

ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCÓSIDOS

Dra. Stella Maris Macín

Smm2002

Introducción

- ▶ Son un grupo de antibióticos bactericidas y de espectro reducido, dirigido a bacilos aerobios gram negativos.
- ▶ Contienen aminoazúcares, unidos a anillo aminociclitol, mediante enlaces glucosídicos.
- ▶ Son poliválidos, responsable de farmacocinética:
 - ▶ Absorción oral reducida.
 - ▶ Escasa concentración en LCR.
 - ▶ Se excretan por riñón.
- ▶ Interfieren con la síntesis proteica.
- ▶ Pueden presentar resistencia bacteriana.
- ▶ Efectos tóxicos importantes (ototoxicidad y nefrotoxicidad).

Smm2002

Origen y química

► Estreptomina

- Waksman (1939-1943): Aisló streptomyces griseus
- Shatz, Bugie y Waksman (1944): descubren estreptomina.

► Neomicina

- Waksman y Lechevalier (1949): streptomyces fradiae

► Kanamicina

- Umezawa y col (1957): streptomyces Kanamyceticus

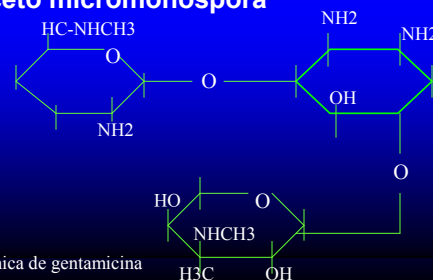
► Gentamicina y netilmicina

- Weinstein y col (1963): actinomiceto micromonospora

► Tobramicina y amikacina

- (1970): streptomyces tenebravivus

► Arbekacín, sisomicin



Smm2002

Estructura química de gentamicina

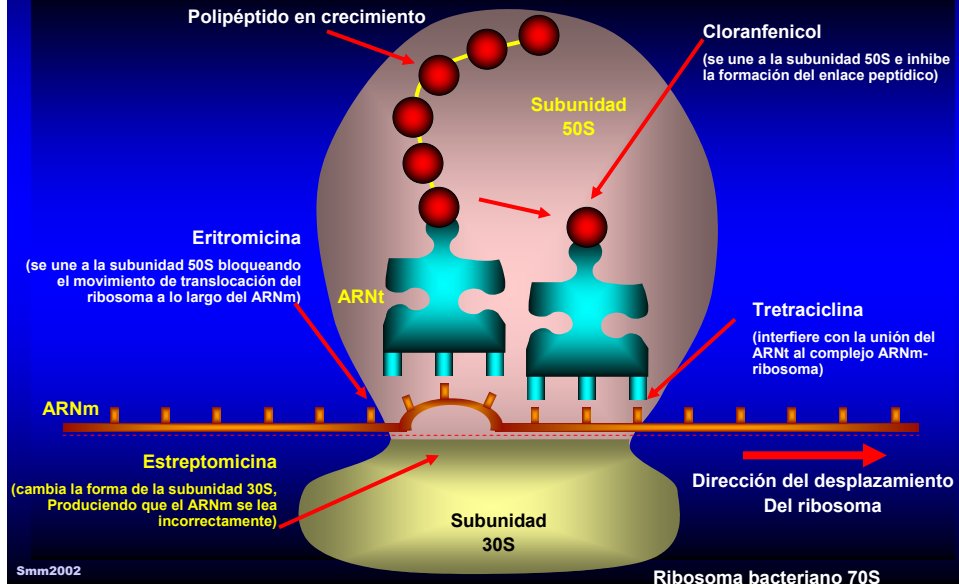
Clasificación

- 1 –Estreptomina (Estreptomina)
- 2 –Kanamicina (Cristalomicina)
- 3 –Neomicina (uso local; Graneodín, neo-ftiazol)
- 4 –Gentamicina (Gentamina), prototipo del grupo sisomicina (Sisomina)
- 5 –Metilmicina (Netromicina)
- 6 –Tobramicina (Tobra)
- 7 –Amikacina (Bicklín)
- 8 –Paromomicina (Antiprotozoario)

