



## Evaluación de la efectividad y tolerancia de la combinación amoxicilina-sulbactam en el tratamiento de la exacerbación de la bronquitis crónica

Ernestina Ramírez Casanova,\* Guillermo Velázquez Sámano,\*  
Eva González Rodríguez,\* Raúl Cicero Sabido\*

### RESUMEN

**Objetivo del estudio:** Comparar la eficacia clínica de dos esquemas de dosificación de amoxicilina (500 mg) más sulbactam (500 mg) en casos con bronquitis crónica exacerbada. **Diseño:** Estudio abierto de casos consecutivos. **Lugar:** Consulta externa de neumología de un hospital general para población abierta. **Material y métodos:** Se estudiaron dos grupos de pacientes, I con 20 casos con un esquema de amoxicilina-sulbactam cada 8 horas y II con 19 casos con esquema de cada 12 horas. Se cultivó la expectoración y se evaluó la respuesta clínica al tratamiento. **Resultados:** Se aislaron microorganismos patógenos en 29 casos, en 10 los cultivos fueron negativos. La respuesta clínica se evaluó en 36 de los 39 pacientes, siendo satisfactoria en 94.1% en el grupo I y en 84.2% en el grupo II, mejorando la disnea, la tos y la expectoración. La erradicación bacteriológica, en los casos positivos se obtuvo en 11/14 en el grupo I y en 10/15 en el grupo II. La tolerancia a los medicamentos fue mejor cuando éstos se administraron cada 12 horas. Cabe mencionar que las bacterias patógenas encontradas en nuestros pacientes, *Staphylococcus aureus* y coliformes, difieren de las reconocidas internacionalmente como principales causantes de la patología que nos ocupa (*Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*); probablemente esto se deba a que una gran parte de la población del estudio es habitante de zonas cercanas a la Ciudad de México con importantes problemas de higiene. **Conclusión:** La administración de amoxicilina-sulbactam es útil en el tratamiento de la bronquitis crónica exacerbada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los esquemas de dosificación de cada ocho horas y de cada 12 horas.

**Palabras clave:** Amoxicilina/sulbactam, bronquitis crónica.

### ABSTRACT

**Study objectives:** Evaluate the clinical efficacy of two doses of amoxicillin (500 mg)-sulbactam (500 mg), in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. **Design:** Open trial of consecutive cases. **Setting:** External consultation department of the pneumology service in an open general hospital. **Material and methods:** Two groups of patients were studied, I of 20 cases with amoxicillin-sulbactam every eight hours and II of 19 cases every 12 hours. In all cases bacteriologic study of the sputum was done. The clinical response to the medication. **Results:** Pathogenic microorganisms were isolated in 29 cases, 10 were negative. The clinical response was evaluated in 36 of 39 patients being satisfactory in 94.1% of the Group I and 84.2% of the group II, with an improvement of dysnea, cough and the sputum. Bacteriologic eradication in the positive cases was obtained in 11/14, group I and 10/15, group II. Tolerance to the medication was better with the administration every 12 h. It is important to mention that we do not find *Haemophilus influenzae* neither *Streptococcus pneumoniae* as pathogen agents. We find mainly *Staphylococcus aureus* and some bacteria commonly founded in faecalism. We explain this because many patients live in areas with many sanitary problems. **Conclusion:** Amoxicillin-sulbactam administration for exacerbations of chronic bronchitis was useful, there were no differences in efficacy between the two schedules of administration every eight hours and every 12 h.

**Key words:** Amoxicilina/Sulbactam, chronic bronchitis.

\* Unidad de Neumología. Hospital General de México y Facultad de Medicina, UNAM.

## INTRODUCCIÓN

La bronquitis crónica se caracteriza por la presencia de tos y esputo por lo menos tres meses al año durante dos años consecutivos, excluyendo tuberculosis, cáncer del pulmón e insuficiencia cardíaca. El tabaquismo es la causa subyacente más común, aunque la inhalación de otros irritantes como el humo de leña, pueden ser un antecedente importante.<sup>1</sup>

La definición implica la presencia de obstrucción del flujo aéreo (puede o no estar presente al momento del diagnóstico), generalmente es progresiva, puede ser reversible en forma parcial y acompañarse de hiperreactividad bronquial.<sup>2,3</sup> La exacerbación aguda de la bronquitis crónica se puede presentar hasta en el 15% de los adultos que la padecen.<sup>2</sup>

La obstrucción de vías aéreas disminuye discretamente después del uso de broncodilatadores.<sup>4</sup> Aproximadamente el 15% de los fumadores desarrollan obstrucción al flujo aéreo, lo que sugiere que además de factores ambientales existe influencia genética.<sup>3</sup> Es posible que la reactividad de las vías respiratorias en la exacerbación bronquial intervenga en forma causal en la génesis de esta enfermedad.

