

Aminoglicósidos

Mercedes Barquero, M.Q.C.*

Dr. Jaime Fernández**

Dr. German Volio Hernández***

Dr. Eugenio Morice Rodríguez****

Son un grupo muy importante de antibióticos que contienen aminoazúcares unidos a un grupo aminociclitol. Se distinguen entre ellos dos sub-grupos:

1. Los que contienen en su molécula estreptidina, como la estreptomina (figura 1).
2. Los que contienen en su molécula 2-desoxiestreptamina (figura 2); a su vez en el segundo sub-grupo pueden distinguirse otras dos sub-clases:
 - a. Cuando el aminoazúcar está unido a grupos hidroxilo en posición adyacente a la 2-desoxiestreptamina (neomicina y amikacina) (Figura 3).
 - b. Cuando el aminoazúcar está unido a grupos hidroxilo no adyacentes al grupo 2-desoxiestreptamina (gentamicina, kanamicina, sisomicina, tobramicina) (figura 4).

Los más conocidos en orden de aparición en el mercado son:

Estreptomina	1944
Neomicina	1949
Paromomicina (aminosidina)	1956

*Estudiante Post-Grado en Farmacología, Universidad de Costa Rica.

**Servicio de Infectología, Hospital Calderón Guardia, C.C.S.S.

***Unidad de Calificaciones Terapéuticas, C.C.S.S.

****Sección de Investigación, Depto. Farmacología, Hospital México, C.C.S.S.

****Profesor Instructor Depto. de Farmacología U. de C.R.

Kanamicina	1957
Gentamicina	1963
Tobramicina	1967
Amikacina	1972
Sisomicina-Netilmicina	

Los aminoglicósidos son solubles en agua, tienen carácter básico y cristalizan en forma de sulfatos o clorhidratos. Son moléculas muy polares y relativamente insolubles en lípidos, por lo tanto:

- Son escasamente absorbidas por vía oral.
- Tienen poca penetración a través de la barrera hematoencefálica y oculo-sanguíneo.
- La dosis es calculada en forma más precisa cuando se basa en el peso corporal magro, más que en el peso corporal total.
- La eliminación es casi enteramente renal.
- Son moderadamente hemodializables.
- Se unen a las proteínas plasmáticas de un 20–30%.

La farmacocinética de gentamicina, tobramicina, sisomicina y netilmicina es similar (17). La kanamicina y la amikacina presentan entre sí similitud farmacocinética. La estreptomina debe considerarse aparte desde el punto de vista cinético, aunque posee algunas características comparables al respecto de los aminoglicósidos, especialmente al grupo de la kanamicina (vida media, volumen de distribución).

Los aminoglicósidos tienen volúmenes de

distribución (Vd) similares y aclaramientos renales muy parecidos (0.5 – 0.75 del aclaramiento de la creatinina Clcr) (2), (25).

Las diferencias en los niveles séricos máximos dependen de las variaciones en las dosis. Estas a su vez se determinan a través de un compromiso entre el nivel terapéutico y el nivel que pueda alcanzarse sin riesgo de toxicidad.

Los aminoglicósidos se distribuyen en el líquido extracelular el cual constituye aproximadamente el 30% del peso corporal o sea cerca de 20 litros en el adulto promedio (1), (16). Debe tenerse presente que este volumen es variable y que puede disminuir en caso de pacientes deshidratados y obesos, mientras que en adultos mayores de 70 años se han descrito volúmenes de distribución superiores a los del adulto promedio.

En general podemos decir que para todo adulto el volumen de distribución de los aminoazúcares es de 0.25 l/Kg, excepto en el recién nacido y en personas mayores de 70 años, en los cuales se calcula un volumen de distribución de 0.5 l/Kg (19).

ABSORCION

La absorción por vía oral es prácticamente nula (1% de la dosis administrada). Por vía intramuscular su absorción es completa y rápida, produciendo niveles pico entre los 60–90 minutos (2), (17), (25).

TRASPASO PLACENTARIO

En un estudio realizado en Gran Bretaña, se encontró pérdida de la audición en un número importante de lactantes de madres que habían recibido tratamiento prolongado con estreptomycin durante el embarazo, para el control de la tuberculosis (4).

Por ser estos antibióticos usados con frecuencia en obstetricia, es importante tener presente la circulación transplacentaria, ya que puede tener consecuencias para el niño.

