

Aminoglucósidos

Dra. EVA BARRANCO HERNÁNDEZ¹

RESUMEN

Se observa que a pesar de sus efectos tóxicos indeseables, los aminoglucósidos continúan mostrando su utilidad en la práctica clínica, dada su rápida acción dosisdependiente. Su terapia combinada es de gran utilidad en pacientes neutropénicos y de alto riesgo, por transmitir una importante actividad bactericida, sinergismo, así como reducción de su resistencia. Su administración en dosis simple avalada por su prolongado efecto posantibiótico, ha resultado de gran impacto, con reducción de dosis de costo y facilita mejor bienestar al paciente, sin pérdida de su efectividad.

Descriptores DeCS: AMINOGLUCOSIDOS.

INTRODUCCIÓN

Los aminoglucósidos (AG), conocidos hace más de medio siglo, continúan siendo drogas de elección en infecciones de bacilos aerobios gramnegativos y endocarditis bacteriana.

Fueron dados a conocer en clínica desde 1944, con la introducción del uso de la estreptomina.¹ En la actualidad, el desarrollo farmacológico ha ampliado notablemente la variada disponibilidad de esta familia de antimicrobianos y ofrece alternativas importantes de su uso.^{1,2}

A pesar de sus indeseables efectos tóxicos sobre oído y riñón, su exitoso y continuo uso se atribuye a factores tales como: rápido efecto bactericida dosisdependiente, sinergismo con los betalactámicos, baja resistencia y bajo costo.¹⁻³ Hay varios tipos de aminoglucósidos, ellos son:

Por fermentación: estreptomina, kanamicina, neomicina, gentamicina y tobramicina.

Semisintéticos: amikacina, dibekacina, netilmicina, sisomicina y isepamina.

ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Su acción bacteriana principal está dirigida sobre gérmenes gramnegativos con muy poca acción sobre anaerobios y limitada sobre los grampositivos.

Constituyen moléculas hidrofílicas formadas por 2 o más azúcares, unidos a un núcleo hexosa, que suele

estar en posición central, mediante enlaces glucosídicos.

A través de la difusión, atraviesan la membrana externa bacteriana y alcanzan el espacio periplasmático. Posteriormente y a través de un mecanismo activo oxigenodependiente, penetran la membrana interna citoplasmática y provocan en ésta, alteraciones de su funcionalismo, se unen finalmente a polisomas e inhiben la síntesis bacteriana.

Su sitio intracelular de acción es la subunidad ribosómica 30s, que provoca error de lectura del RNA-mensajero con producción de una proteína anómala, la cual unido a las alternativas funcionales de la membrana, (induce fuga de sodio, potasio y otros componentes esenciales) producen la muerte bacteriana.^{1,2}

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN

Por su condición de cationes altamente polares, los AG se consideran antibióticos sin absorción digestiva. Sólo la neomicina se comercializa en comprimidos orales, pero cerca del 97 % de la dosis administrada escapa y se elimina sin modificaciones por las heces.¹

Se absorben rápidamente por vía parenteral, y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 90 minutos por vía intramuscular (IM) y 30 minutos por vía endovenosa (EV).

Su distribución en secreciones y tejidos es baja, poseen una despreciable unión a la proteína (0 - 10 %) y

¹ Especialista de II Grado en Nefrología.

su volumen de distribución (VD) aparente, es de aproximadamente el 25 % del peso corporal magro. Sus concentraciones mayores se alcanzan en corteza renal endolinfa y perilinfa del oído interno.

Las concentraciones obtenidas en el líquido cefalorraquídeo son menores del 10 % del nivel plasmático y a pesar de que en estados inflamatorios de cavidades peritoneal y pericárdica aumentan su penetración, no se consideran tratamiento de elección en la meningitis a gramnegativo, ya que sólo se logran niveles inferiores al 20 %.

La filtración glomerular (FG) constituye su vía de excreción, con una vida media que oscila entre 2 a 3 horas en sujetos con función renal normal y llegan a valores superiores de 20 a 40 veces de lo normal en individuos anéfricos.¹⁻⁵

RESISTENCIA BACTERIANA

A pesar de que su nivel de resistencia es bajo (< 10 %), existen gérmenes patógenos capaces de resistir a su actividad antimicrobiana.

