

para la Información básica del empleo de las sulfas potentes  
en las infecciones artritis (Goodman, 1116)

## TRIME TO PRIM - SULFAMETOXAZOL

1980

1

Esta combinación representa la aplicación práctica de si dos  
farmacos actúan en <sup>inhibiendo</sup> dos etapas distintas del metabolismo enzimático  
de la bacteria, los efectos serán sinérgicos (Hitchings, 1961).

Estudios bioquímicos del modo de acción de los citados farmacos  
indican claramente que este es el caso.

El espectro antimicrobiano del Trimetoprim es similar  
al de las sulfamidas (pero de 20 a 100 veces más potente).

Espectro: -  
Estreptococos  
Estafilococos aerogenos  
E. coli  
Proteus  
Enterobacteriaceas  
Salmonellas  
Shigelas  
Klebsiella  
Brucelas  
Pasteurelas

El máximo grado de sinergismo se observa cuando los  
germenes en cuestión son sensibles a ambos farmacos.

Mecanismo de acción. - La sulfamida inhibe la incorporación  
del PABA en ácido fólico, y el Trimetoprim previene la reducción  
del dihidrofolato a tetrahidrofolato.

## SULFAMIDAS - TRIMETOPRIM.

Una de las propiedades sobresalientes es el sinergismo de potenciación del trimetoprim con respecto a las sulfamidas. Por estudios efectuados in vitro se ha demostrado (Busch, H. y Lane, M., y O'Grady, 1973) que la potenciación varia con las concentraciones relativas de ambos fármacos y es máxima cuando las sustancias se encuentran en proporciones correspondientes a la relación de sus concentraciones inhibitorias mínimas de cada una de ellas. Además también se ha comprobado, que debido a la potenciación producida, la asociación citada llega a ser bactericida, ni se da en dosis curativas (Busch, S.R.H., 1973, y O'Grady, 1973).  
Debe añadirse que el sinergismo de potenciación entre ambas drogas ha sido demostrado también por el método de los isoboles (Busch, y Lane).

RESISTENCIA BACTERIANA. - El trimetoprim es capaz de provocar resistencia bacteriana tanto in vitro como in vivo, y se refiere especialmente a los bacilos gramnegativos, aunque también al estafilococo, en el primer caso muchas veces se debe a la presencia del factor R.  
Siendo el mecanismo de acción del trimetoprim y el sulfametoxazol (sulfamida) de tipo diferente, la unión de ambas drogas hace que la aparición de la resistencia se reduzca en forma apreciable.

MECANISMO DE ACCIÓN. - El trimetoprim actúa como anti-metabolito de los folatos elementos indispensables para un crecimiento bacteriano normal.

Por otra parte, las sulfamidas también interfiere en el metabolismo de los folatos, pero a distinto nivel, de manera que la asociación de trimetoprim y sulfametoxazol actúa sobre las mismas vía metabólica en forma secuencial, lo que explica el sinergismo entre ambas drogas.

La asociación citada pasa a ser bactericida, frente a Proteus, Pasteurella, E. coli, Salmonellas, Klebsiella, Actinobacilos, Enterococos, Bordetelas (50% de cepas), Streptococos y Estafilococos (Kirk, 1980).

