

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.

Efectividad contra microorganismos. 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*.

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 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 estreptomicina 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 neostigmina. La hipersensibilidad ocurre con poca frecuencia.

Macrólidos

Definición. 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. Son antibióticos principalmente bacteriostáticos; inhiben la síntesis de proteínas bacterianas mediante la unión a la subunidad 50S del ribosoma.

Mecanismo de acción. Los macrólidos se unen de forma reversible al dominio V del ARN ribosómico 23S. La unión se realiza mediante la formación de puentes de hidrógeno entre diferentes radicales hidroxilo del macrólido y determinadas bases del ARNr. Probablemente, se produce además una interacción débil entre la cladinosa y el dominio II del ARNr 23S. Telitromicina establece el mismo tipo de uniones, pero la interacción con el dominio II (adenina 752) a través del radical carbamato de C11-C12, es más fuerte. La afinidad de telitromicina por el ribosoma es 10 veces mayor que la de eritromicina y 6 veces que la de claritromicina. Tanto

los macrólidos como los cetólidos inhiben el orificio de entrada al canal por donde sale la proteína del ribosoma.

Los macrólidos desarrollan una actividad antibacteriana lenta, predominantemente dependiente del tiempo y con efecto postantibiótico (EPA). La actividad se considera bacteriostática contra la mayoría de los microorganismos. Sin embargo, a concentraciones elevadas, en medio alcalino y/o frente a determinados microorganismos como *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, especialmente cuando se hallan en fase de crecimiento logarítmico, pueden comportarse como bactericidas.

Acción: inhiben la síntesis proteica bacteriana alterando la translocación. Pueden ser bactericidas o bacteriostáticos según la concentración y tipo del microorganismo. La base libre se une a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano.

Mecanismos de resistencia: 1. Inactivación del fármaco por enzimas transmitidas por plásmidos (eritromicina esterasas) que hidroxilan el anillo lactónico. 2. Metilación de una adenina del 23S rRNA que disminuye la afinidad de unión a la subunidad 50S ribosomal (sitio de unión de los macrólidos). 3. Captación defectuosa del fármaco por la bacteria.

Indicaciones. Los macrólidos están indicados en pautas de tratamiento empírico de infecciones respiratorias, otorrinolaringeas 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 muchas de estas situaciones son el tratamiento de elección y en otras se incluyen entre las alternativas a la penicilina en pacientes alérgicos a ésta. Las recomendaciones para el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) incluyen la monoterapia con un macrólido, entre las opciones de tratamiento en régimen domiciliario, y la combinación de un betalactámico (amoxicilina-ácido clavulánico o una cefalosporina de tercera generación) con un macrólido, entre las pautas de tratamiento de los pacientes que requieren ingreso hospitalario. Varios estudios recientes indican que el pronóstico de la NAC mejora cuando se añade un macrólido a una cefalosporina, sobre todo en pacientes graves

y en neumonía neumocócica bacteriémica. Los macrólidos son el tratamiento de elección de la neumonía por *Mycoplasma 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 los episodios de bronquitis aguda no requieren tratamiento antibiótico; no obstante, si éste se considera indicado (infección por *M. pneumoniae*, *Bordetella pertussis* o *C. pneumoniae*) puede prescribirse un macrólido.

En la otitis media aguda los macrólidos son una alternativa a la amoxicilina en caso de alergia o intolerancia a ésta. Otras indicaciones de tratamiento con un macrólido 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.

Efectividad contra microorganismos. Los macrólidos son activos contra:

- Cocos aerobios y anaerobios grampositivos, excepto la mayoría de los enterococos, muchas cepas de *Staphylococcus aureus* (especialmente las resistentes a la meticilina) y algunas cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *S. pyogenes*.
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Legionella* spp
- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Campylobacter* spp
- *Treponema pallidum*
- *Propionibacterium acnes*
- *Borrelia burgdorferi*

Bacteroides fragilis es resistente. La claritromicina y la azitromicina tienen actividad aumentada contra Haemophilus influenzae y son activas frente al complejo Mycobacterium avium.

Eventos adversos.

- Trastornos gastrointestinales (principalmente con eritromicina)
- Prolongación del intervalo QT con eritromicina
- Inhibición del metabolismo hepático, lo que produce numerosas interacciones medicamentosas

La eritromicina comúnmente causa trastornos gastrointestinales relacionados con la dosis, que incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea; las alteraciones son menos comunes con la claritromicina y la azitromicina. La administración del fármaco junto con los alimentos puede ayudar a disminuir estas molestias. La eritromicina puede causar acúfenos, mareos y pérdida reversible de la audición, cuadros dependientes de la dosis. La ictericia colestática se presenta más frecuentemente con el estolato de eritromicina. Por lo general, se produce después de 10 días de administración, principalmente en adultos, pero puede aparecer antes si el fármaco se ha administrado con anterioridad. La eritromicina no se administra por vía IM porque causa mucho dolor; cuando es administrada por vía IV, puede producir flebitis o dolor. Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

La eritromicina prolonga el intervalo QT y predispone al paciente a sufrir taquiarritmia ventricular, especialmente en las mujeres, en los pacientes con alteraciones previas del intervalo QT o anomalías de electrolitos, y en pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que produzcan el mismo efecto cardíaco.