Su resistencia natural por falla de penetración de la membrana citoplasmática, se le atribuye fundamentalmente a los anaerobios, los cuales carecen del transporte de oxígeno requerido para esta etapa.^{1,3,5}

Estudios de mecanismos moleculares han observado resistencia ribosomal por mutación cromosómica (resistencia adquirida) en gérmenes tales como la *Neisseria*, *Enterococos*, *Pseudomona aeruginosa*, etc.^{5,6}

Con mayor importancia en la práctica clínica se presenta la resistencia adquirida extracromosómica provocada por enzimas bacterianas capaces de fosforilar, adenilar o acetilar grupos hidroxilos o aminos específicos. Esta resistencia es mediada por plásmidos y factores de transferencia de resistencia, los cuales codifican un gran número de enzimas. Los *Enterococos* y *Estafilococos* meticilín resistentes son ejemplos clásicos de esta resistencia.^{2,6-8}

A pesar de la gran utilidad lograda con la asociación de betalactámicos contra esta acción de resistencia, actualmente comienzan a observarse cepas de *enterococos* capaces de adquirir plásmidos con codificación para betalactamasas.^{1,4}

EFECTOS SECUNDARIOS

La unión de los AG a los fosfolípidos de membrana con las consecuentes modificaciones críticas de las pro-

iedades de ésta (fusión y/o agregación liposomal), constituye el paso esencial en la nefrotoxicidad de esta familia de policationes orgánicas.^{9,10}

OTOTOXICIDAD

Aunque ha habido un gran avance en los estudios moleculares, farmacológicos y farmacocinéticos, un número importante de casos con pérdida de la audición se reportan cada año.

Los efectos ototóxicos de los AG se observan con una frecuencia del 25 % aproximadamente y su acción tóxica se observa fundamentalmente en tratamientos prolongados, ya que su vida media es 5 veces mayor en los líquidos óticos que en el plasma.^{11,12}

La acción ototóxica ocurre tanto sobre las células vestibulares como cocleares, en ambas, la suspensión temprana del fármaco puede permitir la recuperación antes del daño irreversible de las células vellosas.

Aunque todos los AG son capaces de provocar estas alteraciones, existe una toxicidad preferencial: la vestibular es más vista durante el uso de estreptomina y gentamicina; la kanamicina, amikacina y neomicina afectan principalmente la función auditiva, la tobramicina, ambas.^{1,2}

Su mecanismo fisiopatogénico aun no ha quedado totalmente dilucidado. Estudios genéticos en humanos han demostrado que la hipersensibilidad a los AG es conferida por variaciones genéticas mitocondriales.^{11,12} Otros autores, en investigaciones en animales, han demostrado la participación de los niveles hísticos de glutatión en la toxicidad de la gentamicina, al alertar su uso en pacientes críticos.¹³

NEFROTOXICIDAD

Desde 1983 se demostró que la toxicidad renal era el resultado de su cúmulo y retención en las células del túbulo proximal renal.^{1,2}

Entre el 8 y el 25 % de los casos presentan, durante su uso, deterioro leve de la función renal, casi siempre reversible, y existen factores de riesgo que condicionan el desarrollo de ésta: dosis inadecuada, tratamiento prolongado, depleción de sodio, depleción de volumen, uso de furosemida, etc.²

El mecanismo fundamental de nefrotoxicidad de los AG está relacionado con su concentración en el túbulo proximal y su capacidad de interactuar y disrumpir en el metabolismo de los fosfolípidos aniónicos, que provocan cambios en las propiedades de la membrana, condicio-

nada por el alto potencial que poseen para inhibir la actividad de la fosfolipasa mitocondrial. El ácido poliaspártico, un péptido polianiónico, protege contra esta toxicidad, al formar complejos con los AG e inhibir su interacción sobre los elementos intracelulares.^{3,14,15}