- Agentes útiles para el tratamiento de TBC
- Más potentes y de mayor espectro

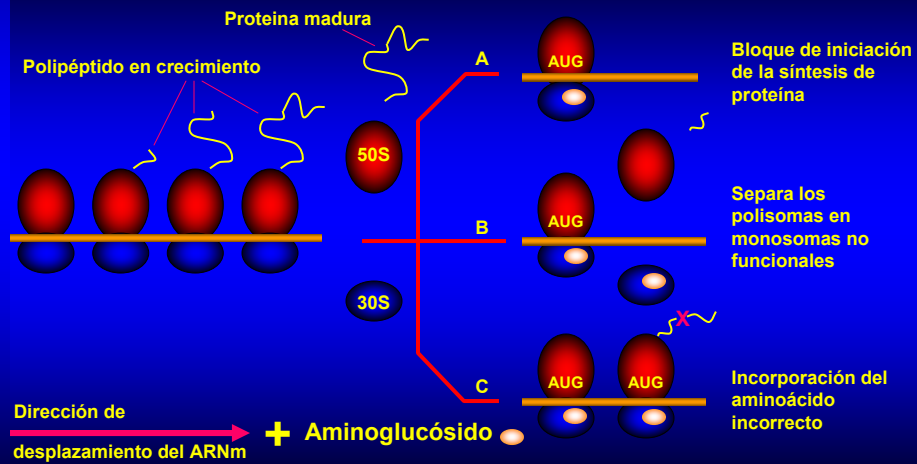
Smm2002

Mecanismo de acción



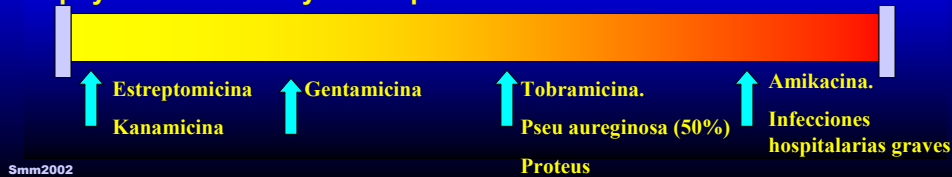
Mecanismo de acción

Efecto de los aminoglucósidos sobre la síntesis de las proteínas.



Espectro antimicrobiano

- ▶ “Bacilos aerobios gram negativos” (Enterobacterias, E Coli, Enterobacter, Klebsiella, proteus, pseudomonas aeruginosa y serratia y acinetobacter spp)
- ▶ Poca actividad contra anaerobios y bacterias facultativas en condiciones anaróbicas
- ▶ Gram positivos: acción limitada, sensible algunos (estafilococo aureus y epidermidis)
- ▶ **Estreptomina: Mycobacterium tuberculosis**
- ▶ **Estreptomina y gentamicina: activos contra enterococos (se combinan con penicilinas)**
- ▶ **Amikacina: Micobacterias atípicas**
- ▶ **Paromomicina: Entamoeba histolítica, Taenia saginata, taenia solium, Diphylobothrium e Hymenolepsis nana.**



Resistencia microbiana

- ▶ **Mecanismos:**
 - ▶ Alteración en la superficie celular que interfiere la permeabilidad o en el transporte activo de aminoglucósidos al interior celular
 - ▶ Alteración o supresión por mutación cromosómica a nivel de la subunidad 30S ribosomal
 - ▶ El microorganismo adquiere la capacidad de producir enzimas que destruyen acción del aminoglucósido o lo transforman en un metabolito inactivo (adenilación, acetilación, o fosforilación).
 - ▶ Resistencia ribosomal.

Smm2002

Farmacocinética

►Absorción:

- Cationes muy polares, se absorben muy poco en tracto gastrointestinal. Sí en presencia de ulceraciones.
- Vía administración: IM o EV.

►Distribución:

- Escasa unión a proteínas plasmáticas. Concentraciones en tejidos y secreciones son bajas, altas en corteza renal y perilinf. Pasa placenta

►Metabolismo:

- No se metabolizan.

►Excreción:

- Casi totalmente por filtrado glomerular, se reduce con IR. Gran parte de una dosis parenteral se excreta sin cambios en 24 horas.

►Los efectos tóxicos tienen relación con la concentración del aminoglucósido, es necesario reducir o ajustar la dosis en IR.

Smm2002

Reacciones adversas

►Nefrotoxicidad: (5-20%)

- Lesión a nivel TCP, luego a nivel glomerular. Habitualmente reversible.

►Ototoxicidad: (0.5-5%)

- Alteración en la superficie celular que interfiere la permeabilidad o en el transporte activo de aminoglucósidos al interior celular

►Bloqueo neuromuscular:

- Sólo cuando se alcanzan concentraciones muy altas en la placa motriz.
- Mecanismo: Inhibición liberación acetilcolina presináptica y bloqueo del receptor colinérgico postsináptico

►Otros:

- Hipersensibilidad.
- Molestias gastrointestinales (VO)
- Síndrome de malabsorción (administración crónica)
- Discrasias sanguíneas
- Oto y nefrotoxicidad en el feto

