

**Licenciatura en Medicina Humana**

Materia:

**Terapéutica Farmacológica**

Trabajo:

**Aminoglucidos y Macrolidos**

Docente:

**Dr. Alfredo López López.**

Alumno:

**Carlos Alfredo Solano Díaz.**

Semestre y Grupo:

**4° "A"**

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas a; 06 de Noviembre de 2020.

## AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos incluyen estreptomina, neomicina, kanamicina, amikacina, gentamicina, tobramicina, sisomicina, netilmicina y otros.

### Propiedades generales de los aminoglucósidos

#### A. Propiedades físicas y químicas

Los aminoglucósidos tienen un anillo de hexosa, ya sea estreptidina (en estreptomina) o 2-desoxiestreptamina (en otros aminoglucósidos), a la que se unen varios aminoazúcares mediante enlaces glucosídicos.

#### B. Mecanismo de acción

El modo de acción de la estreptomina se ha estudiado más de cerca que el de otros aminoglucósidos, pero se cree que todos los aminoglucósidos actúan de manera similar. Los aminoglucósidos son inhibidores irreversibles de la síntesis de proteínas, pero el mecanismo preciso para la actividad bactericida no está claro.

El gradiente electroquímico transmembrana suministra la energía para este proceso, y el transporte se acopla a una bomba de protones. El bajo pH extracelular y las condiciones anaeróbicas inhiben el transporte al reducir el gradiente.

Los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas en al menos tres formas

- 1) interferencia con el complejo de iniciación de la formación de péptidos;
- 2) lectura incorrecta del mRNA que causa la incorporación de aminoácidos incorrectos en el péptido y trae como resultado una proteína no funcional, y
- 3) separación de polisomas en monosomas no funcionales.

### C. Mecanismos de resistencia

Se han establecido tres mecanismos principales de resistencia:

- 1) producción de una enzima transferasa que inactiva el aminoglucósido por adenilación, acetilación o fosforilación.
- 2) Existe una entrada deteriorada del aminoglucósido en la célula.
- 3) La proteína receptora en la subunidad ribosómica 30S puede eliminarse o alterarse como resultado de una mutación.

### D. Farmacocinética y dosificación una vez al día

Los aminoglucósidos se absorben muy poco por el tracto gastrointestinal intacto, y casi la totalidad de la dosis oral se excreta en las heces después de ser administrada.

Después de la inyección intramuscular, los aminoglucósidos se absorben bien, dando concentraciones máximas en sangre tras 30-90 minutos.

Después de una breve fase de distribución, las concentraciones séricas máximas son idénticas a las de la inyección intravenosa.

La semivida de los aminoglucósidos en el suero es de 2-3 horas, aumentando a 24-48 horas en pacientes con deterioro significativo de la función renal.

En gran medida están excluidos del sistema nervioso central y del ojo. Sin embargo, en presencia de inflamación activa, los niveles de líquido cefalorraquídeo alcanzan 20% de los niveles plasmáticos y, en la meningitis neonatal, los niveles pueden ser más altos. Se requiere una inyección intratecal o intraventricular para altos niveles en el líquido cerebrospinal.

Tradicionalmente, los aminoglucósidos se han administrado en dos o tres dosis iguales por día en pacientes con función renal normal. Sin embargo, la administración de la dosis diaria completa en una sola inyección puede preferirse en muchas situaciones clínicas por al menos dos razones.

Los aminoglucósidos exhiben una acción bactericida dependiente de la concentración; es decir, concentraciones más altas matan una mayor proporción de bacterias y a un ritmo más rápido.

Los efectos adversos de los aminoglucósidos dependen tanto del tiempo como de la concentración. Es improbable que ocurra toxicidad hasta que se alcanza un cierto umbral de concentración, pero, una vez que se logra, el tiempo más allá de este umbral se vuelve crítico.

Si se evitan estas dificultades, la dosificación de aminoglucósidos una vez al día es segura y efectiva. Si la eliminación de creatinina es  $>60$  mL/min, se recomienda una sola dosis diaria de 5-7 mg/kg de gentamicina o tobramicina (15 mg/kg para amikacina).

