

Trimetoprim-Sulfametoxazol

Dres. Guadalupe Tenorio y
Rodolfo Rodríguez Carranza
Profesor Adjunto, Depto. de Farmacología,
Facultad de Medicina, U.N.A.M.
Jefe del Depto. de Farmacología,
Facultad de Medicina, U.N.A.M.

Es bien conocido el hecho de que el efecto de un fármaco puede modificarse por la presencia de otro fármaco en el organismo, administrado simultáneamente o presente con anterioridad; y que, en ocasiones, es posible aumentar la eficacia terapéutica de algún medicamento en base a este conocimiento. También se sabe que la interacción farmacológica es consecuencia de modificaciones en la farmacocinética de un fármaco producidas por otro, o bien por complemento de sus mecanismos de acción, o de sus efectos farmacológicos. En el campo de la quimioterapia, el uso de mezclas de dos o más antibacterianos es una práctica común, que se inició desde el momento mismo en que dos de estos agentes estuvieron disponibles, con la creencia de que la administración simultánea de varios quimioterápicos cubriría un espectro bacteriano más amplio y que podría erradicarse la mayoría de las infecciones. A través de los años, estudios clínicos serios han demostrado que, en muy pocos casos, las mezclas son más eficaces que los agentes individuales.

Basados en los postulados iniciales de Jawetz y cols. (1951), quienes establecieron las bases farmacológicas para predecir la actividad antibacteriana de las mezclas de antibióticos, algunos investigadores han buscado caminos alternativos para seleccionar quimioterápicos para uso concurrente. Hitchings y Burchall subrayaron la importancia de inhibir dos pasos sucesivos de una vía metabólica esencial para las bacterias y señalaron que ese bloqueo secuencial

podría resultar en efectos "supra-aditivos". Este concepto se aplicó varios años después en el uso clínico de la mezcla trimetoprim-sulfametoxazol. En este artículo se describen las propiedades farmacológicas más importantes de estos medicamentos y se analizan los hechos que justifican el empleo de esta combinación.

Sulfametoxazol (SMZ)

El sulfametoxazol [(N¹-(5metil-3-isoxazolil) sulfanilamida] es una sulfonamida químicamente relacionada con el sulfisoxazol. Se le considera dentro del grupo de sulfonamidas de absorción y eliminación rápidas, aún cuando su absorción entérica y su eliminación renal son ligeramente más lentas que las observadas con el sulfisoxazol. El SMZ, al igual que otras sulfonamidas, tiene acción bacteriostática importante sobre algunas bacterias grampositivas; estreptococos, estafilococos, neumococos, bacilos del ántrax; sobre algunas bacterias gramnegativas: meningococos, gonococos, colibacilos, bacilos disentéricos, bacilos de la influenza, bacilos del chancro blando, bacilos del cólera, bacilos de la peste; sobre los agentes responsables del linfogranuloma venéreo, del tracoma y de la conjuntivitis de inclusión, y sobre *Nocardia* y *Actinomyces*. Tiene acción bacteriostática moderada sobre brucelas, clostridios, algunos patógenos urinarios (*S. Fecalis*, *A. aerogenes*, *B. proteus*, *E. Coli*, *P. aeruginosa*) y *K. pneumoniae*.

La teoría más aceptada sobre el mecanismo de acción de las sulfonamidas es la postulada por Woods-Fildes, basada en el antagonismo competitivo del ácido paraaminobenzoico (PABA) y las sulfonamidas, que propone que estos fármacos interfieren con la utilización normal del PABA por la bacteria. Se ha demostrado que algunas