Otros estudios *in vitro* han demostrado que la gentamicina induce disminución del FG por contracción de las células mesangiales, modulado por la síntesis y liberación del óxido nítrico.¹⁶ La actividad urinaria de enzimas tubulares se considera un parámetro de utilidad para determinar la dimensión de este efecto tóxico.¹⁷

OTROS EFECTOS INDESEABLES

Parálisis neuromuscular. Todos los AG son capaces de provocarla, ya que parte del mecanismo de acción de estos fármacos a nivel de la unión neuromuscular, es calciodependiente, e inhiben la liberación de la acetilcolina. Por ello, deben ser utilizados con precaución en el botulismo, miastenia gravis, etc., y durante la administración de anestesia u otros agentes bloqueantes musculares.^{1,18}

Su potencial alergénico es pobre, por lo que la anafilaxia y erupciones son manifestaciones inusuales.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

Por su casi nula absorción digestiva, limitada a la neomicina, la administración parenteral constituye la vía de elección de los AG.

Durante años, los AG han sido administrados en dosis fraccionadas con monitoreo sérico. Sin embargo, en la actualidad, cada día se reportan resultados beneficiosos durante el uso de dosis simple: reducción de la dosis, monitoreo y costos; menos incidencia de efectos tóxicos e igual efectividad que con dosis tradicional.^{15,19,22}

Todo ello se justifica, ya que a pesar de que la vida media de los AG es de 2 a 3 horas, su cinética bacteriana dosisdependiente y su prolongado efecto posantibiótico (PAE) contra gérmenes gramnegativos y positivos,^{5,23,24} garantizan picos séricos máximos con menor toxicidad, que reducen igualmente el potencial adaptativo de resistencia posexposición al fármaco, por menos tiempo de contacto entre el germen y la droga.^{25,26}

La utilidad de la dosis única ha sido igualmente demostrada en pacientes neutropénicos febriles,^{16,27} a pesar de que los niveles de tolerancia de estos casos se encuentran netamente disminuidos (cuadro 1).

CUADRO 1. Aminoglucósidos. Dosis

	Inicial	Dosis Habitual Mantenimiento	Dosis
Simple			
Amikacina	10 mg/kg	7,5 mg c/12 h	15 mg/kg/día
Gentamicina	2 mg/kg	1,7 mg c/8h	5 mg/kg/día
Tobramicina	2 mg/kg	1,7 mg c/8h	5 mg/kg/día
Netilmicina	2,2 mg/kg	2 mg c/8h	6,5 mg/kg/día

En la actualidad, se dispone de variados medios relativamente simples para modificar favorablemente el efecto antibiótico o tolerancia antinfeciosa.^{28,29}

Las medidas para mejorar la tolerancia y disminuir la toxicidad de los aminoglucósidos son:

- Aporte sódico
- Inhibidores cálcicos
- Uso de los AG en la insuficiencia renal
- Dactomicina
- Acido-Pol- 1-L-Aspártico

USO DE LOS AG EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Dada las condiciones fisiopatológicas que acompañan a las enfermedades renales y que alteran la farmacocinética normal de los medicamentos, la frecuencia de toxicidad en la insuficiencia renal es de 3 a 4 veces mayor que en pacientes con función renal normal.

El estrecho margen que poseen estos fármacos entre su efecto tóxico y terapéutico, impone el imprescindible ajuste de sus dosis, pues su incumplimiento constituye el error fundamentalmente cometido durante su uso.

La fórmula de Cockcroft y Goult constituye una ayuda importante de fácil aplicación en la práctica clínica.

$$\text{Aclaramiento de creatinina} = \frac{(140 - \text{edad en años}) (\text{Peso seco en Kg})}{72 \times \text{creatinina sérica en mg/dL}}$$

(en mujeres multiplicar resultados por 0,85)

Conocido el FG, el ajuste de la dosis puede obtenerse en tablas realizadas al respecto (cuadro 2) o en su defecto ser calculada directamente. Para ello se hace necesario conocer la fracción del medicamento eliminada por vía renal (Fr) y el factor de corrección (Fc). Anexo.

