
SECCION V:

CAPITULO 31:

ANTIBIOTICOS AMINOGLUCOSIDOS AZUCARES COMPLEJOS POLIPEPTÍDICOS RIFAMICINAS

Malgor - Valsecia

AMINOGLUCOSIDOS

Los aminoglucósidos son un grupo de antibióticos bactericidas y de espectro reducido, que fue buscado científicamente tratando de completar el espectro antimicrobiano para gérmenes Gram negativos.

Origen y química: Se obtienen de distintas cepas de *Streptomyces*. Contienen glucósidos unidos a aminoazúcares por medio de enlaces glucosídicos, por ello también se llaman aminociclitolos. Son policationes y esa polaridad es en parte responsable de que todos los miembros del grupo posean propiedades farmacocinéticas comunes, por ej. ninguno se absorbe prácticamente por vía oral, tampoco penetran bien al líquido céfalo-raquídeo y todos se excretan bien por el riñón normal. Se utilizan para gérmenes Gram -.

CLASIFICACIÓN

Estreptomina (Estreptomina)
Kanamicina (Cristalomicina)
Neomicina (combinada para uso local: Graneodín, Neo-ftiazol)
*Gentamicina (Gentamina) es el prototipo del grupo
Sisomicina (Sisomina)
Netilmicina (Netromicina)
^ Tobramicina (Tobra)
^ Amikacina (Biklin)
Paromomicina (Antiprotozoario)

Ref:

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

Mecanismo de acción:

Los aminoglucósidos son bactericidas para los microorganismos susceptibles ya que inhiben en forma irreversible la síntesis proteica, sin embargo no se ha establecido exactamente cual es el mecanismo bactericida. El fenómeno inicial consiste en la penetración del antibiótico a través de la envoltura celular. Esto se lleva a cabo: 1) por difusión pasiva y 2) por un proceso de transporte activo. La primera puede aumentar en presencia de medicamentos con actividad sobre la pared celular (ej. penicilinas). El transporte activo es un proceso oxígeno dependiente por este motivo los aminoglucósidos son relativamente inactivos contra anaerobios estrictos. Una vez que el aminoglucósido penetra a la célula se fija a los receptores en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Estos receptores son proteínas codificadas por control cromosómico, algunas de las cuales se han purificado (ej. proteína P10).

Los aminoglucósidos inhiben la síntesis proteica en los ribosomas por lo menos de tres maneras: 1) Interfiriendo con el "codón de iniciación" de la formación de péptidos.

2) Induciendo una traducción equivocada del codón en la plantilla del RNAm lo que causa la incorporación incorrecta de aminoácidos en el péptido.

3) Separando los polisomas en monosomas no funcionales. Todo esto se relaciona con la ruptura progresiva de la membrana cito-

plasmática del germen, lo que explicaría en parte la acción letal de los aminoglucósidos, fue comprobado que en esta etapa pasan iones, luego moléculas de mayor tamaño y a veces proteínas desde la bacteria al medio ambiente, momentos antes de la muerte celular.

Resistencia bacteriana: Se reconocen tres mecanismos principales:

1) Alteración en la superficie celular que interfiere con la permeabilidad o en el transporte activo del aminoglucósido al interior celular. Esto puede ser controlado por cromosomas o plásmidos (por ej. en enterococos o pseudomonas). El transporte activo hacia el interior es oxígeno dependiente por ello las bacterias anaerobias estrictas no son sensibles al carecer del mecanismo de transporte activo. Las anaerobias facultativas cuando se desarrollan en anaerobiosis también son resistentes. Algo semejante ocurre con los cocos G+ como los enterococos.

2) El receptor (proteína) en la subunidad 30S ribosomal puede ser suprimido o alterado por mutación cromosómica.

3) El microorganismo adquiere la capacidad de producir enzimas que destruyen la acción del aminoglucósido o lo transforman en un metabolito inactivo, ya sea por adenilación, acetilación o fosforilación de grupos OH o aminos específicos, impidiendo la acción del aminoglucósido sobre la subunidad 30S del ribosoma. La información genética para estas enzimas se adquiere por conjugación y transferencia de DNA en forma de plásmidos y factores de transferencia R. Fue comprobado que estos plásmidos redujeron marcadamente el espectro de la kanamicina, gentamicina y tobramicina.

La amikacina y la netilmicina son muy resistentes a la acción de estas enzimas acetilasas. Esta forma de resistencia transmisible es de gran importancia en clínica y epidemiología.