## **E. Efectos adversos**

Todos los aminoglucósidos son ototóxicos y nefrotóxicos. Es más probable encontrar ototoxicidad y nefrotoxicidad cuando la terapia se continúa por más de 5 días, en dosis más altas, en ancianos y ante un contexto de insuficiencia renal.

La neomicina, la kanamicina y la amikacina son los agentes más propensos a causar daño auditivo. La estreptomycinina y la gentamicina son las más vestibulotóxicas. La neomicina, la tobramicina y la gentamicina son las más nefrotóxicas.

## **F. Usos clínicos**

Los aminoglucósidos se usan principalmente contra las bacterias gramnegativas aerobias, especialmente cuando existe preocupación por patógenos resistentes a los medicamentos, o en pacientes críticamente enfermos.

Las combinaciones de penicilina y aminoglucósido también se han usado para lograr actividad bactericida en el tratamiento contra la endocarditis enterocócica y

para acortar la duración del tratamiento contra la endocarditis por *Streptococcus viridans*.

## ESTREPTOMICINA

La mayoría de las especies patógenas ha desarrollado resistencia, restringiendo la utilidad actual de la estreptomicina, con las excepciones que se enumeran a continuación. La resistencia ribosómica a la estreptomicina se desarrolla fácilmente, lo que limita su función como agente único.

### Usos clínicos

#### A. Infecciones por micobacterias

La estreptomicina se usa principalmente como un agente de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis.

#### B. Infecciones no tuberculosas

En casos de peste, tularemia, y a veces brucelosis, se administra 1 g de estreptomicina dos veces al día (15 mg/kg dos veces al día en niños) por vía intramuscular, en combinación con una tetraciclina oral.

#### Reacciones adversas

Fiebre, erupciones cutáneas y otras manifestaciones alérgicas pueden ser el resultado de la hipersensibilidad a la estreptomicina.

## GENTAMICINA

La gentamicina es una mezcla de tres componentes estrechamente relacionados: C1, C1A y C2, , aislados de la *Micromonospora purpurea*. Es efectivo contra organismos grampositivos y gramnegativos, y muchas de sus propiedades se asemejan a las de otros aminoglucósidos.

## Actividad antimicrobiana

El sulfato de gentamicina, 2-10 mcg/mL, inhibe in vitro muchas cepas de estafilococos y bacterias gramnegativas, incluidas *P. aeruginosa* y enterobacterias.

## Resistencia

Los estreptococos y los enterococos son relativamente resistentes a la gentamicina debido a que el fármaco no penetra en la célula.

## Usos clínicos

### A. Administración intramuscular o intravenosa

La gentamicina se usa principalmente en infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas que probablemente sean resistentes a otros fármacos, especialmente *P. aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *Serratia marcescens*, *Proteus sp.*, *Acinetobacter sp.* y *Klebsiella sp.*

### B. Administración tópica y ocular

Se han usado cremas, ungüentos y soluciones que contienen 0.1-0.3% de sulfato de gentamicina para el tratamiento de quemaduras infectadas, heridas o lesiones de la piel, y en intentos de prevenir las infecciones causadas por catéter intravenoso.

## Reacciones adversas

Generalmente la nefrotoxicidad es reversible al suspender el medicamento. Ocurre en 5-25% de los pacientes que reciben gentamicina por más de 3-5 días. Dicha toxicidad requiere, al menos, el ajuste del régimen de dosificación y debe impulsar reconsideraciones sobre la necesidad del fármaco, particularmente si hay un agente alternativo menos tóxico.

## NEOMICINA, KANAMICINA Y PAROMOMICINA

La neomicina, la kanamicina y la paromomicina tienen propiedades farmacológicas similares.

### Actividad antimicrobiana y resistencia

Los fármacos del grupo de la neomicina son activos contra bacterias grampositivas y gramnegativas, y contra algunas micobacterias. La *P. aeruginosa* y los estreptococos generalmente son resistentes. Los mecanismos de acción antibacteriana y resistencia son los mismos que los de otros aminoglucósidos

### Farmacocinética

Como todos los aminoglucósidos, los fármacos del grupo de la neomicina se absorben poco en el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral, la microbiota intestinal se suprime o modifica, y el fármaco se excreta en las heces.

