



UNIVERSIDAD DEL SURESTE



DOCENTE:
DR. ALFREDO LOPEZ LOPEZ

ALUMNO:
LUIS ALBERTO ALVAREZ HERNANDEZ

MATERIA:
TERAPEUTICA FARMACOLOGICA

UNIDAD:
TERCERA

TEMA:
AMINOGLUCOSIDOS
MACROLIDOS

TUXTLA GUTIERREZ, CHIAPAS. 17/ NOVIEMBRE/ 2020.

AMINOGLUCOSIDOS

Son productos naturales o derivados semisintéticos de compuestos producidos por una variedad de actinomicetos del suelo. La amikacina derivado de la kanamicina, y la netilmicina derivado de la sisomicina, son productos semisintéticos. Los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, kanamicina, estreptomicina, paromomicina y neomicina) se usan para tratar infecciones causadas por bacterias aerobias gramnegativas. La estreptomicina y amikacina son importantes para el tratamiento de infecciones micobacterianas, la paromomicina se usa, por vía oral, para la amebiasis intestinal.

Los aminoglucósidos son bactericidas inhibidores de la síntesis de proteínas. Las mutaciones que afectan a las proteínas del ribosoma bacteriano pueden conferir una marcada resistencia a su acción. Lo más común es que la resistencia se deba a las enzimas metabolizadoras de aminoglucósidos o al deterioro en el transporte del fármaco hacia la célula; estos mecanismos pueden conferir resistencia a todos los aminoglucósidos o sólo a agentes seleccionados.

Ninguno se absorbe en forma adecuada después de la administración oral, se observan concentraciones insuficientes en el CFS y todos se excretan con relativa rapidez por el riñón normal. Todos comparten el mismo espectro de toxicidad, sobre todo nefrotoxicidad y ototoxicidad, que puede involucrar las funciones auditivas y vestibulares del octavo par craneal.

MECANISMO DE ACCIÓN

Son bactericidas de acción rápida. La destrucción de las bacterias depende de la concentración: cuanto más alta es la concentración, mayor es la tasa de muerte bacteriana. La relación entre la concentración máxima y la MIC del organismo es, por tanto, un predictor clave de la eficacia de los aminoglucósidos. La actividad inhibidora de los aminoglucósidos persiste después de que la concentración sérica ha caído por debajo de la MIC, un fenómeno conocido como efecto posantibiótico.

Se difunden a través de canales acuosos formados por proteínas de porina en la membrana externa de las bacterias gramnegativas para ingresar al espacio periplasmático. El transporte de aminoglucósidos mediante la membrana

citoplasmática (interna) depende de un gradiente eléctrico transmembrana acoplado al transporte de electrones para impulsar la penetración de estos antibióticos.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Tienen escasa actividad contra los microorganismos anaerobios o bacterias facultativas en condiciones anaerobias. Su acción contra la mayoría de las bacterias grampositivas es limitada y no se deben usar como agentes únicos para tratar las infecciones causadas por bacterias grampositivas. En combinación con un compuesto activo en la pared celular, tal como una penicilina o vancomicina, un aminoglucósido puede producir un efecto bactericida sinérgico in vitro.

RESISTENCIA A LOS AMINOGLUCÓSIDOS

Las bacterias pueden ser resistentes a los aminoglucósidos a través de:

- Inactivación del fármaco por las enzimas microbianas.
- Falla del antibiótico para penetrar intracelularmente.
- Baja afinidad del fármaco por el ribosoma bacteriano.

INDICACIONES

Se utilizan en combinación con un agente activo de la pared celular (lactámico β o glucopéptido) para el tratamiento de infecciones bacterianas. Se indican para:

- Infecciones de las vías urticarias.
- Neumonía
- Meningitis
- Peritonitis
- Endocarditis bacteriana
- Septicemia
- Tularemia
- Peste
- Infecciones por micobacterias
- Fibrosis quística
- Fibrosis quística

EVENTOS ADVERSOS

Todos tienen el potencial de producir toxicidad vestibular, coclear y renal reversible e irreversible y bloqueo neuromuscular.

Ototoxicidad: La disfunción vestibular y auditiva puede presentarse tras la administración de cualquiera de los aminoglucósidos. puede ocasionar una hipoacusia bilateral irreversible para los sonidos de alta frecuencia, así como hipofunción vestibular.

Nefrotoxicidad: el 8 a 26% de los pacientes que reciben un aminoglucósido por varios días desarrolla insuficiencia renal leve, casi siempre es reversible. La toxicidad se debe a la acumulación y retención de aminoglucósido en las células del túbulo proximal. La manifestación inicial de daño en este sitio es la excreción de enzimas del borde en cepillo de los túbulos renales, tras lo cual hay proteinuria leve y aparición de cilindros hialinos y granulados.

Bloqueo neuromuscular: El bloqueo neuromuscular agudo y la apnea se han atribuido a los aminoglucósidos; los pacientes con miastenia grave son particularmente susceptibles. La potencia del bloqueo en orden decreciente es neomicina, kanamicina, amikacina, gentamicina y tobramicina. El bloqueo neuromuscular en general se ha producido después de la instilación intrapleural o intraperitoneal de grandes dosis de un aminoglucósido; la reacción puede aparecer tras la administración intravenosa, intramuscular e incluso oral de estos agentes.

