

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
LICENCIATURA DE MEDICO CIRUJANO  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“USOS CLINICOS DE LOS AMINOGLUCOSIDOS”  
(REVISION DE LA LITERATURA)

TESINA  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO CIRUJANO

PRESENTA:  
M.P.S.S. ELI MUNGUIA NORIA

DIRECTORES:  
  
Ph. D. JAVIER JAIMES GARCÍA  
  
M. EN ED. MIGUEL FERNANDEZ LOPEZ

REVISORES:  
  
M. EN. C. MIGUEL ANGEL KARAM CALDERÓN  
  
M. EN. A. M. RICARDO PAULINO GALLARDO DÍAZ

TOLUCA, MEX. 2013.

**“Uso Clínico de lo Aminoglucósidos”  
(Revisión Literaria)**

## INDICE

Antecedentes	1
Planteamiento del problema	29
Justificación	30
Objetivos	32
Método	33
Implicaciones éticas	34
Resultados	35
Conclusiones	60
Recomendaciones	62
Referencias bibliográficas	64
Anexos	69

## **Antecedentes**

La historia de los aminoglucósidos comienza en 1944 con la estreptomina. La estreptomina primer fármaco eficaz contra tuberculosis, en la que todavía se prescribe aunque ha sido desplazada por antibióticos más recientes de la misma familia (aminoglucósidos), entre los que se cuentan, la gentamicina, tobramicina, amikacina y kanamicina. También se administra ocasionalmente para la tuberculosis. es un antibiótico producido por la bacteria filiforme (en forma de hebra) que se encuentra en el suelo denominada *Streptomyces griseus*. Fue descrita por primera vez en 1944 por el microbiólogo estadounidense Selman Waksman y sus colaboradores<sup>1,2,4,5,8</sup>.

La aparición posterior de kanamicina en 1957 y, más tarde, de gentamicina y tobramicina constituyeron verdaderos avances en el tratamiento de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos, de manera que dichos antimicrobianos se convirtieron en el tratamiento habitual de estas infecciones. En la década de 1970, los aminoglucósidos semisintéticos, dibekacina, amikacina y netilmicina demostraron la posibilidad de conseguir compuestos que fueran activos contra cepas bacterianas que habían desarrollado mecanismos de resistencia frente a los aminoglucósidos iniciales y mostrar un perfil toxicológico distinto<sup>1,5</sup>. El uso amplio de aminoglucósidos puso de manifiesto problemas como toxicidad, resistencia bacteriana y sobreinfección y se comprobó que la molécula de aminoglucósido no podía ser modificada para menguar su toxicidad sin reducir al mismo tiempo su actividad antimicrobiana. Por ello, la investigación y el desarrollo de nuevas moléculas de aminoglucósidos ha sufrido una ralentización llamativa, por no decir que ha llegado a un punto muerto<sup>1-3</sup>.

Como contrapartida, en las últimas décadas se ha asistido a una intensa actividad investigadora farmacodinámica, experimental y clínica, que nos ha llevado a contemplar los aminoglucósidos desde una perspectiva muy distinta a la de los años 1970 del siglo pasado<sup>3,4</sup>. Estas investigaciones, unidas a un conocimiento más completo de su farmacodinámica, han llevado a la aplicación de nuevas estrategias de dosificación<sup>7,8</sup>.

## **1.-DEFINICION:**

Los aminoglucosidos son un grupo de antibioticos bactericidas obtenidos de varias especies de Streptomyces y se designan con el sufijo “micina” en tanto que los derivados de Micromonospora terminan en “micin” que comparten características químicas, antimicrobianas, farmacológicas y toxicas. El grupo incluye estreptomicina, neomicina, kanamicina, amikacina, gentamicina, tobramicina, sisomicina, isepamicina, netilmicina e usan con máxima frecuencia contra infecciones por bacterias entéricas gramnegativas, en especial en presencia de septicemia y bacteriemia, en combinación con vancomicina o una penicilina para la endocarditis y para el tratamiento de la. La estreptomicina es el más antiguo y mejor conocido de los aminoglucosidos. La gentamicina, tobramicina y amikacina son los más utilizados actualmente; la neomicina y la kanamicina se limitan a su uso tópico u oral<sup>2,4,5</sup>.

## **2.- Clasificación y estructura química**

Su estructura química se compone de aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (aminociclitol). Por tanto, su denominación correcta sería “aminoglucósidos aminociclitoles”. No obstante, en la práctica se utiliza sólo el primer nombre para designar a este grupo de antibióticos. Según que el componente aminociclitol sea la estreptidina o la desoxiestreptamina, se clasifican en dos grandes grupos (tabla 1)<sup>1,5</sup>. El primero está compuesto sólo por la estreptomicina. El segundo es más amplio e incluye a la mayoría de los compuestos utilizados en la práctica clínica actual. Un compuesto peculiar es la espectinomicina, cuya estructura está compuesta solamente por aminociclitol sin componente aminoglucósido<sup>1,2,5</sup>.

Son sustancias de carácter básico, con peso molecular entre 445 y 600 Da. Su actividad antimicrobiana es inhibida por un pH ácido y por cationes divalentes, de manera que no actúan bien en las secreciones bronquiales, abscesos, necrosis tisular y grandes cantidades de detritos orgánicos<sup>1,2</sup>. La inactivación afecta más a gentamicina y tobramicina que a netilmicina, amikacina o isepamicina y parece

más intensa con las penicilinas anti-*Pseudomonas*. Parece que la relevancia clínica de este fenómeno es limitada. No obstante, se recomienda que en la práctica clínica no se mezclen aminoglucósidos y betalactámicos en el mismo frasco de infusión ni se administren dosis sincrónicas<sup>4-8</sup>.

### **3.-Farmacocinética**

El objetivo principal de la terapia antibiótica es administrar el medicamento apropiado en concentraciones lo suficientemente altas en el sitio de la infección para eliminar al microorganismo causante.<sup>12</sup>

La farmacocinética evalúa los procesos que finalmente van a determinar la concentración de un antimicrobiano contra el tiempo en el comportamiento central y en los tejidos.<sup>2</sup>

Abarca todos los modos que tiene el cuerpo para manipular un medicamento, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción.<sup>6</sup>

En infecciones serias, la concentración local del medicamento debe exceder la concentración inhibitoria mínima (MIC) para obtener una mejor tasa de curación.

Muchos factores pueden afectar la concentración local del fármaco al influir sobre los procesos farmacocinéticos.<sup>12</sup>

No se absorben por vía GI. Son compuestos polares que deben administrarse por vía parenteral para obtener su efecto sistémico. Su penetración tisular es limitada inclusive al SNC. La administración intraventricular o intratecal es necesaria para infecciones del SNC. Los aminoglucósidos se acumulan en los tejidos del organismo, sobre todo en el riñón y oído, causando saturación de donde el fármaco se libera de manera lenta, su unión a proteínas es mínima y no se metaboliza, y no penetran bien en los abscesos. Se eliminan por filtración glomerular, misma que está relacionada con la función renal. La neomicina se excreta de forma principal por las heces cuando se administra por vía oral. Tiene una T<sub>1/2</sub> de 2 horas a cuatro horas y se prolonga en pacientes con disminución en la función renal. Las concentraciones plasmáticas óptimas son diferentes para cada fármaco, en donde la concentración mínima está relacionada con su

actividad antibacteriana, y su concentración máxima con su grado de toxicidad. Por lo anterior, es importante vigilar estas concentraciones para el ajuste de dosis inofensivas y eficaces. La  $t_{1/2}$  en neonatos y prematuros esta prolongada.<sup>1-3</sup>

### **Integrantes:**

**Amikacina** no debe mezclarse con otros fármacos, se administran por separado por lo menos una hora. Absorción GI pobre, se administra por vía parenteral. La  $C_{m\acute{a}x}$  se alcanza en 45min a dos horas en administración IM. Muestra distribución amplia, pobre penetración intraocular y en el SNC aun con meninges inflamadas; factores que aumentan su volumen de distribución (quemaduras, peritonitis), puede requerir aumento de la dosis, por administración intraventricular produce niveles adecuados en SNC. La unión a proteínas es mínima, no se metaboliza. Su excreción es por filtración glomerular, y pequeñas cantidades por la bilis. Tiene una  $T_{1/2}$  de dos a tres horas, pero en insuficiencia renal grave es de 30 a 86horas.

**Estreptomicina:** Absorción oral pobre, se administra por vía IM, IV, la  $C_{m\acute{a}x}$  se alcanza en una a dos horas. Muestra distribución intraocular pobre, penetra poco el SNC. La unión a proteínas es de 36%. No se metaboliza, se excreta por orina por filtración glomerular. Tiene una  $T_{1/2}$  de dos a tres horas, en daño renal grave hasta 110 horas.

**Gentamicina:** Absorción GI pobre, e administra por vía parenteral, la  $C_{m\acute{a}x}$  se alcanza en 30 -90 min, muestra distribución amplia, pobre penetración intraocular y en el SNC. La unión a proteínas es mínima, no se metaboliza, se excreta por filtración glomerular. Tiene una  $t_{1/2}$  de dos a tres horas, en insuficiencia renal grave es de 24-60horas.

**Isepamicina:** Absorción GI pobre, se administra por vía parenteral. La  $C_{m\acute{a}x}$  se alcanza en 30-60 minutos en administración IM. Muestra distribución amplia, pobre penetración intraocular y en el SNC aun en meninges inflamadas, los factores que aumentan su volumen de distribución (quemaduras, peritonitis) puede requerir aumento de dosis, su administración intraventricular produce niveles adecuados

en el SNC. La unión a proteínas es mínima. No se metaboliza. Se excreta por filtración glomerular.

**Netilmicina:** Absorción GI pobre, se administra por vía parenteral. La Cmax se alcanza en 30-60 minutos en administración IM. Muestra distribución amplia, pobre penetración intraocular y en el SNC aun en meninges inflamadas, los factores que aumentan su volumen de distribución (quemaduras, peritonitis) puede requerir aumento de dosis, su administración intraventricular produce niveles adecuados en el SNC. La unión a proteínas es mínima. No se metaboliza. Se excreta por filtración glomerular, pequeñas cantidades por bilis. Tiene una T  $\frac{1}{2}$  de 2.5 horas, en insuficiencia renal grave es de 40 horas.

**Trobamicina:** Absorción GI pobre, se administra por vía parenteral. La Cmax se alcanza en 30-90 minutos en administración IM. Muestra distribución amplia, pobre penetración intraocular y en el SNC aun en meninges inflamadas, su administración intraventricular produce niveles adecuados en el SNC. La unión a proteínas es mínima. No se metaboliza. Se excreta por filtración glomerular, pequeñas cantidades por bilis. Tiene una T  $\frac{1}{2}$  de 2 a 3 horas, en insuficiencia renal grave es de 24-60 horas.

**Kanamicina:** Absorción GI pobre, se administra por vía parenteral. La Cmax se alcanza en 30-60 minutos en administración IM. Muestra distribución amplia, pobre penetración intraocular y en el SNC aun en meninges inflamadas, los factores que aumentan su volumen de distribución (quemaduras, peritonitis) puede requerir aumento de dosis, su administración intraventricular produce niveles adecuados en el SNC. La unión a proteínas es mínima. No se metaboliza. Se excreta por filtración glomerular, pequeñas cantidades por bilis. Tiene una T  $\frac{1}{2}$  de 2.5 horas, en insuficiencia renal grave es de 12-24 horas.

### **3.1- Absorción**

La absorción se puede describir como la biodisponibilidad del medicamento, la cual se define por el porcentaje de la dosis del fármaco que alcanza en la circulación sistémica.<sup>11</sup>

Los aminoglucósidos son cationes altamente polarizados de carácter básico, lo que determina su escasa liposolubilidad y la prácticamente nula absorción oral o rectal. Esta escasa absorción gastrointestinal los hace útiles para suprimir el crecimiento de gérmenes gramnegativos intestinales, efecto buscado en ocasiones con el uso de neomicina oral. Aunque la absorción digestiva es escasa, cuando hay úlceras digestivas o procesos inflamatorios y especialmente si la eliminación renal está alterada, pueden causar efectos tóxicos<sup>3,9</sup>.

Para alcanzar niveles séricos terapéuticos deben administrarse por vía parenteral. Por vía intramuscular se absorben totalmente, obteniéndose la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) sérica entre 30 y 90 min. Por vía intravenosa se recomienda administrarlos mediante perfusión durante 15-30 min, y si la dosis es elevada (caso de monodosis), el tiempo de perfusión se debe incrementar hasta 30-60 min para evitar la aparición de bloqueo neuromuscular.<sup>3</sup> No se recomienda su administración en las cavidades pleural y peritoneal por la posibilidad de absorción rápida y toxicidad subsiguiente<sup>3,9,10</sup>.

En su administración tópica (piel) la absorción sistémica de los aminoglucósidos es escasa o nula, salvo si la zona está inflamada. También es pobre su absorción por vía inhalatoria.<sup>3,11</sup>

Utilizados por vía intraperitoneal o intrapleural se absorben rápidamente, alcanzando niveles séricos que se relacionan en forma directa con su concentración en el líquido peritoneal o pleural.<sup>3,4,5,12</sup>

### **3.2- Distribución**

La distribución es el proceso por el cual el medicamento difunde del plasma al espacio extravascular, mejor entendido como el volumen de distribución.<sup>11</sup>

La distribución del fármaco es influida por la talla del paciente, el porcentaje de grasa corporal, el grado de edema, si está presente. El volumen de distribución

equivale a la cantidad de medicamento administrado, dividido por la concentración de la droga en los compartimentos corporales.