Esta patología se relaciona directamente con factores exógenos como el tabaquismo, riesgos ocupacionales y contaminación atmosférica; otras condiciones como la alergia, contribuyen a la bronquitis crónica. La mortalidad está en relación directa con la edad de inicio del hábito de fumar, el total de cigarrillos consumidos y con el hecho de seguir fumando o dejar de fumar.

En la República Mexicana se considera que 1.8 millones de fumadores padecen esta enfermedad, en las estadísticas de causas de mortalidad general de 1997, ocupó el decimotercer lugar.<sup>5</sup>

Más del 90% de los casos son atribuidos al tabaquismo y 10% a factores laborales, ambientales o genéticos, como la deficiencia de  $\alpha$ -1-antitripsina, entre otros.<sup>1,2,4</sup> En México, un factor de riesgo, además del tabaquismo, es la exposición al humo de leña.<sup>1</sup>

La mayoría de los pacientes con bronquitis crónica presentan exacerbación aguda dos veces al año.<sup>3</sup> Los episodios de exacerbación se caracterizan por un aumento de la frecuencia y la severidad de la tos, fiebre, expectoración purulenta, mal estado general y disnea; estos pacientes tienen un deterioro preexistente de la función pulmonar. Los episodios de exacerbación aguda limitan la actividad del enfermo y en ocasiones requieren hospitalización por la insuficiencia respiratoria que presentan.<sup>6,7</sup>

La exacerbación de la bronquitis por infección bacteriana se inicia frecuentemente después de una infec-

ción por agentes virales, particularmente rinovirus; las bacterias intervienen en la mitad o dos terceras partes del total de los episodios, como causa primaria o como infección secundaria. *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* son los agentes patógenos más comunes. *Staphylococcus aureus* betalactamasa positivo y enterobacterias son relativamente comunes y pueden desarrollar resistencia a los antimicrobianos,<sup>8,10</sup> circunstancia que hace necesario disponer de otras opciones de tratamiento antimicrobiano como son los antibióticos inhibidores de beta-lactamasas.<sup>11-16</sup>

Los objetivos de este estudio fueron: Evaluar la eficacia y tolerancia de la asociación amoxicilina-sulbactam en el tratamiento de las exacerbaciones de bronquitis crónica comparando dos esquemas de dosificación en pacientes ambulatorios del área metropolitana.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron estudiados pacientes portadores de bronquitis crónica que tenían como antecedente tos productiva y expectoración, con duración mínima total de tres meses por año durante dos años consecutivos y que presentaban un cuadro clínico compatible con exacerbación por probable causa bacteriana caracterizado por disnea, aumento de la tos y expectoración purulenta con o sin fiebre.

Fueron excluidos de este estudio los sujetos que tenían historia de resistencia previa a aminopenicilinas-sulbactam en estudios bacteriológicos previos, los que tenían hipersensibilidad a betalactámicos, así como los que habían empleado antibióticos en la semana previa al ingreso a este protocolo. También fueron excluidos individuos inmunocomprometidos, con presencia de insuficiencia renal o hepática, portadores de bronquiectasias o que cursaban con deficiencia respiratoria severa con VEF1 < 50% y mujeres embarazadas o en lactancia.

Se obtuvo una muestra de sangre de cada paciente para realizar biometría hemática, eritrosedimentación, determinación de glucosa y creatinina, al inicio del tratamiento y a los diez días. Se tomaron radiografías de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral para descartar otra patología asociada y se realizó espirometría al inicio del tratamiento.

Se estudió el esputo antes de la administración del tratamiento, considerándose que la muestra era aceptable cuando hubiera menos de 10 células epiteliales y más de 25 leucocitos polimorfonucleares por campo. Se practicó cultivo al inicio y a los 12 días. En los casos que persistían con sintomatología, se estudió una tercera muestra a los 17 días. Los microorganismos aislados se estudiaron con la prue-

ba de sensibilidad Kirby-Bauer y para amoxicilina-sulbactam con la prueba de dilución en tubo.

Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria en dos grupos:

Grupo I (n= 20), recibió tratamiento con amoxicilina-sulbactam (500 mg de cada componente de la formulación), en dosis de un comprimido cada ocho horas, después de las comidas.

Grupo II (n= 19), recibió el mismo medicamento pero con un intervalo de dosificación de un comprimido cada 12 horas, después de las comidas. Ambos tratamientos tuvieron una duración de 10 días.