Otros efectos adversos: tienen escaso potencial alergénico. Las reacciones raras de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas, eosinofilia, fiebre, discrasias sanguíneas, angioedema, dermatitis exfoliativa, estomatitis y choque anafiláctico.

MACROLIDOS

Son fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio causadas por los patógenos comunes de la neumonía adquirida en la comunidad. Existen disponibles para uso clínico cuatro macrólidos: eritromicina, claritromicina, azitromicina y fidaxomicina. Eritromicina es el fármaco original de la clase, descubierto en 1952 por McGuire y colaboradores en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus*.

La azitromicina y la claritromicina son derivados semisintéticos de la eritromicina, que la han reemplazado en gran medida en el uso clínico. La fidaxomicina es un macrólido absorbido de forma no sistémica que se utiliza

únicamente para el tratamiento de la colitis por *Clostridium difficile*. Los cetólidos son derivados semisintéticos de la eritromicina con actividad contra algunas cepas resistentes a los macrólidos.

Contienen un anillo de lactona multimiembro (anillos de 14 miembros para la eritromicina y la claritromicina y un anillo de 15 miembros para la azitromicina) al cual están unidos uno o más desoxiazúcares. La claritromicina difiere de la eritromicina sólo por la metilación del grupo hidroxilo en la posición 6, y la azitromicina difiere por la adición de un átomo de nitrógeno que sustituye a un metilo en el anillo lactónico.

MECANISMO DE ACCIÓN

Son compuestos bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteína al unirse de manera reversible a las subunidades ribosómicas 50S de microorganismos sensibles. La eritromicina no inhibe la formación del enlace peptídico per se, sino que más bien inhibe la etapa de translocación en la que una molécula de peptidil tRNA recién sintetizada se mueve desde el sitio aceptor en el ribosoma al sitio donante peptídico. Las bacterias grampositivas acumulan unas 100 veces más eritromicina que las bacterias gramnegativas.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

La eritromicina comúnmente es bacteriostática, pero puede ser bactericida en altas concentraciones contra organismos susceptibles. La eritromicina tiene una actividad razonablemente buena contra los estreptococos pero la resistencia a macrólidos entre *S. pneumoniae* suele coexistir con la resistencia a la penicilina. Los estafilococos no son siempre sensibles a la eritromicina, y las cepas de *S. aureus* resistentes a los macrólidos pueden mostrar resistencia cruzada a la clindamicina y la estreptogramina B (quinupristina). Los bacilos grampositivos también son frecuentemente sensibles a la eritromicina, incluidos *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae* y *L. monocytogenes*.

La eritromicina es inactiva contra la mayoría de los bacilos gramnegativos entéricos aeróbicos. Tiene una actividad moderada in vitro contra *H. influenzae* y *N. meningitidis* y su actividad es satisfactoria contra muchas cepas de *N. gonorrhoeae*.

También se observó actividad antibacteriana útil contra *P. multocida*, especies de *Borrelia* y *Bordetella pertussis*. Los macrólidos son generalmente activos contra *C. jejuni*. La eritromicina es activa contra *M. pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. La mayoría de las cepas de *C. trachomatis* son inhibidas por la eritromicina.

RESISTENCIA A LOS MACROLIDOS

La resistencia a los macrólidos suele ser resultado de uno de los cuatro mecanismos siguientes:

- Salida del fármaco por un mecanismo de bombeo activo.
- Protección ribosómica por la producción inducible o constitutiva de las enzimas metilasas que modifican el blanco ribosómico y disminuyen la unión con el fármaco.
- Hidrólisis de macrólidos por esterasas producidos por enterobacterias.
- Mutaciones cromosómicas que alteran la proteína ribosómica 50S (en *Bacillus subtilis*, especies de *Campylobacter*, micobacterias y cocos grampositivos).

INDICACIONES

- Infecciones del tracto respiratorio
- Infecciones de la piel y los tejidos blandos
- Infecciones por *Chlamydia*
- Difteria
- Tosferina
- Infección por *Helicobacter pylori*
- Infecciones por micobacterias

EVENTOS ADVERSOS

Toxicidad GI. La administración oral o intravenosa de eritromicina a menudo se acompaña de un malestar epigástrico de moderado a intenso.

Toxicidad cardíaca: Se ha informado que la eritromicina, la claritromicina, la azitromicina y la telitromicina causan arritmias cardíacas, que incluyen la prolongación del segmento QT con taquicardia ventricular.

Hepatotoxicidad: La hepatitis colestásica está asociada con el tratamiento a largo plazo con eritromicina. La enfermedad comienza después de 10 a 20 días de

tratamiento y se caracteriza inicialmente por náuseas, vómitos y calambres abdominales. Después de estos síntomas surge ictericia, que puede estar acompañada de fiebre, leucocitosis, eosinofilia y transaminasas elevadas en el plasma.

Otros efectos tóxicos e irritantes: Las reacciones alérgicas que surgen son fiebre, eosinofilia y erupciones en la piel, desaparecen poco después de que se suspende el tratamiento. Se han observado alteraciones auditivas y tinnitus con macrólidos, especialmente en las dosis más altas. Se han notificado perturbaciones visuales debido a lentitud de la acomodación después de la telitromicina. La telitromicina está contraindicada en pacientes con miastenia grave, debido a la exacerbación de los síntomas neurológicos.