estudios comparativos en la enfermedad pélvica inflamatoria (salpingitis aguda, endometritis, abscesos tubo ováricos, peritonitis pélvica y otras). En un número de casos significativo en que fracasó el tratamiento con A/S se aisló *Myco plasma* spp. La eficacia de A/S fue muy elevada, previniendo asimismo la aparición de un buen número de las complicaciones habituales de la enfermedad pélvica inflamatoria.

Sulbactam fue particularmente útil para eliminar la resistencia de la mayoría de anaerobios a la ampicilina.

La frecuencia de erradicación bacteriológica en este tipo de infecciones oscila alrededor del 82%.

Una dosis única de A/S (0,5/1 g) asociada a probenecid (1 g) cura del 95 al 100% de infecciones del tracto genital por *Neisseria gonorrhoeae*.

Las infecciones de piel y partes blandas son susceptibles del tratamiento con A/S. También se ha mostrado útil en infecciones de piel y partes blandas en diabéticos.

Se han obtenido buenos resultados en el tratamiento de osteomielitis en humanos. El empleo de A/S parenteral seguido de sultamicilina oral ha resultado útil en el tratamiento de osteomielitis infantiles producidas por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, con resolución clínica en todos los pacientes y una menor estancia hospitalaria.

En un estudio comparativo en 81 niños con meningitis bacterianas A/S resultó ligeramente superior a ampicilina más cloramfenicol (exitus 1/39 frente a 6/34), aunque la diferencia no llega a ser significativa. Treinta niños con epiglotitis aguda, generalmente por *Haemophilus influenzae*, respondieron rápidamente a A/S. En otros estudios más del 90% de niños con diversas infecciones respondieron al tratamiento con A/S.

En el campo de la profilaxis quirúrgica A/S parece tener una eficacia similar a algunos antibióticos (como cefoxitina) o combinaciones antibióticas convencionalmente utilizadas y superior al placebo en cirugía intestinal, obstétrica y ginecológica. (28)

Tabla 6. Presentaciones clínicas usuales de los inhibidores

β - lactámico (β L)	Inhibidor β - lasas (I β LS)	Vía administración	Proporciones (β /I β LS)
Amoxicilina	Ácido Clavulánico	Oral (sobres, capsulas, jarabes)	4/1
		Intravenosa	5/1, 10/1
Ticarcilina	Ácido Clavulánico	Intravenosa	15/1, 25/1
		Ampicilina	
	Sulbactam	Intravenosa	2/1
		Intramuscular	2/1
		Oral	1/1 (profármaco)
Piperacilina	Tazobactam	Intravenosa	8/1

Fuente: Vázquez D. Implicaciones clinicoterapéuticas de las beta-lactamasas. Conferencia Internacional de betalactamasas. Madrid: Laboratorios Beecham, S. A.

2.2.5. Sultamicilina

La Sultamicilina es un pro- fármaco que estructuralmente es un doble éster mutuo de sulbactam y ampicilina. La sultamicilina administrada oralmente es eficazmente absorbida desde el tracto gastrointestinal (pared intestinal), con una biodisponibilidad del 80%, superando la biodisponibilidad del sulbactam y la ampicilina cuando se administran oralmente separados o juntos sin la unión por el metilendióxido. Luego de la absorción, es rápidamente hidrolizada para liberar cantidades equimolares de la ampicilina y sulbactam en el sistema circulatorio, distribuyéndose así en una amplia variedad de tejidos y fluidos corporales (Laviana et al, 2002; Lode, 2001). Además, el tratamiento con la sultamicilina presenta un bajo índice de efectos secundarios (Tabla 7), siendo las afecciones estomacales las más notables (Lode et., 2001). (29)

Tabla 7. Incidencias de efectos secundarios por la sultamicilina

Afección	Incidencia (% pacientes)
Diarrea	10.4
Heces de consistencia suave	2.3
Dolor/ espasmo abdominal	1.1
Molestia abdominal	0.3
Náuseas	1.1
Vómito	0.5
Estrés Epigástrico	0.2
Dolor Epigástrico	0.1
Dermatitis	0.9
Picazón	0.4
Cambio en el olfato/gusto	0.1
Efecto sedante	0.1
Anorexia	0.1
Secreción Vaginal	0.2
Dolor de cabeza	0.4
Infecciones producidas por hongos	0.6
Otras	2.1

Fuente: Revista Internacional de Agentes Antimicrobianos Lode, H. Role 2001

2.2.5.1. Indicaciones terapéuticas

Sultamicilina está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles.

- Infecciones de la vía respiratoria superior e inferior (sinusitis aguda, otitis media aguda, amigdalitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía bacteriana).
- Infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis).
- Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos.
- Infección gonocócica no complicada.

Para el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática, la penicilina es el fármaco de primera elección.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

2.2.5.2. Posología y forma de administración

La posología se establecerá en función de la gravedad y tipo de infección así como de las características del paciente.

Adultos: La dosis habitual es 375 mg a 750 mg de sultamicilina por vía oral, 2 veces al día.

Infección gonocócica no complicada: dosis oral única de 2.250 mg

Simultáneamente, se debe administrar probenecid, 1000 mg vía oral también en dosis única. En estos pacientes se debe descartar la presencia de sífilis y/o cervicitis/uretritis causada por *Chlamydia trachomatis* debido a que requieren un tratamiento específico.