Smm2002

►Neuritis periférica, disfunción nervio óptico

Interacciones farmacológicas

- ▶ **Nefrotoxicidad:** Se potencia por
 - ▶ Anfotericina B
 - ▶ Metoxifluorano
 - ▶ Vancomicina
 - ▶ Cisplatino
 - ▶ Ciclosporina
 - ▶ Cefaloridina
- ▶ **Ototoxicidad:** furosemida
- ▶ **Placa neuromuscular:** Potenciada por bloqueantes neuromusculares
- ▶ **Penicilinas:** Formación enlaces covalentes
- ▶ **Vitamina K:**
 - ▶ Se reduce por neo o kanamicina, potencia efecto anticoagulante
 - ▶ Neomicina: disminuye absorción digoxina
- ▶ **Indometacina:** aumenta concentración aminoglucósido, reducción eliminación renal
- ▶ **Verapamilo:** reduce nefrotoxicidad

Smm2002

Aplicaciones terapéuticas

- ▶ **Gentamicina, tobramicina y amikacina:** bacterias aerobias resistentes a ATB de menor toxicidad (enterobacterias y pseudomonas). Endocarditis enterococo, Infección urinaria, bacteremias, neumonía, peritonitis, otitis.
- ▶ **Estreptomicina y Kanamicina:** Tuberculosis
- ▶ Infecciones estreptocócicas(+ penicilinas), brucelosis(+tetraciclinas), tularemia
- ▶ **Amikacina:** infecciones multiresistentes intrahospitalarias a gérmenes sensibles o inmunodeprimidos.
- ▶ **Neomicina,** aplicación tópica(infecciones de oído o conjuntiva) y gastrointestinal (encefalopatía hepática, profilaxis cirugía colon)
- ▶ **Paromomicina** (amebiasis- metronidazol o helmintiasis-niclosamida)

Smm2002

Conclusiones

- ▶1 – Los aminoglucósidos son agentes bactericidas y espectro reducido bacilos aerobias gramnegativas
- ▶2-Prototipo: gentamicina
- ▶3 – Efectos tóxicos importantes: ototoxicidad y nefrotoxicidad
- ▶4 –Interacciones importantes con agentes farmacológicos que acentúan sus efectos colaterales
- ▶5 –Se utilizan para el tratamiento de infecciones por gérmenes gram-negativos:
 - ▶ La elección del agente depende de la susceptibilidad del germen
 - ▶ Estreptomina y kanamicina: Mycobacterium tuberculosis

Smm2002

Resumen

1. Contienen aminoazúcares, unidos a anillo aminociclitol, mediante enlaces glucosídicos
2. Son policaciones (no se absorben vía oral, escasa concentración en líquido cefalorraquídeo, excreción renal). Se administran IM o EV.
3. Los aminoglucósidos son agentes bactericidas y espectro reducido: bacilos aerobias gramnegativas. Han desarrollado resistencia bacteriana.
4. Inhiben la síntesis proteica bacteriana
5. Efectos tóxicos importantes: ototoxicidad y nefrotoxicidad .
6. Interacciones importantes
7. Se utilizan para el tratamiento de infecciones por gérmenes gram-negativos:
 1. La elección del agente depende de la susceptibilidad del germen (infecciones urinarias, bacteremias, septicemias, neumonías, otitis)
 1. Estreptomina y kanamicina: Mycobacterium tuberculosis
 2. Amikacina: Mycobacterias atípicas, infecciones hospitalarias multiresistentes)
 3. Paromomicina: ameba histolítica, teniasis.

Smm2002

Bibliografía

1. Page - Curtis – Sutter – Walker – Hoffman - Farmacología Integrada - Edic. Española /99 Pag. 431-433.
2. Reese Richard E. Betts Robert F. HandBook of Antibiotics. 2nd Edition. Pag. 226 – 254.
3. Bremmer George M. - Pharmacology - Edic. 2000 Pag. 388 – 401 416 – 421.
4. Wingard - Brody – Larner – Schwartz - Invading Organism: Agents That Kill Invaders - /91 Pag. 660-665.
5. Lippin Colts – Harvey R. – Champe P. – Mycek M. – Fisher B. - Pharmacology - 2 nd Edition Pag. 314-317
6. Speight T. – Holford N. – Avery's Drug Treatment – 4ta. Edic. 1997 Pag. 270 –271 1463 – 1465 1506 – 1507.
7. Goodman y Gilman's - The Pharmacological Basis of Terapeutics - Tenth Edition Pag. 1143-1170.
8. Gonzalez C. –Crespo M. – Molina P. – Antibióticos Aminoglucósidos - Pag. 389-395
9. Mediavilla A. - Antibióticos Animoglucósidos y Glucopéptidos - Pag. 1107-1116.
10. Mandell Douglas and Bennetts - Principles and Practice of Infections Disease – 4 th Edition, Pag. 1-40.
11. Malgor, L Valcesia M. Farmacología médica. Farmacología antimicrobiana. Volumen 3. Pag 27-29