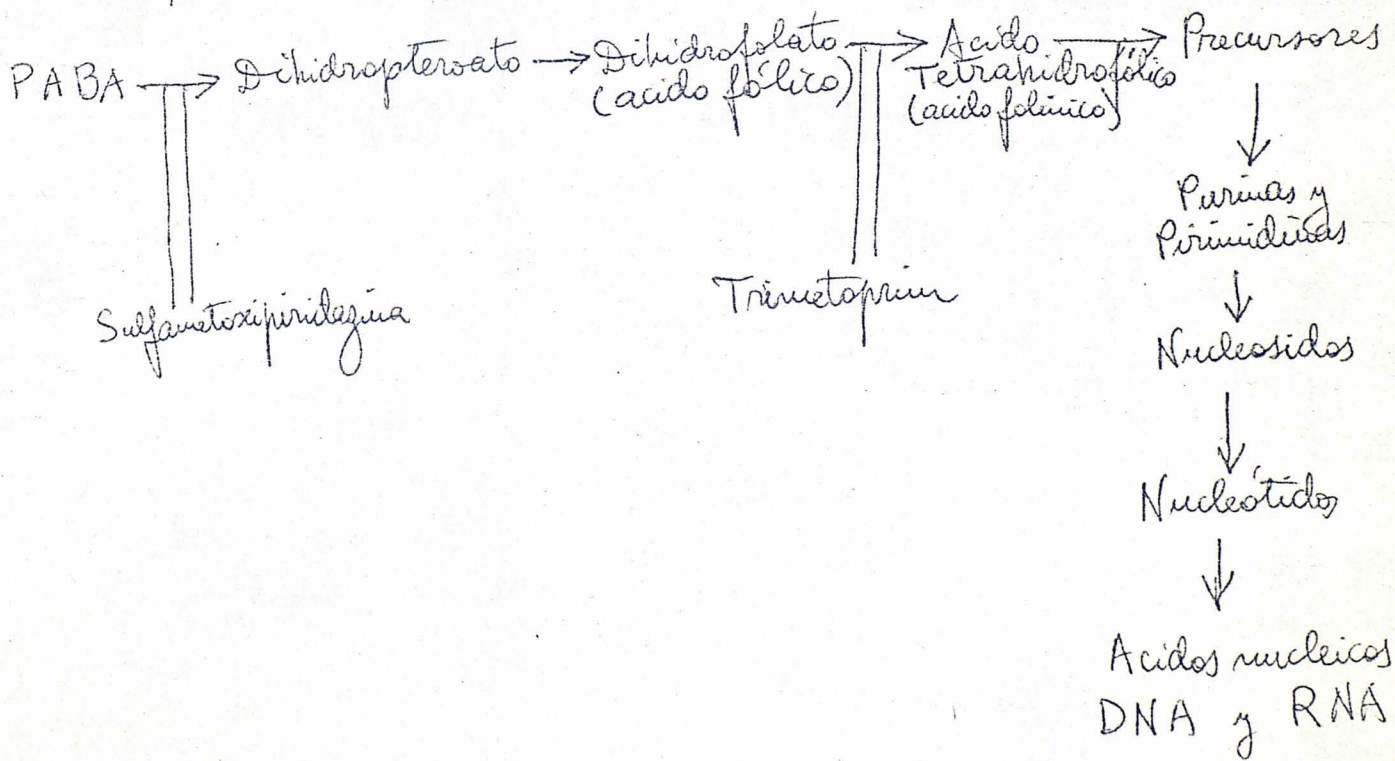
## TRIMETOPRIM Y SULFAMIDAS

Cuando se combinan el Trimetoprim y una sulfamida aparece un marcado grado de potenciación.

El efecto de la combinación Sulfametoxipiridazina / Trimetoprim es una acción distinta a la de cualquier otro agente antibacteriano o antibiótico. Ejerce un doble bloqueo sucesivo del sistema metabólico bacteriano (un ataque en dos puntos diferentes pero consecutivos) y el resultado de este bloqueo es una importante respuesta clínica.

La acción de Trimetoprim y Sulfametoxipiridazina combinados es fuertemente sinérgica, es decir la acción combinada de las dos sustancias es mucho mayor que el efecto total que pudiera esperarse teniendo en cuenta la actividad separada con cada una de ellas.

Esquema para mostrar los puntos en los cuales Sulfametoxipiridazina y Trimetoprim interfieren con la producción de folatos:



## Bibliografía sobre Sulfamidas potenciadas con Trimetoprim

- British Pharmacopoeiae (Veterinary) 1977, pag. 95 y 123.
- "The Extra Pharmacopoeia" - Martindale, Twenty-seventh Edition  
The Pharmaceutical Press, pag. 1484-1490, London 1977.
- "Veterinary Pharmacology and Therapeutics" - Fourth Edition -  
Meyer Jones y col., pag. 899, 1977.
- ~~"Farmacología" Quinta Edición,~~  
"Farmacología experimental y clínica" Quinta edición de Manuel  
Litter, pag. 1663 a 1667, 1977.
- "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Sixth Edition,  
Goodman y colab., pag. 1116 a 1119, 1980.

# TRIMETOPRIM

MEMORIA FARMACOLOGICA

Que pertenece al grupo de las dianminosporidinas, es un fármaco de origen sintético, y conocido con el nombre de 2,4 - Diamino - 5 - (3,4,5-trimetoxibencil) pirimidina.