El volumen extracelular se incrementa marcadamente en los estados de agua corporal excesiva (cirrosis hepática, falla renal, insuficiencia cardiaca congestiva, sepsis con restitución hídrica, trauma y anasarca) En tales circunstancias, los niveles séricos de los medicamentos que se distribuyen principalmente en el líquido extracelular son notablemente bajos.<sup>13</sup>

En la sangre, los medicamentos circulan como sustancias libres o unidas a las proteínas, relacionándose esta unión con la semivida del antibiótico; solo la fracción libre es activa y capaz de penetrar al espacio extracelular.<sup>1,4,3,11</sup>

A mayor cantidad de proteínas menor será la concentración sérica del medicamento libre, que si estas se encuentran en menor proporción; las proteínas transportadoras se hacen clínicamente relevantes cuando el porcentaje de fijación es igual o mayor al 95%; así como con la disminución de proteínas séricas, principalmente albumina, lo que puede incrementar sustancialmente los niveles del medicamento libre, siendo un factor a considerar al calcular las dosis a administrar.<sup>11</sup>

Dado su alto índice de vascularidad, se logran concentraciones adecuadas en infecciones articulares y del espacio pleural y peritoneal.<sup>3,6,11</sup>

Los capilares no fenestrados que limitan el movimiento de proteínas grandes, incluyendo los antibióticos, frecuentemente pre funden órganos como el cerebro, ojo y próstata, los antibióticos deben difundir a través de la membrana endotelial (dependiendo de su liposolubilidad, farmacocinética y pH del líquido) o ser instalado directamente.<sup>10</sup>

El índice de vascularidad del sitio afectado (área endotelial dividido entre el volumen tisular) puede ser importante en infecciones óseas o de extremidades con flujo vascular deteriorado. De modo que, para que los antibióticos puedan ser

efectivos se requerirá desbridar los tejidos necróticos, reparación vascular o ambas.<sup>12</sup>

Los abscesos representan una serie de barrera para una efectiva terapia antibiótica. Los antibióticos no pueden acceder efectivamente en el centro avascular del absceso o tejidos necróticos.<sup>11</sup>

La presencia de cuerpos extraños también puede tener efectos adversos, disminuyendo la efectividad de los antimicrobianos. El cuerpo extraño actúa como un nido en el que los microorganismos pueden crecer creando un biofilm.<sup>11</sup>

El biofilm, comúnmente llamado “slime slayer” (capa de limo), que se forma en la superficie de los catéteres o prótesis, es una estructura compleja formada por especies bacterianas seleccionadas, que secretan una matriz de polisacáridos, en la que se depositan proteínas séricas (fibronectina, fibrogénico y colágeno) promoviendo un ambiente nutritivo y seguro para el crecimiento bacteriano.<sup>11.18</sup>

Se distribuyen libremente en el espacio vascular y de forma relativamente libre en el líquido intersticial de la mayoría de los tejidos, debido a su escasa unión a proteínas y alto nivel de solubilidad. El volumen de distribución es de 0,2-0,3 l/kg.

Atraviesan escasamente las membranas biológicas con la excepción de las células tubulares renales y las del oído interno, que muestran una cinética de captación de aminoglucósidos saturable. Una hora después de su administración, la concentración urinaria es entre 25 y 100 veces superior a la plasmática y se mantiene elevada durante varios días. La administración en aerosol consigue en la secreción bronquial mayor concentración que la administración parenteral. Atraviesan mal la barrera hematoencefálica, de manera que cuando se desea conseguir niveles adecuados en el líquido cefalorraquídeo se recomienda la administración intraventricular o intratecal. En el recién nacido la difusión a través de la barrera hematoencefálica es mejor. Difunden bien al líquido sinovial, consiguiéndose niveles sólo algo menores que los plasmáticos. La inyección

subconjuntival proporciona niveles adecuados en el humor acuoso, pero ni la administración parenteral ni la subconjuntival consiguen niveles eficaces en el humor vítreo, por lo que, en caso de endoftalmitis, hay que recurrir a la administración intravítrea<sup>1-12</sup>.

Como atraviesan con dificultad las membranas, su volumen de distribución (Vd) es similar al volumen del espacio extracelular. Cuando el Vd extracelular está alterado (ascitis, edemas, deshidratación) es necesario hacer ajustes de las dosis. Su unión a las proteínas plasmáticas es escasa: 35% para estreptomycin y 10% para el resto de los aminoglucósidos.<sup>3,6,11,18</sup>

La concentración media en líquidos intersticiales se aproxima a la plasmática media. Las concentraciones alcanzadas en secreciones y tejidos son bajas, excepto en las células del túbulo renal, endo y perilinfa del oído interno, donde alcanzan elevadas concentraciones. La penetración en las células es despreciable, pero con la repetición de las dosis aumenta la concentración intracelular.<sup>11</sup>

Las concentraciones en bilis son significativamente menores a las plasmáticas. Alcanzan concentraciones suficientes en peritoneo, líquido sinovial y hueso. Administrados por vía sistémica atraviesan mal la barrera hematoencefálica, incluso cuando las meninges se encuentran inflamadas. Por vía intratecal se obtienen concentraciones adecuadas tanto en LCR como a nivel intraventricular. No obstante, el uso de las cefalosporinas de 3ª generación para el tratamiento de las meningitis a gramnegativos, hace infrecuente la administración de aminoglucósidos por esta vía.<sup>6,7,11</sup>

Los niveles alcanzados en secreciones bronquiales son inferiores al 50% de las concentraciones plasmáticas. El uso de tobramicina por vía inhalatoria mostró mejorar la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística. Tienen mala penetración en próstata.<sup>18</sup>

En líquidos purulentos, con pH bajo y escaso tenor en oxígeno, las concentraciones alcanzadas son muy bajas.<sup>3,6,8,11,18</sup>

Las concentraciones urinarias en las primeras 24 horas tras la administración de una dosis única, exceden las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para los gérmenes sensibles, en pacientes con función renal normal. Los niveles en orina son 25 a 100 veces mayores que en plasma y persisten por encima del umbral terapéutico días después de la administración.

El uso de aminoglucósidos en el último trimestre del embarazo puede llevar a su acumulación en el líquido amniótico y espacio extracelular fetal. Por eso sólo tienen indicación en la embarazada cuando no hay otra alternativa terapéutica.<sup>11,18</sup>

### **3.3.- Eliminación**

Los medicamentos pueden ser eliminados por su conversión a metabolitos (principalmente en hígado), o excreción del fármaco sin cambios, o sus metabolitos, en la orina o heces fecales, lo cual se realiza en el hígado, riñones e intestino. Algunos fármacos o sus metabolitos que se excretan en la bilis, pueden reabsorberse al torrente sanguíneo y ser reciclados, lo que recibe el nombre de circulación enterohepática.<sup>11</sup>

Todos los aminoglucósidos son excretados por filtración glomerular sin alteración metabólica previa. Más del 90% de la dosis administrada se recupera sin modificar en la orina durante las primeras 24 h; el resto es lentamente reciclado en la luz tubular y puede ser detectado en la orina durante un tiempo superior a 20 días. Gentamicina, tobramicina y netilmicina alcanzan concentraciones urinarias de 100 y 300 g/ml tras dosis intramuscular de 1 mg/kg e intravenosa de 2 mg/kg, respectivamente. Tras una dosis de 7,5 mg/kg de amikacina, por vía intramuscular o intravenosa, la concentración urinaria llega hasta 700-800 g/ml. La semivida sérica de gentamicina, tobramicina y netilmicina es de 2 h con función renal normal y la de amikacina entre 2 y 3 h. Se acorta en caso de enfermedad febril y se prolonga en caso de deterioro de la función renal<sup>4,5,8</sup>.

Los aminoglucósidos presentan una cinética de eliminación bifásica, con una primera fase desde el espacio extracelular, con una vida media de eliminación

( $t_{1/2}$ ) de 2 a 3 horas, y una segunda fase desde los compartimentos profundos con una  $t_{1/2}$  de eliminación de 50 a 100 horas; por lo que el equilibrio farmacocinético con estos territorios tarda varios días en alcanzarse, y las concentraciones tisulares se mantienen elevadas durante varios días después de suspendido el tratamiento.

Un escaso porcentaje sufre reabsorción tubular con acumulación en la corteza renal, mecanismo responsable de la nefrotoxicidad.

Estos fármacos son removidos en forma eficaz por hemodiálisis y en forma menor por diálisis peritoneal. Para mantener la concentración plasmática, después de la hemodiálisis debe darse la mitad de una dosis completa.

Situaciones farmacocinéticas particulares.

- En la insuficiencia renal se prolonga la  $t_{1/2}$  de eliminación, existiendo una correlación lineal entre la creatinina y la concentración plasmática, por lo que las modificaciones en los valores de creatinina deben acompañarse de un ajuste de las dosis.
- La edad determina cambios en el  $V_d$  y en el filtrado glomerular. El neonato posee un mayor  $V_d$  lo que ocasiona una disminución de la concentración plasmática y un aumento de la  $t_{1/2}$  de eliminación. Después de los 5 años la situación es similar a la del adulto. Por eso entre los 6 meses y los 5 años las dosis a utilizar son mayores y los intervalos entre las mismas más prolongados.
- En los últimos meses del embarazo y en el post-parto el  $V_d$  aumenta al igual que el aclaramiento renal, por lo que se reduce la  $t_{1/2}$  de eliminación.
- En obesos la dosis de aminoglucósidos se calcula de acuerdo al peso ideal, porque no se distribuyen en el tejido graso.

#### **4.-Farmacodinámica**

La concentración de un antimicrobiano en los tejidos y fluidos corporales va a determinar su efecto farmacológico, su concentración en el sitio de la infección va a determinar su efecto terapéutico.

En farmacodinamia se evalúa la eficacia terapéutica en base a la relación entre la concentración plasmática del antibiótico y la CIM del microorganismo a ese antimicrobiano.<sup>2</sup>

Farmacodinamia describe los efectos bioquímicos del medicamento y su mecanismo de acción; para el caso de los antibióticos su actividad microbiológica. Una propiedad farmacodinamica de los antibióticos es si estos son bactericidas o bacteriostáticos.<sup>6,8</sup>

Los antibióticos bactericidas se han clasificado en 2 grandes grupos de acuerdo al mecanismo de muerte bacteriana, aquellos que son concentraciones dependientes (su acción se relaciona a la concentración plasmática) y aquellos que son tiempo dependientes (su acción se relaciona al tiempo en que ellos están presentes en concentraciones superiores a la CIM).<sup>2,8,11</sup>

Los aminoglucósidos muestran un patrón de actividad bactericida que es dependiente de la concentración (ABDC)del antimicrobiano, pero no del tiempo de exposición de las bacterias. Por tanto, el objetivo del tratamiento con aminoglucósidos debe ser incrementar al máximo la  $C_{m\acute{a}x}$  administrando la dosis más alta posible que permita el límite de toxicidad<sup>4,5,6</sup>.

Los estudios clínicos han comprobado que existe una relación directa entre la  $C_{m\acute{a}x}$  del aminoglucósido y la respuesta terapéutica en el tratamiento de la bacteriemia y la neumonía por bacilos gramnegativos y que existe una graduación dosis-respuesta entre el cociente entre concentración máxima y concentración inhibitoria mínima( $C_{m\acute{a}x} / CIM$ ) y la respuesta clínica . Asimismo, se ha constatado que un cociente  $C_{m\acute{a}x} / CIM$  10 consigue el máximo efecto bactericida y disminuye la selección de subpoblaciones resistentes<sup>8,9,10</sup>.

#### 4.1-Mecanismo de Acción

Son inhibidores bactericidas irreversibles de la síntesis de proteínas, penetran a través de la envoltura celular bacteriana. El paso inicial es la difusión pasiva a través de conductos de porina de la membrana externa<sup>2,12</sup>. El fármaco se transporta después en forma activa a través de la membrana celular hacia el citoplasma, en donde requieren transporte activo dependiente de oxígeno, por lo que su actividad contra anaerobios estrictos es escasa. El gradiente electroquímico transmembrana provee energía para ese proceso y el transporte está acoplado con una bomba de protones, las condiciones de PH extracelular bajo y anaeróbicas inhiben el transporte al hacer decrecer el gradiente. El transporte se puede estimular mediante fármacos activos sobre la pared celular, como la penicilina o vancomicina; ese refuerzo puede ser la base del sinergismo<sup>3,4,6</sup>.

Dentro de la célula los aminoglucósidos se unen a proteínas específicas de la subunidad 30S del ribosoma (S12 en el caso de la estreptomicina). La síntesis de proteínas es inhibida por los aminoglucósidos al menos de tres formas

- a) Mediante el bloqueo del complejo de iniciación, impidiendo su transición a un complejo ribosómico funcional de alargamiento de la cadena para la formación de péptidos.
- b) A través de la lectura errónea del código de la plantilla del mRNA, lo que causa la anexión de aminoácidos incorrectos al péptido da origen a una proteína no funcional o tóxica.
- c) Por medio de la disgregación de polisomas en monosomas no funcionales<sup>1-20</sup>.

Los aminoglucósidos son sinérgicos con los beta-lactámicos a causa de la acción de estos últimos sobre la síntesis de la pared celular, que incrementa la difusión de los aminoglucósidos al interior de la bacteria.

Su acción se incluye contra bacilos gramnegativos<sup>1,11</sup>.

## **5. Resistencia**

Consiste en una menor capacidad de penetración del antimicrobiano al interior de la bacteria y aparece en bacterias que sobreviven tras la exposición a concentraciones de antibiótico menores que la CIM. Comprende la síntesis de enzimas inactivantes transmitidas por los plásmidos son transferasas del grupo que cataliza la acetilación de funciones amina y la transferencia de grupos fosforilo o adenilo a los átomos de oxígeno de los radicales hidroxilo de cada fármaco, cada aminoglucosido tiene sensibilidad distinta a estas enzimas. La amikacina y la netilmicina son susceptibles a algunas transferasas y a menudo muestran actividad contra más cepas de microorganismos que los demás aminoglucosidos. El tratamiento con dosis elevadas de aminoglucósido, para conseguir  $C_{máx} / CIM$ , ayuda a evitar esta resistencia adaptativa al lograr un mayor efecto bactericida inicial y suprimir la supervivencia de mutantes con CIM elevada. Esta ausencia de aparición de bacterias resistentes durante el tratamiento es una de las grandes ventajas de los regímenes con dosis elevadas de aminoglucósidos son ventajas que apoyan el uso de los aminoglucósidos a dosis elevadas y con intervalos prolongados (administración en monodosis). Así, la monodosis permite maximizar el cociente  $C_{máx} / CIM$  y subsiguientemente aumentar la actividad bactericida, conseguir una inhibición bacteriana más prolongada a través del efecto postantibiótico, impedir el desarrollo de resistencia bacteriana y reducir la potencial toxicidad<sup>8-12</sup>.

## **5.-Espectro antibacteriano**

Todos los aminoglucósidos son bactericidas. Solo son eficaces contra microorganismos aerobios, puesto que los anaerobios carecen del sistema de transporte que requieren oxígeno<sup>1,3,4,5,6,12,16,19</sup>.

