

La asociación ampicilina-kanamicina en los procesos broncopulmonares agudos

Doctores R. Cornudella*, B. Vicens**, A. Castellano***, A. Caliz*** y J. Rubio***

Se estudia la asociación de ampicilina sódica, ampicilina benzatina y kanamicina sulfato en 24 enfermos ingresados en nuestro Servicio por procesos broncopulmonares agudos. Se valoró el estado general, la temperatura axilar, la broncorrea, la V.S.G., número de leucocitos y fórmula leucocitaria y gasometría arterial en reposo. Del análisis de los parámetros valorados, el resultado ha sido bueno en 14 casos, regular en cinco casos y nulo en los cinco casos restantes. No se observaron efectos colaterales. De todo ello se infiere que la asociación de una mezcla de ampicilina con kanamicina a la dosis empleada, que produce niveles en sangre terapéuticos durante más de doce horas, es muy interesante para el tratamiento de los procesos respiratorios agudos, ya que su espectro abarca casi el 100 por 100 de los gérmenes responsables de esas afecciones.

INTRODUCCION

En patología broncopulmonar, el capítulo de las infecciones agudas es muy amplio, tanto por sus numerosas formas clínicas como por su variada etiología. En relación a esta última, ha podido comprobarse que la inmensa mayoría de las neumonías que se ven en el medio hospitalario son producidas por el neumococo; en las neumonías bilaterales, excavadas o asociadas a un

empiema pleural, hay que sospechar a menudo la presencia de estafilococos o de gérmenes gramnegativos, enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella-Enterobacter*, *Proteus*, *Streptococcus faecalis*) y las neumonías atípicas suelen tener una etiología vírica o por micoplasma o por *rickettsias*. Por otra parte, las reagudizaciones de las bronquitis crónicas acostumbra a ser debidas al *Hemophilus influenza* y a estreptococos, mientras que las infecciones que se presentan en las bronquiectasias son debidas con frecuencia a estafilococos y a enterobacterias.

La ampicilina, que es una penicilina semi-sintética de amplio espectro, en el que se incluyen a estreptococos, estafilococos, *H. influenzae*, *Escherichia coli*, neumococos y *N. gonorrhoeae* pero que, no obstante, es

* Director accidental del Servicio de Bronconeumología del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona.

** Médico del Servicio de Asmatología y Alergia del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona.

*** Médicos residentes del Servicio de Bronconeumología del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona.

ineficaz frente a los estafilococos productores de penicilinas y en muchas ocasiones frente a los gérmenes gramnegativos (1). Da también excelentes resultados en las infecciones broncopulmonares (4, 5 y 6); ha demostrado ser realmente eficaz en el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis crónica (2 y 3) y puede administrarse, *per os*, por vía intramuscular y por vía endovenosa.

La kanamicina, por otro lado, es un antibiótico perteneciente a la familia de los aminoglucósidos, y es activa frente a las cepas de estafilococos productores de penicilinas y frente a la mayoría de bacilos gramnegativos (7 y 8), resultando por ello también interesante en el tratamiento de las infecciones broncopulmonares. Puede darse por vía intramuscular o por vía endovenosa, y a pesar de su relativa ototoxicidad puede administrarse sin peligro a enfermos afectados de insuficiencia renal, si se siguen las indicaciones de Cutler y Orme (9).

otra parte, tanto la ampicilina como la kanamicina son antibióticos de bajo peso molecular y se difunden bien al líquido sinovial (7) y también al líquido cefalorraquídeo (10), con lo que se puede pensar que su difusión al líquido pleural será también buena, lo que es de gran interés en el tratamiento de las neumonías complicadas con empiema.

MATERIAL Y METODOS

Selección de los enfermos

Se seleccionaron 24 enfermos de entre los ingresados en nuestro Servicio por afecciones infectivas broncopulmonares agudas, atendiendo a que su proceso tuviera expresión radiológica o a que presentaran fiebre, V. S. G. acelerada y/o expectoración mucopurulenta. Se excluyeron los enfermos con antecedentes de afectación

CUADRO I

Edad (años)	20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Núm. de casos	2	1	8	5	3	5

La asociación de ampicilina con un antibiótico aminoglucósido se ha utilizado últimamente con frecuencia y se recomienda para tratar infecciones agudas del tracto respiratorio (6), mientras que la asociación de ampicilina y kanamicina se utiliza cada vez más por su amplio espectro de cobertura (6 y 10), ya que con el empleo simultáneo de dos antibióticos bactericidas que actúan por mecanismos diferentes, como indica Jawetz, no se presenta antagonismo (11); además esta asociación ha demostrado "in vitro" su frecuente sinergismo frente a *Escherichia coli*, *Enterobacter-Klebsiella* y *Proteus*.