En caso de infecciones causadas por estreptococo beta hemolítico, se recomienda administrar el tratamiento durante 10 días como mínimo.

Niños \geq 30 kg: se deberá administrar la dosis de adultos.

Niños < 30 kg: la dosis habitual es de 25-50 mg por kg de peso y día, divididos en dos dosis, en función de la gravedad de la infección o de la valoración del médico.⁽²⁵⁾

Ancianos: Se utilizará la misma dosis que para adultos, salvo que se presente deterioro de la función renal, en cuyo caso se ajustará la dosis según se indica en el apartado siguiente.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, la eliminación de ampicilina y sulbactam se ve retrasada de forma similar, manteniéndose constante la proporción plasmática entre ambas. La dosis de sultamicilina se debe ajustar en función del aclaramiento de creatinina (Clcr): Clcr \geq 20 ml/min: no es necesario efectuar un ajuste de dosis Clcr entre 5-19 ml/ min: un sobre unidosis cada 24 h.

Clcr < 5 ml/ min: un sobre unidosis cada 48 h.

Insuficiencia hepática: No existen datos que permitan realizar una recomendación de dosis en este grupo de pacientes, motivo por el que, en pacientes con insuficiencia hepática, Unasyn debe utilizarse con precaución controlando la función hepática a intervalos regulares.

Duración del tratamiento: La duración habitual del tratamiento es de 5-14 días. Se recomienda continuar el

tratamiento hasta 48 horas después de que desaparezca la fiebre y otros signos de infección.

2.2.5.3. Contraindicaciones

Sultamicilina está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a penicilinas, a sulbactam, o a cualquiera de los excipientes de la especialidad.

2.2.5.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con Sultamicilina debe investigarse cualquier posible antecedente de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas, o a cualquier otro principio activo. En caso que se presente una reacción de hipersensibilidad, se suspenderá la administración de Sultamicilina y se instaurará un tratamiento de soporte adecuado.

Como con cualquier otro antibiótico, es esencial mantener una atención permanente para detectar signos de sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, tales como hongos. En caso de que aparezca una sobreinfección, se suspenderá el tratamiento con Sultamicilina y se administrará el tratamiento adecuado.

El uso de antibióticos, entre ellos ampicilina, puede producir alteración en la flora normal del colon con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, cuya toxina puede desencadenar un

cuadro de colitis pseudomembranosa que cursa con fiebre, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta. Su aparición puede ocurrir durante el tratamiento o tras la finalización del mismo. Los anticolinérgicos y antiperistálticos pueden agravar el estado del paciente. Los casos leves responden normalmente a la suspensión del tratamiento antibiótico, pero los casos moderados a graves precisan además de un tratamiento específico.

Se debe evitar el uso concomitante con antibióticos bacteriostáticos ya que pueden interferir con el efecto bactericida de la penicilina.

El uso concomitante de sultamicilina con anticoagulantes tipo cumarínico puede producir una potenciación del efecto anticoagulante, por lo que en estos pacientes se debe controlar con mayor frecuencia el tiempo de protrombina.

Sultamicilina deberá ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal, en los que se deberá ajustar la dosis. Esto debe ser tenido en cuenta a la hora de administrarlo a neonatos en los que la función renal no está completamente desarrollada.

Sultamicilina no debe utilizarse en pacientes con sospecha o confirmación de mononucleosis infecciosa ya que un alto

porcentaje de los pacientes con mononucleosis que reciben ampicilina desarrolla rash cutáneo.

Antes de administrar Sultamicilina para el tratamiento de la infección gonocócica no complicada, se debe descartar la presencia de infección sifilítica concomitante (exámenes en campo oscuro) así como la cervicitis o uretritis causada por *C. trachomatis*, que requieren de tratamiento específico. También en estos casos, conviene realizar pruebas serológicas para la sífilis cada mes, durante un periodo mínimo de 4 meses.

Cuando se administre Sultamicilina durante un tiempo prolongado, se aconseja realizar análisis periódicos de la función renal, hepática y hematopoyética.

2.2.5.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alopurinol: La administración concomitante de alopurinol y ampicilina aumenta de forma sustancial la incidencia de las reacciones cutáneas en pacientes que toman ambos fármacos, en comparación con los que reciben ampicilina sola.

Anticoagulantes: Sultamicilina puede potenciar los efectos sobre la coagulación sanguínea de los anticoagulantes orales (tipo cumarina) cuando se administran ambos fármacos

simultáneamente. Es por ello que se aconseja controlar con más frecuencia el tiempo de protrombina.

Anticonceptivos orales: Se han comunicado casos de disminución de la eficacia de los anticonceptivos orales en mujeres que toman ampicilina.

Metotrexato: El uso concomitante con penicilinas resulta en una disminución del aclaramiento de metotrexato y el correspondiente aumento en la toxicidad del medicamento. Por tanto podrá ser necesario aumentar la dosis de leucovorina, y prolongar su administración.

Probenecid: El probenecid disminuye la secreción tubular renal de ampicilina y sulbactam. El uso concomitante de probenecid y Sultamiciliona causa un incremento de los niveles plasmáticos de ampicilina y sulbactam así como una prolongación en su semivida de eliminación.