Se emplean generalmente frente a microorganismos entéricos gramnegativos en la septicemia. Se pueden administrar junto con penicilina en infecciones por estreptococos, Listeria, aeruginosa<sup>2,4</sup>.

En infecciones por bacilos aeróbicos gramnegativos susceptibles, incluyendo septicemia, infecciones posoperatorias, pulmonares, intraabdominales, infecciones urinarias recurrentes, piel, tejidos blandos y articulares. Se han usado en meningitis por bacilos aeróbicos gramnegativos no susceptibles a otros antibióticos, que por su pobre penetración al SNC se administran por vía intratecal o intraventricular (ventriculitis).

La Kanamicina y neomicina se usan por vía oral o en enema de retención en terapia complementaria para inhibir las bacterias productoras de amonio en tracto GI en pacientes con encefalopatía hepática. Debido a su potencial toxico, solo tienen uso tópico o local, por ejemplo en esterilización de intestino e infecciones cutáneas.

La gentamicina encapsulada en liposomas se ha evaluado en el tratamiento de infecciones graves por Mycobacterium avium diseminado.

La tobramicina en forma inhalada se utiliza en tratamientos para infecciones pulmonares crónicas.

Netilmicina: es un fármaco relativamente nuevo que por lo general se reserva para microorganismos resistente a otros aminoglucósidos

Neomicina y Kanamicina\*: debido a su potencial toxico, solo tienen uso tópico o local en esterilización intestinal e infecciones cutáneas.

Espectinomicina\*: es un aminociclitol relacionado con los aminoglucósidos cuyo único uso es el tratamiento de la gonorrea<sup>4-8</sup>.

### **Amikacina:**

La amikacina es activa frente a varios microorganismos aeróbicos gramnegativos (la mayoría de las cepas de Pseudomonas aeruginosa, Nocardia asteroides, Mycobacterium avium intracellulare y otras micro bacterias atípicas) y algunos microorganismos grampositivos. Puede actuar contra cepas resistentes a otros

aminoglucósidos como Proteus, Pseudomonas y Serratia, algunas de estas cepas pueden ser resistentes a amikacina<sup>3,4,6,20</sup>.

### **Vías de administración, indicaciones y dosis: IM**

Adultos y niños con función renal normal: 15mg/kg/día dividido cada 8-12h, IM IV (en 100-200ml solución salina normal, o D5W en un periodo de 30-60min. No se exceda de 1.5g/día.

Adultos 4-20mg intratecal o intraventricular como dosis única junto con la administración IM o IV.

Neonatos con función renal normal: inicial 10mg/kg IM o IV en solución salina normal o D5W pasar sobre periodo de 1-2horas, seguido de 7.5mg/kg cada 12horas.

Infecciones del tracto urinario no complicadas

Adultos: 250mg IM o IV, bid.

Ajuste de dosis

En insuficiencia renal, la dosis inicial es de 7.5mg/kg, las subsecuentes y su frecuencia según las concentraciones de amikacina en sangre y los estudios de función renal.

Un método recomendado para la dosis de 7.5mg/kg y variar e intervalo basado en la creatinina sérica es el siguiente:

Creatinina (mg/dl) x 9= intervalo de dosis (horas)

Se mantienen los niveles máximos entre 15-30mg/ml y mínimos de 5-10mg/ml

En pacientes obesos se calcula la dosis en base a peso ideal.

Consideraciones especiales

La amikacina es dializable y los pacientes en hemodiálisis requieren ajuste de la dosis.

La administración IV (útese solución salina normal, o dextrosa al 5% en inyección) para adulto se diluye en 50-100ml. Para niños el volumen debe ser proporcional, se infunde 20 a 60min<sup>3,4,6,20</sup>.

## **Estreptomina**

La estreptomina fue el primer fármaco eficaz contra la tuberculosis, se usa hoy en día para el tratamiento de algunas infecciones poco comun, generalmente en combinación con otros agentes antimicrobianos. También se administra ocasionalmente para la tuberculosis. Es un antibiótico producido por la bacteria filiforme (en forma de hebra) que se encuentra en el suelo denominada *Streptomyces griseus*.

Estreptomina: se usa en el tratamiento de la tuberculosis, rara vez para tratar peste, brucelosis, tularemia y endocarditis infecciosa. Debido a su riesgo de ototoxicidad, sólo debe usarse cuando no es posible emplear otros fármacos.

La estreptomina es dializable. Los pacientes en hemodiálisis requieren ajuste de dosis<sup>8</sup>.

Espectro antibacteriano: Microorganismos aeróbicos gramnegativos y algunos grampositivos. Por lo general es menos activa contra algunos microorganismos gramnegativos que tobramicina, gentamicina, amikacina o netilmicina, también es activa contra *Brucella*, *Calymatobacterium granulomatis*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Pasteurella multocida* y *Yersenia pestis*, *Nocardia Erysipelothrix*, *Enterococcus faecales* y algunas micobacterias incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*, *M. marinum* y ciertas cepas de *M. kansaii* y *M. leprae*. La estreptomina se emplea en el tratamiento de tuberculosis, la peste, la tularemia y en combinación con penicilina, de la endocarditis causada por estreptococos del grupo viridans.

## **Vías de administración, indicaciones y dosis: IM**

Tratamiento primario y complementario en tuberculosis

Adultos con función renal normal: 1g, o 15mg/kg/día IM por dos a tres meses, seguido de 1g por dos a tres veces a la semana. La dosis máxima por día es de 1g.

Niños con función renal normal: 20-40mg/kg/día IM, dividido en varias dosis, se administra con otros antifímicos, pero no con capreomicina, y se continua hasta que las bacilos-copias sean negativas. La dosis máxima diaria es de 1g, o 25-25mg/kg IM, dos a tres veces a la semana (dosis máxima 1.5g).

Endocarditis por enterococos

Adultos: 1g IM c/ 12hrs por dos semanas, seguidos de 500mg IM, c/ 12hrs por 4 semanas con penicilina la estreptomocina y la penicilina producen un efecto bactericida sinérgico y en los modelos animales de infección contra enterococos, otros estreptococos del grupo D y los diversos estreptococos del grupo viridans. Muchos expertos administran estos antibióticos en forma conjunta para el tratamiento de la endocarditis causada por estos microorganismos.

La penicilina G por si sola es ineficaz en el tratamiento de la endocarditis, y también debe darse estreptomocina (500 Mg 2 veces por día) o gentamicina (1 Mg/Kg tres veces por día) para asegurar la curación. La gentamicina se prefiere cuando la cepa muestra resistencia completa (ribosomal)(CIM mayor de 2.000ug/ml) a la estreptomocina.

La penicilina G y el aminoglucósido se administran durante 4 a 6 semanas. El tratamiento por 4 semanas ha sido exitoso en pacientes que presentaban síntomas por menos de tres meses previos a la terapéutica<sup>3,4,6,20</sup>.

## **Tularmia**

Adultos: 1-2g IM/ día dividido en varias dosis continuar hasta que el paciente este afebril por 7 a 14 días

## **Peste**

Adultos: 2g/ día IM, dividido en varias dosis, por un mínimo de 10 días.

## **Mycobacterium avium**

Adultos: 11-13mg/ kg/ día IV, o 15mg( kg/ día IM

## **Ajuste de dosis**

Adultos y niños con insuficiencia renal, la dosis inicial es igual a la indicada en la función renal normal. Dosis subsecuentes y frecuencia determinada por la función renal para mantener las concentraciones máximas entre 20-25mcg/ ml y mínimas de 5mcg/ ml o menos. En depuración de creatinina >50ml/ min por lo general no se requiere ajuste de la dosis. En depuración de creatinina entre 10-50ml/ min se aumenta el intervalo de 24-72hrs. En depuración de creatinina <10ml/ min se puede requerir 72 a 96 hrs entre cada dosis<sup>3,4,6,20</sup>.

## **Gentamicina**

La gentamicina es más activa frente a Serratia y la tobramicina frente a Pseudomonas aeruginosa y algunos tipos de Proteus y microorganismos grampositivos. Por lo general es menosactiva contra algunos microorganismos gramnegativos que tobramicina, gentamicina, amikacina o netilmicina, también es activa contra Mycobacterium y Brucella. Vías de administración, indicaciones y dosis: tópica, IM, IV.

## **Vías de administración, indicaciones y dosis: IM**

Adultos con función renal normal: 3mg/kg/día IM, o infusión IV (50-100ml de solución salina normal, o D5W en infusión por 30 minutos a dos horas) al día, en

dosis dividida cada 8 horas. Se puede administrar en bolo IV directo. En infecciones graves 5mg/ kg/ día dividida en tres a cuatro dosis.

Niños con función renal normal: 2-2.5mg/kg IM, o infusión IV cada ocho horas.

Niños o neonatos de una semana con función renal normal: 2.5 mg/ kg/ IM, o infusión IV cada 8 horas.

Neonatos menores de una semana: 2.5mg/ kg IM, o infusión IV cada 12 horas. Por IV se diluye en solución salina o D5W y se infunde de 30 minutos a dos horas.

### Meningitis

Adultos: como terapia sistémica anterior. También se puede administrar de 4.8mg/ vía intratecal.

Endocarditis en profilaxis para procedimientos, u operación de GI o GU

Adultos: 1.5mg/kg IM, o IV 30-60min antes de procedimiento, y después cada 8 horas por dos dosis. Se administra por separado la penicilina G acuosa o ampicilina.

Niños: 2mg/kg IM, o IV, 30-60min antes del procedimiento y después cada 8 horas por dos dosis. Adminístrese por separado la penicilina G acuosa o ampicilina

Infecciones externas oculares causadas por microorganismos susceptibles

Adultos y niños: se instila 1.2 gotas en cada ojo, cada 4 horas. En infecciones graves se usan hasta dos gotas cada hora. El ungüento se aplica en el saco conjuntival inferior bid o tid.

Infecciones primaria o secundarias bacterianas de quemaduras superficiales, úlceras d piel, laceraciones infectadas, abrasiones, picaduras de insectos o heridas quirúrgicas menores.

Adultos y niños menores de un año: se aplican pequeñas cantidades del ungüento tid o qid con o sin cubierta de gasa.

## Enfermedad pélvica inflamatoria

Adultos: inicial 2mg/kg IM, o IV, se continua con 1.5mg/kg cada ocho horas.

### Ajuste de dosis

En pacientes obesos se estima la dosis con base en el peso ideal

En adultos y niños con insuficiencia renal, la dosis inicial es igual a la indicada en la función renal normal.

Se administran dosis subsecuentes y la frecuencia se determina por la función renal para mantener las concentraciones máximas entre 4-10mcg/ml y mínimas de 1-2mcg/ml. Un método es administrar una dosis de 1mg/kg y ajustar el intervalo sobre la base de la creatinina sérica, según la siguiente fórmula:

$\text{Creatinina (mg/100ml)} \times 8 = \text{intervalo de la dosis (horas)}$ .

Después de la hemodiálisis para mantener niveles terapéuticos adminístrese:

Adultos: 1-1.7mg/kg IM, o infusión IV

Niños: 2-2.5mg/kg IM, o infusión IV

Consideraciones especiales: en aplicación tópica por infecciones de la piel, se quita la costra, se lava con jabón y agua tibia o se aplican compresas húmedas antes de la crema o ungüento, cúbrase con una gasa protectora<sup>3,4,6,20</sup>.

## **Paromomicina**

La paromomicina es activa contra protozoarios, sobre todo Entamoeba histolítica y es probable que sea efectiva contra Taenia saginata, Hymenolepis nana, Diphyllbothrium latum y Taenia solium. La neomicina y la paromomicina tienen alguna actividad contra Acanthamoeba<sup>3-8</sup>.

Espectro antibacteriano: incluye varios microorganismos aeróbicos gramnegativos (la mayoría de las cepas de Pseudomonas aeruginosa) y algunos microorganismos grampositivos. Puede actuar contra cepas resistentes a otros aminoglucósidos, y

las bacterias resistentes a la gentamicina pueden ser susceptibles a tobramicina, netilmicina y amikacina.

Ejercen una acción bactericida que es seguida de un efecto postantibiotico relativamente prolongado, la magnitud y duración son mayores cuanto más alto es lo pico de concentración plasmática.

Tres aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina) son fármacos importantes en el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas aerobias, incluyendo *Acinetobacter*, *Critobacter*, *E. coli* y especies de *Enterobacter*, *Proteus* indol positivo e indol negativo, *Providencia*, (*Pseudonomas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella* y *Eschrichia coli*) *Pseudonomas* aeruginosa, en las que los aminoglucósidos ( a menudo asociados a B-lactamicos activos frente a *Pseudonomas*) desempeñan un papel muy importante.

Los aminoglucosidos se combinan con otros antibacterianos en infecciones graves por estafilococos ( con penicilinas antiestafilocócicas), por *P. Aeruginosa* ( penicilinas antiseudomonas o cefalosporinas), entorococos incluyendo endocarditis ( con penicilina G, ampicilina o vancomicina ), *Klebsiella* ( con cefalosporinas); infecciones por anaerobios que involucran *Bacteroides fragilis* (con clindamicina, metronidazol, cefoxitina, doxiciclina, cloranfenicol o ticarcilina), tuberculosis (por via parenteral amikacina, kanamicina o estreptomina con otros antifimicos), y en enfermedades pélvicas inflamatorias (gentamicina con clindamicina). Los aminoglucosidos también se usan como terapia inicial en fiebre y leucopenia (con penicilinas antiseudomonas o cefalosporinas)<sup>4,6,7,8,11</sup>.

La elección del fármaco depende de los patrones de susceptibilidad, además puede haber sinergia bacteriana si se administra junto con betalactamicos, como en infecciones por *Pseudomonas* y enterocócicas graves<sup>3,5,6</sup>.

Son activos frente a los enterococos y estreptococos se han utilizado con éxito asociados a B-lactámicos o a vancomicina<sup>5,6</sup>.

## 7.-Administración

Los aminoglucósidos no se absorben por el tracto gastrointestinal, de manera que hay que administrarlos por vía parenteral. Por vía intramuscular se absorben totalmente, obteniéndose la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) sérica entre 30 y 90 min. Por vía intravenosa se recomienda administrarlos mediante perfusión durante 15-30 min, y si la dosis es elevada (caso de monodosis), el tiempo de perfusión se debe incrementar hasta 30-60 min para evitarla aparición de bloqueo neuromuscular<sup>3</sup>. No se recomienda su administración en las cavidades pleural y peritoneal por la posibilidad de absorción rápida y toxicidad subsiguiente<sup>3,9,10</sup>.

