

UNIVERSIDAD DEL SURESTE.

MATERIA:

TERAPEUTICA FARMACOLOGICA.

UNIDAD A EVALUAR:

UNIDAD 3.

TEMA DEL TRABAJO:

RESUMEN DE AMINOGLUCOSIDOS Y MACROLIDOS.

NOMBRE DEL DOCENTE:

DR. ALFREDO LÓPEZ

NOMBRE DE LA ALUMNA:

MUSOLINI MAGNEALI PAZ.

AMINOGLUCOSIDOS.

Los aminoglucósidos o aminósidos son un grupo de antibióticos bactericidas que detienen el crecimiento bacteriano actuando sobre sus ribosomas y provocando la producción de proteínas anómalas. Actúan a nivel de ribosomas en la subunidad 30S bacteriana, y por ende, a nivel de síntesis de proteínas, creando porosidades en la membrana externa de la pared celular bacteriana.

La acción de los aminoglucósidos comprende una interacción inicial con la superficie externa de la membrana celular bacteriana, transporte a través de la membrana interna y, finalmente, la unión a la subunidad 30S de los ribosomas, que inhibe la síntesis de proteínas, conduciendo finalmente a la muerte del microorganismo. Los mecanismos defensivos que desarrollan los microorganismos frente a los aminoglucósidos son de tres tipos: modificación enzimática de la molécula, alteración de la difusión y mutación ribosómica que origina menor afinidad por la subunidad 30S (demostrada en estreptomicina). De todos ellos, la modificación enzimática es el mecanismo más frecuente. Los enterococos muestran una resistencia intrínseca a los aminoglucósidos debida a un transporte deficitario a través de la membrana bacteriana. Esta resistencia se denomina de bajo nivel y puede ser soslayada asociando al aminoglucósido un antimicrobiano con actividad frente a la pared bacteriana (betalactámicos o glucopéptidos), provocando entonces un sinergismo bactericida frente a enterococos. Esta bacteria puede mostrar además resistencia adquirida, cuya forma más preocupante es a través de inactivación mediante la enzima bifuncional que origina una resistencia de alto nivel frente a gentamicina y todos los otros aminoglucósidos relacionados, con la excepción de estreptomicina. Además, la resistencia de alto nivel frente a estreptomicina puede ser por mutación ribosómica o por inactivación enzimática de una adeniltransferasa. La resistencia de alto nivel se traduce en la anulación del sinergismo bactericida entre el aminoglucósido y los betalactámicos o glucopéptidos, de ahí su gran importancia clínica.

Aunque se han empleado como fármaco único en el tratamiento de la pielonefritis, su uso más habitual es en combinación con betalactámicos para obtener sinergia

en las infecciones graves por bacilos gramnegativos y, más en segundo plano, combinados con agentes que actúan contra la pared bacteriana (betalactámicos o glucopéptidos) para conseguir sinergia en las infecciones enterocócicas de tratamiento difícil como la endocarditis. Los aminoglucósidos son muy bien tolerados por vía intravenosa e intramuscular y no suelen provocar reacción inflamatoria local. No obstante, excepto espectinomicina, todos comparten una capacidad potencial para provocar toxicidad renal y ótica y, más raramente, bloqueo neuromuscular.

- Nefrotoxicidad; Con una incidencia que oscila entre el 5 y el 25%, la nefrotoxicidad es debida a la reabsorción parcial de los aminoglucósidos por las células del epitelio del túbulo proximal.
- Ototoxicidad; Los aminoglucósidos pueden causar toxicidad ótica que, en ocasiones, es irreversible. Las alteraciones auditivas son consecuencia de la destrucción de las células ciliadas externas del órgano de Corti y las vestibulares son expresión de las lesiones causadas en las células ciliadas de la cúpula de las crestas ampulares radicadas en los conductos semicirculares.
- Bloqueo neuromuscular; Puede ser provocado por todos los aminoglucósidos y, aunque poco frecuente, suele ser grave y en ocasiones fatal. Se manifiesta como debilidad de la musculatura respiratoria, parálisis flácida y midriasis. Ocurre asociado a enfermedades o fármacos que interfieren con la transmisión neuromuscular y se relaciona con la perfusión intravenosa rápida y con la irrigación peritoneal terapéutica (ya en desuso).
- Seudosepsis; Un síndrome de hipotensión, taquicardia, fiebre y escalofríos se asoció durante 1998 y 1999 a la pauta de monodosis con gentamicina en un hospital de Los Ángeles. Se descartó contaminación bacteriana de los lotes del fármaco y se pensó inicialmente que podía ser debido a endotoxina, aunque posteriormente se atribuyó a impurezas contaminantes.