Este tipo de asociación terapéutica ha sido recomendado, habida cuenta de las dificultades del diagnóstico bacteriológico y del hecho de que en muchas ocasiones debe instaurarse el tratamiento antes de tener el resultado del laboratorio (6). Por ello, nos ha parecido interesante comprobar en la práctica la eficacia de la asociación ampicilina-kanamicina, dado que, por

renal o de haber sido tratados con grandes dosis de estreptomina y los que presentaban trastornos auditivos. Asimismo, algunos enfermos fueron excluidos por sus antecedentes de sensibilidad a la penicilina.

Del grupo de pacientes seleccionados, 16 pertenecen al sexo masculino y ocho al femenino.

La edad ha sido muy variable de uno a otro caso (cuadro I).

Por lo que al diagnóstico clínico se refiere, nuestros pacientes se desglosan en:

Neumonías	10 casos
Bronquitis crónica agudizada	12 casos
Bronquiectasias	1 caso
Asma bronquial	1 caso

Asociación antibiótica utilizada.

Se ha utilizado una asociación de ampicilina con kanamicina *, preparada en viales

* Fidesbiotic® Kana 500.

para administración intramuscular, cuya composición es:

Ampicilina sódica	100 mg. base
Ampicilina benzatina	500 mg. base
Kanamicina sulfato	500 mg. base

Disolvente: agua destilada

Dosis

Se administró un vial cada doce horas por vía intramuscular. El tratamiento en ningún caso ha sido superior a diez días de duración, a fin de no sobrepasar la administración de diez gramos de kanamicina.

Medicación asociada

Se evitó en todos los casos la asociación de antitérmicos, mucolíticos, yoduro potásico o corticoides. En cambio, se administraron derivados teofilínicos siempre que se creyó oportuno (10 casos).

Parámetros valorados

a) Se procedió a valorar el estado general del paciente, clasificándolo como: bueno, uno; regular, dos; malo tres.

b) Se tomó la temperatura axilar diariamente a las nueve horas de la mañana. Se valoró así: temperatura normal: cero; fiebre, uno.

c) Se midió la cantidad de expectoración diaria y se clasificó, según su aspecto macroscópico, de la siguiente manera: transparente-espumosa, uno; opalescente, dos; amarilla, tres; verde, cuatro; herrumbrosa, cinco.

d) El día de la admisión (antes de comenzar el tratamiento), el quinto y el décimo día se controló la V. S. G., el número de leucocitos y el hemograma.

e) Se practicaron tres radiografías a cada paciente; una en la admisión, una a medio tratamiento y otra cuando éste se dio por terminado.

f) Asimismo, el día de la admisión y el décimo día se controló la gasometría arterial en reposo en todos los pacientes.

RESULTADOS

Los resultados se valoran a los diez días de instaurado el tratamiento. Durante todo este período se observó al enfermo con el fin de estudiar su evolución.

Del total de casos, en 10 se asoció un derivado teofilínico al tratamiento antibiótico. En un caso se cambió antes del final de la experiencia la terapéutica instaurada, vista la ausencia de respuesta.

A) Estado general

Al inicio de la experiencia, el estado general era:

Malo	17 casos
Regular	7 casos
Bueno	0 casos

Al finalizar el estudio, el estado general puede catalogarse:

Malo	2 casos
(Incluyendo aquél en el que se realizó un cambio de terapéutica.)	
Regular	10 casos
Bueno	12 casos

B) Temperatura axilar

Por lo que se refiere a la temperatura, al comenzar el tratamiento:

17 enfermos eran afebriles.
7 enfermos eran febriles.

Al fin del período de observación:

21 enfermos eran afebriles
2 enfermos eran febriles

El enfermo en que se cambió la terapéutica no puede valorarse.

C) Expectoración

Por lo que a la cantidad de esputo se refiere:

— Cuatro pacientes no expectoraron durante el tiempo que duró la experiencia.

- Desapareció en seis observaciones.
- Disminuyó en siete casos.
- Se mantuvo en cuatro casos.
- No fue controlado en tres casos (uno de ellos por suspensión de la medicación).