**Calificación de la evolución clínica de la exacerbación aguda.** Se emplearon como criterios diagnósticos, la intensidad de la disnea, el volumen de la expectoración y su apariencia purulenta y la tos, asignándose cada uno a una escala ordinal.

El seguimiento clínico de los pacientes fue valorado por el mismo médico con consultas al inicio, a los 10 días y a los 17 días en forma ambulatoria. Se descartó la presencia de otra patología neumológica. Se supervisó la toma del medicamento en los dos grupos, cada ocho horas y cada 12 horas, respectivamente.

**Evaluación bacteriológica.** *Eradicación:* desaparición del microorganismo detectado en el cultivo inicial. *Persistencia:* presencia del mismo germen inicial en los cultivos de control. *Superinfección:* aparición de otro germen distinto al inicial y resistente a amoxicilina-sulbactam.

## RESULTADOS

Se incorporaron al protocolo 44 pacientes, 16 hombres y 28 mujeres, con un promedio de edad de 58.9 años (límites 30 y 80 años) portadores de bronquitis crónica en periodo de agudización. Fueron eliminados cinco casos por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando la muestra final con un total de 39 pacientes. Éstos fueron distribuidos en dos grupos. Veinte de los pacientes estudiados radicaban en el área metropolitana del Distrito Federal (51.3%) y 19 (48%) en el área conurbana, Valle de Chalco y Ciudad Nezahualcóyotl del Estado de México.

La edad de los pacientes fluctuó entre 33 y 80 años para ambos grupos con un promedio global de 58.9 años; en el Grupo I la edad media fue de  $60.7 \pm 2.6$  y en el Grupo II de  $57 \pm 3.6$ . En ambos grupos predominaron las mujeres; 15 en el Grupo I y 13 en el grupo II; los hombres incluidos fueron cinco y seis, respectivamente; no hubo diferencia significativa en esta distribución. Otras características analizadas en relación con los antecedentes de la enfermedad mostraron que ambos grupos eran homogéneos.

**Enfermedades y otros tratamientos concomitantes.** Al inicio del estudio, el 35% de los pacientes tenían alguna enfermedad además de la bronquitis. De los 20 enfermos del grupo I, siete padecían hipertensión arterial, tres tenían obesidad y poliglobulia; otras enfermedades fueron colitis, hiperglicemia y uveítis.

De los 19 sujetos del grupo II, siete tenían diversas enfermedades asociadas, dos artritis reumatoide, mastopatía, esquizofrenia, vitíligo, gastritis e hipertensión arterial. Estos casos estaban recibiendo tratamiento para los padecimientos descritos, además de amoxicilina-sulbactam.

**Evolución clínica de la exacerbación aguda.** La disnea, el volumen de la expectoración y sus características purulentas disminuyeron significativamente para el día 10 y habían desaparecido para el 17. Estas variables no mostraron diferencias significativas entre el grupo I y II ( $p < 0.05$ ) durante el seguimiento. En relación con la tos, ambos tratamientos redujeron este síntoma, pero no lo eliminaron por completo. La fiebre sólo se presentó al inicio del tratamiento en nueve de los 39 (23.1%) sujetos analizados, cuatro en el grupo I y cinco en el grupo II; para el día 10 desapareció en todos los pacientes. En general todos los pacientes mejoraron clínicamente con uno u otro esquema.

Los estudios complementarios, biometría hemática, glucosa y creatinina no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en 10 variables analizadas.

Del total de 39 pacientes, en 29 (74.36%) se aislaron microorganismos patógenos: 14 en el grupo I y 15 en el Grupo II (*Cuadro I*).

**Cuadro I.** Hallazgos en los cultivos de esputo.

Bacterias	Cultivos
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5
<i>Moraxella sp.</i>	3
<i>Staphylococcus aureus</i> betalactamasa negativos	2
<i>Staphylococcus aureus</i> betalactamasa positivos	6
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2
<i>Kluyvera ascorbata</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	2
<i>Enterobacter agglomerans</i>	3
<i>Acinetobacter</i>	1

En 10 pacientes los cultivos fueron negativos. En contraste con lo señalado en la bibliografía internacional, en ningún paciente se obtuvo el desarrollo de *Haemophilus* ni de *Streptococcus pneumoniae*, reconocidos como los dos principales agentes etiológicos en la exacerbación de la bronquitis crónica.

La eficacia clínica fue evaluada en 36 de los 39 pacientes incluidos y se clasificó como satisfactoria en el 94.1% (16 de 17) para el grupo I y en el 84.2% (16 de 19) para el grupo II (*Cuadro II*).