En el caso de los AG en que prácticamente son eliminados en su totalidad por riñón, en adultos medios se puede considerar como normal un FG de 100 mL/min y una Fr igual a 1, por lo que basta dividir la dosis diaria

CUADRO 2. Dosis simple ajustada a la insuficiencia renal por Fg

	Dosis C/24 horas (mg/kg)			
	> 80	60-80	60-40	40-30
Amikacina	15	12	7,5	4
Kanamicina	15	12	7,5	4
Estreptom	15	12	7,5	4
Gentamicina	5	4	3,5	2,5
Tobramicina	5	4	3,5	2,5

	Dosis C/48 horas		
	30 - 20	20 - 10	< 10
Amikacina	7,5	4	3
Kanamicina	7,5	4	3
Estreptom	7,5	4	3
Gentamicina	4	3	2
Tobramicina	4	3	2

que le corresponde en circunstancias normales al paciente en cuestión, por el resultado de dividir 100 entre el CICr del paciente.

Si se desea la dosis de mantenimiento, se divide la dosis por la Fc. Si se desea alargar el intervalo entre las dosis se multiplica el intervalo habitual por el Fc. En general, se utiliza una dosis inicial de ataque completa (dosis de ataque).

El aclaramiento por técnicas de diálisis depende de las características del fármaco (unión a la proteína, peso molecular, hidrosolubilidad, etc.); de la membrana (superficie, porosidad, etc.) y del propio paciente (Vd, concentración de proteínas plasmáticas y otros).³⁰

En las técnicas continuas (hemofiltración arteriovenosa continua, hemodiálisis continua, etc.) fundamentalmente utilizadas en pacientes críticos, se debe y pueden estimar las pérdidas del fármaco y reponerlas.^{31,32}

Por ejemplo, en la HAVC- la pérdida del fármaco depende de su grado de unión a la proteína y de su coeficiente de cribado (Cc). La cantidad que se pierde se calcula al obtener su concentración libre en plasma por el Cc y por el volumen de ultrafiltrado.

En el caso de diálisis peritoneal, donde la eficacia del uso de los AG está bien sustentada, al tratarse de un método a través de una membrana biológica, cuya superficie y permeabilidad es variable y sobre la cual influye la enfermedad de base negativamente (diabetes mellitus, senilidad, enfermedades vasculares sistémicas, y otras), la evaluación debe individualizarse.^{33,34}

Otro método en el cual se ha comprobado la remoción de los AG, lo constituye la plasmaféresis por lo que dosis suplementarias deben ser evaluadas por las concentraciones séricas remanentes tras su aplicación³⁵ (cuadro 2).

OTROS USOS

EMBARAZO

Se sugiere ser usados con precaución por el riesgo de ototoxicidad fetal y toxicidad otorrenal en la madre. Su uso es permitido en la lactancia.¹⁻⁵

Cirrosis hepática e hiperbilirrubinemia

La incidencia de nefrotoxicidad de los AG es más alta en cirróticos que en la población en general, por lo que se recomienda evitar su uso.³⁶⁻³⁷

Igualmente se reconoce que la colestasis extrahepática con altos niveles de bilirrubina constituye un factor predisponente a la nefrotoxicidad de los AG.³⁷

GERIATRÍA

En los sujetos de edad, existe una alta incidencia de drogas que inducen daño renal agudo o empeoramiento de nefropatía crónica existente.

Dos razones farmacocinéticas justifican el cuidadoso ajuste de la dosis; disminución del estado funcional renal y disminución del Vd. Además, la coexistencia de enfermedad vascular degenerativa o falla cardíaca, aumenta sustancialmente el riesgo de toxicidad renal.^{5,38,39}

Es por ello que la función renal se subestima si consideramos la medición de creatinina plasmática, es necesario el ajuste de dosis con la aplicación de la fórmula del aclaramiento teórico ya descrito.