## 8.-Efectos adversos

Aminoglucósidos los principales riesgos son ototoxicidad, y nefrotoxicidad principalmente en dosis altas.

Ototoxicidad lesión progresiva, destrucción de las células sensoriales de la cóclea y del órgano vestibular del oído. La consecuencia habitualmente irreversible, consiste en vértigo, ataxia, pérdida de equilibrio, trastornos auditivos, sordera, lesión coclear, afectan la audición.

Netilmicina es menos ototóxica se prefiere uso prolongado, potencia, fármacos ototóxicos, diuréticos del asa.

El riesgo de ototoxicidad es proporcional a la concentración plasmática, efecto que puede aumentar por la administración de diuréticos de asa y otros fármacos nefrotóxicos. El daño es reversible si se detecta temprano y se suspende el fármaco. El riesgo relativo estimado de ototoxicidad es:

Estreptomina = kanamicina > amikacina = gentamicina = tobramicina > netilmicina<sup>2,4-12</sup>.

La nefrotoxicidad se acentúa en situaciones en las que el volumen urinario está reducido el uso simultáneo, cefalosporinas, el daño renal por lo general consiste en necrosis tubular aguda, que a menudo es reversible, y es más común en

ancianos y durante la administración simultánea de cefalosporinas. La proteinuria y cilindros son signos tempranos de función renal disminuida. El aumento de creatinina en suero se observa varios días después del comienzo de la toxicidad, la nefrotoxicidad por lo general se inicia en los días cuatro a siete del tratamiento y se relaciona con la dosis. El riesgo relativo estimado de nefrotoxicidad es:

Kanamicina = amikacina = gentamicina = netilmicina > tobramicina > estreptomina<sup>2,4-12</sup>.

Bloqueo neuromuscular: se manifiesta por debilidad y alteraciones respiratorias, aunque es poco frecuente, con dosis altas de aminoglucósidos se puede producir bloqueo de tipo curare y tal vez parálisis respiratoria. El bloqueo neuromuscular es reversible mediante la administración del calcio y neostigmina, en ocasiones se puede requerir apoyo ventilatorio.

GI: la administración oral de aminoglucósidos puede causar náuseas, vómito y diarrea.

Hipersensibilidad: son menos frecuentes y pueden presentarse desde exantema moderado, fiebre y eosinofilia hasta anafilaxis mortal.

Hematológicos: anemia hemolítica, neutropenia transitoria, leucopenia, trombocitopenia.

Hepáticos: aumento transitorio de enzimas hepáticas.

Locales: la administración parenteral puede producir irritación de la vena, flebitis y absceso estéril.

Sobredosis y tratamiento: incluyen ototoxicidad, nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular. La estreptomina se remueve por hemodiálisis o diálisis peritoneal. La administración de sales de calcio o anticolinesterasas revierte el bloqueo neuromuscular.

Anfotericina B, capreomicina, cefalosporinas, cisplatino, metoxiflurano, polimixina B, vancomicina y otros aminoglucósidos: aumenta el riesgo de nefrotoxicidad, ototoxicidad y neurotoxicidad. Evitar el uso simultáneo.

Dimehidrinato, otros antieméticos y antivertiginosos: enmascaran la ototoxicidad inducida por estreptomicina. Se evita la administración simultánea.

Anestésicos generales, bloqueadores neuromusculares (succinilcolina, tubocurarina) potencian el efecto del bloqueo neuromuscular. Evítese el uso simultáneo<sup>2-12</sup>.

## **Gentamicina**

### Efectos Adversos

SNC: cefalea, letargo, encefalopatía, confusión, mareos, convulsiones, aturdimiento, neuropatía periférica (en forma inyectable).

OS: ototoxicidad, visión borrosa (con forma inyectable), ardor, comezón, visión borrosa (con ungüento oftálmico), irritación transitoria (solución oftálmica), hiperemia conjuntival (forma oftálmica).

GI: náuseas, vómito (forma inyectable).

GU: nefrotoxicidad (forma inyectable)

Hematológicos: anemia, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia (forma inyectable).

ME: movimientos musculares, síndrome semejante a miastenia grave.

Respiratorios: apnea (forma inyectable).

Piel: exantema, urticaria, prurito (forma inyectable), irritación, foto sensibilidad, dermatitis de contacto (forma tópica).

Otros: dolor en el sitio de la inyección, reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, urticaria, angioedema, anafilaxis sobre infección de microorganismos no susceptibles (en forma oftálmica) y aplicación por tiempo prolongado.<sup>4-8</sup>

### **Estreptomicina**

Efectos adversos:

SNC: bloqueo neuromuscular.

OS: ototoxicidad.

GI: náuseas y vomito.

GU: nefrotoxicidad (no tan frecuente como con otros aminoglucósidos).

Hematológicos: eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia.

Respiratorios: apnea.

Piel: dermatitis exfoliativa.

Otros: reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, urticaria, angioedema), anafilaxis si se administrada en el embarazo puede producir sordera a los recién nacidos<sup>4-8</sup>.

### **Amikacina**

Efectos adversos:

SNC: Bloqueo neuromuscular.

OS: ototoxicidad.

GI: nauseas, vomito, diarrea (forma inyectable).

GU: azotemia, nefrotoxicidad.

ME: artralgias, parálisis muscular aguda.

Piel: exantema, urticaria, prurito (forma inyectable).

Otros: dolor en el sitio de inyección, reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, urticaria, angioedema), anafilaxis sobre infección de microorganismos no susceptibles (aplicación por tiempo prolongado)<sup>4-8</sup>.

### **9.- Efectos teratogénicos**

En el embarazo los aminoglucósidos se sitúan en categoría D (amikacina, gentamicina, kanamicina, netilmicina, tobramicina). Pueden producir daño fetal cuando se administran durante el embarazo cruzan la placenta y alcanzan niveles fetales del 16 al 50% en relación con los maternos. Existen reportes de sordera total irreversible en niños cuyas madres recibieron estreptomina durante el embarazo. El uso prolongado de la gentamicina puede producir daño auditivo al feto. No se han reportado efectos adversos serios maternos, fetales o neonatales con otros aminoglucósidos, aunque existe el riesgo potencial.

En neonatos debido a su inmadurez en la función renal se prolonga  $t_{1/2}$  de estos fármacos<sup>12-16</sup>.

### **10.- Recomendaciones**

Las concentraciones máximas y mínimas deben conservarse entre los valores recomendados, sobre todo en pacientes con disminución de la función renal. Se toma una muestra de sangre una hora después IM (30 min a una hora después de la infusión IV) para obtener la concentración máxima y otra inmediatamente antes de la siguiente dosis para determinar la concentración mínima. Los tubos heparinizados no se usan porque interfieren con los resultados, y se envían al laboratorio para determinar las concentraciones

La duración del tratamiento es de siete a 10 días. Si no existe respuesta en tres a cinco días, se suspende el tratamiento y repite los cultivos para su reevaluación

En las infusiones IV no se debe agregar o mezclar otros fármacos (sobre todo penicilinas que son inactivadas por los aminoglucósidos)

La administración muy rápida puede producir bloqueo neuromuscular

Si los pacientes presentan quemaduras extensas se puede alterar la farmacocinética y disminuyen las concentraciones del aminoglucósido.

Estos fármacos alcanzan altas concentraciones renales, debe mantenerse hidratación adecuada para minimizar la irritación química de los túbulos.

En pacientes ancianos puede existir disminución de la función renal sin evidencias, y puede ser útil la determinación de BUN, creatinina en suero o depuración de creatinina para ajuste de la dosis<sup>6</sup>.

Precauciones: en alteraciones de la función renal, neuromusculares, en ancianos, neonatos y niños.

Contraindicaciones: en hipersensibilidad a fármacos y otros aminoglucósidos, en enfermedades del laberinto. La estreptomina nunca debe administrarse vía IV.

Lactancia: Se excretan por la leche pequeñas cantidades de estreptomina, kanamicina y netilmicina, se evaluara la suspensión del fármaco y la lactancia según la importancia del fármaco a la madre, debido a la absorción mínima gastrointestinal de los aminoglucósidos, no es probable su efecto de ototoxicidad en el lactante, pero es de importancia la modificación de la flora intestinal que produce en el neonato. La academia americana de Pediatría considera la estreptomina y kanamicina compatibles con la lactancia materna<sup>6,8,11,20</sup>.

## Planteamiento del problema

Los aminoglucósidos son inhibidores bactericidas de la síntesis de proteínas, penetran a través de la envoltura celular bacteriana, en donde requieren transporte activo dependiente de oxígeno, por lo que su actividad contra anaerobios estrictos es escasa. Dentro de la célula la estreptomina se fija a la subunidad ribosómica 30S y altera la síntesis de proteínas de tres formas:

- 1) mediante el bloqueo del complejo de iniciación, impidiendo su transición a un complejo ribosómico funcional de alargamiento de la cadena
- 2) a través de la lectura errónea del código de la plantilla del mRNA, lo que causa la anexión de aminoácidos incorrectos al péptido
- 3) por medio de la segregación de polisomas en monosomas no funcionales. Otros aminoglucósidos tienen mecanismo de acción semejante pero no idéntico.

El uso ideal de los antibióticos debe basarse en la selección apropiada, a partir del conocimiento de la identidad del microorganismo su sensibilidad y resistencia a un agente particular, el sitio de infección, la seguridad del agente, los factores del paciente así como el costo del tratamiento, con el previo conocimiento de los efectos adversos y las contraindicaciones. Sin embargo la práctica clínica condiciona en muchas ocasiones el uso de tratamientos empíricos. Los cuales deben fundamentarse en datos epidemiológicos, un conocimiento amplio de los agentes antimicrobianos y de manera inexorable, las características de cada paciente.

Acceso a bases de datos

Actualizar al personal médico

Dar un uso adecuado y efectos secundarios

Con base en lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación

¿Cuál es el estado actual del uso clínico de los aminoglucósidos?

## **Justificación**

Tras 70 años de uso clínico, que se iniciaron con la administración de penicilina a un paciente con sepsis estafilocócica en 1941, ahora los aminoglucósidos son ampliamente prescritos, pero muchas veces de manera indiscriminada y sin tomar en cuenta la toxicidad que tienen.

Se estima que cada año, solamente en la población pediátrica en Estados Unidos, se prescriben 110 millones de tratamiento antimicrobianos. De los cuales cerca de 17 millones fueron administrados para el resfriado común.

El uso exagerado e inapropiado de los antibióticos ha favorecido un aumento importante en la prevalencia de microorganismos patógenos resistentes a múltiples fármacos. La resistencia bacteriana a los antibióticos constituye una circunstancia grave.

Infecciones por patógenos comunes como el *Streptococcus pneumoniae* y el *Staphylococcus aureus* son susceptibles de ser tratados eficazmente, sin embargo la resistencia específica a ciertos antibióticos complica los tratamientos, incrementa los costos y la probabilidad de fracaso terapéutico.

El aumento de la resistencia de los microorganismos a los antibióticos obliga a crear nuevos fármacos. Sin embargo la velocidad con que se elaboran nuevos antibióticos se ha reducido drásticamente, de forma que los medicamentos que se introducen a la práctica clínica no son bastos.

Existe evidencia que el uso racional de los agentes antimicrobianos reduce su prescripción excesiva. De la misma manera, se ha observado que la mejor manera de reducir las tasas de resistencia es disminuyendo el uso incorrecto de los fármacos.

Por otra parte los procesos infecciosos en escenarios complejos como durante el embarazo, o paciente inmunocomprometidos, con enfermedades malignas o crónicas y pacientes con enorme deterioro orgánico, como en la sepsis, falla renal, la cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, ameritan un análisis

delicado y juicioso para establecer logar metas terapéuticas, y limitar las complicaciones.

El aumento incesante de las resistencias a antimicrobianos y los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados, y la transición epidemiológica tanto de las enfermedades infecciosas, como de las crónicas degenerativas y el aumento de la esperanza de vida, han condicionado que exista una gran cantidad de información en la literatura sobre cada miembro de esta familia de antibióticos.

Uno de los factores más importantes para establecer el tratamiento de los procesos infecciosos, es un conocimiento amplio de los agentes antimicrobianos; sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas, mecanismos de acción, dosis, indicaciones, efectos adversos, tóxicos, teratogénicos y evidentemente que los mecanismos de resistencia que contra ellos actúan.

Ahora cabe mencionar no es una amplia familia, pero la cual a veces no conocemos en forma particular y se prescriben de manera general sin tomar en cuenta muchas veces los efectos adversos y la interacción con otros medicamentos sea en pro o en contra, muchas veces solo utilizamos pocos compuestos y no tomamos en cuenta la amplia variedad.

El objetivo de este trabajo es ofrecer una visión conceptual global de los antibióticos aminoglucósidos, orientada a su uso clínico indicado y adaptar a la necesidad del medio clínico.

Necesidad de integrar información que facilite su revisión y acceso.

Conveniencia de un documento que facilite la actualización del personal de salud.

Contar con un documento que integre la bibliografía actual.

## **Objetivos**

### **General**

Estructurar los artículos de investigación sobre los usos clínicos de los fármacos.

### **Específicos**

1. Diferenciar según la bibliografía revisada las indicaciones y contraindicaciones de los fármacos.
2. Determinar según el análisis de los artículos revisados los efectos secundarios de los fármacos.
3. Proponer en relación con los artículos y las guías terapéuticas revisadas, un algoritmo para el uso adecuado de los fármacos.

## **Método**

### **Diseño de estudio**

El presente trabajo de investigación de tipo documental, cuya base es la integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios de investigación publicados en revistas especializadas, el cual se llevara a cabo en dos etapas:

En la primera se llevara a cabo la revisión de artículos sobre Fármacos aminoglucósidos de las siguientes revistas:

1. New England Journal of Medicine
2. Lancet
3. Farmacology

Una vez obtenidos los artículos se procederá a su lectura, concentrando la información relevante para esta investigación en tarjetas de trabajo previamente diseñadas en Microsoft Word Office, en las cuales se redactara la ficha bibliográfica del artículo de investigación, de acuerdo con la técnica de Vancouver, las fichas también contendrán un resumen de la información más relevante al tema de investigación.