2.2.5.6. Embarazo y lactancia

Embarazo: No se dispone de datos clínicos de Unasyn en mujeres embarazadas expuestas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, ni sobre el desarrollo fetal /embrionario, parto, y/o desarrollo post-natal.

Sultamicilina debe ser administrado con precaución a mujeres embarazadas.

Lactancia: Ampicilina y sulbactam se excretan en la leche materna.

Sultamicilina debe ser administrado con precaución a mujeres en período de lactancia.

2.2.5.7. Reacciones adversas

En el programa clínico de sultamicilina (5.947 pacientes) aproximadamente el 17,9% sufrieron efectos adversos gastrointestinales (diarrea o heces blandas), generalmente de intensidad leve a moderada y transitorios.

- Trastornos del sistema nervioso: mareos. Raramente se ha observado somnolencia/sedación, fatiga/malestar y cefalea.

- Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: disnea.

- Trastornos del sistema gastrointestinal: los efectos más frecuentemente observados fueron diarrea y heces blandas. También náuseas, vómitos, dolor epigástrico, melenas, dolor y calambre abdominal. Así mismo pueden aparecer enterocolitis y colitis pseudomembranosa.

- Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo: se ha observado de forma poco frecuente rash y prurito, además de angioedema, dermatitis y urticaria.

- Trastornos generales: shock anafiláctico y reacción anafilactoide.

Las reacciones adversas asociadas al uso de ampicilina también pueden observarse con sultamicilina. Las reacciones adversas asociadas con el uso de ampicilina y/o sulbactam/ampicilina intramuscular o intravenoso incluyen:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, alteración de la agregación plaquetaria.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones.
- Trastornos gastrointestinales: lengua negra vellosa, glositis y estomatitis.
- Trastornos hepato biliares: elevaciones transitorias de transaminasas, hiperbilirrubinemia e ictericia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: se han descrito casos raros de dermatitis exfoliativa, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.
- Trastornos renales y urinarias: nefritis intersticial.

2.2.5.8. Sobredosificación

Como ocurre con otros antibióticos betalactámicos, cuando se administran dosis muy altas pueden aparecer convulsiones y otros signos de toxicidad del SNC. Dado que tanto sulbactam como ampicilina se eliminan de la

circulación por hemodiálisis, este procedimiento puede acelerar la eliminación del fármaco.

2.2.5.9. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: combinaciones de penicilinas incluidos inhibidores de beta-lactamasas. Código ATC: J01CR

2.2.5.10. Mecanismo de acción

Sultamicilina, profármaco doble de ampicilina y sulbactam. Ampicilina posee acción bactericida debido a su capacidad para bloquear la síntesis de la pared bacteriana. Sulbactam es una molécula beta-lactámica con poca acción antimicrobiana por sí misma, pero que inhibe las betalactamasas responsables de la destrucción de ampicilina. (30)

Sensibilidad: Los valores de CMI, que permiten distinguir entre microorganismos sensibles y resistentes, son los siguientes (criterios NCCLS):

Sensible	(ampicilina/sulbactam)	Resistente
(ampicilina/sulbactam)	Enterobacterias	$\leq 8/4$ mg/l, $\geq 32/16$ mg/l

H. influenzae $\leq 2/1$ mg/l $\geq 4/2$ mg/l

Microorganismos sensibles

Gram-positivos aeróbios

Staphylococcus aureus meticilin sensible

Staphylococcus coagulasa negativo meticilin sensible

Streptococcus pneumoniae sensible a penicilina

Enterococcus faecalis

Gram-negativos aerobios

Acinetobacter spp.

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Microorganismos anaerobios

Bacteroides fragilis

Bacteroides thetaiotaomicron

Clostridium difficile

Fusobacterium spp.

Resistentes

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus meticilin resistente

Enterobacter spp.

Citrobacter spp.

Morganella Morganii

Serratia marcescens

Microorganismos causantes de la neumonía atípica.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo. Se debería obtener información local de las resistencias sobre especies seleccionadas, sobre todo cuando se trata de infecciones graves. La información previa solo proporciona una idea aproximada acerca de la probabilidad de que los microorganismos sean sensibles o no a sultamicilina.

Otra información

Los mecanismos de resistencia de los microorganismos gram-negativos y de Staphylococcus aureus a la asociación betalactámico/inhibidor de betalactamasa son, principalmente, la hiperproducción de betalactamasas plasmídicas (tipo TEM-1, TEM-2), y la hiperproducción de betalactamasas cromosómicas, menos sensibles al inhibidor que las plasmídicas. Además, el uso en clínica de la combinación de betalactámico/inhibidor de betalactamasa ha llevado a la aparición de cepas de microorganismos capaces de producir betalactamasa resistente al inhibidor. Estos mecanismos se ha observado en cepas de E. coli, K.

pneumoniae, P. mirabilis, K. oxytoca y en H. Influenzae, y más frecuentemente entre los aislamientos de la comunidad que en los hospitalarios.

Los enterococos pueden adquirir mecanismos de resistencia a todos los betalactámicos por desarrollo de tolerancia lo que determina que sean necesarias concentraciones mayores (hasta 32 veces mayor que CMI) para ejercer la acción bactericida. En caso de que la resistencia de los enterococos se deba a la producción de betalactamasas, serán sensibles a la asociación de betalactámico/inhibidor de betalactamasa.

