

NUEVOS AMINOGLICÓSIDOS

DR. JAIME FERNÁNDEZ ALPÍZAR *

En el aspecto terapéutico, es en la línea de antibióticos en donde el médico debe de estar tratando continuamente de actualizarse, ya que la industria farmacéutica ha enriquecido este capítulo en los últimos años con frecuentes lanzamientos de nuevos productos antimicrobianos. Así hemos visto en la década actual el crecimiento de la familia de las penicilinas, y una ampliación en el grupo de los aminoglicósidos.

Es en el grupo de los aminoglicósidos en donde se ha orientado el aspecto de investigación para obtener nuevos productos que superen al previo, tanto en el espectro de acción, como en disminuir sus efectos tóxicos; en el espectro, es quizá los factores de resistencia lo más importante para que un antibiótico pierda actualidad, y en ello influye como principal mecanismo el médico, con las indicaciones malas del producto, tanto en cuanto al uso indiscriminado (v. gr. Ampicilina), como dosis inadecuadas. Otro factor de gran importancia en este aspecto es la vía de utilización, ya que la aplicación tópica (gotas, ungüentos, cremas) de un antibiótico, es la forma más fácil de desarrollar resistencias bacterianas (v. gr. Gentamicina).

En cuanto a efectos tóxicos, es en los aminoglicósidos nuevos que se ha intentado disminuirlos, sobre todo a nivel del octavo par craneal y a nivel renal. La afección neurológica ha logrado disminuirse con los nuevos productos, pero la toxicidad renal permanece casi invariable, con sólo una excepción, la Netilmicina, que se encuentra en fase experimental.

Los aminoglicósidos constituyen en el momento, el grupo de antibióticos de actualidad, y dentro de ellos tenemos como un

primer grupo salido al mercado la Estreptomina, Neomicina y Paramomicina; en una segunda etapa salieron Kanamicina, Gentamicina y finalmente nos encontramos con los más modernos, cuya utilización en nuestro medio está apenas iniciándose, y constituidos por: Tobramicina, Sisomicina, Amikacina y Netilmicina.

TOBRAMICINA

Nuevo derivado de la 2 deoxy-estreptamina. Su salida al mercado (1) basado en la aparición rápida de cepas resistentes a la Kanamicina, y la emergencia de resistencia a la Gentamicina, para ser utilizada en el tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos multiresistentes.

Farmacocinética

Muy similar a la Gentamicina: se absorbe bien por vía intramuscular, puede utilizarse intravenoso diluido, obteniéndose pico máximo en una hora. Por vía oral en condiciones normales no se absorbe.

Distribución (2).

- a) Mujer embarazada: en sangre del cordón 50% de la concentración en sangre materna en 1 hora, 70% t 2 horas, y 90% en 5 horas.
- b) Leche materna: 0.65 a 0.85 microgramos/ml ocho horas después de una dosis de 80 miligramos.
- c) L.C.R.: Con proceso inflamatorio meníngeo una dosis de 3 a 4.5 miligramos por kilo de peso da menos de 1 microgramo/ml.
5 a 10 miligramos intratecal: 27 a 81 mcg/ml a nivel lumbar, pero muy bajo a nivel ventricular.

* Infectología, Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia C.C.S.S.

- 5 miligramos intraventricular: 13 a 40 mcg/ml en 6 horas, concentración terapéutica en 24 horas.
- d) Líquido peritoneal: La concentración en presencia de proceso inflamatorio no es útil para los gérmenes sensibles.
- e) Espudo: 5 miligramos por kilo de peso dan 0,3 mcg/ml de 1 a 8 horas después de administrarlo.
- f) Bilis: 80 miligramos I.M.: 1.4 a 0.7 micgr/ml en 1 hora.
- g) Orina: 1 milig./kilo peso: 127 a 110 micg/ml.

Vida media.

Dos horas en presencia de función renal normal, aumentando hasta 50 horas con aclaramiento de creatinina de menos de 10 ml/minuto.

Forma de Circulación: como producto libre, no se une a proteínas.

Excreción:

Por filtrado glomerular sin modificaciones, en 24 hrs. del 65 al 80% de la dosis administrada.

Hemodiálisis: movilizada rápidamente, 40 a 60% en 6 horas.

Diaálisis peritoneal: moviliza lentamente, 30% en 12 horas.

Espectro de acción (3)

Cocos Gram positivos: no es de elección por contar con productos menos tóxicos y con igual o mejor cobertura.

Cocos Gram negativos: hay antibióticos que dan mejor cobertura.