EXCRECION

Los aminoglicósidos son eliminados del cuerpo por filtración glomerular. Las vidas medias son de 2 a 3 horas en pacientes con función renal normal y cuando hay daño renal éstas se prolongan en relación directa al deterioro renal (13).

MODO DE ACCION

Se unen en forma irreversible a los ribosomas bacterianos impidiendo el reconocimiento durante la síntesis proteica y causando una interpretación errada del código genético. Los ribosomas se separan del RNA mensajero produciendo la muerte celular (6).

MECANISMOS DE RESISTENCIA

1. Alteración del ribosoma de modo que la afinidad por el antibiótico se pierde.
2. Disminución de la acumulación del antibiótico dentro de la bacteria, por bloqueo parcial del mecanismo de transporte.
3. Elaboración de enzimas capaces de destruir el antibiótico.

En clínica, el tipo más frecuente de resistencia encontrada entre cepas aeróbicas es la ocasionada por la síntesis de enzimas inactivadoras (5). Los genes que controlan las enzimas inactivadoras son transportados en fragmentos extracromosómicos de DNA que han sido llamados plásmidos. Algunos de estos plásmidos, por lo general los de mayor tamaño, son capaces de transferir copias de ellos mismos, por conjugación, dentro de otra bacteria. Estos son los llamados **factores R**, que confieren con frecuencia resistencia a más de un antibiótico (11).

La susceptibilidad de las bacterias a los diferentes aminoglicósidos varía y depende de la especificidad de las enzimas inactivadoras, del grado de afinidad del antibiótico por el ribosoma y, posiblemente, del sistema de transporte para la acumulación intrabacteriana de la droga.

La emergencia o desarrollo de resistencia a los aminoglicósidos se atribuye a la selección de unas pocas colonias de organismos resistentes debido al uso de terapia subóptima. Los mecanismos de resistencia bacteriana desarrollados para la gentamicina, la tobramicina, la sisomicina y la netilmicina se deben a la producción de enzimas inactivadoras del aminoazúcar, mientras que el mecanismo de resistencia a la amikacina es por bloqueo parcial en su transporte, por lo que la amikacina tendría resistencia cruzada con el resto de los aminoglicósidos. Esto no se cumple a la inversa. De lo anterior se deduce que el uso racional de estos antibióticos

es fundamental y que su uso indiscriminado es capaz de condicionar el desarrollo de resistencia a otros miembros del grupo.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Bacilos aeróbicos gram negativos

Listeria

Micoplasma

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Cepas poco susceptibles o resistentes:

Streptococcus B hemolítico (Grupo A)

Streptococcus viridans

Streptococcus faecalis (enterococo)

Pneumococcus

Anaerobios (Bacteroides fragilis y clostridia, cocos anaerobios).

SINERGISMO

Puede haber sinergismo de los aminoglicósidos con los antibióticos beta lactámicos como las penicilinas y las cefalosporinas.

La sinergia resulta del rompimiento de la pared celular por las cefalosporinas, lo cual aumenta la oportunidad de que los aminoglicósidos lleguen al sitio de acción en el ribosoma (21).

ANTAGONISMO

In vitro se ha demostrado antagonismo entre los aminoglicósidos y los siguientes antibióticos: clindamicina, cloranfenicol y tetraciclina (10), (12).

In vivo no se ha comprobado antagonismo entre la clindamicina y los aminoglicósidos y esta combinación de antibióticos ha mostrado ser de utilidad en infecciones graves como septicemias en que se sospecha la presencia de anaerobios, en pacientes con enfermedades debilitantes como neoplasias, cirrosis hepática, o en tratamiento con drogas inmunosupresoras.

Los aminoglicósidos no deben darse junto con antibióticos de amplio espectro ya que aparte de su antagonismo in vitro, no es racional el empleo de dos antibióticos de este tipo que pueden potencializar los efectos tóxicos e interferir en su efectividad terapéutica.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos más importantes de los aminoglicósidos son el daño auditivo-

vestibular y la lesión renal.

La prevalencia de estas reacciones pueden correlacionarse con la duración del tratamiento, el daño renal preexistente, la edad del paciente y los niveles séricos mínimos de la droga (13).

Ototoxicidad:

Se observan dos tipos de ototoxicidad:

- a. Daño coclear: se manifiesta por diversos grados de pérdida de la audición especialmente para tonos altos (8000 Hz) característico de amikacina, kanamicina, neomicina y paromomicina.
- b. Daño vestibular: se manifiesta por pérdida del equilibrio, nistagmus, náuseas, vómitos y vértigos; está más comúnmente asociada con gentamicina, tobramicina y estreptomycinina.