En la segunda parte se procederá al cruce de la información contenida en las fichas de trabajo, que permita la redacción del documento final, así como el diseño del algoritmo propuesto.

### **Implicaciones Éticas**

Las implicaciones éticas son mínimas, ya que se trata de un trabajo de investigación documental, donde se respetan los derechos de autor.

## Resultados

Se realizó una búsqueda electrónica de las revisiones sistemáticas y meta análisis publicados en idioma inglés, en los últimos 5 años en las bases de datos de Medline, Cochrane Library, Pro QUEST y MedConsult. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda “antibiotics”, “antibiotics indications”, “antibacterial therapy”, “antimicrobial therapy”, “aminoglycoside”, “pediatric infection management”, “surgical infection”.

Se seleccionaron todos los artículos que proporcionaron información sobre el tratamiento antibiótico con aminoglucósidos de diversas enfermedades infecciosas, recopilando un total de 51 estudios; se descartaron todos los artículos no disponibles a texto completo 12 en total. De los 39 restantes fueron excluidos 6 de la investigación, por no proporcionar información mínima indispensable sobre las indicaciones terapéuticas de los antibióticos aminoglucósidos.

La extracción de los datos se obtuvo de los 33 artículos completos que arrojó la búsqueda, utilizando una fórmula piloto para la obtención de estos.

El presente trabajo de investigación, de tipo documental, está basado en la recopilación e integración de la información obtenida a partir de artículos de revisión, meta análisis y revisiones sistemáticas de los últimos 5 años por revistas médicas de prestigio. **(tabla 1)**

Tabla 1. Distribución de los artículos seleccionados

Revista	2012	2011	2010	2009	2008	Total
American Family Physician Journal		1				1
American Journal of Kidney Disease		1				1
American Journal of Medicine					1	1
Chest Journal					1	1
Cochrane Library	4				1	5
Critical Care Clinics		2		2	1	5
Currente Problems in Pediatric and Adolescent Health Care		1				1
Emergency Medicine Clinics of North America					2	2
Infectious Disease Clinics of North America	1			5		6
Journal Critical Care	1					1
Mayo Clinics Proceedings Journal		2				2
Medical Clinics of North America					1	1
Otolaryngologic Clinics of North America		1				
Pediatric Clinic of North America				1		1
Surgical Clinics of North America				1		1
The Lancet Infectious Disease				2	1	3
Total	6	8	0	11	8	33

Aminoglucósidos.

Los antibacterianos de la familia de los aminoglucósidos son de gran importancia para el clínico por su actividad bactericida contra bacterias aeróbicas gram

negativas, su efecto contra micobacterias como *Mycobacterium tuberculosis* y su eficacia contra otros patógenos como *Nocardia spp*<sup>21</sup>.

La gentamicina fue el antibiótico de primera línea contra las infecciones severas causadas por bacilos gram negativos. El uso extenso de este aminoglucósido provocó la aparición de nuevos mecanismos de resistencia bacteriana, incluyendo la producción de enzimas bacterianas inactivadoras de este antibiótico.

Pasaron 4 años hasta que en 1967 aparecieran dos nuevos aminoglucósidos, la tobramicina, un nuevo derivado de *Streptomyces tenebrarius* y en 1972 aparece la amikacina producto de *Streptomyces kanamyceticus*. Estos dos nuevos aminoglucósidos tenían actividad contra bacterias resistentes a gentamicina, sin embargo al igual que con este antibiótico, las bacterias gram negativas, pronto encontraron como producir resistencia a través de nuevas enzimas inactivadoras específicas.

La introducción de otros aminoglucósidos semisintéticos como la espectinomicina con actividad contra *Neisseria gonorrhoeae*, la netilmicina, la sisomicina, la dibekacina y la introducción de la isepamicina en 1978 no tuvieron mucho uso clínico por diferentes razones, principalmente la poca disponibilidad en algunos países, la resistencia compartida de algunas bacterias a gentamicina o amikacina y su toxicidad.

A continuación se revisa la información pertinente acerca del por qué se deben seguir utilizando aminoglucósidos.

### **El resurgimiento de los aminoglucósidos con el uso de una dosis diaria.**

Durante los primeros años (1944-1990) de uso, la nefrotoxicidad y la ototoxicidad de los aminoglucósidos fueron eventos adversos importantes que limitaron su uso. Se consideraba que podría ocurrir nefrotoxicidad entre el 0-50% de los pacientes que los recibían, ototoxicidad coclear en 0-62% y ototoxicidad vestibular entre el 0-19%.

El clínico además tenía que tomar en cuenta otros factores de riesgo para nefrotoxicidad antes de administrar estos antibacterianos, como ser mayor a 65 años, daño renal previo, terapia previa con aminoglucósidos y uso concomitante de anfotericina B, o furosemida, así como el uso concomitante de vancomicina. Con la aparición de nuevos antibióticos menos nefrotóxicos y ototóxicos en las décadas de los años setenta y ochenta el uso de los aminoglucósidos disminuyó.

En 1991, se reportan los primeros resultados de un estudio internacional donde se demuestra que una dosis cada 24 horas tenía la misma eficacia que dosis cada 8 o 12 horas<sup>22</sup>. En 1995, otro estudio de más de 2000 pacientes tratados con monodosis diaria de un aminoglucósido demuestran mayor actividad por lograr niveles pico iniciales más altos (el parámetro farmacodinámico de eficacia de los aminoglucósidos), y menor nefrotoxicidad con mayor costo-beneficio al utilizar menos recursos y tiempo para su aplicación <sup>23-24</sup>. El papel del uso de aminoglucósidos en monodosis diaria fue revisado cuidadosamente en 1997 en diferentes análisis concluyendo que estos antibióticos en la mayoría de síndromes infecciosos debería de utilizarse de esta manera, por su menor nefrotoxicidad y ototoxicidad, administración en menos tiempo, y costo-efectividad <sup>25-27</sup>.

A pesar de la experiencia acumulada con monodosis diaria durante 15 años, todavía existen síndromes infecciosos y poblaciones donde esta variante de administración no ha probado su eficacia ya que pueden ocurrir reacciones tóxicas rápidas en algunos pacientes con el uso de dosis altas cada 24 horas de gentamicina, caracterizadas por fiebre, taquicardia, hipotensión y escalofríos severos <sup>28</sup>. En pacientes en cuidados intensivos la nefrotoxicidad y los niveles séricos deben ser vigilados cuidadosamente <sup>29-31</sup>.

### **La evolución de la resistencia bacteriana contra los aminoglucósidos.**

**Las enzimas bacterianas que inactivan aminoglucósidos pertenecen a 3 tipos:**

Fosfotransferasas (fosforilación de un grupo hidroxilo), nucleotidiltransferasas (adenilación de un grupo hidroxilo) y acetiltransferasas (acetilación de un grupo amino). Otros mecanismos de resistencia incluyen mutación ARN ribosomal (16s), disminución del ingreso y bombas de flujo.

En la mayoría de los reportes de laboratorios de microbiología se incluyen amikacina, gentamicina y tobramicina, lo que explica que estos 3 aminoglucósidos sean los más utilizados en la clínica en las Américas.

El fenómeno de la resistencia y su diseminación por elementos genéticos múltiples en unidades móviles como los transposones o plásmidos, debe ser estudiado y considerado a nivel local. En trabajos recientes donde se estudia resistencia en un país como Canadá, *Pseudomonas aeruginosa* mostró un 3.5% de resistencia a amikacina <sup>32</sup>.

La amikacina demostró ser el mejor agente contra *Pseudomonas aeruginosa* y el más activo contra todos los bacilos gram negativos estudiados. Así mismo este antibiótico mostro buena actividad contra *Acinetobacter baumannii*. Gentamicina fue el único aminoglucósido con actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* resistente a meropenem (28.4% de susceptibles) <sup>33</sup>. En otros países, los aminoglucósidos como la amikacina continúan manteniendo buena actividad antibacteriana. En un reporte reciente la amikacina fue el tercer antibiótico más activo contra enterobacterias productoras de carbapenemasas y metallobetalactamasa <sup>34</sup>; en un estudio Mexicano la amikacina demostró actividad (83% susceptibles) contra *Escherichia coli*; a nivel global esta actividad de la amikacina contra patógenos resistentes continúa incrementándose a través de los años <sup>35</sup>. El hecho de que después de 40 años de uso de aminoglucósidos como gentamicina o amikacina, persista su actividad in vitro, debe tomarse con cuidado y estudiarse con detenimiento en nuestros países, porque la resistencia en Canadá puede ser muy diferente a la que ocurre en Latinoamérica <sup>36</sup>.

## **Aminoglucósidos en combinación.**

In vitro, los aminoglucósidos demuestran sinergia en combinación con antibióticos activos contra la pared bacteriana como los betalactámicos. Esta sinergia ocurre contra enterococos, estreptococos, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, contra enterobacterias y contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* y *Corynebacterium jeikeium*. Este efecto in vitro aunado al efecto bactericida y al efecto postantibiótico ha sido demostrado en diferentes estudios tanto en modelo animal como en el humano. Este hallazgo provocó que el uso actual de un aminoglucósido raramente sea como monoterapia, lo más usual es utilizarlos en combinación donde no solo se aumenta su eficacia, sino además retrasa la aparición de resistencia<sup>37</sup>. Los aminoglucósidos en combinación con un antibiótico con cobertura contra anaerobios continúa siendo una buena terapia para las peritonitis que ocurren después de una perforación en una víscera hueca. Además, la combinación es parte esencial de la terapia del paciente inmunosuprimido que desarrolla fiebre durante un episodio de neutropenia y en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii*<sup>38-39</sup>.

Los aminoglucósidos continúan siendo fundamentales para el tratamiento de las variantes extrapulmonares de tuberculosis, como la tuberculosis meníngea, la tuberculosis miliar y/o diseminada y de primer línea para el tratamiento de tuberculosis multirresistente o la extremadamente resistente<sup>40</sup>.

Otros usos donde los aminoglucósidos son indispensables son en infecciones por nocardia, por *Francisella tularensis*, e *Yersinia pestis*. En ocasiones los aminoglucósidos tienen que ser utilizados para el manejo en combinación de infecciones por *Brucella abortus* y de *Vibrio vulnificus*<sup>41</sup>.

## **Aminoglucósidos en aerosol.**

La administración por aerosol directa al sistema respiratorio es uno de los nuevos usos de los aminoglucósidos. La amikacina por aerosol junto con terapia

convencional parece ser de ayuda en el tratamiento de infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas. La administración de amikacina con nuevos sistemas de nebulización ayudan a que los niveles de este aminoglucósido en el líquido de la pared alveolar sean superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias de bacilos gram negativos que producen neumonía asociada a ventilación mecánica. La amikacina en solución inhalada para administración por aerosol en pacientes con ventilación mecánica (BAY41-6551) produce niveles bactericidas en las secreciones traqueales <sup>42</sup>.

### **Un nuevo aminoglucósido**

En 2010 se reporta un nuevo aminoglucósido, análogo de la sisomicina, denominado ACHN-490, neoglicósido o aminoglucósido de nueva generación. Este nuevo neoglicósido tiene actividad contra enterobacterias resistentes a otros aminoglucósidos por la producción de las enzimas inactivadoras. El antibiótico tiene actividad moderada contra *Proteus mirabilis* y otros *Proteus* spp. indol positivos. El compuesto tiene actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* productores de enzimas que modifican aminoglucósidos, pero no contra aquellas bacterias resistentes a través de resistencia mediada por defecto de ingreso o aumento de salida por bombas de eflujo<sup>36</sup>. ACHN-490 tiene actividad contra aislados clínicos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* multi-resistentes con concentraciones mínimo inhibitorias 90% de 1 mg/L contra 32 mg/L de gentamicina, 8 mg/L de tobramicina y 4 mg/L de amikacina <sup>43</sup>.

Este nuevo aminoglucósido tiene mejor actividad que otros previos contra *Acinetobacter baumannii*, pero una actividad similar que amikacina contra *Pseudomonas aeruginosa* <sup>44</sup>.

Debe recordarse que los aminoglucósidos son sumamente efectivos en erradicar bacterias intrarenales por su actividad en lisosomas de células de los túbulos proximales y son pues de suma efectividad en pielonefritis. En tal sentido son más efectivos que los ATB beta lactámicos.

A pesar de la introducción de nuevos agentes antimicrobianos, menos tóxicos, los aminoglucósidos siguen desempeñando un papel útil en el tratamiento de enfermedades graves por enterococos, micobacterias, e infecciones por bacilos gram-negativo.

Gentamicina, debido a su bajo costo, siendo el aminoglucósido de elección en hospitales con bajos niveles de resistencia para Enterobacterias y Pseudomonas aeruginosa administrándose en combinación con antibióticos beta-lactámicos, pero puede ser utilizado también monoterapia para las infecciones del tracto urinario o tularemia. La amikacina es útil contra bacilos gram-negativos gentamicina resistentes y en el tratamiento de infecciones causadas por Nocardia y micobacterias no tuberculosas susceptibles. La estreptomocina sirve un importante papel en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente.

El desarrollo de nuevos y menos tóxicos aminoglucósidos es poco probable en un futuro próximo, solo regímenes de dosificación diarios<sup>45</sup>.

Los pacientes tratados con antibióticos inhalados eran menos propensos a recibir corticosteroides (13% vs 50%,  $p < 0,02$ ) y tuvieron una media mayor de la creatinina basal (0,85 frente a 0,6 mg / dl,  $p < 0,02$ ) que los pacientes tratados por vía intravenosa. Pseudomonas aeruginosa (69%) fue la causa más común de la NAV. No se informaron eventos adversos graves asociados con antibióticos inhalados. Los pacientes que recibieron estos antibióticos por vía intravenosa desarrollaron disfunción renal (31%), ninguno de los pacientes tratados con antibióticos inhalados desarrollaron nefrotoxicidad ( $P \leq 0,04$ ). Los pacientes tratados con antibióticos inhalados fueron más propensos a tener una resolución completa de la clínica (81% vs 31% en el grupo con antibióticos por vía intravenosa,  $p < 0,01$ ) y la infección microbiológica (77% frente al 8% en el grupo con antibióticos por vía intravenosa:  $P < 0,0006$ ).

En pacientes con cáncer en estado crítico con Gram-negativos NAV, los aminoglucósidos inhalados fueron tolerados sin toxicidad grave y puede conducir a un mejor resultado<sup>46</sup>.