En cuanto a la calidad de la expectoración de los 11 casos en que ésta existía al finalizar el tratamiento:

- En dos casos se mantuvo la purulencia.
- En nueve casos se logró la desaparición de la purulencia.

D) Biología

Al comienzo, la velocidad de sedimentación globular se consideró normal (10 mmHg. a la primera hora) en ocho casos y estaba acelerada en 16 casos.

Al final de la experiencia, la V.S.G. era:

- Normal en nueve casos.
- Alta en ocho casos.
- Alta, pero disminuida en relación a su valor inicial, en seis casos.
- Un caso no se valora (suspensión de la medicación).

En cuanto al recuento de leucocitos, al inicio del tratamiento:

- En 16 casos era normal.
- En ocho casos existía una leucocitosis.

Al final:

- En 19 casos el recuento de leucocitos fue normal.
- En cuatro casos se mantuvo la leucocitosis.
- En un caso no se valora (suspensión de la medicación).

La evolución de las formas en cayado de los polinucleares neutrófilos fue como sigue:

Datos iniciales:

Normales	14 casos
Elevados	10 casos

Datos finales:

Normales	20 casos
Elevados	3 casos
No se valora	1 caso

(Suspensión de medicación.)

E) Radiología

La evolución radiológica del paciente asmático no es valorable.

Para el resto de los casos:

- En 11 bronquíticos, de 12, se observó una mejoría radiológica.
- En el enfermo afecto de bronquiectasias no se observó mejoría radiológica a pesar de que el resultado clínico fue bueno.

En cuanto a las neumonías, se constataron:

- Cinco limpiezas radiológicas y cuatro mejorías. En un caso no es posible valorar la evolución radiológica puesto que corresponde a la observación en la que se suspendió la medicación.

F) Gasometría arterial

En lo que concierne a la gasometría arterial, se puede concluir:

Mejoría	17 casos
Inmodificados	6 casos
Empeoramiento	1 caso
No se valoró	1 caso

(Suspensión de medicación.)

(Véase cuadro II.)

VALORACION DE LOS RESULTADOS

Los resultados se han dividido en: bueno, regular y nulo.

Los resultados se consideraron buenos cuando hubo una mejoría de los seis parámetros valorados.

CUADRO II

RESULTADOS TERAPEUTICOS

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anamnesis	Eficacia terapéutica	Tolerancia
1	48	V	BA	BE	B	E
2	47	V	IR	TP*	N	E
3	57	V	BA	BC	B	E
4	70	V	BA	BC**	R	E
5	59	V	BA	BC	N	E
6	61	V	BA	BC	R	E
7	59	H	BA-IR	***	B	E
8	67	H	IR	BC-CP	N	E
9	50	V	BA-IR	BC-CP	B	E
10	48	V	BA	BC-CP	B	E
11	79	V	BA	BC	B	E
12	67	V	BA	BC-CP	N	E
13	44	V	BA	BC-CP	R	E
14	45	H	N	---	N (TS)	—
15	70	H	N	---	R	E
16	72	H	N	****	B	E
17	25	H	N	---	B	E
18	54	H	N	---	B	E
19	40	V	N	---	B	E
20	16	V	N	---	B	E
21	35	V	N	---	B	E
22	53	V	N	---	R	E
23	84	V	BN	---	B	E
24	42	H	AB	BA	B	E

<i>Diagnóstico y anamnesis</i>	<i>Eficacia terapéutica y tolerancia</i>
BA : Bronquitis aguda.	B : Bueno.
BC : Bronquitis crónica.	R : Regular.
BE : Bronquiectasias.	N : Nulo.
IR : Insuficiencia respiratoria.	E : Excelente.
TP : Tuberculosis pulmonar.	TS : Tratamiento suspendido.
CP : Cor pulmonale.	
N : Neumonía.	
BN : Bronconeumonía.	
AB : Asma bronquial.	

- * Toracoplastia bilateral.
- ** Insuficiencia cardíaca izquierda. Bloqueo completo rama izquierda del fascículo de Hirs.
- *** Parálisis de los abductores laríngeos.
- **** Miocardio, esclerosis y arritmia completa.

Se consideraron regulares cuando hubo mejoría del estado general y de tres o cuatro de los cinco parámetros restantes.

Se dio el resultado por nulo cuando cuatro o más parámetros no se modificaron o empeoraron.

Como resumen, valorando para cada caso la evolución de cada uno de los parámetros, el resultado puede cifrarse:

Buenos resultados.....	14 casos
Resultados regulares	5 casos
Resultados nulos	5 casos
(Incluido el caso en que tuvo que suspenderse la medicación.)	