2.2.5.11. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral a humanos, sultamicilina se hidroliza durante la absorción rindiendo en la circulación sistémica sulbactam y ampicilina en una proporción molar 1:1. La biodisponibilidad de una dosis oral es del 80% de la misma dosis administrada por vía intravenosa. La biodisponibilidad sistémica no se ve afectada por la administración de alimentos.

La Concentración máxima (Cmax) de ampicilina alcanzada tras la administración de sultamicilina, es aproximadamente el doble de la observada tras la administración de una dosis idéntica de ampicilina por vía oral.

Tras la administración oral de sultamicilina, el volumen de distribución observado es similar para ampicilina y sulbactam. El grado de unión a proteínas plasmáticas es moderado, aproximadamente sulbactam se une a proteínas plasmáticas en un 38%, y ampicilina en un 28%. Atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica, con concentraciones en LCR < 1% de las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, en caso de inflamación de las meninges, las concentraciones en LCR pueden aumentar hasta un 20-32% de las concentraciones plasmáticas.

La vía de eliminación principal es la vía renal. Las semividas de eliminación son de aproximadamente 0,75 y 1 hora para sulbactam y ampicilina respectivamente en voluntarios sanos, recuperándose en orina aproximadamente un 50 – 75% de cada componente inalterado. La semivida de eliminación está aumentada en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal. El probenecid disminuye la secreción tubular tanto de ampicilina como de sulbactam dando lugar a un incremento en los niveles sanguíneos.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. Tipo de Investigación

3.1.1. Método:

Inductivo porque se trabajó solo con la comparación del efecto farmacológico de la Sultamicilina y de la Amoxicilina + Ácido Clavulánico para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias superiores de ahí se generarán los resultados de análisis en las conclusiones.

3.1.2. Técnica:

Cualitativa porque se recopiló información, para proceder luego a su interpretación, analizando las relaciones de significado que se producen.

Transversal porque se trabajó con la recopilación de información acerca del efecto farmacológico de la Sultamicilina y de la Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg.

Retrospectivo porque se considera en secuencia de los datos obtenidos.

3.1.3. Diseño:

No experimental.

3.2. Población y Muestra de la Investigación

3.2.1. Población

Estudios realizados en la ciudad de Lile Francia Julio 2005 y Janeiro Brasil 2007 sobre tabletas de Sultamicilina 375 mg y Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg.

3.2.2. Muestra

El trabajo que se sustenta en 4 ensayos sobre Sultamicilina 375 mg y Ámoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg.

3.3. Variables e indicadores

Tabla 8. Variables e indicadores

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES
Espectro antimicrobiano	Sultamicilina	Mayor Menor
	Amoxicilina+ Ácido Clavulánico	Mayor Menor

Fuente: Elaboración propia.

3.4. Técnicas e instrumentos de Recolección de Datos

3.4.1. Técnicas

Recopilación de datos.

Análisis y comparaciones de investigaciones científicas.

3.4.2. Instrumentos

Compilación y revisión de fuentes primarias de información: tesis; artículos de investigación científica, monografías para establecer posteriores conclusiones.

CAPÍTULO IV

PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1. Resultados

- Del primer estudio revisado que fue realizado en la Universidad Federal de Río de Janeiro 2006 se obtiene lo siguiente: No hubo diferencias entre los grupos en la proporción de pacientes curados al final del tratamiento (visita 2) o estudio (visita 3). En el grupo que recibió amoxicilina / clavulánico, las tasas de curación fueron del 61,7% y del 93,2% en las visitas 2 y 3, en comparación con 64,4% y 97,4%, respectivamente, en el grupo que recibió ampicilina / sulbactam. La proporción de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso fue similar en ambos grupos. La diarrea fue significativamente más frecuente en el grupo de amoxicilina-ácido clavulánico (70,6%) que en el grupo ampicilina / sulbactam (29,4%).

Tabla 9. Resultado I

	Amoxicilina/ Acido Clavulanico	Sultamicilina
Eficacia Clínica	61,7% y del 93,2%	64,4% y 97,4%
Incidencia de diarrea	70,6%	29,4%

Fuente: Elaboración propia –Extraído del estudio “Eficacia y seguridad de Sultamicilina (Ampicilina / Sulbactam) y amoxicilina / ácido clavulánico en el tratamiento de infecciones de las vías aéreas superiores en adultos - un estudio multicéntrico, aleatorizado” – Autor: Juan el Bautista Ferreiral y colaboradores en la Universidad Federal de Río de Janeiro 2006.

- En el estudio realizado Braz J. Revista de Otorhinolaringogía Janeiro 2006 se obtiene lo siguiente: Al final del tratamiento la Sultamicilina tiene una eficacia clínica en un 64% y la Amoxicilina + Ácido Clavulánico en un 62%, la evaluación en 30 días de tratamiento la Sultamicilina alcanzó una eficacia 97% en comparación con la Amoxicilina + Ácido Clavulánico que alcanzo un 93%. En cuanto a la Seguridad la Amoxicilina + Ácido Clavulánico tuvo mayor incidencia de Diarrea 71% mientras que la Sultamicilina alcanzo el 29%.