La combinación de ceftazidima, en una solución al 5%, y aminoglucósidos fortificadas (1,4%) puede ser una terapia tópica útil, segura y eficaz para el tratamiento de la queratitis por *Pseudomonas* resistentes a los aminoglucósidos<sup>47</sup>.

Un estudio apoya la hipótesis de que la combinación de corto plazo con un tratamiento antibiótico aminoglucósido para las bacteriemias adquiridas en la UCI podría aumentar la supervivencia<sup>48</sup>.

A diferencia de los betalactámicos, la capacidad bactericida de los aminoglucósidos depende de la concentración sérica alcanzada. Cuanto mayor es ésta, más rápida es la acción bactericida. Ello conduce a una rápida reducción del inóculo bacteriano y explica, en parte, el sinergismo con los betalactámicos, cuya actividad se relaciona indirectamente con el inóculo. Otra utilidad de reducir rápidamente el inóculo es disminuir el surgimiento de resistencias. El efecto post-antibiótico (EPA) de los aminoglucósidos, o período en que el germen permanece sin multiplicarse después que la concentración sérica disminuyó por debajo de los niveles de la CIM (concentración inhibitoria mínima), es prolongado. El EPA varía con el tipo de germen, la  $C_{máx}$  y el tiempo de exposición al antibiótico. A mayor  $C_{máx}$  o mayor dosis, mayor EPA. Como la actividad bactericida de los aminoglucósidos es dosis-dependiente y su EPA prolongado, pueden ser administrados en 1 sola dosis diaria. Con ello se ha observado mayor eficacia y menor toxicidad. Sin embargo en infecciones graves y en pacientes con neutropenia severa aún no hay suficiente experiencia para administrarlos de esta manera<sup>49</sup>.

Los aminoglucósidos son muy activos frente a bacilos gramnegativos aerobios, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y algunos otros no fermentadores nosocomiales. Gentamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina generalmente tienen una actividad similar frente a enterobacterias y *Pseudomonas*; si bien tobramicina tiene mayor actividad in vitro frente a *P. aeruginosa* y gentamicina es más activa contra algunas especies de *Serratia*. Su actividad es menor frente a bacterias grampositivas como algunas cepas de *Staphylococcus*. Habiendo otros antibióticos más activos y menos tóxicos no está

indicado usar aminoglucósidos en monoterapia contra este germen, pero sí asociado por su actividad sinérgica. *Staphylococcus* spp. resistentes a meticilina también lo es a los aminoglucósidos. *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* son resistentes. La asociación de penicilina o ampicilina + gentamicina tiene efecto sinérgico y es útil en infecciones por *Enterococcus*. Lo mismo puede decirse de la asociación ampicilina + gentamicina frente a *Listeria monocytogenes*. No tienen actividad frente a anaerobios.

Estreptomina, kanamicina y amikacina son activas frente a *Mycobacterium tuberculosis*, amikacina además es activa frente a micobacterias atípicas.

En los últimos años la flora hospitalaria ha disminuido su susceptibilidad a los aminoglucósidos se continúan usando para tratar infecciones graves intrahospitalarias y aquellas causadas por bacilos gramnegativos. También se usan asociados en casos de infecciones por enterococos y micobacterias. Aunque habitualmente se usan combinados con betalactámicos o glucopéptidos, por sus efectos sinérgicos, pueden administrarse en monoterapia para el tratamiento de infecciones urinarias<sup>50</sup>.

### Amikacina

Es el aminoglucósido de mayor espectro antibacteriano.

Debe reservarse para infecciones graves o producidas por microorganismos resistentes a otros aminoglucósidos, o enfermos inmunodeprimidos. Es útil en el tratamiento de infecciones por *Nocardia asteroides*, *Mycobacterium aviumintracellulare* y ciertas especies de micobacterias de rápido crecimiento. Asociada a ceftazidime es de uso habitual en el paciente neutropénico febril.

### Tobramicina

In vitro resulta más activa que gentamicina frente a cepas de *Acinetobacter* spp. y *P. aeruginosa*, pero menos activa contra *Serratia marcescens*, aunque estos hallazgos no han sido confirmados in vivo.

Algunos estudios plantean el uso beneficioso de la tobramicina inhalatoria en pacientes con fibrosis quística e infección crónica por *P. aeruginosa*, con mejoría de la función pulmonar y reducción sustancial de la frecuencia de hospitalización. Desafortunadamente los estudios farmacocinéticos por dicha vía son inadecuados no permitiendo estandarizar su uso. Es menos nefrotóxica y más costosa que la gentamicina.

#### Netilmicina

Su espectro de actividad es similar a la gentamicina y tobramicina, pero puede ser activa contra algunas cepas de enterobacterias resistentes a gentamicina. Es más activa contra *P. aeruginosa*, menos ototoxicidad que otros aminoglucósidos.

#### Estreptomina

Se usa asociada a otros antibióticos. Asociada a tetraciclina o doxiciclina en el tratamiento de brucelosis. En tuberculosis se la emplea asociada a otras drogas antituberculosas. Actualmente integra la 2ª línea de drogas antituberculosas, aunque la CHLA lo incluye en el cuádruple plan de tratamiento de la meningitis tuberculosa.

#### Kanamicina

Enterobacterias hospitalarias y *P. aeruginosa* suelen ser actualmente resistentes.

#### Paronomina

Es activa contra varios parásitos: *Entamoeba histolytica*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana*, *Diphyllobothrium latum*, etc<sup>51</sup>.

### **Dosis y vías de administración**

Los aminoglucósidos son antibióticos de uso parenteral (I.V. o I.M.); excepto la estreptomina que solamente se usa por vía I.M, generalmente en una sola dosis

diaria.

El resto de los aminoglucósidos por vía I.V, pueden administrarse de acuerdo a 2 pautas: en dosis fraccionada o en dosis diaria única. En la forma convencional o fraccionada, el intervalo de su administración es cada 8 o 12 horas. La dosis carga es de 1,5 a 2 mg/kilo para la gentamicina y de 5 a 7,5 mg/kilo para la amikacina.

En la siguiente tabla (**tabla 2**) se detallan las dosis de mantenimiento, así como las concentraciones séricas recomendadas para los diferentes aminoglucósidos.

	<b>dosis (mg/kilo)</b>	<b>total intervalo dosis</b>	<b>de Cp (mg/l)</b>	<b>pico Cp (mg/l)</b>	<b>valle</b>
<b>gentamicina</b>	3 a 5	8 h	4 a 6	1 a 2	
<b>amikacina</b>	15	12 h	20 a 30	5 a 10	
<b>estreptomina</b>	15	12 h	20 a 30	< 5	
<b>tobramicina</b>	3 a 5	8 h	4 a 6	1 a 2	
<b>netilmicina</b>	3 a 5	8 h	4 a 6	1 a 2	

La dosis carga es independiente de la función renal, mientras que la dosis de mantenimiento debe ajustarse al aclaramiento de creatinina, pudiendo modificarse la dosis individual, el intervalo entre las dosis o ambos.

Para los aminoglucósidos los mayores costos se reparten entre el costo de administrar el fármaco, la necesidad de monitorizar las concentraciones plasmáticas y el precio de tratar los efectos secundarios. La administración en dosis única tiene una mejor relación costo-beneficio que la pauta convencional de administración intermitente.

No se recomienda el uso de dosis única en:

Endocarditis infecciosa

Embarazadas

Niños

Pacientes con neutropenia severa

Infecciones graves

Dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia renal según el aclaramiento de creatinina (Cl Cr):**(tabla 3)**

	<b>dosis (mg/quilo)</b>	<b>Intervalo Cl Cr &gt; 50 ml/min.</b>	<b>Dosis Cl Cr 10-50 ml/min.</b>	<b>Dosis Cl Cr &lt; 10 ml/min.</b>
<b>gentamicina</b>	1,5	Igual	12 - 24	24 - 48
<b>amikacina</b>	5 - 7,5	12	24	24 - 48
<b>estreptomina</b>	0,5 – 1	Igual	24 - 72	72 - 96
<b>tobramicina</b>	1,5	Igual	12 - 24	24 - 48
<b>netilmicina</b>	1,3 - 2,2	Igual	12 - 24	24 - 48

#### Monitorización de concentraciones plasmáticas

La necesidad de monitorizar los niveles plasmáticos de los aminoglucósidos se basa en:

Su estrecho margen terapéutico, la falta de correlación entre la dosis administrada y los niveles plasmáticos alcanzados, la directa relación entre los niveles plasmáticos, el efecto terapéutico y el efecto tóxico

No es necesario monitorizar los niveles plasmáticos cuando la duración del tratamiento es menor de 5 días la infección es leve o localizada en regiones donde los aminoglucósidos alcanzan concentraciones elevadas (tracto urinario, excepto próstata)

La determinación de la concentración plasmática del fármaco es una guía esencial para su administración adecuada, debiendo determinarse los niveles pico y valle. Para evitar efectos tóxicos se recomiendan niveles valle de gentamicina y amikacina inferiores a 2 y 10 microgramos/ml respectivamente. Los niveles pico adecuados para gentamicina deben encontrarse entre 6 a 10 microgramos/ml. Los niveles pico se determinan a los 30 minutos de terminada la infusión I.V. o a los 60 minutos luego de la administración I.M. Los niveles valle deben ser determinados 30 minutos antes de la siguiente dosis.

El primer par de muestras deben tomarse después de 24 a 36 horas de iniciado el tratamiento. Cuando se efectúa algún ajuste en la dosis el nuevo control debe hacerse 24 a 36 horas después. En presencia de insuficiencia renal se prolonga la  $t_{1/2}$  y se demora más en alcanzar la concentración en estado de equilibrio, por lo que debe aplazarse más el tiempo de obtención de las muestras.

### **Efectos tóxicos y secundarios.**

Mientras la eficacia terapéutica es concentración-dependiente, la toxicidad de los aminoglucósidos se relaciona más con la duración del tratamiento. Con la prolongación del tratamiento las concentraciones tisulares son más altas.

Efectos tóxicos: ótico, renal y bloqueo neuromuscular

Efectos secundarios: son poco frecuentes y se relacionan con reacciones de hipersensibilidad.

**a) Ototoxicidad.** Afecta la rama coclear como la vestibular. Se presenta en 0,5 a 5% de los pacientes tratados con aminoglucósidos. El mecanismo de entrada de los aminoglucósidos a las células del oído interno depende de la dosis, presentando una cinética de rápida saturación. La acumulación en el órgano coclear sería mayor cuando la administración de la droga es continua, en relación con la discontinua. El compromiso coclear es frecuentemente irreversible y en general se presenta una vez suspendida la administración. El daño es acumulativo

con los reiterados tratamientos. Puede existir cierta recuperación si la droga se suspende precozmente. Los pacientes añosos son más susceptibles.

**b) Nefrotoxicidad.** Se observa en 5 a 25% de los pacientes tratados con aminoglucósidos. Se relaciona directamente con la cantidad del fármaco administrado (dosis altas y tratamientos prolongados). Estos fármacos se acumulan en la corteza renal donde inducen cambios morfológicos. La lesión más importante se produce en las células del túbulo renal proximal. También se producen lesiones en el glomérulo. La entrada del aminoglucósido a la célula epitelial utiliza un mecanismo saturable dosis dependiente, por lo que la administración fraccionada o en infusión continua resultan más nefrotóxicas que la dosis diaria única. Se manifiesta por disminución de la capacidad de concentración, proteinuria, cilindruria y reducción del filtrado glomerular. Se produce aumento de creatininemia, hipokalemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. La infusión continua es más nefrotóxica que las dosis intermitentes, y ésta más que la dosis diaria única. Habitualmente es reversible al suspender el tratamiento. Los factores que se asocian a mayor riesgo de toxicidad son: edad avanzada, sexo femenino, insuficiencia hepato-cística o renal previa, hipotensión arterial, administración concomitante de otros fármacos nefrotóxicos (furosemide, vancomicina, anfotericina B).

**c) Bloqueo neuromuscular.** Aunque se observa con poca frecuencia, puede ser grave. Se relaciona directamente con la  $C_{m\acute{a}x}$ . Se observa casi exclusivamente como resultado de una irrigación peritoneal o administración I.V. rápida. Se potencia en pacientes con miastenia gravis o cuando se utiliza concomitantemente con curarizantes.

Se debe a la inhibición de la liberación presináptica de acetilcolina y al bloqueo de los receptores postsinápticos de la misma. Su efecto se revierte rápidamente con el uso de calcio i.v.<sup>52</sup>.

## **Interacciones medicamentosas**

Dentro de las principales interacciones medicamentosas se destacan:

Diuréticos. Furosemide y ácido etacrínico aumentan la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos

Anticoagulantes orales Kanamicina y neomicina por v.o. alteran la flora intestinal con lo que se reduce la síntesis de vitamina K y como consecuencia aumenta el efecto de los anticoagulantes orales.

Antibióticos betalactámicos. Su uso conjunto con aminoglucósidos tienen un efecto sinérgico, si bien no deben ser administrados en el mismo líquido de infusión. La alteración de la pared bacteriana que producen los betalactámicos favorece la penetración de los aminoglucósidos en la célula bacteriana.

Bloqueadores neuromusculares. Potencian la toxicidad a nivel de la placa motora. Cuando se utilizan en pacientes que reciben sulfato de magnesio, puede producirse paro respiratorio.

Por todo esto consideramos que resulta de interés valorar la forma de utilización de estos antimicrobianos por parte del personal de salud, siempre con el objetivo de hacer un llamado al uso racional y correcto de los mismos. Para ello, y teniendo en cuenta la utilidad y la demanda actual de realización de los Estudios de Utilización de Medicamentos, decidimos desarrollar uno que nos ayudara a esclarecer dicha problemática<sup>53</sup>.

## **Indicaciones terapéuticas**

La Estreptomina se utiliza hoy para tratar algunas infecciones poco comunes, por lo general en combinación con otros antibióticos. Es menos activa que otros

miembros de esta clase de fármacos contra bacilos gram (-) aerobios. También a veces se utiliza contra la tuberculosis, pero solo debe utilizarse en severas infecciones no tuberculosas resistentes a agentes menos agresivos.