bacterias tienen que sintetizar dihidrofolato (ácido fólico) a partir de sus precursores (PABA, pteridina y glutamato), en vista de que sus membranas celulares son impermeables al folato. La síntesis de folato es esencial para la bacteria, ya que esta sustancia es fundamental en la síntesis de proteínas. Las sulfonamidas compiten con el PABA por la sintetasa del dihidropteroato, acción que inhibe la síntesis del ácido fólico. Por lo anterior, puede deducirse que las bacterias sensibles a las sulfonamidas serán aquellas que tienen que sintetizar su propio ácido fólico, y que las bacterias que no requieren ácido fólico, o bien utilizan el preformado, no resultan afectadas por las sulfonamidas. Debe también mencionarse que el PABA antagoniza competitivamente la bacteriostasis producida por las sulfonamidas y que, aún cuando el efecto de las sulfonamidas sobre la síntesis del ácido fólico es inmediato, sus efectos sobre las bacterias se manifiestan después de que ha ocurrido un cierto número de divisiones celulares, supuestamente hasta que se utiliza todo el ácido fólico almacenado.

El SMZ se absorbe bien a través de la pared intestinal, por lo que su vía de administración ordinaria es la oral. Los niveles plasmáticos máximos se observan de 2 a 3 horas después de su administración y, con la dosis terapéutica habitual (800 mg), se producen concentraciones plasmáticas de 40 a 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Una fracción importante del SMZ se une a las proteínas plasmáticas y la fracción libre se distribuye en todo el organismo, aún cuando sus concentraciones tisulares son modestas. Su vida media biológica en los adultos es de aproximadamente 10 horas; en los recién nacidos, es más prolongada; y es de 5 a 9 horas en los niños con edad comprendida entre 1 y 12 meses. Un porcentaje importante del

medicamento se metaboliza en el hígado; y en la orina se han encontrado metabolitos hidroxilados, que pueden ser activos, y metabolitos conjugados, que son inactivos. Aproximadamente 20 por ciento se elimina por la orina sin cambios, y un 65 por ciento en la forma acetilada, relativamente insoluble, por lo que existe el riesgo de formación de cristales en las vías urinarias, especialmente si el pH de la orina es bajo.

Trimetoprim (TMP)

El trimetoprim (2-4-diamino-5- β -45-trimetoxibencil, pirimidina) es una diaminopirimidina sintetizada como posible agente antibacteriano, al que posteriormente se le encontraron propiedades antipalúdicas. Tiene el mismo espectro de acción antibacteriana que el sulfametoxazol e *in vitro* es de 20 a 100 veces más potente. Los organismos más sensibles a su efecto bacteriostático son: estafilococos, estreptococos, neumococos, E. coli, salmonelas, shigelas, *C. diphtheriae* y *P. pseudomallei*.

El TMP impide la conversión del dihidrofolato en tetrahidrofolato (ácido folínico) al inhibir selectivamente la reductasa del dihidrofolato, enzima que utilizan también las células del huésped. La acción altamente selectiva sobre las bacterias se explica por una afinidad del TMP 50,000 veces mayor por las enzimas bacterianas.

El TMP se absorbe bien del tracto gastrointestinal. Los niveles plasmáticos máximos se observan de 2 a 4 horas después de su ingestión, y disminuyen en el curso de 24 horas. Con la administración oral de 160 mg se alcanzan concentraciones plasmáticas aproximadas de 1 a 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Una fracción importante del TMP se une a las proteínas plasmáticas y la fracción libre se difunde a los tejidos, alcanzando concentraciones tisulares más elevadas que las plasmáticas,

particularmente en riñones, hígado, pulmones y bazo. Con las dosis terapéuticas, se logran concentraciones con actividad antibacteriana en el líquido cefalorraquídeo, esputo, líquido prostático y secreción vaginal. Una fracción relativamente modesta (15%) se metaboliza en el hígado, donde se producen derivados desmetilados que ulteriormente son conjugados con ácido glucurónico. Su eliminación renal se efectúa por filtración glomerular y por secreción tubular, esta última es más importante en un medio ácido. De un 50 a 60 por ciento de la dosis oral de TMP se elimina por la orina en las primeras 24 horas. Debe subrayarse que la mayor parte del medicamento se elimina en su forma activa.

Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMZ)

Para algunos autores la introducción en la terapéutica de la mezcla TMP-SMZ ha constituido uno de los avances más importantes en el área de la quimioterapia y representa la aplicación práctica de la hipótesis de Hitchings y Burchall. En relación a los mecanismos de acción descritos, el efecto final de los componentes de la mezcla TMP-SMZ es privar a las bacterias de las coenzimas folato, acción que suspende la síntesis de purinas, pirimidinas y aminoácidos y que da lugar a un efecto bacteriostático y bactericida aumentado. La acción sinérgica de la mezcla ocurre en diversas proporciones y es óptima en la relación 1:20 (TMP-SMZ). El sinergismo es máximo en los casos de bacterias sensibles a ambos medicamentos y, con frecuencia, se requieren dosis mayores a las terapéuticas para sobreponer la resistencia bacteriana a algunos de los dos compuestos. La mezcla TMP-SMZ es activa contra todas las cepas de *Strep. pneumoniae*, *C. diphtheriae* y *N. meningitidis*. Inhibe del 50 al 95 por ciento de las cepas de *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Strep. pyogenes*, *Strep. faecalis*, *Strep. viridans*, *E. coli*, *Pr. mirabilis*, *Pr. morgani*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella* y *Pseud. pseudomallei*. También son sensibles *Klebsiella*, *Brucella*

abortus, *Pasteurella haemolytica*, *Yersenia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Nocardia asteroides* y *Toxoplasma gondii*. Se ha reportado que algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son sensibles a la mezcla y que las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina, aún cuando resistentes al trimetoprim y al sulfametoxazol por separado, suelen ser susceptibles a la combinación. También debe mencionarse que la mezcla es capaz de provocar el desarrollo de resistencia bacteriana, pero la frecuencia es menor que en el caso de sus componentes individuales.

La mezcla TMP-SMZ se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal. En los individuos en ayunas, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre las 2 y 3 horas después de la ingestión oral. Las concentraciones individuales son equivalentes a las descritas en las secciones anteriores. La distribución en el organismo de la mezcla TMP-SMZ es equivalente a la distribución de los componentes individuales. Debe recordarse que el SMZ penetra pobremente a los tejidos y que el TMP se difunde ampliamente, en riñones, hígado, pulmones y bazo, de tal manera que las concentraciones de TMP son más elevadas en estos órganos que en la sangre y que el cociente TMP/SMZ es mayor en estos tejidos y presenta variaciones importantes de tejido a tejido; asimismo que la entrada tisular del TMP disminuye progresivamente la relación TMP:SMZ en sangre. La biotransformación y la eliminación renal de ambos compuestos sigue los caminos señalados. Se ha demostrado que en los casos de función renal normal, las concentraciones urinarias de TMP y SMZ libres son mayores de 50 µg/ml.

El uso extenso de la mezcla TMP-SMZ en los últimos años ha hecho aparente su eficacia terapéutica en numerosas infecciones y actualmente se le considera el tratamiento de elección en las infecciones del tracto urinario provocadas por cepas de patógenos susceptibles a sus componentes. Esto no es sorprendente si se considera que:

a) tanto el TMP como el SMZ se eliminan por la orina en concentraciones más elevadas que las que se observan en la sangre; b) la mayoría de las infecciones urinarias son producidas por bacilos gramnegativos y enterococos, patógenos que suelen ser resistentes a los quimioterápicos orales; c) la gran mayoría de los patógenos responsables de las infecciones urinarias son sensibles a las concentraciones de TMP-SMZ que se logran en orina con las dosis habituales; d) aun cuando un porcentaje importante de las cepas bacterianas que se desarrollan en el tracto urinario, especialmente en los casos crónicos y recurrentes, son resistentes a las sulfonamidas solas, éstas son sensibles al TMP, y que la actividad del TMP aumenta considerablemente en presencia del SMZ, y e) la administración concurrente de TMP y SMZ ofrece la posibilidad de que cada uno retrase, inhiba o prevenga la aparición de cepas resistentes al otro o a la combinación. La eficacia terapéutica de la mezcla en las infecciones urinarias está validada por numerosos reportes. En 1969, Reeves y cols. comunicaron que, en un grupo de pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección del tracto urinario, la mezcla TMP-SMZ, en proporción de 1:2, 1:5 y 1:10, administrada por un periodo de 10 días, produjo un índice de curación de 85 por ciento después de una semana de tratamiento y de 66 por ciento después de cuatro semanas de suspendida la administración; en los grupos pareados de pacientes, el índice de curación con ampicilina fue de 70 y 52 por ciento, y con sulfonamida de 40 y 15 por ciento, respectivamente. En el mismo año, Grunberg y Kolbe comunicaron que el índice de curación con la mezcla, administrada 5 días en proporción de 1:10 y 1:5, fue de 84 y 92 por ciento, respectivamente. Índices de curación más elevados fueron comunicados en 1972 por Brumfitt y Pursell quienes, en un estudio doble-ciego, compararon la eficacia terapéutica de TMP SMZ, ampicilina, cefalexina y TMP en el control de las infecciones urinarias. En un estudio más reciente, doble-ciego multicén-

trico, se encontró que la mezcla TMP-SMZ, administrada dos veces al día en dosis de 160 y 800 mg, respectivamente, fue más efectiva que la ampicilina, 2 g diarios, en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario causadas por *E. coli* sensible a la penicilina. Cuatro días después de terminado el tratamiento con TMP-SMZ, había desaparecido la bacteriuria en 87 por ciento de 63 pacientes, comparado con 65 por ciento de los 69 pacientes que recibieron ampicilina; veinticinco días después de terminado el tratamiento, el 65 por ciento de los pacientes tratados con TMP-SMZ y 45 por ciento de los que recibieron ampicilina no presentaban bacteriuria. En el mismo estudio, se encontró que no hay diferencias significativas entre ambos tratamientos en los casos de infecciones urinarias causadas por *Proteus mirabilis* o *Enterococci*. Por otro lado, también se ha encontrado que la mezcla TMP-SMZ es más efectiva que el hipurato de metenamina y la nitrofurantoina en la prevención de las recurrencias de las infecciones urinarias y más efectiva que el mandelato de metenamina y el sulfametoxazol solo en la profilaxis de dichas infecciones. Otros informes señalan que el TMP-SMZ es muy eficaz en el tratamiento de la gonorrea y de las infecciones crónicas y recurrentes de la próstata. Finalmente, debe mencionarse que la mezcla TMP-SMZ no es significativamente mejor que la ampicilina, cefalexina y TMP solos en las infecciones agudas, no complicadas, del tracto urinario.

Actualmente, se considera que la mezcla es un tratamiento alternativo muy útil en el manejo de infecciones provocadas por gérmenes susceptibles localizados en otros tejidos. Se han comunicado resultados satisfactorios en casos de: a) salmonelosis; b) brucelosis; c) septicemias estafilocócicas; d) infecciones de tracto respiratorio; e) endocarditis bacteriana, y d) toxoplasmosis.

La mezcla TMP-SMZ es poco tóxica. Las molestias más frecuentes con su uso son: a) reacciones cutáneas, semejantes a las

Trimetoprim - Sulfametoxazol (concluye)

producidas por las sulfonamidas, que se presentan del 1.6 al 8 por ciento de los pacientes que reciben el medicamento. Las reacciones cutáneas generalmente consisten en erupciones cutáneas de tipo morbiliforme que, en los sujetos de edad avanzada, pueden ser de tipo exfoliativo; síndrome de Stevens-Johnson; y, ocasionalmente, necrosis epidérmica tóxica; b) manifestaciones gastrointestinales, generalmente anorexia, náusea y vómito, y ocasionalmente ictericia, glositis y estomatitis; y c) discrasias sanguíneas, que incluyen megaloblastosis, leucopenia y trombocitopenia, especialmente en pacientes con deficiencia previa de folato; anemias de varios tipos (aplásica, hemolítica, macrocítica), granulocitopenia y agranulocitosis.