Tabla 10. Resultado II

	Amoxicilina/ Acido Clavulanico	Sultamicilina
-Eficacia Clínica	64%	62%
-Eficacia Clínica (30 días después del tratamiento)	93%	97%
-Incidencia de diarrea	71%	29%

Fuente: Elaboración propia –Extraído del estudio “Sinusitis aguda Otitis media Faringitis Prospectivo, aleatorizado, etiqueta abierta, multicentrico N= 97Ampi-Sulbactam = 48”- Autor: Braz J. y colaboradores. Brasil 2006

- En el estudio realizado por Ferreira J.B y colaboradores Brasil 2007 se obtiene lo siguiente: La cura clínica de Sultamicilina es 97% comparado con la de la Amoxicilina + Ácido Clavulánico que es de un 93%, la incidencia de diarrea con Sultamicilina fue de 2,4 veces menor que con Ácido Clavulánico.

Tabla 11. Resultado III

	Amoxicilina/ Acido Clavulanico	Sultamicilina
-Cura clínica	93%	97%
-Incidencia de diarrea	2,4 veces menor	

Fuente: Elaboración propia –Extraído del estudio “Eficacia y seguridad de sultamicilina (Ampicillion / Sulbactan) y amoxicilina / ácido clavulánico en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior en los adultos de etiqueta abierta , ensayo multientric , aleatorizado” . Autor: Ferreira J.B y colaboradores Brasil 2007.

- En el estudio realizado por Turck D, Bernet JP, Marx J y colaboradores Lille, Francia, Jul 2005 de la Revista de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición se obtiene lo siguiente: La tasa de Diarrea varió mucho de acuerdo con el antibiótico utilizado penicilinas G y V 3%, amoxicilina/clavulánico 23%, cefalosporinas 9%, sultamicilina 11%. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de diarrea asociada con amoxicilina/clavulánico comparada con la de todos los otros antibióticos cuando la Diarrea se presentó mientras se realizaba el tratamiento.

Tabla 12. Resultado IV

	Amoxicilina/ Acido Clavulanico	Sultamicilina	Penicilinas G y V	Cefalosporinas
Incidencia de diarrea	23%	11%	3%	9%

Fuente: Elaboración propia –Extraído del estudio “Incidencia y Factores de Riesgo de Diarrea Asociada con Antibióticos Orales en una Población de Pacientes Pediátricos Ambulatorios de la revista Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition - Autor. Turck D. y Colaboradores. Lille, Francia, 2005

DISCUSIONES

- **Juan el Bautista Ferreira (2005)**, existe una tendencia a favorecer el uso indiscriminado de antibióticos en la población en tratamientos de infecciones respiratorias altas, que son cada vez más frecuentes, provocando resistencia y reacciones adversas en los pacientes. El tratamiento de pacientes que recibieron Sultamicilina 375 mg tuvieron buena eficacia y mayor tolerancia en terapias prolongadas alcanzando porcentajes de 64,4 % y 97.4 % en eficacia clínica y 29,4% en incidencia de diarrea resultando una buena alternativa en el tratamiento de las formas persistentes de la enfermedad, demostrando ser eficaz y segura en el tratamiento de infecciones respiratorias altas. Mientras que Amoxicilina + Acido Clavulánico 500/125 mg, alcanzo porcentajes 61,7 % y 93.2% en eficacia clínica y 70,6 % en incidencia de diarrea como vemos en este caso Amoxicilina + Acido Clavulánico 500/125 mg tiene mayor incidencia de diarrea y menor porcentaje de eficacia clínica lo cual resulta menos eficaz y seguro que Sultamicilina 375 mg.
- **BRAZ J (2006)**, Afirman que Sultamicilina 375 mg vía oral es más eficaz, seguro y tolerable que Amoxicilina + Acido Clavulánico 500/125 mg que es usado en el tratamiento de enfermedades respiratorias altas, lo cual concuerda con **FERREIRA J.B (2007)**, que

compararon la eficacia clínica de Sultamicilina 375 mg y Amoxicilina + Acido Clavulánico 500/125 mg encontrando que Sultamicilina 375 mg es más segura, brindando al paciente mejorar su calidad de vida, ya que tiene menores efectos adversos y es 2.4 veces menor en la incidencia de diarrea en tratamientos a corto y a largo plazo.

- **TURCK D (2005)**, En un estudio que evalúa la incidencia de diarrea en diferentes antibióticos Sultamicilina 375 tiene menor porcentaje en un 11 % comparado con Amoxicilina + Acido Clavulánico 500/125 mg que alcanzo un porcentaje de 22 % lo cual nos indica que Sultamicilina 375 mg es seguro comprado con Amoxicilina + Acido Clavulánico 500/125 mg.