#### **Endocarditis bacteriana:**

La Estreptomicina y la Penicilina producen un efecto bactericida sinérgico contra cepas de Enterococos y los Estreptococos orales del grupo viridans. Recomiendan una combinación de ambos antibióticos para tratar la endocarditis originada por los microorganismos mencionados. Se utiliza gentamicina cuando la cepa es resistente a estreptomicina. La penicilina G y el aminoglucósido se proporcionan durante cuatro a seis meses. Algunas autoridades recomiendan la gentamicina en todos los casos de endocarditis por Enterococos porque su toxicidad es mas bien renal y reversible, en tanto que la de la estreptomicina es vestibular e irreversible.

#### **Tuberculosis:**

La Estreptomicina quizá sea uno de los pocos medicamentos al que sean sensibles cepas de Mycobacterium tuberculosis resistentes a múltiples fármacos.

La estreptomicina es efectiva en el tratamiento del Granuloma inguinal o donovanosis y de la meningitis por Haemofilus influenzae.

Es recomendada como la droga de elección para el tratamiento de infecciones por Yersinia pestis conocida como peste, Francisella tularensis llamada tularemia y, en combinación con una tetraciclina, para infecciones por Pseudomonas mallei.

Constituye una alternativa a la Penicilina G en tratamiento de la Fiebre deHaverhill y la Enfermedad por mordedura de rata (causada por Spirillum minus y Streptobacillus moniliformis).

La Gentamicina es un antibiótico importante para el tratamiento de muchas enfermedades graves por bacilos gram (-). Es el Aminoglucósido de primera elección por su bajo costo y su actividad fiable contra casi todos los aerobios gram (-). Sin embargo, la aparición de microorganismos resistentes en algunos hospitales han constituido un problema grave y puede limitar su uso futuro.

Es posible utilizar indistintamente Gentamicina, Tobramicina, Amikacina y Netilmicina en el tratamiento de casi todas las infecciones siguientes; la Gentamicina es el preferido por la larga experiencia en su empleo y su costo

relativamente bajo. A menudo se utilizan (en combinación con una Penicilina o una Cefalosporina) en la terapéutica de infecciones microbianas graves, generadas por gram (-) y, en particular, por *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* y otras especies resistentes a antibióticos menos tóxicos. Estos Aminoglucósidos son alternativas a las Cefalosporinas de tercera generación en infecciones por *E. coli*, *Proteus* de índole positiva y *Providencia stuartii*; y, además, son alternativas a Trimetoprima-Sulfametoxazol en terapia anti *Yersinia enterocolitica*.

### **Infecciones urinarias:**

Casi nunca están indicados en el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas. En individuos en muy grave estado con pielonefritis, el uso del antibiótico solo o en combinación, permite un ataque o protección inicial amplio y eficaz. La actividad antibacteriana de los Aminoglucósidos disminuye extraordinariamente a pH bajo; sin embargo, las concentraciones altas que se alcanzan en orina en sujetos con función renal normal bastan para erradicar microorganismos sensibles.

### **Neumonía:**

La selección de un antibiótico depende de la sensibilidad del microorganismo.

La mayor parte de los microorganismos que causan neumonía en la comunidad son sensibles a b- lactámicos de amplio espectro. Un Aminoglucósido en combinación con un betalactámico están indicados en neumonías de origen nosocomial, en que los causantes sean aerobios gram (-) resistentes a muchos medicamentos; También se recomienda en neumonías causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. No se utilizan aminoglucósidos solos porque es difícil lograr concentraciones terapéuticas ya que tienen escasa penetración en tejidos inflamados por la baja presión de oxígeno y el Ph bajo.

En muchos hospitales han surgido cepas resistentes a Gentamicina y Tobramicina, principalmente en las unidades de quemados y de vigilancia intensiva, donde se utilizan ampliamente. A menudo son colonizados sujetos en estado crítico con traqueotomía, inmunocomprometidos, portadores de catéteres

intravenosos y sondas vesicales a permanencia. Nunca se administrara un Aminoglucósido como medicamento único para combatir la neumonía comunitaria como tampoco la de origen nosocomial.

### **Meningitis:**

La disponibilidad de Cefalosporinas de tercera generación ha disminuido la necesidad de utilizar Aminoglucósidos en casi todos los casos, excepto en cepas infrecuentes y resistentes a betalactámicos. Si se necesita usar un Aminoglucósido, se ha sugerido la aplicación directa en los ventrículos cerebrales, aunque en una investigación no se advirtió efecto beneficioso en niños con meningitis bacilar por gérmenes gram (-).

### **Peritonitis:**

Las personas con peritonitis como consecuencia de diálisis peritoneal pueden beneficiarse de la administración de un aminoglucósido. Después de la aplicación intramuscular o intravenosa se alcanzan concentraciones intraperitoneales óptimas y, por eso, se continúa el método con soluciones que tengan una concentración apropiada del aminoglucósido.

Infecciones por microorganismos gram (-):

Existen pocas indicaciones, pero a veces su uso es necesario y decisivo. En sujetos con endocarditis por Enterococos, muchas cepas resistentes a la Penicilina con Estreptomina, son sensibles a la Penicilina con Gentamicina algunos consideran esta última combinación como el tratamiento de elección. También pueden utilizarse con Nafcilina para tratar casos de endocarditis por Estafilococos.

### **Sepsis:**

Cuando una persona sufre granulocitopenia e infección (sepsis) y se sospecha Pseudomonas aeruginosa, se recomienda administrar penicilina en combinación con Gentamicina, Tobramicina, Amikacina o Netilmicina.

### **Apendicitis:**

La terapia estándar incluye un Aminoglucósido, comúnmente Gentamicina en combinación con Clindamicina.

La Gentamicina es la droga de elección en el tratamiento de la Brucelosis; de la Fibrosis quística por *Haemophilus influenzae* (puede ser Tobramicina), en combinación con Ticarcilina y de la Listeriosis (*Listeria monocytogenes*), con o sin Ampicilina.

La Gentamicina es terapia alternativa al Imipenem en infecciones por *Acinetobacter*, y puede combinarse con este en casos graves; también es una alternativa a Trimetoprima- Sulfametoxazol en infecciones por *Aeromonas* y, en combinación con Penicilina G, es una alternativa a la Vancomicina en infecciones por *Corynebacterium Jeikeium*.

Gentamicina en combinación con Ampicilina y Amoxicilina es recomendada como profilaxis de endocarditis bacterianas, infecciones dentales, orales y del tracto respiratorio superior en pacientes de alto riesgo.

La Amikacina es el Aminoglucósido de más amplio espectro, por su resistencia a las enzimas inactivadoras; esta la hace especialmente útil en hospitales. Se ha vuelto el compuesto preferido en el tratamiento inicial de infecciones nosocomiales graves por bacilos gram negativos, donde la resistencia a Gentamicina y Tobramicina se ha vuelto un problema, es la droga de elección cuando prevalece la resistencia a la Gentamicina.

Es menos activa que la Gentamicina contra Enterococos; no genera efectos contra la mayor parte de las bacterias anaerobias gram positivos y es efectiva contra *M. Tuberculosis* y algunas *Micobacterias* atípicas. La Amikacina puede ser administrada sin problemas durante la lactancia.

El uso empírico inicial de Amikacina está justificado en pacientes neutropénicos con una enfermedad fatal y en los que se presume una bacteriemia por gram negativos como una consecuencia del reconocimiento tardío de la resistencia a gentamicina.

La Amikacina en combinación con Aztreonam o Ceftazidima es una alternativa para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística y también es alternativa a las Cefalosporinas de tercera generación en infecciones por *Serratia*, al Imipenem (igual que la Tobramicina) en infecciones por Enterobacterias y a la Ampicilina en infecciones por *Proteus mirabilis*.

Durante 1993 se realizaron las siguientes recomendaciones en el tratamiento de infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* en pacientes con SIDA:

La terapéutica debe incluir por lo menos dos drogas, una de las cuales debe ser Azitromicina o Claritromicina. El segundo agente debe ser Etambutol y los siguientes pueden ser agregados como tercer o cuarto agente: Clofazimina, Rifabutina, Rifampicina, Ciprofloxacino o Amikacina. La duración del tratamiento es por toda la vida del paciente.

La Tobramicina posee una actividad superior contra *Pseudomonas aeruginosa*, y esto la hace conveniente en el tratamiento de bacteriemia, osteomielitis y neumonía por *Pseudomonas*. Posee escasa actividad en combinación con la penicilina contra Enterococos y es ineficaz contra Micobacterias. La Tobramicina debe utilizarse en pacientes más propensos a desarrollar toxicidad en vez de Gentamicina.

La actividad de la Netilmicina es amplia contra bacilos gram (-) aerobios, es útil en el tratamiento de infecciones graves por estos microorganismos. Igual que la Amikacina, no es metabolizada por la mayor parte de las enzimas inactivadoras y puede tener acción contra bacterias resistentes a la Gentamicina, excepto los Enterococos.

#### **Infecciones del sistema nervioso central:**

Una administración intravenosa diaria de Netilmicina provoca concentraciones bajas en SNC, pero que igualmente son suficientes para actuar sinérgicamente con beta-lactámicos.

El empleo de la Kanamicina ha disminuido porque tiene un espectro de actividad pequeño en comparación con otros aminoglucósidos.

Son pocas las indicaciones para su uso parenteral; se la ha utilizado para tratar tuberculosis en combinación con otros fármacos. La terapéutica antifúngica dura largo tiempo y se necesitan grandes dosis, por tal razón, la Kanamicina debe administrarse solo en pacientes con microorganismos resistentes a los medicamentos de uso más común.

También tiene aplicaciones profilácticas: la Kanamicina se administra por vía oral como tratamiento coadyuvante en casos de coma hepático.

La Kanamicina está contraindicada en pacientes con obstrucción intestinal.

La Aminosidina es una droga de primera línea en el tratamiento de leishmaniasis visceral.

La Neomicina es un antibiótico de amplio espectro comparado con otros aminoglucósidos. Hay especies de gram negativos (*E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus vulgaris*) y gram (+) (*Staphylococcus aureus* y *E. Fecalis*) sensibles a ella; *M. Tuberculosis* también es sensible a Neomicina. Algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a ella.

La Neomicina se ha utilizado ampliamente en aplicación local en diversas infecciones de piel y mucosas; estas comprenden quemaduras, heridas, úlceras y dermatosis. Sin embargo, este tratamiento no erradica a las bacterias de las lesiones.

La Neomicina oral se utiliza más bien para la preparación o desinfección del intestino para intervención quirúrgica. Como complemento del tratamiento del coma hepático, puede administrarse sin problemas en pacientes con función renal normal (igualmente, el tratamiento debe ser vigilado con mucho cuidado); sin embargo su utilización es escasa ya que la lactulosa es un compuesto mucho menos tóxico para tratar el coma hepático.

La Neomicina es efectiva para disminuir los niveles totales de colesterol. Baja el nivel de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y tiene efectos erráticos sobre las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Puede combinarse con Colestiramina, Niacina, Oltiroxina para mejores resultados.

## **OTROS AMINOGLUCÓSIDOS**

### **Etimicin**

Es un nuevo aminoglucósido semisintético cuarta generación. Tiene buena actividad antimicrobiana tanto contra infecciones gram-positivas y gram-negativas y contra cepas aminoglucósido resistente. En un estudio, la actividad antibacteriana in vitro de etimicin determinó que la concentración mínima inhibitoria (MIC), la concentración bactericida mínima (MBC), en comparación con otros aminoglucósidos revelan que etimicin tiene mayor actividad antimicrobiana y potencial MIC, los valores de MBC fueron bajas para etimicin comparado a otros aminoglucósidos. En MBC etimicin tiene potencial efecto bactericida que van desde 0,25 hasta 2 mg / L. mostró que presentan mayor y larga actividad bactericida eficaz sobre la amikacina. El hecho interesante es que la mayoría de los aislados clínicos resistentes a aminoglucósidos probados fueron susceptibles a etimicin. En vista de su potente actividad antibacteriana in vitro y perfiles de eficacia, se puede concluir que etimicin puede ser un potente agente inyectable para el tratamiento de infecciones bacterianas graves.

### **Dibekacina**

La Dibekacina es un aminoglucósido derivado de la Kanamicina. No está aprobado en USA por la FDA (Food and drug administration).

La dosis usual en infecciones del tracto urinario es 1 mg/kg. vía intramuscular cada 8 hrs.

No parece tener ninguna ventaja sobre otros Aminoglucósidos como Gentamicina, Tobramicina o Amikacina.

Farmacocinética:

La eliminación es similar a la Gentamicina y es casi por completo por vía renal, la vida media es de 1.4 hr.; en pacientes con severas deficiencias renales la vida media aumenta a 55 hrs.

La Dibekacina parece tener el mismo espectro de actividad que la gentamicina, aunque exhibe cierta actividad contra *Serratia marcescens*.

Las contraindicaciones, reacciones adversas e interacciones son las mismas que para los otros aminoglucósidos, sin embargo considerando la reabsorción tubular en el riñón la Dibekacina es menos nefrotóxica que la Gentamicina, pero similar a Tobramicina y Amikacina y, además, es la mitad de ototóxica que la Gentamicina.

#### **Aplicaciones clínicas:**

La Dibekacina fue evaluada primariamente en el tratamiento de infecciones urinarias, postoperatorias y otras causadas por una variedad de bacterias gram-negativas incluyendo abscesos, septicemia, neumonía, peritonitis y quemaduras.

Algunas autoridades concluyen que la Dibekacina debiera ser considerada como la droga de elección para el tratamiento de infecciones urinarias resistentes, además no se observó ototoxicidad en estos estudios.

#### **Framicetina**

Contraindicaciones:

No debe ser administrada por vía parenteral. Las contraindicaciones son las mismas que para los otros Aminoglucósidos.

Efectos adversos:

Los efectos adversos de la **Framicetina** son iguales a la **Neomicina**, e incluyen náuseas y vómitos después de la ingesta oral, ototoxicidad, nefrotoxicidad, bloqueo neuromuscular, anafilaxis y dermatitis de contacto.

A estos se le agregan algunos efectos oculares como quemazón, dolor o malestar después de una instilación de **Framicetina** en preparación oftálmica; también se han descrito casos de glaucoma después de uso prolongado del antibiótico y corneas opacas luego de inyecciones subconjuntivales de **Framicetina**.

Aplicaciones clínicas:

Framicetina mostró eficacia en una variedad de infecciones, y tiene aplicaciones similares a la Neomicina. Sin embargo la droga no ofrece ventajas aparentes

sobre Neomicina, y la elección de una u otra debe basarse en el costo comparativo.