EFFECTOS COLATERALES

No se ha observado ningún efecto colateral en ninguno de los casos analizados.

DISCUSION

E. N. Lazareva y colaboradores (12) demostraron experimentalmente en perros que la N.N'-dibenciletilendiamina-alfa-amino-bencil penicilina (ampicilina benzatina) es una sal de ampicilina con efecto prolongado. Experiencias previas en voluntarios sanos (13) han demostrado que una

dosis única de una asociación de 100 miligramos de ampicilina sódica y 500 miligramos de ampicilina benzatina produce, por vía intramuscular, unos niveles de antibiótico de aproximadamente cuatro microgramos/mililitro a la hora de la administración, y a las doce horas se registran todavía niveles de 0,5 microgramos/mililitro (figura 1). Esta farmacocinética permite su administración cada doce horas con mantenimiento de niveles terapéuticos de ampicilina en sangre, lo que es realmente interesante para los tratamientos ambulatorios por vía parenteral de las exacerbaciones invernales de los bronquíticos crónicos, ya que de utilizarse ampicilina sódica se requerirían cuatro dosis al día, lo cual es prácticamente imposible fuera del ambiente hospitalario.

La kanamicina administrada por vía intramuscular a una dosis única de siete miligramos/kilo (500 miligramos en un adulto de 70 kilos) produce niveles terapéuticos durante doce horas en sujetos con función renal normal (9). Recientemente se han

estudiado en voluntarios sanos los niveles en sangre de kanamicina tras la administración de la misma asociación de ampicilina y kanamicina utilizada en el presente ensayo clínico (14) y los niveles obtenidos (figura 2) están de acuerdo con los publicados por Cutler y Orme (9) y por Bunn (15) tras la administración de kanamicina sola.

La asociación de una mezcla de ampicilina y kanamicina a unas dosis que, en individuos con aclaramiento renal normal, producen niveles hemáticos terapéuticos durante doce horas parece muy interesante, ya que su espectro cubre casi el 100 por 100 de los gérmenes responsables de los procesos broncopulmonares, pues, por otra parte, puede comprobarse la casi nula toxicidad de la kanamicina cuando se toman las debidas precauciones en sujetos con función renal normal (15 miligramos/kilo/día repartidos en dos dosis, no sobrepasar la cantidad de 1,5 gramos/día y no prolongar el tratamiento bajo ningún concepto más de quince días seguidos). En

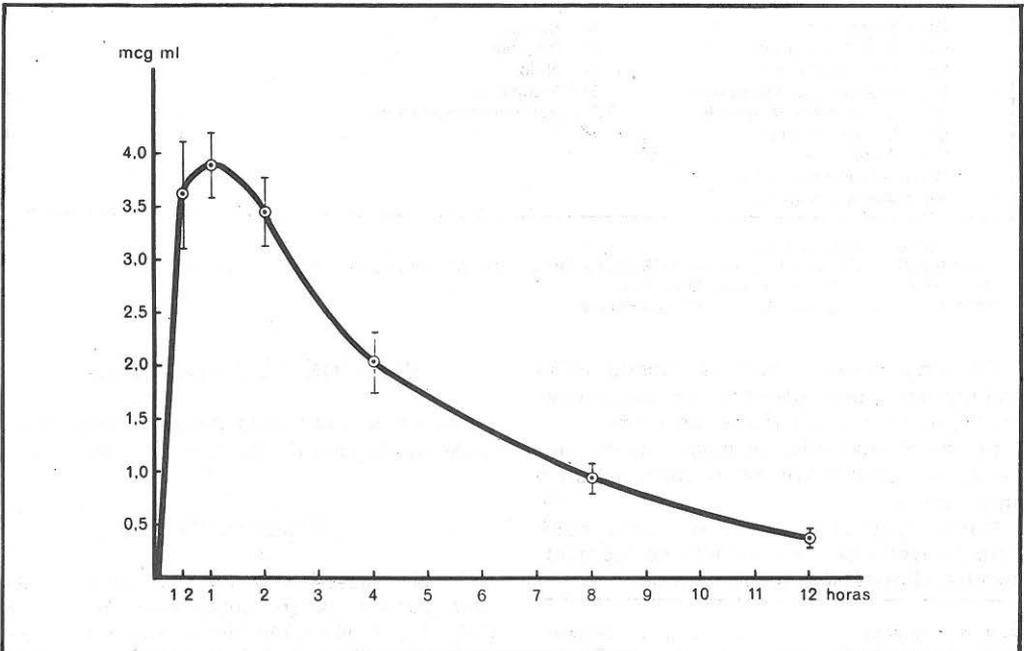


Figura 1.—Niveles hemáticos de ampicilina tras la administración intramuscular de una asociación de 1,43 mg./kg. de ampicilina sódica y de 7,15 mg./kg. de ampicilina benzatina. Valores expresados en miligramos de ampicilina anhidra. Cada punto es la media de un mínimo de seis determinaciones y un máximo de 24. Las barras verticales representan el error estándar de la media.