CONCLUSIONES

- Efectuado el estudio comparativo de los trabajos realizados se logra demostrar el efecto farmacológico de la Sultamicilina 375 mg y de la Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores siendo la Sultamicilina 375 mg más eficaz, segura y tolerable.
- En base a los resultados de los Estudios realizados en la Universidad Federal de Río de Janeiro se demostró la eficacia clínica de la Sultamicilina 375 mg en 64,4% y 97,4% respecto al de la Amoxicilina+ Ácido Clavulánico 500/125 mg en 61,7% y del 93,2%.
- Las investigaciones publicadas sobre los efectos adversos la incidencia de diarrea es de 71% en Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg y 29% en la Sultamicilina 375 mg.
- La Sultamicilina 375 mg tiene mayor eficacia clínica comparable con Amoxicilina + Ácido Clavulánico con un esquema de dosificación de menos dosis y mayor tolerabilidad.
- En un estudio realizado en el Hospital Arzobispo Loayza en Lima la Sultamicilina 375 mg por vía oral son eficaces y tolerables mostrando curación en el 92% de los pacientes y mejoría en 8 % y no fueron reportadas reacciones adversas por lo tanto se concluye que la Sultamicilina 375 mg es efectiva en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda considerar el uso adecuado de antibióticos para así evitar reacciones adversas por el uso indiscriminado de estos y generar resistencia bacteriana.
- Efectuado el estudio comparativo de los trabajos realizados recomiendo que la Sultamicilina 375 mg es más indicado para el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias superiores ya que es más eficaz y principalmente porque tiene menores efectos adversos en comparación con la Amoxicilina+ Ácido Clavulánico.
- Realizar estudio de equivalencia terapéutica para dar continuidad a este tipo de investigaciones, logrando así incrementar la confiabilidad sobre la adquisición de este tipo de medicamentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braz J. Estudio sobre Sinusitis aguda Otitis media Faringitis Prospectivo, aleatorizado, etiqueta abierta, multicentrico N= 97 Ampicilina/Sulbactam = 48. Otorhino-laryngol 2006;72:104-11.Ferreira et al.
2. Ferreira J.B., et al. Efficacy and safety of sultamicillin (Ampicillion/Sulbactan) and Amoxicillin/Clavulanic Acid in the treatment of upper respiratory tract infections in adults-an. Open-label, multicentric, randomized trial. Rev Bras Otorrinolaringol 2006; 72(1); 104-11.
3. Juan el Bautista Ferreiral; Priscila Bogar Rapoport; Eulalia Sakano; Arthur Octavio De Avila Kosiv; Octavio B. Piltcher; Shirley Shizue Nagata Pignatari; Sebastián Diógenes Pinheiro; Marcos Mocellin. Revista Brasileña de Otorrinolaringología, Janeiro Febrero 2006. Eficacia y seguridad de Sultamicilina (Ampicilina / Sulbactam) y amoxicilina / ácido clavulánico en el tratamiento de infecciones de las vías aéreas superiores en adultos - un estudio multicéntrico, aleatorizado.
4. Turck D, Bernet JP, Marx J y colaboradores. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Lille, Francia, Jul 2005. Incidencia y Factores de Riesgo de Diarrea Asociada con Antibióticos Orales en una Población de Pacientes Pediátricos Ambulatorios.

5. Paul Anndré Coral Saldaña. Iquitos 2010. Evaluación del uso racional de antibióticos prescritos en la consulta externa pediátrica de la Clínica San Juan, Iquitos – 2010.
6. Donowitz GR., Mandell GL. Neumonía aguda. En Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas 1997: 682-98. Ed.Panamericana.
7. Lopardo HA, Vidal P, Sparo M, Jeric P, Centron D, Facklam RR et al. Six-month multicenter study on invasive infections due to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis* in Argentina. J Clin Microbiol 2005;43(2):802-7.
8. Pedregal, C y Avendaño, C. Inhibidores enzimáticos que interfieren en la biosíntesis de las paredes celulares, En Avendaño, C (Coord). Introduccion a las Química farmacéutica, 2da edición, McGraw- Hill, España 2001.
9. Dewick, P.M. Medicinal Natural Products, 2 da edición, John Wiley & Sons, Ltd Chichester, 2002
- 10.L.A Malgor, M.E Valsecia. Farmacología Médica Volumen 3. Capítulo 30; 118 (15-17)
11. Staniforth D H, Jackson D, Clarke H, Horton R. Amoxycillin-clavulanic acid The effect of probenecid. J Antimicrob Chemother 1983; 12: 273-5.
- 12.Mensa J, Gatell J M, Prats G, Jiménez de Anta M T.Guía terapéutica antimicrobiana, 5.a edición. Barcelona:Ed. Masson Salvat Medicina, 1995: 4-13.

13. Dámaso D. Inhibidores de β -lactamasas y asociaciones con penicilinas. En: Antibacterianos. Ed. Marketing Pharma, S. A., 1990: 233-95.
14. Livermore D M, Akova M, Wu P, Yang Y. J Antimicrob Chemother 1989; 24 (Supl B): 23-40.
15. Verbist L, Verhagen J. Susceptibility of ticarcillin-resistant gram negative bacilli to different combinations of ticarcillin and clavulanic acid. J Antimicrob Chemother 1986; 17 (Supl C): 7-15.
16. Staniforth D H, Jackson D, Clarke H, Horton R. Amoxicillin-clavulanic acid The effect of probenecid. J Antimicrob Chemother 1983; 12: 273-5.
17. Jackson D, Cooper D L, Filer C W, Langley P. Progress and perspectives on beta-lactamase inhibition: A review of augmentine. Postgraduate medicine: Custom Communications; New York, página 51.
18. Tatsis G, Veslemes M, Hadjistavron C, Votsiou A, Jordanoslou J. Treatment of lower respiratory tract infections with amoxicillin/clavulanic acid in adults. J Int Med Res 1993; 21: 98-101.
19. Romero J, Corral M, Rubio M. Evaluación de la eficacia de amoxicilina en comparación con amoxicilina-ácido clavulánico en faringitis estreptocócicas. Rev Esp Quimioterap 1994; 7: 117-22.
20. Germaud P, Poirier J, Jacqueme P, Guerin J C, Bernard Y, Doutic C. Monotherapy using amoxicillin/clavulanic acid as treatment of first