### Usos clínicos

La neomicina generalmente se limita al uso tópico y oral debido a la toxicidad asociada con el uso parenteral y las tasas de resistencia más altas en comparación con otros aminoglucósidos. El uso de kanamicina se limita al tratamiento de la tuberculosis multirresistente, aunque pueden preferirse agentes alternativos como la amikacina.

### A. Administración tópica

Las soluciones que contienen 1-5 mg/mL de neomicina se han usado en superficies infectadas, o se han inyectado en las articulaciones, la cavidad pleural, los espacios tisulares, o las cavidades de abscesos donde hay infección.

## **B. Administración oral**

En la preparación para la cirugía electiva del intestino, se puede administrar 1 g de neomicina por vía oral cada 6-8 horas durante 1-2 días, a menudo combinado con 1 g de eritromicina base. Esto reduce la microbiota intestinal aeróbica con poco efecto sobre los anaerobios.

## **C. Administración intravenosa e intramuscular**

Cuando se usa por vía intravenosa, la dosis estándar para la kanamicina es de 15 mg/kg/día en dos a tres dosis divididas, mientras que para el tratamiento de la tuberculosis generalmente se administran 15 mg/kg, por vía intramuscular, como una única dosis diaria

## **Reacciones adversas**

Todos los miembros del grupo de la neomicina tienen nefrotoxicidad y ototoxicidad significativas. La función auditiva se ve afectada más que la función vestibular. La sordera puede ocurrir, especialmente en adultos con insuficiencia renal y elevación prolongada de los niveles del fármaco.

## **MACRÓLIDOS**

Los macrólidos son un grupo de compuestos estrechamente relacionados caracterizados por un anillo de lactona macrocíclica (que por lo general contiene 14 o 16 átomos) a los que se unen los azúcares desoxi. El fármaco prototipo, la eritromicina, que consiste en dos restos de azúcar unidos a un anillo de lactona de 14 átomos, se obtuvo en 1952 de *Streptomyces erythreus*, ahora llamado *Saccharopolyspora erythraea*. La claritromicina y la azitromicina son derivados semisintéticos de la eritromicina



## ERITROMICINA

### Química

La estructura general de la eritromicina se muestra con el anillo macrólido y los azúcares desosamina y cladinosa. Es poco soluble en agua (0.1%) pero se disuelve fácilmente en solventes orgánicos.

### Mecanismo de acción y actividad antimicrobiana

La acción antibacteriana de la eritromicina y otros macrólidos puede ser inhibidora o bactericida, particularmente en concentraciones más altas, para organismos susceptibles. La actividad se mejora a pH alcalino.

La eritromicina es activa contra cepas sensibles de organismos grampositivos, en especial neumococos, estreptococos, estafilococos y corinebacterias. *Mycoplasma pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydophila pneumoniae*, *H. pylori*, *Listeria monocytogenes* y ciertas micobacterias (*Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium scrofulaceum*) también son susceptibles.

Los organismos gramnegativos como *Neisseria sp.*, *Bordetella pertussis*, *Bartonella henselae* y *Bartonella quintana*, así como algunas especies de *Rickettsia*, *Treponema pallidum* y *Campylobacter* son susceptibles. El *Haemophilus influenzae* es algo menos susceptible.

### Farmacocinética

La base de eritromicina es destruida por el ácido estomacal y debe administrarse con un recubrimiento entérico. La comida interfiere con la absorción.

Una dosis intravenosa de 500 mg de lactobionato de eritromicina produce concentraciones séricas de 10 mcg/mL 1 hora después de la dosificación. La semivida en suero es de aproximadamente 1.5 horas de forma normal y de 5 horas en pacientes con anuria.

La eritromicina es absorbida por leucocitos y macrófagos polimorfonucleares. Atraviesa la placenta y llega al feto.