Sin embargo, estas distinciones no son absolutas y cualquiera de estas drogas puede producir cualquiera o ambas formas de toxicidad ótica (20).

Nefrotoxicidad:

Los aminoglicósidos dañan las células del túbulo proximal del riñón y escasamente los glomérulos. El resultado es una necrosis tubular aguda de mayor o menor grado. La magnitud del daño varía ampliamente (7), (18).

La estreptomycinina es esencialmente no tóxica en las dosis usuales (las primeras publicaciones mostraban altos porcentajes de nefrotoxicidad, debido probablemente al uso de dosis altas y de preparaciones no muy puras) (18).

La gentamicina y la tobramicina producen anormalidades leves en el 8% y más severas en el 2% de los pacientes que reciben estas drogas.

Para la kanamicina y probablemente también para la amikacina, los porcentajes son aproximadamente de 6% y 3% respectivamente aunque se supone que la amikacina es un derivado no tóxico de la primera.

Han sido reportados porcentajes más altos con varios aminoglicósidos, especialmente, en pacientes severamente enfermos (13) (25).

En contraste con la ototoxicidad, el daño renal es usualmente reversible si el aminoglicósido es discontinuado al primer signo de disfunción renal, lo cual se puede valorar a

través del sedimento urinario (proteínas y células tubulares) y por la determinación de la creatinina sérica y el nitrógeno ureico.

Los aminoglicósidos tienen una marcada afinidad por la corteza renal en la que se acumulan en concentraciones que son de 10 a 50 veces mayores que en el suero. De la mayor afinidad, depende la mayor nefrotoxicidad.

Bloqueo Neuro-Muscular:

El bloqueo neuromuscular es similar al producido por los agentes bloqueadores de la capa motora tales como D-tubocurarina y puede resultar en debilidad de los músculos esqueléticos y condicionar parálisis respiratoria. Raramente se ha observado bloqueo neuro-muscular con la administración i.m. ó i.v. del antibiótico en ausencia de un factor predisponente.

Estos agentes pueden dañar la transmisión neuromuscular por varios mecanismos: inhibiendo la liberación presináptica de acetilcolina, alterando la sensibilidad de la placa motora a dicha sustancia e interfiriendo con la acción del calcio en el neuro-receptor.

La tendencia a bloquear la transmisión neuromuscular difiere ampliamente. La potencia relativa en orden decreciente es como

sigue: neomicina, estreptomina, kanamicina, amikacina, gentamicina y tobramicina.

El bloqueo inducido por algunos de estos aminoglicósidos puede ser parcial o completamente reversible a la administración i.v. ó i.m. de sales de calcio.

La respuesta a la administración de edrofonio o neostigmina es altamente variable (9), (22),(23).

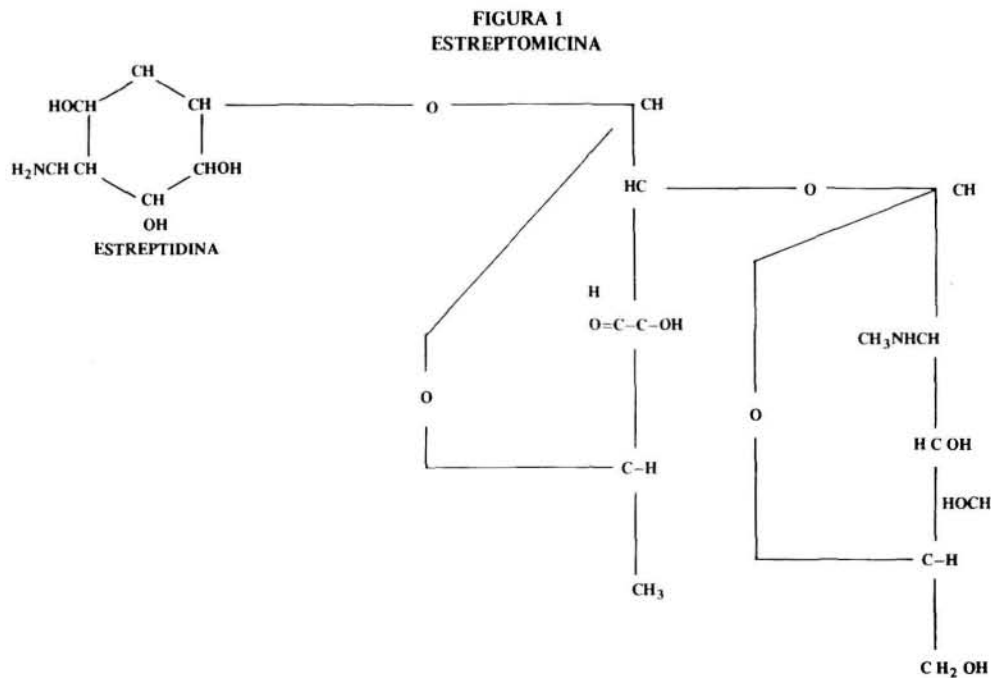
Síndrome de mala absorción:

Se ha observado un síndrome de mala absorción dependiente de la dosis, después de la administración oral de neomicina, kanamicina y paromomicina (8), (24).

Han sido propuestos dos factores etiológicos:

1. Daño directo a las células de las vellosidades.
2. La unión a las sales biliares y otras sustancias micela-dependientes.

Se ha notado absorción incompleta a las grasas, proteínas, colesterol, varios azúcares, hierro, digital y otras sustancias. La propiedad de los aminoglicósidos de precipitar micelas parece depender de su estructura molecular polibásica y es independiente de su actividad antimicrobiana. (24).



USO DE LOS AMINOGLICOSIDOS

- En infecciones producidas por bacilos gram negativos.
- En infecciones mixtas.
- En el tratamiento de endocarditis bacteriana se usan en combinación con otros antibióticos.
- En el tratamiento de bacteremias, especialmente si son producidas por *Pseudomonas aeruginosa*.
- En infecciones urinarias, aunque no son de primera elección.

FIGURA 2
2-DESOXIESTREPTAMINA

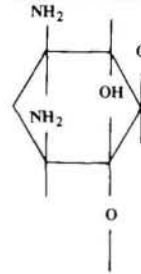


FIGURA 3
AMINOSIDINA

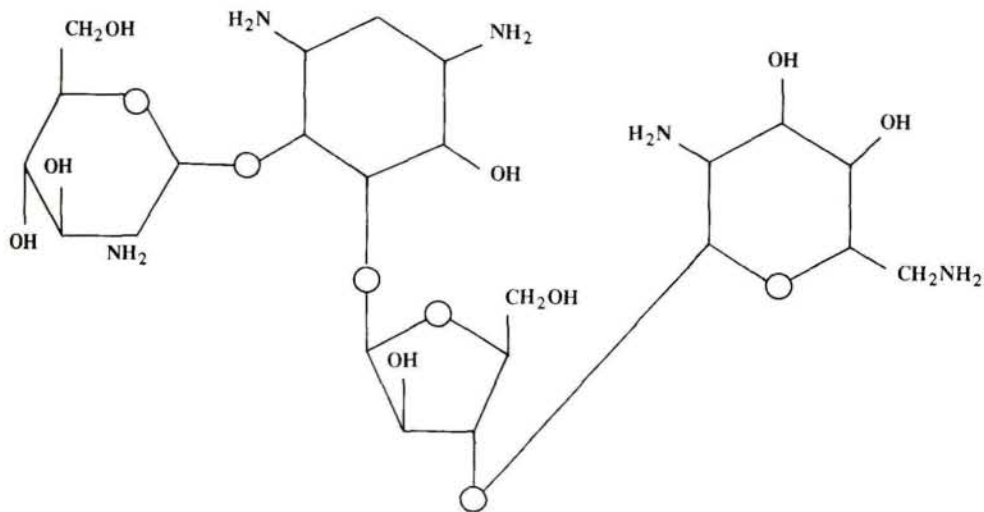
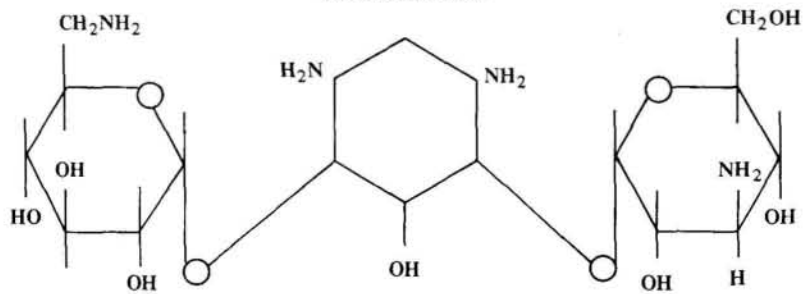