Bacilos Gram negativos: la mejor indicación de la Tobramicina, aunque el espectro es muy semejante al de la Gentamicina, incluso las enterobacterias resistentes a este antibiótico, también lo son a la Tobramicina.

- a) E. Coli: muy sensible.
- b) Salmonellas: debe utilizarse asociado a la Ampicilina.
- c) Proteus mirábiles: 60 a 70% de las cepas sensibles.
- d) Proteus indol positivo: 100% de las cepas sensibles.

- e) Klebsiellas: de muy buena elección.
- f) Pseudomonas: es aquí la mejor indicación, es en este momento el antibiótico de elección, asociado a la Carbenicilina.
- g) Serratia: en general más sensible a la Gentamicina.
- h) Acinetobacter: muy sensible a la Tobramicina.

Dosis (4) (5)

Con riñón normal varía de 3 a 6 mlgrs/kilo de peso, recomendándose:

Infecciones moderadas: 3 a 4 mlg/kilo en 3 dosis (c/8 horas).

Infecciones graves: 5 a 6 mlg/kilo en 3 dosis (c/8 horas).

Infecciones renales: 1.5 a 3 mlg/kilo en 2 dosis (c/12 horas).

En riñón disfuncional: la dosis debe de calcularse de acuerdo a la capacidad funcional del mismo por creatinina sanguínea o aclaramiento de la misma.

Incompatibilidad

Con heparina sódica.

Con Penicilina, incluyendo Carbenicilina y Cefalosporinas, cuando se asocian deben administrarse por separado.

SISOMICINA

Aislada del caldo de fermentación de la *Micronospora inyoensis*. (6) Un nuevo aminoglicósido cuya estructura química es similar a la Gentamicina C la (7), encontrándose en su estructura la 2 deoxyestreptamina.

Farmacocinética

La vía de administración ideal es intramuscular, encontrándose a dosis de 1 miligramo/kilo picos sanguíneos de 3.5 mcgr/ml en 30 minutos, 4.5 micgr/ml en 1 hora y 0.65 micgr/ml en 8 horas. (8)

Distribución (9)

Después de 1 miligramo/kilo de peso: Músculo 0.3 mcg/gr en 2 horas, 0.2 mcg/gr en 6 horas.

Hígado 0.2 mcg/gr en 2 horas, 0.2 mcg/gr en 6 horas.

Hueso 0.9 mcg/gr en 2 horas, 0.2 mcg/gr en 6 horas.

Suero 3.8 mcg/ml en 2 horas, 1.4 mcg/ml en 6 horas.

Bilis 0.9 mcg/ml en 2 horas, 0.8 mcg/ml en 6 horas.

Líqu. Peritoneal 1.6 mcg/ml en 2 horas, 0.8 mcg/ml en 6 horas.

L.C.R. 0.3 mcg/ml en 2 horas, no detectable en 6 horas.

Ascítis 0.6 mcg/ml en 2 horas, no detectable en 6 horas.

Vida media.

Es de 1.8 horas, aumentando en presencia de insuficiencia renal.

Volumen de distribución: es del 20% del peso corporal.

Excreción:

Por filtrado glomerular, alcanzando concentraciones a nivel renal y urinario elevados, siendo la excreción urinaria de 49% en 6 horas, 71% en 12 horas y 85% en 24 horas, dando una concentración urinaria de 75 mcg/ml a 6 horas, y de 27 mcg/ml en 12 horas.

Espectro de acción (10)

Está orientado al tratamiento de infecciones por bacilo gram negativos, aunque en condiciones de excepción es utilizable en infecciones producidas por otros gérmenes.

Cocos gram positivos:

- a) *Streptococos*: todas las cepas muy sensibles, sin embargo en ningún momento de elección por tener antimicrobianos tan efectivos con menos peligros tóxicos. La excepción la constituye el *Streptococo Fecalis* (enterococo) en su variedad resistente a la Ampicilina, en donde la Sisomicina tiene la concentración inhibitoria menor en el grupo de los aminoglicósidos, siendo de 12.5 mcg/ml.
- b) *Estafilococo aureus*: las pruebas in vitro indican que es el producto de elección en cepas productoras de penicilinas (por tanto resistentes a la penicilina) y a la vez resistentes a las isoxazolil penicilinas (metecilina-oxacilinas), concentra-

ciones de 0.8 mcg/ml destruyen todas las cepas.

Bacilos gram negativos:

E. coli, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*: con sensibilidad semejante para Sisomicina, Gentamicina y Tobramicina.

Serratia: de preferencia Sisomicina y Gentamicina. Tobramicina es dos veces menos efectivo y Amikacina cuatro veces menos.