Espectro antimicrobiano. - Es principalmente activa sobre bacterias, y que son las siguientes:

Cocos gram positivos (Estréptococos, Estafilococos, etc.)

Bacilos gram positivos (Corynebacterium)

Bacilos gram negativos (Escherichia coli, Salmonellas, Shigella, Haemophilus, Bordetella, Proteus, etc.)

Frente a los citados microorganismos, es mucho más potente que las sulfonamidas, y su acción es principalmente bacteriostática.

Una de las propiedades sobresalientes del trimetoprim es el sinergismo de potenciación con respecto a las sulfonamidas, y de lo que ya hablaremos más adelante.

El mecanismo de acción del Trimetoprim es que interfiere el metabolismo de la bacteria, al inhibir la transformación del ácido fólico a ácido folínico.

El anillo pirimidínico de la molécula del Trimetoprim ~~se~~ se parece mucho al anillo estructural de la molécula de los folatos. Esta semejanza es responsable de su marcada actividad. El Trimetoprim compete con la enzima que reduce los folatos (dihidrofolato reductasa) uniéndose a ella e inactivándola.

Ahora bien la acción del Trimetoprim es selectiva, ya que la afinidad que tiene para la enzima de las células bacterianas es 100.000 veces mayor que por la enzima de las células animales.

Absorción y destino. - El Trimetoprim es rápidamente absorbido a nivel gástrico-intestinal, lográndose los niveles más elevados en sangre a las 3 horas después de su ingestión. Ligándose a la proteína plasmática.

Las altas concentraciones plasmáticas conducen a buenas concentraciones tisulares, especialmente en riñón y pulmón; en cambio en líquido cefalorraquídeo es la mitad de la concentración sérica.

Un 40-50% del trimetoprim es eliminado por orina en el plazo de 24 horas, principalmente ~~como~~ como fármaco no metabolizado.

## TRIMETOPRIM

Tanto en ratón <sup>TOXICIDAD</sup> como en la rata, la dosis mínima letal de Trimethoprim es de 1000 mg/kg por vía oral, dosis que no se eleva por la adición de la sulfamida.

Ni en los animales ni en el hombre se ha observado acción farmacodinámica significativa con Trimetoprim.

La interferencia ejercida en el metabolismo del folato podría originar cambios en el cuadro hemático de los animales.

Teóricamente, el primer síntoma de esta acción sería la caída, en el sistema periférico, del número de plaquetas y leucocitos; pero se ha observado que no han existido cambios hemáticos en las pruebas con Trimetoprim - sulfamida.

## TERATOLOGIA

Las observaciones sobre índices de fertilidad, desarrollo de órganos, toxicidad fetal y maternal, lactancia, crecimiento y maduración sexual de la descendencia tanto en rata como en conejo como en rata.

En la rata, sólo a dosis muy excesivas de Trimetoprim o sea de 160 mg/kg de peso corporal (40 veces superior a la dosis curativa) se encontró un efecto teratológico preciso en rata. En cambio este efecto no apareció en conejos. Con la administración de folato se contrarrestó tal efecto.

En el conejo fue totalmente imposible conseguir esta acción cualquiera que fuera la dosis empleada tanto de Trimetoprim sólo o combinado con sulfamida. No obstante, las dosis extremadamente altas, del orden de 250 mg/kg, afectaron el peso maternal e incrementaron las bajas fetales.

En las pruebas de campo, realizadas con varias combinaciones de Trimetoprim y Sulfamida y a distintas dosis, un gran número de los animales tratados fueron vacas y cerdas gestantes, no observándose efectos secundarios sobre la gestación.

El Trimetoprim, tanto en sus aspectos farmacológicos y toxicológicos, viene descrito en la siguiente bibliografía:

British Pharmacopoeiae (Veterinary), pag. 85, 1977

"The United States Pharmacopoeiae" - NF a XX, 20nd revision, pag. 828, 1980.

"The Extra Pharmacopoeia" - Twenty - sixth edition - Martindale - pag. 444-445, 1972. The Pharmaceutical Press, London.

"The Merck Index" - Ninth Edition, 9377, pag. 1246, 1976.

"Isolation and Identification of Drugs" - E.G.C. Clarke - The Pharmaceutical Press - pag. 586, London, 1969.