

# AMINOGLUCOSIDOS Y MACROLIDOS

## AMINOGLUCOSIDOS

### DEFINICIÓN.

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

### MECANISMO DE ACCIÓN.

Los aminoglucósidos son inhibidores irreversibles de la síntesis de proteínas, pero el mecanismo preciso para la actividad bactericida no está claro. El evento inicial es la difusión pasiva mediante canales de porina a través de la membrana externa. El fármaco se transporta luego activamente a través de la membrana de la célula hasta el citoplasma por un proceso dependiente del oxígeno. 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. El transporte puede potenciarse mediante fármacos activos para la pared celular como penicilina o vancomicina; esta mejora puede ser la base de la sinergia de esos antibióticos con los aminoglucósidos. Dentro de la célula, los aminoglucósidos se unen a las proteínas ribosómicas de la subunidad 30S. 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. Estas

actividades ocurren más o menos simultáneamente, y el efecto general es irreversible y conduce a la muerte celular.

## **INDICACIONES.**

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. Casi siempre se usan en combinación con un antibiótico betalactámico para ampliar la cobertura empírica y para aprovechar la potencial sinergia entre estas dos clases de fármacos. 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*. Cuando se usan aminoglucósidos, la selección del agente y la dosis dependen de la infección que se está tratando y la susceptibilidad del germen.

- Infecciones de las vías urinarias
- Neumonía
- Meningitis
- Peritonitis
- Endocarditis bacteriana
- Septicemia
- Tularemia
- Peste
- Infecciones por micobacterias

## **EFFECTIVIDAD**

La actividad antibacteriana de la gentamicina, la tobramicina y la amikacina está dirigida principalmente contra los bacilos gramnegativos aerobios. La kanamicina, al igual que la estreptomina, tiene un espectro más limitado. Los bacilos gramnegativos aerobios varían en su susceptibilidad a los aminoglucósidos. Los cocos aerobios gramnegativos como *Neisseria*, *Moraxella* y *Haemophilus* tienen susceptibilidades variables. Un número cada vez mayor de bacilos gramnegativos

que se encuentran en instituciones de salud (especialmente *Klebsiella* y *Pseudomonas*) muestran una amplia resistencia a múltiples clases de antibacterianos; en estas cepas, los aminoglucósidos pueden ser la única clase de agentes de uso común con actividad *in vitro*. Los aminoglucósidos 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. Sin embargo, 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*. Este efecto se ha empleado con mayor frecuencia en el tratamiento de infecciones debidas a estafilococos, enterococos, estreptococos del grupo viridans y *Listeria*.

### **EFFECTOS 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 ototoxicidad puede manifestarse como daño auditivo, que origina tinnitus y pérdida auditiva de alta frecuencia inicialmente, o como daño vestibular con vértigo, ataxia y pérdida de equilibrio. La nefrotoxicidad trae como resultado un aumento de los niveles de creatinina sérica o un aclaramiento de creatinina reducido, aunque la indicación más temprana a menudo es un aumento en las concentraciones mínimas de aminoglucósidos en suero. La neomicina, la kanamicina y la amikacina son los agentes más propensos a causar daño auditivo. La estreptomina y la gentamicina son las más vestibulotóxicas. La neomicina, la tobramicina y la gentamicina son las más nefrotóxicas. En dosis muy altas, los aminoglucósidos pueden producir un efecto similar al curare, con bloqueo neuromuscular que trae como resultado parálisis respiratoria. Esta parálisis suele ser reversible con gluconato de calcio cuando se administra con prontitud, o neoestigmina. La hipersensibilidad ocurre con poca frecuencia.

## MACROLIDOS

### DEFINICION:

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.

### MECANISMO DE ACCION:

La claritromicina, al igual que el resto de los macrólidos, se une de forma reversible al dominio V del ARN ribosómico 23S, inhibiendo de esta forma la síntesis proteica al bloquear la elongación de las proteínas. La unión se realiza mediante la formación de puentes de hidrógeno entre diferentes radicales hidroxilo del macrólido y determinadas bases del ARNr, y por la unión débil entre la cladinosa y el dominio II del ARNr 23S. La afinidad varía según la molécula. Bloquean el orificio de entrada al canal por donde sale la proteína del ribosoma.

### INDICACIONES:

En general, los macrólidos son utilizados en el tratamiento de infecciones respiratorias comunitarias, particularmente en pacientes con alergia a los betalactámicos. Están indicados en pautas de tratamiento empírico de infecciones respiratorias, del área otorrinolaringológica y de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada, adquiridas en la comunidad, en las que neumococo, *S. pyogenes* o *S. aureus* son los microorganismos causales más probables. En la mayoría son la alternativa a los betalactámicos en pacientes alérgicos a estos.

Los macrólidos son el tratamiento de elección de la neumonía por *M. pneumoniae* y por *Chlamydia* spp. Azitromicina se incluye entre los antibióticos de elección en el tratamiento de la neumonía por *Legionella* de gravedad moderada o leve. La mayoría de episodios de bronquitis aguda no requieren tratamiento antibiótico; no

obstante, si este se considera indicado (infección por *M. pneumoniae*, *B. pertussis* o *C. pneumoniae*) puede prescribirse un macrólido.

Otras indicaciones de tratamiento con claritromicina son la difteria, la tos ferina, la enfermedad de Lyme, la angiomatosis bacilar en pacientes con SIDA y la panbronquiolitis difusa. La profilaxis de la endocarditis infecciosa y la prevención de la tos ferina en personas expuestas no inmunizadas y de la difteria en portadores faríngeos asintomáticos puede hacerse también con un macrólido.

### **EFFECTIVIDAD:**

En general los macrólidos tienen buena acción frente a los aerobios Gram (+) y frente a algunos aerobios Gram (-).

En líneas generales, los macrólidos son activos frente a distintos microorganismos y protozoos.

1. Microorganismos Gram (+) tanto cocos (excepto estafilococos resistentes a meticilina y *Enterococcus* spp.) como bacilos (*Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Listeria*, *Rhodococcus equii*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc* y *Pediococcus*).
2. Microorganismos Gram (-) (*Moraxella* spp., *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria* spp., *Haemophilus ducreyi*, *Gardnerella vaginalis*).
3. Microorganismos de crecimiento intracelular o yuxtacelular (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*).
4. Algunos protozoos son moderadamente sensibles (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y *Plasmodium*).

## **EVENTOS ADVERSOS:**

Los principales son las molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos) debidas a su actividad procinética y en especial de sus metabolitos formados en el medio ácido del estómago. Se observan con mayor frecuencia en jóvenes y al administrarse por vía intravenosa en perfusión rápida. La tolerancia digestiva de la claritromicina es superior a la de eritromicina. Por vía intravenosa puede producir flebitis por lo que debe administrarse lentamente. Se ha descrito ototoxicidad con el empleo de dosis altas de claritromicina en el tratamiento de la infección por *M. avium* complex.

Puede ocasionar un alargamiento del intervalo QT. Se han descrito casos excepcionales de episodios de taquicardia ventricular polimórfica. El efecto puede potenciarse con los antiarrítmicos de clase I (quinidina, procainamida, disopiramida), la terfenadina y el astemizol y con la hipomagnesemia e hipopotasemia. Las reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, eosinofilia) y el desarrollo de candidiasis o de colitis por *C. difficile* son complicaciones raras, aunque posibles como con cualquier otro antibiótico. Los macrólidos se incluyen en la categoría B de fármacos usados durante el embarazo