Los microorganismos se erradicaron en 11 de 14 casos que tuvieron cultivos positivos en el grupo I y en 10 de 15 en el grupo II. Se observó persistencia en uno de 14 y en cuatro de 15, respectivamente. El resto de los casos tuvieron cultivo negativo: seis del grupo I y cuatro del II. El juicio clínico se basó en la mejoría de la cantidad de expectoración y en el cambio de su apariencia de purulenta a hialina o bien en su desaparición, (*Cuadro III*).

La evaluación estadística mediante Ji cuadrada no estableció diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0.42$ ).

La tolerancia a los medicamentos se evaluó por los eventos adversos observados tales como evacuaciones pastosas, diarrea, cefalea y mareos (*Cuadro IV*). Los efectos adversos más comúnmente observados fueron evacuaciones pastosas, diarrea, cefalea y mareos. La comparación entre ambos grupos mediante Chi cuadrada reveló una significación estadística con  $p = 0.06$ .

Tres pacientes debieron abandonar el tratamiento por presentar diarrea, todos pertenecientes al grupo I.

Otros cuatro enfermos presentaron diarrea (tres del grupo I y uno del grupo II), pero no fue necesario que abandonaran el tratamiento.

Un paciente del grupo I presentó prurito como evento adverso.

## DISCUSIÓN

En el presente ensayo fueron estudiados pacientes con diagnóstico de bronquitis crónica exacerbada. El objetivo fue evaluar la eficacia y la tolerancia de la asociación amoxicilina-sulbactam en esta patología, comparando dos esquemas de tratamiento uno administrado cada ocho y el otro cada 12 horas. Los pacientes fueron ambulatorios, vivían en el área metropolitana; correspondieron al Distrito Federal 20 (51.3%) y al área conurbana 19 (48.7%) Valle de Chalco, y Ciudad Nezahualcóyotl, lo que se debe tomar en consideración por los altos índices de contaminación ambiental existentes, encontrándose zonas de estas áreas en donde el fecalismo al aire libre es una constante. Otro factor de influencia es la baja condición socioeconómica de la población tratada. Estos factores pueden influir en los microorganismos aislados en este ensayo, que no concuerdan con los reportados en la literatura mundial.<sup>9,11</sup>

**Cuadro II.** Eficacia clínica.

Respuesta	Grupo I		Grupo II	
	n	%	n	%
Satisfactoria	16	94.1	16	84.2
Insatisfactoria	1	5.9	3	15.8

El análisis estadístico mediante Ji cuadrada reveló que no hubo diferencias ( $p = 0.14$ ) entre ambos grupos.

**Cuadro III.** Eficacia bacteriológica.

Evaluación bacteriológica	Grupo I	Grupo II
Erradicación	11	10
Persistencia	1	4
Superinfección	2	1
No evaluables	6	4

El análisis estadístico mediante Ji cuadrada reveló que no hubo diferencias ( $p = 0.42$ ) entre ambos grupos.

**Cuadro IV.** Resultados de la evaluación de la tolerabilidad.

Tolerabilidad	Grupo I	Grupo II
Mala	3	0
Buena	4	1
Muy buena	13	18

Los efectos adversos más comúnmente observados fueron evacuaciones pastosas, diarrea, cefalea y mareos.

El tabaquismo estuvo presente en 19 (48.7%) casos, nueve correspondieron al grupo I y 10 al grupo II. La inhalación de humo de leña también fue un antecedente de importancia, 19 casos (48.7%), 10 en el grupo I y nueve en el grupo II.

Las enfermedades concomitantes no tuvieron influencia en los resultados que fueron semejantes a los que sólo tenían bronquitis. Recibieron tratamientos diversos para estas enfermedades 30-36% de los dos grupos.

Se aislaron cepas patógenas en 29 casos (74.36%) del total de 39. Se observó que en ambos grupos hubo una buena respuesta clínica con el tratamiento antimicrobiano. La administración del fármaco en estudio redujo significativamente la presencia de bacterias en los dos grupos.

La eficacia clínica se evaluó en 36 de los 39 pacientes; fue satisfactoria en el 94.1% de los sujetos

del grupo I, y en 84.2% del grupo II. La comparación estadística entre ambos grupos reveló que no existieron diferencias significativas ( $p = 0.14$ ). La evaluación de eficacia bacteriológica se efectuó en 29 pacientes en los que el cultivo inicial de esputo desarrolló algún germen patógeno (14 del grupo I y 15 del grupo II). La erradicación bacteriológica, para el grupo I se logró en 11 de 14 con persistencia en un caso y de 10 de 15 para el grupo II con persistencia en cuatro casos. La evaluación estadística no estableció diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0.42$ ). Las evoluciones clínica y bacteriológica fueron evidentemente satisfactorias, independientemente del tipo de microorganismos aislados. En los casos con cultivo negativo también se observó una clara mejoría. Un hallazgo notable fue que en los pacientes estudiados con exacerbación bronquial hubo 21% de casos con *Staphylococcus aureus*, de los cuales la mayoría eran betalactamasas positivos, demostrándose sobre todo en éstos la eficacia de la combinación amoxicilina y sulbactam.