La mezcla está contraindicada en pacientes con antecedentes de sensibilidad a las sulfonamidas y no debe administrarse

concurrentemente con diuréticos tiazídicos, furosemina y anticonvulsivantes, ya que se reporta una alta incidencia de trombocitopenia y megaloblastosis. Asimismo, se recomienda usarla con precaución en pacientes con posibles deficiencias de folato (embarazadas, alcohólicos crónicos, desnutridos) y en pacientes con insuficiencia renal, o bien no usarla si ésta es severa.

La mezcla TMP-SMZ se presenta en tabletas o en comprimidos que contienen 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol. Para la mayoría de las infecciones, la dosis ordinaria en el adulto es de dos tabletas cada 12 horas por un periodo de 10 a 14 días. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse a la magnitud de la insuficiencia y no debe administrarse si ésta es severa. En general, no se recomienda su uso en niños menores de 12 años ni en mujeres embarazadas. □

REFERENCIAS

- Ball, A.P., Gray, J.A. y Murdoch, J.: Antibacterial Drugs Today. Co-trimazole (trimethoprim-sulfamethoxazol). *Drugs* 10:1, 1975.
- Brumfitt, W. y Pursell, R.: Double-blind trial to compare ampicillin, cephalexin, co-trimazole, and trimethoprim in the treatment of urinary infection. *Br. Med. J.* 2:673, 1972.
- Brumfitt, W., Hamilton-Miller, J.M.T. y Kosmidis, J.: Trimethoprim-sulfamethoxazole: The present position. *J. Infect. Dis.* 128:778, 1973.
- Bushby, S.R.M.: Trimethoprim-sulfamethoxazole: In vitro microbiological aspects. *J. Infect. Dis.* 128:442, 1973.
- Gleckman, R.: Trimethoprim-sulphamethoxazole vs ampicillin in chronic urinary tract infections. A double-blind multicenter controlled study. *J.A.M.A.* 427:233, 1975.
- Grumberg, R.N. y Kolbe, R.: Trimethoprim in the treatment of urinary infections in hospital. *Br. Med. J.* 1:545, 1969.
- Harding, G.K.M. y Ronald, A.R.: A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary infection in women. *N. Engl. J. Med.* 291:597, 1974.
- Hitchings, G.H. y Burchall, J.J.: Inhibition of folate biosynthesis and function as a basis for chemotherapy. *Adv. Enzymol.* 27:417, 1965.
- Jawetz, E., Gunnison, J.B., Speck, R.S. and Coleman, V.R.: Studies on antibiotic synergism and antagonism. *A.M.A. Arch. Int. Med.* 87:349, 1951.
- Kasamen, A., Kaarsalo E., Hiltunen R. y Soini V.: Comparison of long-term low dosage nitrofurantoin, methenamine hippurate, trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole on the control of recurrent urinary tract infection. *Ann. Clin. Res.* 6:285, 1974.
- Reeves, D.S., Fayers, M.C., Pursell, R.E. y Brumfitt, W.: Trimethoprim sulfamethoxazole: comparative study in urinary infection in hospital. *Br. Med. J.* 1:541, 1969.
- Trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of urinary tract infections *The Medical Letter:* 17:101, 1975.
- Weinstein, L.: Antimicrobial agents. Sulfonamides and trimethoprim-sulfamethoxazole. En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed. L.S. Goodman y A. Gilman, Macmillan Publishing, Co., Nueva York, 1975, p. 1113-1129.