OBESIDAD

Se puede disminuir la dosis dado su bajo Vd.⁵

CONCLUSIONES

A pesar de sus efectos tóxicos indeseables, los aminoglucósidos continúan mostrando su utilidad en la práctica clínica, dada su rápida acción dosisdependiente. Su terapia combinada es de gran utilidad en pacientes neutropénicos y de alto riesgo, por transmitir una importante actividad bactericida, sinergismo, así como reducción de su resistencia. Su administración en dosis simple avalada por su prolongado efecto posantibiótico, ha resultado de gran impacto, con reducción de dosis, costo y facilitando mejor bienestar al paciente sin pérdida de su efectividad.

ANEXO

Definiciones y fórmulas:

- VD: Volumen de distribución
espacio virtual en que está diluido un fármaco (l /kg)
- Cc: Coeficiente de cribado
concentración del fármaco en el ultrafiltrado dividido por la concentración del suero (0-1). Depende de las propiedades de la membrana.
- Fr: fracción renal
Fracción de la dosis de un medicamento eliminada por el riñón (0-1)
- Fc: factor de corrección

$$\frac{1}{\text{Fr} \times (\text{Cl Cr enfermo} / \text{Cl Cr normal}) \times 1}$$

- Cl: Aclaramiento
Volumen de líquido orgánico que se depura del fármaco por unidad de tiempo (mL/mto)

SUMMARY

Aminoglycosides have, as a whole, a great usefulness in clinical practice, in spite of its non desirable toxic effects, because of dose-dependent action. Combined therapy is very useful in neurogenic patients and those in high risk, by transmission of a significant bacterial activity, synergism, and decrease of its resistance. Single dose, supported by a long term posantibiotic effect, had a marked impact, a decrease of dose, costs, and a best welfare to patient, without loss of its effectiveness.