- choice in communityacquired lung abscesses. A propos of 57 cases. Rev Pneumol Clin 1993; 49: 137-41.
21. Ball A P, Geddes A M, Davey P G, Farrell I D, Brookes G R. Clavulanic acid and amoxicillin: A clinical, bacteriological and pharmacological study. Lancet 1980; I: 620-3.
22. Kitzis M D, Juillet Y, Feisinger J N, Jousset E, Akard J F. Penetración de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico en úlceras isquémicas de la pierna. En: Croydon E A P, y Michel M F, editores. Augmentin: Clavulanate-potentiated amoxicillin. Amsterdam: Excerpta Médica, 1983: 227-33.
23. Verhoest P, Fernández H, Henry-Suchet J, Orfila J, Boulanger J C . A new therapeutic strategy using a ofloxacin amoxicillin-clavulanic acid combination in the treatment of upper gynecologic infections. A propos of 123 cases. J Gynecol Obstet Repro (París) 1994; 23: 39-46.
24. Sanders C C, Sanders W E. Emergence of resistance during therapy of newer betalactam antibiotics: Rol of inducible beta-lactamases and implications for the future. Rev Infect Dis 1983; 5: 639-48.
25. Ficha Técnica: MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.
26. Nieve V-Mottur Pilson C Hickner JM. Principios del uso de antibióticos apropiados para la sinusitis aguda en adultos. Ann Intern Med 2001; 134 (6); 495-7.

27. Federspil P, Grünbacher G, Lejdebom L, Meder B, Mikaelson T. Sultamicillin versus amoxicillin in the treatment of tonsillitis. *APMIS* 1989 (Supl 5): 45-50.
28. Acar JF, Gutmann L, Kitzis MD. Los beta-lactamasas en aislamientos clínicos consecuencias para el espectro de sulbactam / ampicilina. *Drogas* 1988; 35 (Supl 7); 12-6.
29. Laviana L; Fernandez- Mari F; Bayod M y Blanco D, HPLC for in-process control in the production of sultamicillin, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2002, 36, 321- 328.
30. Vázquez D. Implicaciones clinicoterapéuticas de las beta-lactamasas. Conferencia Internacional de betalactamasas. Madrid: Laboratorios Beecham, S. A., 1982: 193-8.

GLOSARIO

Plásmido R: Plásmido de resistencia que forma parte de las bacterias y que puede contar con hasta una decena de genes que le aportan esta capacidad.

Aeromonas: Designa un tipo de bacterias pertenecientes a la familia de la Aeromonadaceae. Estas bacterias se encuentran principalmente en aguas dulces, aunque también a veces se encuentran en los sedimentos y en las alcantarillas. Pueden ser transmitidas a los humanos por la ingestión de alimentos contaminados (mariscos, carne, leche cruda, vegetales crudos) y provocar gastroenteritis infecciosas. Su presencia en algunos peces, aves y reptiles aumenta el riesgo de contaminación del agua y la transmisión a los seres humano.

Enzima betalactamasa: Enzima bacteriana que anula la actividad de los antibióticos betalactámicos, puesto que hidroliza el anillo betalactámico y genera un derivado sin actividad antimicrobiana. Se halla presente en especies como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* sp. y *Proteus* sp.

Enterobacterias: Es un género común de bacteriogram-negativa facultativamente anaeróbica de la familia de las Enterobacteriaceae. Muchas de estas bacterias son patógenas y causa de infección oportunista en huéspedes comprometidos, generalmente hospitalizados. Causa preferentemente infección del tracto urinario y del tracto respiratorio. Dos especies clínicamente importantes de este género son:

- Enterobacter aerogenes
- Enterobacter cloacae.

Líquido peritoneal: Líquido que se produce de forma natural en la cavidad abdominal y que lubrica las superficies, evitando así el roce entre la membrana peritoneal y los órganos internos.

Líquido tisular: Líquido que se encuentra en los espacios que rodean las células. Se origina en sustancias que se fugan de los capilares sanguíneos (el tipo más pequeño de vaso sanguíneo). Ayuda a traer oxígeno y nutrientes a las células y a extraer desperdicios de ellas. A medida que se forma nuevo líquido tisular, este reemplaza el líquido viejo, que se drena hacia los vasos linfáticos. Cuando entra en los vasos linfáticos, el líquido tisular se llama linfa. También se llama líquido intersticial.

Secreción tubular: Forma parte del funcionamiento renal. La secreción tubular consiste en expulsar diversas sustancias contenidas en el líquido peritubular (sangre que ya ha sido filtrada por los glomérulos renales durante el proceso de filtración glomerular) hacia la orina primitiva, el líquido que posteriormente formará la orina. Como la filtración glomerular, la secreción tubular ayuda a la sangre a deshacerse de los dehechos orgánicos. Estos últimos posteriormente son expulsados del organismo a través de la micción.