MACROLIDOS.

Los macrólidos son moléculas cuya estructura química está constituida por un anillo lactónico de gran tamaño. Actualmente se conocen varios compuestos (más de dos mil) con variadas funciones. Si bien son también macrólidos algunos antifúngicos (anfotericina B), antiparasitarios (ivermectina), inmunomoduladores (sirolimus, tacrolimus) y procinéticos (ABT-229), en la práctica clínica cuando hacemos referencia a macrólidos pensamos en la familia de antibióticos compuestos con anillo de 14-16 átomos de carbono unidos por enlaces glucosídicos a uno o varios azúcares neutros o básicos. Estas moléculas, de amplio espectro antimicrobiano, tienen su área de acción principalmente en el tratamiento de infecciones respiratorias y de partes blandas. Dentro de los macrólidos desarrollados se encuentra la claritromicina, que supera las limitaciones de la eritromicina, el primer compuesto en ser utilizado de esta familia, principalmente en cuanto a biodisponibilidad. Resulta de la sustitución del grupo hidroxilo en posición 6 por un grupo metoxi.

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. Los mecanismos de resistencia incluyen alteraciones en el sitio de acción, alteraciones en los mecanismos de transporte y modificaciones de la propia molécula. Las modificaciones del sitio de unión al ribosoma pueden consistir en metilación de un residuo de adenina o cambios en la secuencia de bases del ARNr 23S o alteraciones de la proteína ribosómica L432. La metilación del ARNr 23S obedece a la presencia de una enzima (metilasa), codificada por genes denominados erm que pueden expresarse de forma constitutiva o inducible. La inducción se ha relacionado con la presencia de cladinosa en los macrólidos de 14 y 15 átomos. Se han identificado 21 clases de

genes *erm*. En neumococo la resistencia está mediada por *erm* (B), en *S. pyogenes* por *erm* (B) o *erm*(A) y en *S. aureus* por *erm*(A) o *erm*(C). En función del gen que codifica la metilasa, esta incorpora uno o dos grupos metilos en el nucleótido. La mono-metilación origina resistencia cruzada a todos los macrólidos, también a la clindamicina y a la estreptogramina B (quinupristina). El fenotipo de resistencia resultante se conoce como fenotipo MLSB. Las mutaciones cromosómicas que generan cambios de la proteína L4 o de la secuencia de bases del ARNr 23S son muy raras, probablemente porque existen numerosas copias del operon *rrn* que codifica el ARNr 23S. La mutación de la proteína L4 altera la estructura terciaria del ARNr 23S en el dominio V e influye indirectamente en la afinidad por el macrólido. Las mutaciones se seleccionan durante el tratamiento y pueden observarse cuando se emplea un macrólido en monoterapia de una infección por *S. aureus* o por *H. pylori*. Algunas cepas de neumococo y *S. pyogenes* tienen una proteína de membrana (Mef) que extrae específicamente macrólidos de anillo de 14 o 15 átomos y es poco o nada activa frente a los de 16 átomos. Msr(A) es una bomba de expulsión activa (dependiente de adenosintrifosfato [ATP]) que puede observarse en *S. aureus* y es activa frente a macrólidos.

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. La creciente tasa de resistencia observada en cepas de neumococo y de *S. pyogenes* frente a los macrólidos ha convertido a telitromicina en el antibiótico de elección en la mayoría de las indicaciones de utilización empírica de 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

pueden hacerse también con un macrólido. Asociada a etambutol, se utiliza en pautas de tratamiento y profilaxis de la infección por *M. avium complex* en pacientes con SIDA. Es una alternativa en el tratamiento de la lepra. A dosis de 500 mg c/12 h, asociada con amoxicilina o metronidazol y con un inhibidor de la bomba de protones, administrados durante 1 semana, obtiene tasas de erradicación de *H. pylori* cercanas al 90%.

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.*