FIGURA 4
KANAMICINA



BIBLIOGRAFIA

- 1.- BARZA M, BROWN RB, SHEN D et al: Predictability of blood levels of gentamicin in man. *J Infect Dis* 132: 165, 1975..
- 2.- CABANA BE and TAGGART JG: Comparative pharmacokinetics of BB-K8 and kanamycin in dogs and humans, *Antimicrob Agents Chemother* 3: 478-483.
- 3.- CLARK, J.T., LIBKE, R.D. REGAMEY, C.: Comparative pharmacokinetics of amikacin and kanamycin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 15: 610, 1974.
- 4.- CONWAY N, BIRT BD: Streptomycin in pregnancy: Effect on the foetal ear. *Br. Med J.* 2: 260, 1965.
- 5.- DAVIES J.E., ROWND R: Transmissible multiple drug resistance in Enterobacteriaceae *Science* 1976: 768, 1972.
- 6.- DAVIS B.D., DULBECCO R., EISEN NH et al: Protein Synthesis, In microbiology, 2nd. ed. Harper and Row, Hagerstown, Maryland 1973, p. 300-303.
- 7.- DEVINE BJ: Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm.* 8: 650, 1974.
- 8.- DOBBINS WO III: Drug-induced steatorrhea (editorial), *Gastroenterology* 54: 1193,
- 9.- DUNKLEY B, SANGHVI I and COLDSTEIN G: Characterization of neuromuscular block produced by streptomycin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 201: 213, 1973.
- 10.- EKWO E and PETER G: Effect of clindamycin on aminoglycoside activity in a murine model of invasive *Escherichia coli* infection, *Antimicrob Agents Chemother* 10: 893, 1976.
- 11.- FALKOW S: Infectious multiple drug resistance, Pion, Ltd., London, England, 1975.
- 12.- FINLAND M, GARNER C, WILCOX C et al: Susceptibility of recently isolated bacteria to amikacin in vitro: comparisons with four other aminoglycoside antibiotics, *J Infect Dis* 134 S 297 - S307 (Suppl) 1976.
- 13.- GIUSTIDI L: The clinical use of antimicrobial agents in patients with renal and hepatic insufficiency: the aminoglycosides, *drugs Intell Clin Pharm* 7: 540-556, 1973.
- 14.- GOOD RG, JOHNSON GH: The placental transfer of kanamycin during late pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 38: 60, 1971.
- 15.- GOPLERUD CP, MILLER GH: Drugs in pregnancy. *Nebr State Med. J.* 53: 575, 1968.
- 16.- GYSELYNCK AM, FORREY A and CUTLER R: Pharmacokinetics of gentamicin: distribution and plasma and renal clearance, *J Infect Dis* 124: S70-S76 (Suppl) 1971.
- 17.- HORIKOSHI N, VALDIVIESO M and BODIFY GP: Clinical pharmacology of tobramycin, *Am J. Med Sci* 266: 453, 1974.
- 18.- KOVNAT P, LABOVITZ E and LEVISON SP: Antibiotics and the Kidney, *Med. Clin. North Am* 57: 1045, 1973.
- 19.- MAWER G: Topics in therapeutics, Pitman Medical 3, 1978.
- 20.- MILNER, R DG: Postgraduate Medical Journal, 50 (Suppl 7), 40, 1974.
- 21.- MOELLERING RC Jr. and WEINBER AN: Studies on antibiotic synergism against enterococci, ii: effect of various antibiotics on the uptake of C14 labeled streptomycin by enterococci, *J Clin Invest* 50: 2580, 1971.
- 22.- PINDELL MH: The pharmacology of kanamycin, *Ann NY Acad Sci* 132: 805, 1966.
- 23.- PITTINGER C and ADAMSON R: Antibiotic blockade of neuromuscular function, *Annu Rev Pharmacol.* 12: 169, 1972.
- 24.- THOMSON GR, BARROWMAN J. GUTIERREZ L et al: Action of neomycin on the intraluminal phase of lipid absorption, *J Clin Invest* 50: 319, 1971.
- 25.- WEINSTEIN L: Streptomycin, Gentamicin and other aminoglycosides, in Goodman LS and Gilman A (eds): *The pharmacological basis of therapeutics*, 5th ed, The Macmillan Company, New York, 1975, p.1167-1180.
- 26.- YOSHIOKA H., NONMA T., MATSUDA S: Placental transfer of Gentamicin, *J. Pediatr.* 80: 121, 1972.