Mononucleosis: Es un término que designa una anomalía biológica con el aumento del número de los monocitos, una variedad de glóbulos blancos de la sangre. Encontramos esta anomalía principalmente en la mononucleosis infecciosa, una enfermedad infecciosa benigna, causada por el virus de Epstein-Barr que pertenece a la familia de los herpes. Este virus afecta también a los ganglios linfáticos, donde se puede ocultar y permanecer en estado latente. La mononucleosis se transmite por la saliva, lo que le valió el nombre de "enfermedad del beso". Afecta a personas de todas las edades, pero con mayor frecuencia a niños y adultos jóvenes. Aparece sólo una vez en la vida del individuo y deja inmunidad. El virus permanece "dormido" hasta el final de la vida.

Citomegalovirus: Es un virus de la familia de los herpes virus. También es conocido como CMV. Es un virus que en general provoca pocos síntomas en los individuos cuyo sistema inmunitario funciona correctamente; puede provocar cansancio u otros síntomas débiles y poco característicos como dolores o fiebre. Pero puede ser grave en personas sin capacidad inmunitaria o en la mujer embarazada. Es frecuente en los pacientes seropositivos con VIH en fase avanzada de la enfermedad y debe tratarse con antivirales. El riesgo en las mujeres embarazadas es que alcance al feto provocando un retraso del crecimiento, retraso mental y signos neurológicos.

Aclaramiento renal: Es la cantidad de sangre que queda libre de una sustancia por su paso por el riñón en una unidad de tiempo. La importancia de este parámetro es que nos puede informar del funcionamiento del riñón.

Traqueobronquitis: Inflamación simultánea de la tráquea y los bronquios.

Úlceras isquémicas: Son lesiones que aparecen como consecuencia de un déficit del riego sanguíneo que en forma crónica provocará la necrosis o destrucción de la piel y tejidos profundos, siendo la obstrucción de las arterias por "aterosclerosis" (depósito de grasa en las paredes de las arterias) la principal causa de estas úlceras.

Generalmente las úlceras arteriales provocan dolor intenso, son de tamaño pequeño, profundas, secas y de coloración grisácea, negruzca o amarillentas. Además. Debido a la obstrucción de las arterias, no se podrán palpar los pulsos en los pies o incluso desde la pierna.

Salpingitis: Inflamación de una de las dos trompas uterinas, también llamadas trompas de Falopio. Muy a menudo el útero también está infectado y el origen es una infección de transmisión sexual o ETS. La salpingitis son infecciones que pueden ser graves debido a su diagnóstico tardío y a las muchas complicaciones que pueden aparecer. Entre las complicaciones, la formación de un absceso, la extensión de la infección a otros órganos pero sobretodo el riesgo de una infertilidad posterior o embarazo ectópico son las más frecuentes. Esta ETS puede ser provocada por varias bacterias, incluyendo la Chlamydia trachomatis predominantemente, el gonococo u otros numerosos gérmenes.

Angioneurótico: Es una patología genética rara, que afecta entre 10 000 a 50 000 personas en Europa. Esta patología provoca un edema pasajero, pero recurrente, que puede complicarse. Un edema puede aparecer a nivel de la laringe y provocar una asfixia mortal.

ANEXOS

MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título: Comparación del efecto farmacológico de la Sultamicilina 375 mg y de la Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg.

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	TIPO	Población:
¿Cuál es el efecto farmacológico de la Sultamicilina 375 mg en comparación con la Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg. en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores?	O.G Comparar el efecto farmacológico de la Sultamicilina 375 mg en comparación con la Amoxicilina + Ácido 500/125 mg. en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores..	H.G.: El efecto farmacológico de la Sultamicilina 375 mg es mayor en comparación con la Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg. en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores.	Variable Espectro antimicrobiano Indicadores Mayor Menor	Método de la investigación: Inductivo Técnica de la investigación: Transversal Retrospectivo Diseño de la investigación: No experimental	
	Objetivos específicos	Hipótesis específicas			

	<p>O.E.1. Demostrar la mayor eficacia clínica de Sultamicilina 375 mg y de la amoxicilina + ácido clavulánico 500/125 mg. sobre los órganos del sistema respiratorio superior.</p> <p>O.E.2. Demostrar el efecto inocuo de la Sultamicilina 375 mg y de la amoxicilina + ácido clavulánico 500/125 mg. en los órganos del sistema respiratorio superior.</p>	<p>H.E.1: La Sultamicilina 375 mg tiene mayor eficacia clínica sobre la amoxicilina + ácido clavulánico 500/125 mg. en los órganos del sistema respiratorio superior basado en su estructura molecular.</p> <p>H.E.2: En base al estudio de las estructuras moleculares de la Sultamicilina 375 mg y de la amoxicilina + ácido clavulánico 500/125 mg. se demostrara el efecto inocuo de estos fármacos sobre los órganos del sistema respiratorio superior.</p>			<p>Muestra:</p> <p>El trabajo que se realizará se sustenta en 4 ensayos sobre Sultamicilina 375 mg y Ámoxicilina + Ácido Clavulánico 500/125 mg.,</p>
--	--	--	--	--	--