

Antagonismo entre drogas antimicrobianas

Conferencia Clínico - Farmacológica Revisión de la Literatura

DR. ADOLFO G. BAGNARELLO MONGE*

Antagonismo entre drogas antimicrobianas

Definición:

Antagonismo ocurre cuando el efecto combinado de dos drogas es menor que la suma de los efectos de cada droga. Antagonismo se evidencia como una disminución de la actividad bactericida o bacteriostática *in vitro* o en el efecto curativo *in vivo*.

I. Antagonismo entre Penicilina y cloranfenicol

(a) *Efectos in vitro*:

Varios investigadores han encontrado evidencia *in vitro* que antibióticos bacteriostáticos como cloranfenicol interfirieron con la acción de antibióticos bactericidas como la penicilina (1,2). El antagonismo de cloranfenicol y penicilina no parece ser un fenómeno mutuo pero más bien una interferencia de cloranfenicol con la acción bactericida de la penicilina. Este efecto antagonístico del cloranfenicol es máximo tempranamente, cuando la acción bactericida de la penicilina es mayor. La interferencia parece explicarse a través de modificaciones en la población bacteriana haciéndola menos susceptible a la acción de la penicilina, más que a través de interacción física o química.

* Asistente en Medicina y enfermedades infecciosas, Hospital México. Instructor de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

(b) *Efectos in vivo. Animales de experimentación.*

Peritonitis:

Jawetz et al (1) y Bliss et al (3) trabajando con ratones inoculados con *Streptococcus pyogenes* encontró una fatalidad mayor cuando los animales fueron tratados con penicilina más cloranfenicol, en contraposición a los tratados con penicilina únicamente. Ahren et al (4) con un diseño experimental similar demostraron sin embargo que los niveles de antibióticos eran mantenidos por 2-3 días, el antagonismo desaparecía.

Endocarditis:

Antagonismo entre cloranfenicol y penicilina se encontró en conejos con endocarditis por *Streptococcus viridans* (5), cuando se efectuó conteo seriado de colonias de bacterias en las vegetaciones valvulares. El antagonismo fue mayor cuando cloranfenicol fue administrando 1 hora antes de la penicilina.

Meningitis:

Wallace et al (6) usando perros con meningitis pneumocócica experimental, encontró que cuando la penicilina era administrada ya sea sola, antes o en asocio con cloranfenicol, se producía muerte bacteriana rápidamente. Sin embargo, si cloranfenicol precedía a la penicilina, los resultados eran significativamente inferiores.

(c) *Efectos in vivo. Humanos*

Meningitis:

Allen et al (7) encontraron una mortalidad del 10.5% en un grupo de pacientes con meningitis bacteriana cuando una combinación de antibióticos incluyendo ampicilina, cloranfenicol y estreptomina fueron usados. El grupo tratado únicamente con penicilina tuvo una mortalidad de 4.3%.

II. Antagonismos entre penicilina y tetraciclinas

Jawetz et al (2) notaron que antibióticos bacteriostáticos como las tetraciclinas y cloranfenicol actuaban antagonísticamente contra bactericidas como penicilina, estreptomina, bacitracina y neomicina in vitro.

(b) *Efectos in vivo. Animales de experimentación.*

Dowling et al (6) estudiando infección pneumocócica en ratones encontró evidencia de antagonismo cuando combinaciones de clortetraciclina y penicilina se usaron. La dosis de la droga fue un factor crítico en la interacción en forma tal que cuando mayor la proporción de penicilina a la tetraciclina, mayor fue el grado de antagonismo observado.

(c) *Efectos in vivo. Humanos.*

Escarlatina:

Strom (9) demostró persistencia de organismos en pacientes con escarlatina cuando penicilina y clortetraciclina se usaron simultáneamente.

Meningitis:

Evidencia clínica de antagonismo fue demostrado por varios grupos (8, 10, 11) en casos de meningitis pneumocócica, en donde una mayor fatalidad fue encontrada en el grupo de pacientes recibiendo la combinación de penicilina y tetraciclina en contraposición al grupo recibiendo un solo antibiótico

III. Antagonismo entre gentamicina y tetraciclina

(a) *Efectos in vitro:*

Cloranfenicol antagoniza la acción bactericida de gentamicina contra *Escherichia Coli* (1, 13) y *Pseudomonas* (14).