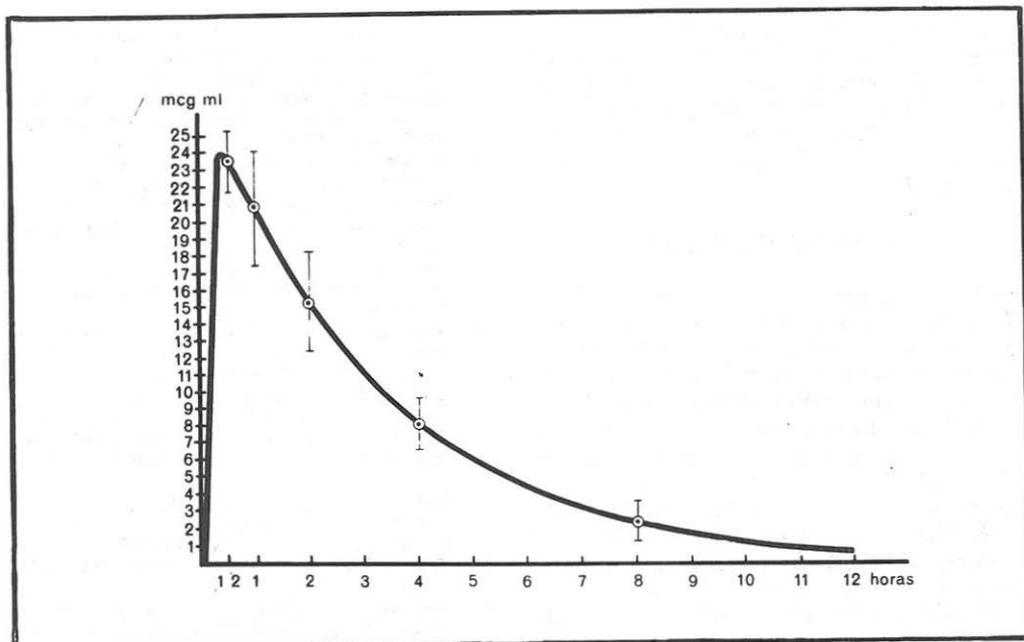


Figura 2.—Niveles hemáticos de kanamicina tras la administración intramuscular de una asociación de 1,43 mg./kg. de ampicilina sódica, 7,15 mg./kg. de ampicilina benzatina y 7,15 mg./kg. de kanamicina sulfato. Valores expresados en base. Cada punto es la media de un mínimo de seis determinaciones. Las barras verticales representan el error estándar de la media.

individuos en los que se sospeche una insuficiencia renal debe procederse a una determinación del nivel de creatinina en sangre, y, caso de ser superior a 1,33 miligramos/100 mililitros, abstenerse de administrar esta combinación medicamentosa, pudiendo administrarse, en cambio, ampicilina y kanamicina por separado, atendiendo, por supuesto, en cuanto al uso de esta última, a las normas establecidas por Cutler y Orme (9).

RESUME

On étudie l'association de l'ampicilline sodique, l'ampicilline-benzatine et du sulfat de kanamycine dans 24 malades avec des procès bronchopulmonaires aigus. On a déterminé l'état generale, la température axillaire, la bronchorrhée, la V.S.G., la formule leucocitaire et la gasometrie en repos. De l'analyse des paramètres déterminés on deduit que le résultat a été bon

dans 14 cas, moins bon en 5 et nulle dans les cinq cas restants. On n'a pas observé des effets collateraux. L'association d'une mixture d'ampicilline avec de la kanamicine, à la dose utilisée, est très intéressante pour le traitement des procès respiratoires aigus, car elle donne lieu a des niveaux thérapeutiques en sang pendant plus de douze heures et son spectre comprend presque le 100 pour 100 des germes responsables de cettés affections.

