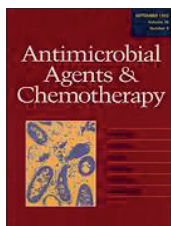


Título original:
Pharmacokinetics
of Sulbactam in Humans

Autores: Foulds G,
Stankewich J, McMahon G
y colaboradores

Institución: University of
Miami, Miami, EE. UU. y otros
centros participantes

Fuente: Antimicrobial Agents
and Chemotherapy
23(5):692-699, May 1983



Características Farmacológicas de Sulbactam

El sulbactam, un inhibidor de la enzima betalactamasa, tiene características farmacocinéticas similares a la ampicilina y la amoxicilina, con una vida media de aproximadamente una hora. Su coadministración con ampicilina, penicilina G o cefoperazona no altera de manera significativa la cinética de ninguno de los compuestos.

Introducción

Desde la introducción de los antibióticos betalactámicos, muchos organismos que antes eran sensibles, presentan resistencia. A menudo, la resistencia se debe a la presencia de una enzima, la betalactamasa, que hidroliza el anillo betalactámico de la penicilina y destruye su actividad antibiótica. Una estrategia para restaurar la sensibilidad de las cepas bacterianas resistentes es la coadministración de un inhibidor de la betalactamasa, un compuesto que inactiva la enzima. El sulbactam (SUL) es un inhibidor de la betalactamasa, tanto competitivo como no competitivo. Aunque tiene una actividad biológica intrínseca relativamente reducida, se ha demostrado que puede ampliar el espectro *in vitro* de los antibióticos betalactámicos a varios organismos resistentes.

El SUL, un inhibidor de la enzima betalactamasa, tiene características farmacocinéticas similares a las de ampicilina y amoxicilina en seres humanos, con una vida media de aproximadamente una hora. El presente artículo describe la farmacocinética parenteral de SUL en este grupo. Dado que su eficacia depende de la administración conjunta con un antibiótico betalactámico, este trabajo hace hincapié en las comparaciones de la farmacocinética del SUL, tanto en monoterapia como en combinación con antibióticos por vía parenteral, como la ampicilina, la penicilina G y la cefoperazona.

Métodos

El estudio evaluó la farmacocinética parenteral del SUL en seres humanos, en dosis únicas y múltiples, tanto en monoterapia como en combinación con antibióticos betalactámicos. Para medir los niveles de SUL en suero y orina cuando se administró como monoterapia, se utilizó un ensayo biológico de placa de cilindros descrito en la *United States Pharmacopoeia* XX. Este ensayo empleó el microorganismo *Comamonas terrigena* ATCC 8461 como medio de prueba. Se utilizó una única capa de agar de 12 ml en placas de Petri para mejorar la sensibilidad. Las muestras de suero se analizaron con una curva estándar preparada en suero de control humano combinado, en un intervalo de 1 a 3 µg/ml y con un límite de detección de aproximadamente 0.5 µg/ml. Las muestras de orina se analizaron con una curva estándar preparada en un regulador de fosfato de potasio al 1%, en concentraciones de 1.4 a 4 µg/ml y con un límite de detección en orina no diluida de aproximadamente 7 µg/ml. Todas las muestras de orina se diluyeron al menos 10 veces para eliminar interferencias. No se informaron los coeficientes de variación en el ensayo y entre ensayos, pero las recuperaciones promedio para los controles de orina y suero fortificados fueron del 98.4% y 99.5%, con desviaciones estándares relativas del 1.4% y 2.3%, respectivamente. Cuando el SUL se coadministró con un antibiótico, se analizó mediante cromatografía de gases con espectrometría de masas (CG-EM). Para este método, el éster metílico del SUL se preparó y analizó en un cromatógrafo de gases Finnigan 3200. Se añadió una solución de sal sódica de ácido penicilánico (CP-12.943) como estándar interno a cada muestra. La detección se realizó mediante el monitoreo de iones específicos para el SUL (m/e 206) y el estándar interno (m/e 244). El ensayo de CG-EM fue lineal en un intervalo de 0.1 µg/ml a más de 400 µg/ml. Para evaluar la interferencia de los antibióticos betalactámicos, se fortalecieron las curvas estándares de suero humano con SUL en monoterapia y en combinación con ampicilina, amoxicilina, penicilina G, cefoperazona o cefalotina. No se produjeron cambios significativos en la pendiente o en la intersección de las curvas estándares con el agregado de los antibióticos, en tanto que los ensayos de los antibióticos en monoterapia no produjeron una respuesta detectable para el SUL.

La vida media del sulbactam es de aproximadamente una hora. El 75% de una dosis parenteral se excreta sin cambios en la orina.