(b) *Efectos in vivo. Animales de experimentación*

Bacteremia:

Ratones neutropénicos inyectados con *Proteus mirabilis* y tratados con gentamicina-cloranfenicol mostraron menor supervivencia (40%) cuando comparados con ratones recibiendo únicamente gentamicina (90%). El antagonismo no pudo ser demostrado en ratones no neutropénicos (15).

Meningitis:

En conejos con meningitis causada por *Proteus mirabilis*, cloranfenicol antagoniza significativamente la acción de la gentamicina (16).

III. Antagonismo entre gentamicina y tetraciclina

Efectos in vitro:

Rosdahl et al (12) encontraron antagonismo entre gentamicina y tetraciclina cuando expuestos a una población de *Escherichia coli*.

IV. Antagonismo entre gentamicina y carbenicilina.

Efecto in vitro:

Inactivación de gentamicina por altas concentraciones de carbenicilina parece ocurrir cuando las dos drogas se mezclan en el mismo líquido de infusión intravenosa (17).

Efectos in vivo. Humanos:

Ocasionalmente en casos de insuficiencia renal, se produce una reducción en la vida media de gentamicina de 25% - 75% por la administración concomitante de dosis terapéuticas de carbenicilina (18).

V. Antagonismo entre penicilina y eritromicina.

Strom (19) demostró una respuesta más lenta en pacientes con escarlatina tratados con la combinación de penicilina-eritromicina a diferencia de pacientes tratados con un sólo antibiótico.

VI. Antagonismo entre sulfonamidas-estreptomina - tetraciclinas.

Efectos in vivo. Humanos:

Lepper et al (20), encontraron una respuesta más lenta al tratamiento en pacientes con Hemophilus influenzae meningitis cuando la combinación de sulfa-estreptomina-tetraciclinas es usada en lugar de tetraciclina solamente.

VII. Antagonismo entre clindamicina y otros antibióticos.

Efectos in vivo:

Gentamicina interfiere con clindamicina en su acción contra Streptococcus mutans (22). Clindamicina también interfiere con gentamicina en su acción contra varios bacilos gram negativos (23, 24, 25). Clindamicina interfiere con el efecto sinérgico de nafcilina o ampicilina con gentamicina contra Estafilococcus aureus (24, 26), y antagoniza también la combinación sinérgica de amikacina-carbenicilina contra la Escherichia coli y Klebsiela (25).

VIII. Antagonismo entre varios antibióticos.

Efectos in vivo. Humanos:

McCabe et al (21) encontró evidencia clínica de antagonismo (recurrencia de infección) en 30% de pacientes con bacteriuria cuando combinaciones de varios bacteriostáticos con polimixinas fueron empleados.

CONCLUSIONES:

Antagonismo entre antibióticos es un fenómeno que puede observarse a nivel del laboratorio bacteriológico, en animales de experimentación, y en humanos. Combi-

naciones de antibióticos que muestren antagonismos in vitro o en el modelo experimental deben evitarse hasta donde sea posible, haciendo la salvedad de que lo que sucede en humanos puede ser totalmente diferente. Sí parece prohibitivo el uso de penicilina-tetraciclina y posiblemente penicilina-cloranfenicol en meningitis purulenta, Gentamicina y carbenicilina no deben usarse, Gentamicina y carbenicilina de infusión. En insuficiencia renal, carbenicilina puede reducir la vida media de gentamicina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—JAWETZ E., GUNNISON J.B., SPECK R.S., ET AL.: Studies of antibiotic synergism and antagonism. Arch Intern Med. 87:349, 1951.
- 2.—JAWETZ E., GUNNISON J.B., BRUFF, ET AL.: Studies on antibiotic synergism and antagonism. J. Bacteriology 64:29, 1952.
- 3.—BLISS E.A., WARTH P.T., LONG P.H.: Studies of combination of antibiotics in vitro and in experimental infections in mice. Bull Johns Hopkins Hosp 90:149, 1952.
- 4.—AHERN J.J., BURNELL J.M., KIRBY W.M.M.: Lack of interference of chloramphenicol with penicilina in a hemolytic streptococcal infection in mice, Proc. S. Exp. Biol Med. 79:568, 1952.
- 5.—CARRIZON J., KOBASA W.D., KAYE D.: Antagonism between Chloramphenicol and penicilina in streptococcal endocarditis in rabbits. J. Lab. Clin. Med. 85:307, 1975.
- 6.—WALLACE J.F., SMITH R.H., GARCIA M., ET AL.: Antagonism between penicillin and chloramphenicol in experimental pneumococcal meningitis. J. Lab. Clin. Med. 70:408, 1967.
- 7.—ALLEN W., MATHIES J.R., LEEDOM J.M., ET AL.: Antibiotic antagonism in bacterial meningitis. Antim. Ag. Chem. 7:218, 1967.
- 8.—LEPPER M.H., DOWLING H.F.: Treatment of pneumococcal meningitis with penicillin compared with penicillin plus aureomycin. Arch Intern. Med. 88: 489-1951.
- 9.—STROM J.: The question of antagonism between penicillin and chlortetracycline illustrated by therapeutical experiments in scarlatina. Antibiot Med. 1:6, 1955.

