

AMINOGLUCOSIDOS Y MACROLIDOS

Aminoglucosidos

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

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 estreptomicina, 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 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.