Una combinación de Framicetina oral se utiliza para descontaminación intestinal para prevenir infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer, también se mostró efectiva en controlar diarreas bacterianas en niños causadas por E. coli, Vibrio cholerae y Shigella y en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn.

La aplicación local de Framicetina resulto ser efectiva en el tratamiento del eritrasma inguinal, axilar, pédio y hemorroides (también en supositorios).

La utilización de Framicetina en gotas fue efectiva en el tratamiento de otitis externa.

### **Icepamicina**

La Icepamicina es un Aminoglucósido derivado de la Gentamicina B, con buena estabilidad contra enzimas inactivantes. Se administra usualmente en dosis de 8 o 15mg/kg. Una vez por día vía endovenosa, también se administra vía intramuscular en infecciones menos severas. Se deben ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal.

La vida media de la Icepamicina es de 2 a 2.5 hrs., similar a la de otros Aminoglucósidos y es eliminada casi completamente por vía urinaria sin metabolizar.

Efectos adversos:

El espectro de toxicidad es similar al de la Amikacina, y los efectos adversos predominantes son: dolor de cabeza, rash cutáneo, flebitis, ototoxicidad y nefrotoxicidad; efectos menos comunes incluyen disturbios gastrointestinales y aumento de enzimas hepáticas. Eosinofilia puede ocurrir con cierta frecuencia especialmente en niños.

Aplicaciones clínicas:

El espectro antimicrobiano es similar al de la Amikacina, pero es más estable a enzimas inactivadoras.

Icepamicina intravenosa se administra usualmente a pacientes con infecciones ginecológicas, del tracto respiratorio bajo, urinarias e intra-abdominales, frecuentemente en combinación con otros antimicrobianos dependiendo del lugar, la

naturaleza y severidad de la infección. Dosis altas (15 mg/kg.) solo se utilizan en el tratamiento de la fiebre neutropénica.

## **Conclusiones**

De acuerdo a la investigación previamente desarrollada, es posible llegar a las siguientes conclusiones sobre los antibióticos aminoglucósidos

1. Los antibióticos aminoglucósidos son fármacos ampliamente utilizados por su gran espectro de acción, potencia, en pacientes pediátricos y adultos
2. Se pueden administrar junto con penicilina en infecciones por estreptococos, Listeria, Aeruginosa.
3. En infecciones por bacilos aeróbicos gramnegativos susceptibles, incluyendo septicemia, infecciones posoperatorias, pulmonares, intraabdominales, infecciones urinarias recurrentes, piel, tejidos blandos y articulares.
4. Se han usado en meningitis por bacilos aeróbicos gramnegativos no susceptibles a otros antibióticos, que por su pobre penetración al SNC se administran por vía intratecal o intraventricular (ventriculitis).
5. La Kanamicina y neomicina se usan por vía oral o en enema de retención en terapia complementaria para inhibir las bacterias productoras de amonio en tracto GI en pacientes con encefalopatía hepática. Debido a su potencial toxico, solo tienen uso tópico o local, por ejemplo en esterilización de intestino e infecciones cutáneas.
6. La gentamicina encapsulada en liposomas se ha evaluado en el tratamiento de infecciones graves por Mycobacterium avium diseminado.

7. La tobramicina en forma inhalada se utiliza en tratamientos para infecciones pulmonares crónicas.
8. Netilmicina: es un fármaco relativamente nuevo que por lo general se reserva para microorganismos resistente a otros aminoglucoSIDOS
9. Neomicina y Kanamicina\*: debido a su potencial toxico, solo tienen uso tóxico o local en esterilización intestinal e infecciones cutáneas.
10. Espectinomicina\*: es un aminociclitol relacionado con los aminoglucoSIDOS cuyo único uso es el tratamiento de la gonorrea
11. No usar con furosemide y ácido etacrínico aumentan la nefrotoxicidad de los aminoglucoSIDOS
12. Anticoagulantes orales Kanamicina y neomicina por v.o. alteran la flora intestinal con lo que se reduce la síntesis de vitamina K y como consecuencia aumenta el efecto de los anticoagulantes orales.
13. Antibióticos betalactámicos. Su uso conjunto con aminoglucoSIDOS tienen un efecto sinérgico, si bien no deben ser administrados en el mismo líquido de infusión. La alteración de la pared bacteriana que producen los betalactámicos favorece la penetración de los aminoglucoSIDOS en la célula bacteriana.
14. Bloqueadores neuromusculares. Potencian la toxicidad a nivel de la placa motora. Cuando se utilizan en pacientes que reciben sulfato de magnesio, puede producirse paro respiratorio.
15. Monodosis diaria, de un aminoglucoSIDO demuestra mayor actividad para lograr niveles pico menor nefrotoxicidad, mayor costo beneficio.
16. Efectivo en el tratamiento de la pielonefritis.
17. Por todo esto consideramos que resulta de interés valorar la forma de utilización de estos antimicrobianos por parte del personal de salud,

siempre con el objetivo de hacer un llamado al uso racional y correcto de los mismos.

### **Recomendaciones**

1. Elegir cuando se pueden utilizar los aminoglucósidos en combinación con betalactámicos.
2. Utilizar aminoglucósidos contra bacilos aerobios gramnegativos.
3. Se emplean generalmente los aminoglucósidos frente a microorganismos entéricos gramnegativos en la septicemia.
4. Administrar los aminoglucósidos junto con penicilina en infecciones por *Streptococos*, *Listeria*, *Aeruginosa*.
5. En infecciones por bacilos aeróbicos gramnegativos susceptibles, incluyendo septicemia, infecciones posoperatorias, pulmonares, intraabdominales, infecciones urinarias recurrentes, piel, tejidos blandos y articulares.
6. Se han usado con buen resultado los aminoglucósidos en meningitis por bacilos aeróbicos gramnegativos no susceptibles a otros antibióticos.
7. Espectinomina\*: En el tratamiento de la gonorrea
8. Elegir el esquema de antibióticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas de acuerdo a los patógenos más frecuentes implicados, los patrones de resistencias locales y las características propias de cada paciente
9. No se administran las aminoglucósidos en pacientes en diálisis
10. No se administran las aminoglucósidos en pacientes con un  $\text{ClCr} < 20\text{ml/min}$

- 11.No se administran las aminoglucósidos en pacientes con ascitis o exceso de líquido en el tercer espacio
- 12.No se administran las aminoglucósidos en la Endocarditis
- 13.No se administran las aminoglucósidos Embarazo (incluyendo 1 semana después del parto)
- 14.No se administran las aminoglucósidos pacientes quemados (>20% de superficie corporal)
- 15.Tratamiento como sinérgico de una infección de Gram positivos

## Referencias Bibliográficas

1. Pancoast SJ. Aminoglycoside antibiotics in clinical use. Med Clin North Am. 1998; 72:581-612
2. Rang, HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Farmacologia, Elsevier, 6ta Ed. 2008, 670-72.
3. Lacy MK, Nocolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. La farmacodinamia de los aminoglucosidos. Clin Infect Dis 1998;27:23-7.
4. Katzung Bertram G, Masters S. Trevor A,. Farmacologia basica y clinica, Mc Graw Hill, 11va Ed, 2010, 807-14
5. Hartson, Szar,D. Page.C. Lo esencial en farmacología. Elsevier Mosby. 3ra Ed. 2011, 207-09.
6. Nagle.B, Hitner H. Introduccion a la farmacología. Mc Graw hill, 5ta Ed. 2007. 501-03-
7. Lorenzo P. Moreno. Lizasoain I. Leza J.c. Mora. M.A. Portoles A. Velazquez. Farmacologia Basica y Clinica, Panamericano, 18va ED. 2009, 825-32
8. Harvey R.A. Champe P.C. Farmacologia. Mc Graw Hill, 2da Ed, 2004, 374-77.
9. Velasco A, Alasva A, Carvajal A, Dueñas A, De la Gala. F, Garcia P, Jimena A. Macias JA, Martinez R, Serrano J.S, Farmacologia clínica y Terapeutica Medica, Mc Graww Hill, 1ra Ed, 2004, 279-82.
10. Rodriguez C. Rodriguez A, Farmacologia Clinica Mc Graw Hill. 1ra Ed, 2005, 415-25.
11. Malgor, L Valcesia M. Farmacologia Medica antimicrobiana, Elsevier, vol. 3 2007, 27-29.
12. Goodman y Gildman's, Farmacologia Basica y terapéutica, Mc Graw Hill, 2010, 10ma Ed, 1143-1170

13. González C, Crespo M, Molina P. antibióticos aminoglicosidos. 2009, 389-395.
14. Levison M, Levison J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin N Am* 23 (2009) 791-815.
15. Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 25 (2009) 733-751.
16. Cunha B. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial Therapy. *Crit Car Clin* 24(2008) 313-334.
17. Ranganathan S, Sonnappa S. Pneumonia and other respiratory infections. *Pediatr Clin N Am* 56 (2009) 135-156.
18. Mace Sh, Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin N Am* 38 (2008) 281-317.
19. Patel N. Antimicrobial agents for surgical infections. *Surg Clin N Am* 89 (2009) 327-347
20. Carey W. *Current Clinical medicine*. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia. Saunders Elsevier. 2009. 43-47.
21. Gilbert DN Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991. 35: 399-405.
22. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39: 650-655.
23. Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH, Quintiliani R, Freeman CD . Implementation of a once-daily aminoglycoside program in a large community-teaching hospital. *Hosp Pharm*. 1995; 30: 674-676, 679-680.
24. Deamer RL, Dial LK . The evolution of aminoglycoside therapy: a single daily dose. *Am Fam Physician* 1996;53: 1782-1786.
25. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC . A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 786-795.
26. Ali MZ, Goetz MB . A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 796-809.

27. Hatala R, Dinh TT, Cook DJ . Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 810-815.
28. Fisman DN, Kaye KM Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infect Dis Clin North Am*. 2000; 14: 475-487.
29. Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DM, et al. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2887-2891.
30. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010; 14: R53.
31. Croes S, Koop AH, van Gils SA, Neef C Efficacy, nephrotoxicity and ototoxicity of aminoglycosides, mathematically modelled for modelling-supported therapeutic drug monitoring. *Eur J Pharm Sci*. 2012; 45: 90-100.
32. Zhanel GG, DeCorby M, Adam H, Mulvey MR, McCracken M, et al. Prevalence of antimicrobial resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 4684-4693.
33. Zhanel GG, Adam HJ, Low DE, Blondeau J, Decorby M, et al. Antimicrobial susceptibility of 15,644 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-2009 study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69: 291-306.
34. McCracken M, Mataseje LF, Loo V, Walkty A, Adam HJ, et al. Characterization of *Acinetobacter baumannii* and meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Canada: results of the CANWARD 2007-2009 study. *Diagn Microbiol Infect Dis* . 2011; 69: 335-341.
35. Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, Fritsche TR, Jones RN . Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program.
36. Silva-Sanchez J, Reyna-Flores F, Velazquez-Meza ME, Rojas-Moreno T, Benitez-Diaz A, et al. In vitro activity of tigecycline against extended-spectrum beta-lactamase- producing Enterobacteriaceae and MRSA clinical isolates from Mexico: a multicentric study. *Diagn Microbiol Infect Dis* . 2011; 70: 270-273.

37. Morfin-Otero R, Dowzicky MJ . Changes in MIC within a global collection of *Acinetobacter baumannii* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial, 2004 to 2009. Clin Ther 2012; 34: 101-112.
38. Delannoy PY, Boussekey N, Devos P, Alfandari S, Turbelin C, et al. Impact of combination therapy with aminoglycosides on the outcome of ICU-acquired bacteraemias. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; Feb 5 .
39. Dube L, Caillon J, Jacqueline C, Bugnon D, Potel G, et al. The optimal aminoglycoside and its dosage for the treatment of severe *Enterococcus faecalis* infection. An experimental study in the rabbit endocarditis model. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; Mar 8
40. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50: 133-164.
41. Samonis G, Koutsounaki E, Karageorgopoulos DE, Mitsikostas P, Kalpadaki C, et al. Empirical therapy with ceftazidime combined with levofloxacin or once-dailyamikacin for febrile neutropenia in patients with neoplasia: a prospective comparative study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011; Oct 31
42. Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M, Stefanik D, Higgins PG, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. J Infect 2012; 64: 282-290.
43. Akers KS, Chaney C, Barsoumian A, Beckius M, Zera W, et al. Aminoglycoside resistance and susceptibility testing errors in *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* complex. J Clin Microbiol 2010; 48: 1132-1138.
44. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis 2010; 10: 621-629.
45. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, Tabarsi P, Ghanavi J, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. Chest 2009; 136: 420-425.
46. Larruskain J, Idigoras P, Marimon JM, Perez-Trallero E. Susceptibility of 186 *Nocardia* sp. isolates to 20 antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother

47. Tremblay J, Thibert L, Alarie I, Valiquette L, Pepin J .Nocardiosis in Quebec, Canada, 1988-2008. ClinMicrobiol Infect 2011;17: 690-696.
48. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG,Ascher MS, et al. Tularemia as a biological weapon:medical and public health management. JAMA
49. Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, Bartlett JG,Ascher MS, et al. Plague as a biological weapon:medical and public health management. Working Groupon Civilian Biodefense. JAMA 2000; 283: 2281-2290.
50. Chuang YC, Yuan CY, Liu CY, Lan CK, Huang AH . *Vibrio vulnificus* infection in Taiwan: report of 28 casesand review of clinical manifestations and treatment. ClinInfect Dis 1992;15: 271-276.
51. Davis KK, Kao PN, Jacobs SS, Ruoss SJ . Aerosolizedamikacin for treatment of pulmonary *Mycobacteriumavium* infections: an observational case series. BMC
52. Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, Johannigman J, Kennedy JI, et al. Pharmacokinetics and lung deliveryof PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubatedand mechanically ventilated patients with nosocomialpneumonia. Crit Care 2009; 13: R200.
53. Niederman MS, Chastre J, Corkery K, Fink JB, Luyt CE,et al. BAY41-6551 achieves bactericidal trachealaspirate amikacin concentrations in mechanically

Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina

Anexo I

Instrumento de recolección de la información del trabajo de investigación:”  
Indicaciones Clínicas de los Aminoglucosidos”

Apellido del autor, iniciales del nombre:			
Titulo del tema: Indicaciones Clinicas de los Aminoglucosidos			
Titulo de la revista	Año:	Num:	:pp