Proteus indol positivo: todos son uniformemente sensibles.

Pseudomona: ocupa un segundo lugar de opción, quedando en primer lugar la tobramicina, y siempre asociado a la Carbenicilina.

Providencia: Ocupa una segunda elección, siendo la Amikacina la mejor indicación.

Dosis (11)

Es variable por severidad y localización de la infección:

3.5 miligramos/kg peso: infecciones sistémicas dividido c/8 hrs.

2.6 a 3 mlgr/kg peso: infecciones moderadas dividido c/8 hrs.

2 a 2.5 mlgr/kg peso: infecciones urinarias dividido c/12 hrs.

La vía de preferencia: intramuscular; por vía intravenosa debe administrarse diluido y a pesar la dosis en un tiempo no menor de treinta minutos.

AMIKACINA

Derivado semisintético de la Kanamicina. (12) Su gran importancia está en el hecho de ser resistente a 3 de 4 enzimas que inactivan a la Gentamicina, y a 2 de 3 enzimas que bloquean a la Tobramicina, ello lo convierte en el antibiótico de elección para usar contra gérmenes sensibles a él, y resistentes a estos dos aminoglicósidos mencionados, que llegan según diferentes reportes del 6 al 20%.

Farmacocinética: (13)

Muy buena absorción por vía intramuscular y es la de elección. En condiciones normales por vía oral no se absorbe.

Después de administrar 7.5 miligramos por kg de peso existen picos de 18 a 20 microgramos/ml, que se encuentra por encima de la concentración inhibitoria mínima para la mayoría de los gérmenes sensibles, que es de 0.5 a 8 microgramos/ml.

Distribución:

Se obtienen concentraciones elevadas a nivel de corteza y de orina, con buenos niveles en diferentes tejidos, con excepción del sistema nervioso central, en donde baja líquido cefalorraquídeo.

Vida media: es de 2 horas, aumentando de acuerdo al funcionamiento renal.

Excreción: se efectúa por filtrado glomerular, sin alteraciones estructurales, en 6 horas se elimina 70%, 95% en 36 horas.

Hemodiálisis: moviliza 60% de la droga en 6 horas.

Diálisis peritoneal: moviliza 50% del producto en 12 horas.

Espectro de acción: (14)

Su mejor indicación orientada hacia los bacilos gram negativos. Debido a sus características debe de administrarse en infecciones severas en medios en donde la resistencia a otros aminoglicósidos se ha comprobado como elevada.

Dosis:

Variable de acuerdo a severidad y localización:

12 a 15 miligramos/kg peso procesos moderados a severos, con intervalos de administración de 8 horas.

20 a 25 miligramos/kg peso en infecciones graves, administrando cada ocho horas.

10 miligramos/kg peso en infecciones de vías urinarias, en dos dosis.

Vía de administración: es intramuscular.

NETILMICINA

Derivado etílico de C1-a Gentamicina dehidrogenada. Ha demostrado mínima toxicidad a dosis de 2 miligramos/kg peso cada 8 horas.

Estudios en ratas no ha demostrado lesión a nivel tubular renal cuando se alcanzan concentraciones que con otros aminoglicósidos las producen uniformemente.

Espectro acción:

Activa contra E. coli, Klebsiella y Enterobacter resistentes a la Gentamicina.

Pseudomona y Serratia. resistentes a la Gentamicina, también lo son a la Netilmicina.

Toxicidad. (15) (16) (17) (18)

Es semejante para todos los aminoglicósidos, con excepción de la Netilmicina, que según los estudios efectuados parece comportarse diferente.

En condiciones óptimas de administración: buena función renal y enfermo bien hidratado, a dosis adecuadas, se presenta afección tóxica en el 1 a 2% de los casos en que se utilizan.

I.—Renal: debido a que son eliminados por filtrado glomerular, tienen la característica de almacenarse en la corteza renal en donde alcanzan concentraciones altas.

Clínicamente la afección renal tóxica se caracteriza por oliguria, a nivel de sedimento urinario cilinduria, de predominio cilindros granulosos y proteinuria. Químicamente se encuentra azotemia progresiva.

La lesión histológica se localiza en túbulos contorneados proximales con vacuolización celular, y a microscopía electrónica "cuerpos mieloides" lisosomales, que corresponden a residuos de organelas fagocitadas.

La asociación de aminoglicósidos magnifica el problema tóxico.

Otros factores que lo aumentan son:

- Enfermedad de base severa, sobre todo neoplasia o quemaduras.
- Asociación de drogas potencialmente nefrotóxicas.
- Administración simultánea de diuréticos.
- Uso prolongado del aminoglicósido: por más de dos semanas.
- Edad avanzada del enfermo.