Resultados

El SUL tiene características farmacocinéticas similares a la ampicilina y la amoxicilina en seres humanos. Su vida media es de aproximadamente una hora. En un modelo farmacocinético de dos compartimentos, el volumen de distribución aparente para el compartimento central fue de aproximadamente 12 litros. Casi la mitad de la dosis está en el compartimento central en la fase posterior a la distribución. Cerca del 75% de una dosis parenteral se excreta sin cambios en la orina. La Figura 1 muestra la evolución de la concentración plasmática del fármaco en 4 sujetos luego

de una infusión de 500 mg y 1000 mg en 30 minutos.

Los estudios que coadministraron SUL y antibióticos betalactámicos (ampicilina, penicilina G o cefoperazona) demostraron que esta combinación no ejerce un efecto significativo en la cinética de ninguno de los compuestos. Las curvas estándares de SUL, en monoterapia o en combinación con concentraciones de 50 µg/ml de ampicilina, amoxicilina, penicilina G, cefoperazona o cefalotina, no mostraron cambios significativos en la pendiente o el intercepto con el agregado del antibiótico.

La estabilidad del SUL en suero humano congelado se evaluó a varias temperaturas. El SUL retuvo su actividad cuando se almacenó a -60 °C durante 6 semanas. Las muestras, fortalecidas y almacenadas a -20 °C, mantuvieron el 96% o 98% de su actividad inicial después de 13 días. Sin embargo, las muestras almacenadas a -10 °C perdieron aproximadamente el 24% de su actividad después de 37 días, lo que destaca la importancia de mantener una temperatura adecuada de almacenamiento para preservar la integridad de las muestras para el análisis.

Discusión y conclusión

El principal aporte de este estudio fue demostrar que el SUL tiene una farmacocinética predecible en seres humanos, similar a la de la ampicilina y la amoxicilina. Como hallazgo relevante cabe destacar que la coadministración de SUL con otros antibióticos betalactámicos, como ampicilina, penicilina G y cefoperazona, no ejerce un impacto significativo en la cinética de estos fármacos ni en la del propio SUL. Esto sugiere que el SUL puede administrarse de manera segura y eficaz en combinación con otros antibióticos para superar la resistencia bacteriana mediada por las betalactamasas.

El sulbactam tiene una farmacocinética predecible en seres humanos, similar a la de la ampicilina y la amoxicilina.

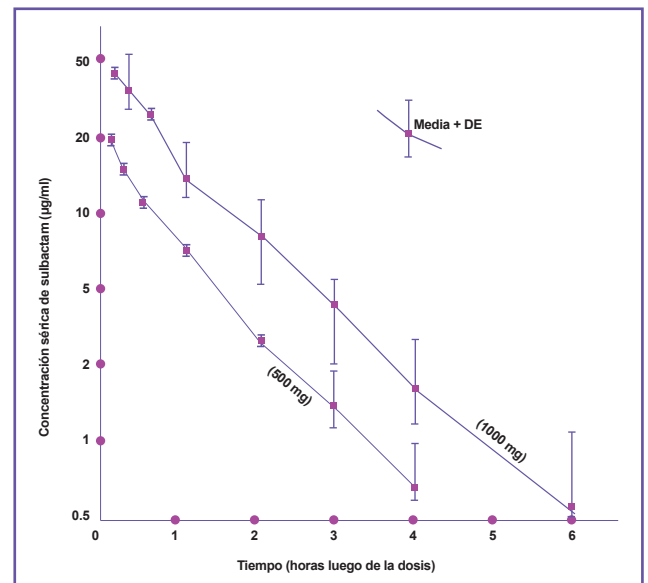


Figura 1. Concentraciones séricas de sulbactam luego de infusiones de 30 minutos en hombres (4 sujetos por régimen de dosis). DE, desviación estándar.

El estudio también proporcionó información importante sobre la eliminación del SUL, con aproximadamente el 75% de una dosis parenteral excretada sin cambios en la orina. Esto indica que el fármaco no se metaboliza extensamente en el cuerpo y que su eliminación depende principalmente de la función renal. Esto tiene consecuencias clínicas, dado que los pacientes con insuficiencia renal pueden requerir un ajuste de la dosis para evitar la acumulación del fármaco y los posibles efectos tóxicos.

Los investigadores establecieron métodos analíticos fiables y precisos para la medición del SUL, tanto en monoterapia como en combinación con otros antibióticos. El uso de ensayos biológicos y CG-EM permitió cuantificar con precisión las concentraciones del fármaco en suero y orina. La validación de estos métodos, incluida la evaluación de la recuperación y la estabilidad del SUL en diferentes condiciones de almacenamiento, es importante para garantizar la fiabilidad de los datos farmacocinéticos y para el diseño de los estudios clínicos futuros. La indicación de almacenar las muestras a -20 °C o menos es práctica y esencial para la investigación clínica del SUL.

En conclusión, los hallazgos de este estudio sientan las bases para el uso combinado de SUL con antibióticos y destacan la importancia de considerar la función renal en la dosificación.