- 10.—OLLSON R.R., KIRBY J.C., ROMANSKY M.J.:
Pneumococcal meningitis in the adult. Clinical, therapeutic and prognostic aspects in forty-three patients. *Ann Intern Med.* 55: 545, 1961.
- 11.—APPLEBAUM E., AHLER C.:
Advances in the diagnosis and treatment of acute pyogenic meningitis. II. New York, *J. Med.* 58: 363, 1958.
- 12.—ROSDAHL N., THOMSEN V.F.:
In vitro activity of gentamicin, alone and in combination with other antibiotics. *Acta Path Microbiol Scand. Section B* 79: 333-1971.
- 13.—WHITE J.M., WHITE H.L.:
Streptomycinoid antibiotics. Synergism by puromycin. *Science* 146: 772, 1964.
- 14.—DERRINGTON A.W.:
Combination of antibiotics. *Med. J. Aust.* 2:238, 1971.
- 15.—SANDE M.A., OVERON J.W.:
In vivo antagonism between gentamicin and chloramphenicol in neutropenic mice *J. Infect Dis.* 128: 247, 1973.
- 16.—STRAUSBAUGH L.J., MANDALECIS C.D., SHERERTZ R.J., ET AL.:
In vivo antagonism between gentamicin and chloramphenicol in rabbits with gram negative meningitis. *Clin. Res.* 312A, 1975.
- 17.—WINTERS RE., CHOW A.W., HECHT R.H., ET AL.:
Combined use of gentamicin and carbenicillin. *Ann Intern. Med.* 75: 925, 1971.
- 18.—MORGAN J.R., DAVIES M., ANAND C.:
14 th I.C.A.A.C. Abstract 279. San Francisco 1974. The interactions of carbenicillin and ticarcillin with gentamicin.
- 19.—STROM J.:
Penicillin and erythromycin singly and in combination in scarlatina therapy and the interference between them. *Antibiot. Chemotherapy* 11: 649, 1967.
- 20.—LEPPER M.H., WEHRLE P.F., BLATT N.:
Treatment of Hemophilus influenzae meningitis. Comparison of aureomycin alone versus aureomycin, streptomycin and gantrisin. *Amm J. Dis. Child.* 83: 763, 1952.
- 21.—MC CABE W.R., JACKSON G.G.:
The treatment of pyelonephritis. Bacterial, drug and host factors in successor failure among 252 patients. *N. Engl. J. Med.* 272: 1037, 1965.
- 22.—SNYDER R.J., WILNOWSKE C.J., WASHINGTON J.A.:
Bactericidal activity of combinations of gentamicin with penicillin or clindamycin against Streptococcus mutans. *Antim. Agents Chem.* 7: 333, 1975.
- 23.—RIFF L., MATULIONIS D.:
Effect of clindamycin on the early cidal activity of gentamicin. Abstract 291 14th I.C.A.A.C., San Francisco, 1974.
- 24.—STERGGIGEL N.H., CASEY J.I., WEXLER M.:
Antagonism of the bactericidal activity of gentamicin and nafcillin by clindamycin. Abstr. 286. 14th I.C.A.A.C., San Francisco, 1974.
- 25.—ZINNER S.H., PROVONCHEE R.B., ELIAS K.S., ET AL.:
Effect of clindamycin on the in vitro activity of aminoglycoside antibiotics against gram negative bacilli. Abstr. 283. 14th I.C.A.A.C., San Francisco, 1974.
- 26.—MEERS P.D.:
Bacteroides infection. *The Lancet* II: 573, 1973.