SUMMARY

Combinated therapy with natrium ampicillin, ampicillin-benzathine and kanamycin on 24 patients with acute bronchopneumonic processes is studied. Status, axillar temperature, bronchorrhea, b.s.r., white blood count and arterial gasometry were evaluated. These therapy was successfully in 14 cases, insufficient in 5 cases and without effect in 5 cases. Adverse reactions were not observed. Treatment with

an association of ampicillin and kanamycin caused therapeutic concentrations in blood lasting 12 hours or more. This treatment is very useful in acute diseases of the lungs and the respiratory tract. His spectrum include almost the 100 por 100 of the causal germs.

ZUSAMMENFASSUNG

Es handelt sich um eine kombinierte Therapie mit Ampizillin Na, Ampizillin-Benzathin und Kanamizinsulphat in 24 Patienten mit akuten bronchoheumonischen Prozessen. Das allgemeine Befinden, die axilläre Temperatur, die Bonchorrhöhe, die B.S.G., das weisse Bultbild und die arterielle Gasometrie wurden bewertet. Der Erfolg der Behandlung war gut in 14 Fälle, ungenügend in 5 Fälle und null in andere 5 Fälle. Es wurden keine Begleiterschünungen beobachtet. Die assoziierte Behandlung mit Ampizillin und Kanamizin ergibt therapeutische Blutkonzentrationen während mehr als zwölf Stunden und ist sehr nützlich in den akuten Krankheiten der Lungen und der Luftwegen, da sein Wirkungsbereich sich über fast den 100 por 100 der Kausalkeime vollstreckt.

BIBLIOGRAFIA

1. Bear, D. M.; Turck, M., y Petersdorf, R. G.: "Ampicillin". *Med. Clin. N. Amer.*, 54, 1.145 (1970).
2. Malone, D. N.; Gould, J. C., y Grant, I. W. B.: "A comparative study of ampicillin, tetracycline hydrochloride, and methacycline hydrochloride in acute exacerbations of chronic bronchitis". *Lancet*, 2, 594 (1968).

3. Artese, D., y Prencipe, D.: "Sulla terapia della bronchite cronica con ampicillina". *Minerca méd.* 58, 3.586 (1967).
4. Albery, J.: "Essai clinique de l'ampicilline en pédiatrie". *Entret de Bichat. Thérap.*, 28 (1967).
5. Gillot, F., y Bodir G.: "Essais cliniques de l'ampicilline en pédiatrie". *Ann. de Pédiatrie*, 43, 338 (1967).
6. Klustersky, J.: "Antibiothérapie des infections graves en milieu hospitalier". *Presse Méd.*, 79, 1.795 (1971).
7. Baciocco, E. A., e Iles, R. L.: "Ampicillin and kanamycin concentrations in joint fluid". *Clin. Pharmac. Ther.*, 12, 858 (1971).
8. Bulger, R. J., y Rosen-Runge, U.: "Bactericidal activity of the ampicillin/kanamycin combination against *Escherichia coli*, *Enterobacter-Klebsiella* and *Proteus*". *Amer. J. Med. Sci.*, 258, 7 (1969).
9. Cutler, R. E., y Orme, B. M.: "Correlation of serum creatinine concentration and kanamycin half-life". *J.A.M.A.*, 209, 539 (1969).
10. Bousser, M. G.: "Meningitis purulentes", *G. M. de France*, 78, 5.013 (1971).
11. Jawetz, E., y Gunnison, J.: "Studies on antibiotic synergism and antagonism: a scheme of combined antibiotic action." *Antibiot. Chemother.*, 2, 243 (1952).
12. Lazareva, E. N.; Kovaleva, L. A.; Vasiliev, V. K., y Braginskaya, P. S.: "La N, N'-dibenciletillendiamina alfa-aminobencilpenicilina, una sal de ampicilina con efecto prolongado". *Antibiotiki*, 14, 813, (1969).
13. Moreno, J.; Puigdelívol, E.; Iniesta, J.; Obiols, G., y Rodríguez-Torres, A.: "Técnica microbiológica simplificada para la determinación de niveles plasmáticos de ampicilina". *Antibióticos y Quimioterápicos*. En prensa.
14. Obiols, G.; Vicens, B. Moreno, J.; Puigdelívol, E., y Rodríguez-Torres, A.: "Técnica microbiológica simplificada para la determinación de niveles plasmáticos de kanamicina en presencia de ampicilina". En preparación.
15. Bunn, P. A.: "Kanamycin", *Med. Clin. N. Amer.*, 54, 1.245 (1970).