II.—Otica-vestibular: Poco frecuente, del 0.69% de los casos en que se utiliza el antibiótico, aumentando la posibilidad cuando se asocia al tratamiento furosemida o ácido etacrínico.

A nivel ótico se pierde la audición a altas frecuencias.

III.—Piel: en 0.5% de los casos se pre-

senta erupción poco pruriginosa localizada de preferencia en tronco.

IV.—Hepática: en el 0.3% elevación moderada de transaminasas.

V.—Otros: Hipoestesias, escalofríos, somnolencia, dolor abdominal.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—REYNALDS, A.V.; HAMILTON-MILLER, J.M.; and BRUNFITT, W.:
Newer aminoglycosides Amikacin and Tobramycin in vitro comparison with Kanamycin and Gentamicin. *British Medical Journal* 3:778 (1974).
- 2.—CHISHDM, C.D.; WATERNORTH, P.M.; CALVAN, J.S. and GARROD, L.P.:
Concentration of antibacterial agents in interstitial tissue fluid. *British Medical Journal* 1:569 (1973).
- 3.—HONANG, E.T. and McKAY-FERGUSON, E.:
activities of Tobramycin and Amikacin against Gentamicin-resistant Gram negative bacilli. *Lancet* 1:423 (1976).
- 4.—STRATFORD, B.C. and DIXSON, S.:
Serum levels of Gentamicin and Tobramycin. *Lancet* 1: 378 (1974).
- 5.—WESTENCELDER, S.; WELLING, G. and MADSEN, P.:
Efficacy of pharmacokinetics of Tobramycin in patients with chronic urinary-tract infections and various degrees of renal impairment infection. *Infection* 2:76 (1974).
- 6.—WEINSTEIN, M.J.; MARQUEZ, J.A.; TESTA, R.T.; WAYMAN, G.H. and WEITZ, J.A.:
Antibiotic 6640. a new micronspora-produced aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiot.* 23: 551-554, 1970.
- 7.—KUGELMAN, M.; MALLANS, A.K. and VERNAY, H.F.:
The preparation of Garamine, a novel pseudodisaccharide form Sisomicin. *J. Antibiotics*: 26: 394-395, 1973.
- 8.—WELLING, P.G.; MASEGAARD, A. and MADSEN, P.O.:
Sisomicin treatment efficacy, tolerance and pharmacokinetics. *J. Clin-Pharmacol.* 14: 567-573, 1974.
- 9.—KUNIN C.M.:
Binding of antibiotics to tissue homogenates. *J. Infect. Dis.* 21: 55-64, 1970.
- 10.—ERICSON, H.M. and SHERNIS, J.C.:
Antibiotic sensitivity testing. *Acth. Path. Microbiol. Scand., Suppl.* 217, 1971.
- 11.—MASEGAARD, A.; WELLING, A.G.; TSE, F.S. and MADSEN, P.:
Treatment with Sisomicin of complicated urinary tract infections in patients with varying degrees of renal function impairment. *Infection* 3: 143-147, 1975.
- 12.—FRANCIS, P.; TALLY, M.D.; THOMAS, J. LOWIE, WEINSTEIN, W.M.; BARTLETT, J.:
Amikacin therapy for serious Gram negative bacillary infections. *Annals of Internal Medicine* 83: 790-800 (1975).
- 13.—CUTLER, R.E.; BURON, M.O.:
Correlation of serum creatinine concentration of Kanamycin half-life. *Jama* 209: 539-542, 1969.
- 14.—FINLAND, M.:
Changing patterns of susceptibility of common bacterial pathogens to antimicrobial agents. *Ann. Intern. Med.* 76: 1009-1036, 1972.
- 15.—LUFT, F.D. and KLEIT, S.A.:
Renal parenchymal accumulation of aminoglycoside antibiotic in rats. *Journal of Infectious Diseases* 130: 656 (1974).
- 16.—BRUMMETT, R.E. and BROWN, R.T.:
Tobramycin toxicity a second look. *Arch. of Otolaryngology* 101: 540, 1975.
- 17.—BRUMMETT, R.E.; HIMES, D.; SAINE, B. and VERNON, J.A.:
A comparative study of the ototoxicity of Tobramycin and Gentamicin. *Arch. of Otolaryngology* 96: 505, 1972.
- 18.—Appel, N.:
Nephrotoxicity of antimicrobial agents. *New England J. of Medicine.* 296-13, march 31, 1977.