### Usos clínicos

La eritromicina es un fármaco tradicional de elección en las infecciones por corinebacterias (difteria, sepsis corinebacteriana, eritrasma) y en las infecciones por clamidia respiratoria, neonatal, ocular o genital. Si bien fue utilizada en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad es porque su espectro de actividad incluye neumococo, *M. pneumoniae* y *L. pneumophila*, los macrólidos más nuevos se toleran mejor y se seleccionan más comúnmente.

La resistencia a macrólidos está aumentando en neumococos y *M. pneumoniae*.

La dosificación oral de base o estearato de eritromicina es de 0.25-0.5 g cada 6 horas (para niños, 40 mg/kg/d). La dosificación de eritromicina etilsuccinato es 0.4-0.8 g cada 6 horas.

La dosis intravenosa de lactobionato de eritromicina es de 0.5-1.0 g cada 6 horas para adultos y 15-20 mg/kg/d dividido cada 6 horas para niños.

### Reacciones adversas

La anorexia, las náuseas, los vómitos y la diarrea son frecuentes. La intolerancia gastrointestinal, que se debe a una estimulación directa de la motilidad intestinal, es la razón más común para seleccionar una alternativa a la eritromicina.

Las eritromicinas, en particular la formulación más antigua de estolato, pueden producir hepatitis colestásica aguda (fiebre, ictericia, alteración de la función hepática), probablemente como una reacción de hipersensibilidad.

Otras reacciones alérgicas incluyen fiebre, eosinofilia y erupciones.

## CLARITROMICINA

La claritromicina se deriva de la eritromicina mediante la adición de un grupo metilo y tiene una mejor estabilidad ácida y absorción oral en comparación con la eritromicina.

Su mecanismo de acción es el mismo que el de la eritromicina. La claritromicina y la eritromicina son similares con respecto a la actividad antibacteriana, excepto que la claritromicina es más activa contra el complejo *Mycobacterium avium*

La claritromicina también tiene actividad contra *Mycobacterium leprae*, *Toxoplasma gondii* y *H. influenzae*. Los estreptococos y estafilococos resistentes a la eritromicina también son resistentes a la claritromicina.

Una dosis de 500 mg de claritromicina produce concentraciones séricas de 2-3 mcg/mL. La semivida más larga de la claritromicina (6 horas) en comparación con la eritromicina permite una dosificación dos veces al día. La dosis recomendada es de 250-500 mg dos veces al día o 1 000 mg de la formulación de liberación prolongada una vez al día

La claritromicina se metaboliza en el hígado y se elimina de manera parcial en la orina.

Las ventajas de la claritromicina en comparación con la eritromicina son una menor incidencia de intolerancia gastrointestinal y una dosificación menos frecuente.

## AZITROMICINA

La azitromicina, un compuesto de anillo macrólido de lactona de 15 átomos, se deriva de la eritromicina mediante la adición de un nitrógeno metilado en el anillo de lactona.

La azitromicina es activa contra el complejo *M. avium* y *T. gondii*. La azitromicina es ligeramente menos activa que la eritromicina y la claritromicina contra los

estafilococos y los estreptococos y es ligeramente más activa contra H. influenzae.

La azitromicina es muy activa contra Chlamydia sp.

la azitromicina penetra muy bien en la mayoría de los tejidos (excepto el líquido cefalorraquídeo) y las células fagocíticas, con concentraciones de tejido que exceden las concentraciones séricas de 10 a 100 veces. El medicamento se libera lentamente de los tejidos (semivida tisular de 2-4 días) para producir una semivida de eliminación que se acerca a los 3 días.

La azitromicina se absorbe de manera rápida y se tolera bien por vía oral. Los antiácidos de aluminio y magnesio no alteran la biodisponibilidad pero retrasan la absorción y reducen las concentraciones séricas máximas.

Los antibióticos macrólidos prolongan el intervalo electrocardiográfico QT debido a un efecto sobre los canales iónicos de potasio. La prolongación del intervalo QT puede conducir a la arritmia torsade des pointes. Estudios recientes han sugerido que la azitromicina puede estar asociada con un pequeño aumento del riesgo de muerte cardíaca.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brunton, L., Hilal, R., & Knollmann, B. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (13a Edición. ed.). Mexico: Mc Graw Hill.