La evaluación de la tolerabilidad se realizó sobre los 39 pacientes. Los efectos adversos más comúnmente observados fueron evacuaciones pastosas, diarrea, cefalea y mareos.

La comparación entre ambos grupos reveló una significación estadística con  $p = 0.06$ .

Tres pacientes debieron abandonar el tratamiento por presentar diarrea, todos pertenecientes al grupo I.

Otros cuatro sujetos presentaron diarrea (tres del grupo I y uno del grupo II), pero no fue necesario que abandonaran el tratamiento.

Un paciente del grupo I presentó prurito como evento adverso.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de la bronquitis crónica exacerbada de origen bacteriano con base en la asociación de amoxicilina-sulbactam es una alternativa útil. La comparación entre ambos grupos, tanto en la evaluación de eficacia clínica como la evaluación bacteriológica, no reveló diferencias estadísticamente significativas; en cambio, al momento de comparar tolerabilidad, la tendencia demuestra que puede haber diferencias ( $p = 0.06$ ), lo que significa que si el número de pacientes incorporados en ambos grupos hubiera sido un poco mayor, el valor de  $p$  podría haber sido menor a 0.05. De esta forma, se podría demostrar en este ensayo clínico, que la dosificación cada 12 horas del esquema amoxicilina más sulbactam es mejor tolerada que la administrada cada ocho horas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sansores RH, Pérez-Padilla R. *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Un problema Mundial. Un enfoque en México*. México: Editorial Piensa, 1997: 36-42.
2. Barter CE, Campell AH. Relationship of constitutional factors and cigarette smoking to disease in I. Second forced expiratory volume. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 305-314.
3. American Thoracic Society Statement. "Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S78-S121.
4. Burrows B, Knudson RJ, Camilli AE et al. The "horse-racing effect" and predicting decline in force expiratory volume in one second from screening spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 788-789.
5. Ramírez CE, González RE, Cicero SR, Olvera CR, Ferreira E. Enfermedad pulmonar crónica -EPOC- en dos Hospitales de la ciudad de México. *Rev Inst Enf Resp Mex* 1995; 8: 16-20.
6. Derenne JP, Fleury B, Pariente R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1006.
7. Gross NJ. COPD: A disease of reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 725.
8. Philippon A, Riou MJY, Guibourdenche M et al. Detection and distribution of *Branhamella catarrhalis*  $\beta$ -lactamasas. *Drugs* 1986; 31 (suppl 3): 64-69.
9. Foulds G, Stankewich JP, Marshall DC et al. Pharmacokinetic of sulbactam in inhibition of *Branhamella catarrhalis*  $\beta$ -lactamasas. *Drugs humans. Antimicrob Agents Chemot* 1983; 31 (suppl 3): 64. 23: 692-699.
10. D' Andrea EM, Guaycocheas CJM. *Eficacia de amoxicilina-sulbactam en cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas*. 2o Congreso Panamericano de Infectología y 1er Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología. 1984, Buenos Aires (Argentina).
11. Williams JD, Moosdeen F. Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*: Epidemiology, mechanisms and therapeutic possibilities. *Rev Infectious Dis* 1986; 8 (suppl 5): S 555-561.
12. McLeod DT, Ahmad F, Croughan MJ et al. Bronchopulmonary infection response. *Drugs* 1986; 31 (suppl 3): 109-112.
13. Foulds G, Stankewich JP, Marshall D et al. Pharmacokinetic of sulbactam in humans. *Antimicrob Agents Chemot* 1983; 23 (5): 692-699.
14. Giurno H. Amoxicilina + sulbactama, en infecciones bacterianas agudas comunes en la práctica médica. *Comahue Médico* 1988; 18 (97): 17-19.
15. Foulds G. *Pharmacokinetics of sulbactam/ampicilin in humans: A review*. *Rev Inf Disease* 1986; 8 (suppl 5): S505-S511.

*Dirección para correspondencia:*

**Dra. Ernestina Ramírez Casanova**  
Hospital General de México  
Unidad de Neumología  
Apdo. Postal 7-933.  
06702 México, D.F.  
Tel: 55-88-01-00, ext. 1384  
Fax: 55-88-01-00, ext. 1384 y 1375