Subject headings: AMINOGLYCOSIDES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sande, M.A, Mandel, GL. Los aminoglucósidos. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8 ed. Editorial Médica Panamericana. 1993:1065-82.
- Delgado Rodríguez A. Los aminoglucósidos. Rev Acta Méd 1990;4(2):238-46.
- Begg EJ, Barcat ML. Aminoglycosides. 50 years on. Br J Clin Pharmacol 1995;39(6):597-603.
- Neuman M. Anti-infectieux. En: Regles pratiques d'utilisation optimale. Paris:Masson, 1992.
- Sandford JP, Gilbert DN, Sand MA. Guide to antimicrobial therapy. 26 ed. Dallas: Antimicrobial Therapy, 1997.
- Ttger EC. Resistance to drugs targeting protein synthesis in mycobacteria. Trends Microbiol 1994;2(10):416-21.
- Pedersen LC, Benning NM, Harden HM. Structural investigation of the antibiotic and ATP-binding sites in Kanamycin nucleotidyltransferase. Biochemistry. 1995;34(4):13305-11.
- Schmocho LR, Schaffoer CP, Muller GH. Cloning and characterization of 3N-aminoglycoside acetyltransferase gene aac (3)Ib, from pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39(8):1790-6.
- Lucena MI, Andrade RJ, Cabello Mr. Aminoglycoside antibiotics induce aggregation but no fusion of negatively-charged liposomes. Eur J Pharmacol 1995;289(2):321-33.
- Mi geot-Lecherq MP, Brasseur R, Schank A. Molecular parameters involved in aminoglycoside nephrotoxicity. J Toxicol Environ Health 1995;44(3):263-300.
- Cortopassi G, Hutchin T. A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. Hear Res 1994;78(1):27-30.
- Mersell J. Ototoxic antibiotic. A review. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 1995;519:26-9.
- Lautermann J, McLearn J, Schacht J. Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status. Hear Res 1995;86(1-2):15-24.
- Todd JH, Hotteddorf GH. Renal brush border membrane vesicle aminoglycoside binding and nephrotoxicity. J Pharmacol Exp Res 1995;274(1):258-63, a.
- Kalomides GJ. Antibiotic-related nephrotoxicity. Nephrol Dial Trans 1994; 9 (Suppl 4):130-4.
- Rivas L, Rodríguez AM, Martínez C. Gentamicin treatment increases mesangial cell nitric oxide production. Experimental Nephrology 1997; vol 5 Iss, 23-30.
- Kocao S, Berkan T. Study on the role of urine gamma glutamyl transpeptidase activity during investigation of nephrotoxicity. Arch Immun Ther Exp 1994;42(2):125-7.
- Moubrejad P, Dehprur AR, Samatian T, Amini S. Ultrastructural localization of calcium in neuromuscular functions of smooth and skeletal muscles after aminoglycosides antibiotic treatment. Histol Histopathol 1994;9(3):555-61.
- Kubarek CM, Craig AC. New trends in aminoglycoside dosing. AMMA J 1994;21(7):447-8, 468.
- Nicolau DP, Freeman CD, Bellivan PP. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2, 184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother 1995;39(3):650-5.
- Preston SL, Briceland LL. Single daily dosing of aminoglycosides. Pharmacotherapy 1995;15(3):297-316.
- Poriti P. Preclinical and clinical evaluation of once-daily aminoglycoside chemotherapy. J Chemoter 1995;7(4):311-7.
- Gereker AA, Otk6: post-antibiotic effect of imipenem, alone and in combination with amikacin on Pseud. Aeruginosa. Chemotherapy 1995;41(6):433-6.
- Novelli A, Mazzei T, Fallini S. In vitro postantibiotic effect and postantibiotic leukocyte enhancement of tobramycin. J Chemoter 1995;7(4):355-62.
- Barclay ML, Begg JL, Hicking KG. What is the evidence for once-daily aminoglycoside therapy? Clin Pharmacokinet 1994;27(1): 32-48.
- Rodman DP, Maxwell AJ, McKnight JT. Extended dosage intervals for aminoglycoside. Am J Hosp Pharm 1994;51(16):2016-21.
- Hatala R, Dinh TT, Cook DJ. Single daily dosing of aminoglycoside in immunocompromised adults. A systematic review. Clin Infect Dis 1997;24(1 Suppl):5:810-5.
- Giamerellon H. Empiric therapy for infections in the febrile neutropenic compromised host; Med Clin North Am 1995;79(3):559-80.
- Omri A, Rauoarino M. Poisson; Incorporation, release and in vitro antibacterial activity of liposomal aminoglycoside against Pseud Aerog. J Antimicrob Chemoter 1995;36(4):631-9.
- Pérez García R. Manejo de medicamentos en los enfermos renales. En: Hernando Avedano L. Nefrología clínica. Editorial Médica Panamericana, 1997:593-604.
- Shuler C, Golper TA, Bennett WM. Prescribing drugs in renal disease. En: Brender BM. The kidney. 5 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:2653-95.
- Cotera A, Aguila R, Goete L. Pharmacokinetics and clearance of ciprofloxacin and amikacin in continuous hemodialysis. Rev Med Phil 1995;126(6):742-8.
- Mc Mong L, Straaten P. A prospective randomized comparison of single versus multidose gentamicin in the treatment of CAPD Peritonitis. Adv Perit Dial 1995;11:179-81.
- Brulez HF, Moncasi EP, Posthuman N. The efficacy of intraperitoneally administered gentamicin and rifampicin as initial treatment of peritoneal dialysis-related peritonitis. Adv Perit Dial 1995;11:182-6.

35. Kale-Pkadhan PB, Dehorms-Smith ML, Jaworski DA, Han BL. Evaluation of plasmapheresis on the removal of tobramycin. *Pharmacotherapy* 1995;15(3):673-6.
36. Lucena MI, Andrade RJ, Cabello MR. Aminoglycoside associated nephrotoxicity in extrahepatic obstruction jaundice. *J Hepatol* 1995;22(2):189-96.
37. Bataller Alberola R. Anomalías de la función renal en la cirrosis. *Medicina* 1996;7(11):439-44.
38. Thomson N. Drugs and the kidney in the elderly. *Med J Aus* 1995;162(10):543-7.
39. Dormaro JA, Peters-Valleberg GW, Important DM, Aspeijers GL. Ototoxicity of tobramycin in young adult and old rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;136(1):179-85.

Recibido: 16 de diciembre de 1997. Aprobado: 27 de enero de 1998.
Dra. *Eva Barranco Hernández*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.