4) Resistencia ribosomal: son mutaciones que provocan sustitución de un aminoácido ribosomal fundamental que puede impedir la unión de la droga (esto es común con estreptomycinina y raro con gentamicina).

Actividad antimicrobiana:

Estos antibióticos actúan principalmente sobre **bacilos aerobios Gram negativos**, tienen poca actividad contra anaerobios y bacterias facultativas en condiciones anaeróbicas. Su acción sobre bacterias G+ es limitada, solo son sensibles algunas como el *Stafilococo aureus*. El *Mycobacterium* de la TBC es sensible. La estreptomycinina y gentamicina son activas clínicamente contra enterococos cuando se combinan con penicilina principalmente. Los aminoglucósidos son activos contra *estafilococos aureus* y *epidermidis*. Todos los miembros de este grupo poseen actividad semejante contra los G- aunque la tobramicina es más activa contra *pseudomona aeruginosa* y algunas cepas de *proteus*. Fue observado que todas las cepas resistentes a la gentamicina lo son a la tobramicina menos la *pseudomona*. Es importante destacar que la **amikacina** es resistente a las enzimas bacterianas que inactivan a los aminoglucósidos, siendo esta propiedad muy útil en el caso de infecciones hospitalarias.

Farmacocinética:

Absorción: Como son cationes muy polares insolubles en lípidos, se absorben muy poco en tracto gastrointestinal y son eliminados por las heces. Sin embargo si existen ulceraciones a este nivel pueden ser absorbidos. La vía intramuscular es la de elección, por ésta vía se alcanzan concentraciones máximas en 30-90 minutos. En ocasiones se puede utilizar la vía intravenosa por infusión, aunque se alcanza la misma concentración en 30' de la administración intramuscular.

Distribución: Debido a su naturaleza polar los aminoglucósidos están excluidos de la mayoría de las células del SNC y del ojo. Se unen poco a proteínas plasmáticas, menos del 10%. Las concentraciones en los tejidos y en las secreciones son bajas. En corteza renal se hallan concentraciones altas, lo que contribuye a la nefrotoxicidad. Las concentraciones en bilis se acercan a un 30% de las plasmáticas por la activa secreción hepática de estos antibióticos, siendo esta una

vía excretoria secundaria para los aminoglucósidos. En la meningitis a Gram - en los neonatos alcanzan mayores concentraciones en el LCR debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica; aunque a veces es necesaria la administración intratecal o intraventricular para obtener altas concentraciones en el LCR.

Eliminación: Los aminoglucósidos no se metabolizan, se excretan casi totalmente por filtrado glomerular. La excreción se reduce mucho, cuando existen alteraciones en la función renal. Gran parte de una dosis parenteral se excreta en 24 hs. sin cambios y casi toda aparece las primeras 12 hs. **La presencia de ototoxicidad y nefrotoxicidad tiene relación directa con la concentración del aminoglucósido, por lo tanto es necesario reducir o adecuar la dosis en insuficientes renales.**

Los aminoglucósidos se eliminan parcialmente por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Efectos colaterales: A) OTOTOXICIDAD: Puede manifestarse como pérdida de la audición (daño coclear) que se aprecia inicialmente con los tonos de frecuencia elevada o como daño vestibular evidenciado por vértigo, ataxia y pérdida de equilibrio, los aminoglucósidos se acumulan en la perilinfa del oído interno y son capaces de producir destrucción progresiva de las células sensitivas.

B) NEFROTOXICIDAD: Producen necrosis tubular aguda que se manifiesta por incapacidad por parte del riñón para concentrar la orina (proteinuria, insuficiencia renal, etc). En los pacientes con trastornos renales se deben administrar con cuidado. La nefrotoxicidad produce incremento de los niveles séricos de creatinina; se han construido nomogramas y fórmulas que relacionan la concentración sérica de creatinina con ciertos ajustes en los regímenes del tratamiento. Pueden mantenerse constantes las dosis del agente, aumentando los intervalos de su administración o por el contrario se mantienen los intervalos constantes y se reduce la dosis, para evitar que la droga se acumule y se presenten los efectos tóxicos en pacientes con disminución en la función renal.

C) BLOQUEO NEUROMUSCULAR: Estos agentes producen bloqueo neuromuscular semejante a los curarizantes, con efecto periférico, pudiendo llevar al paciente a una parálisis respiratoria postoperatoria. Se debe tener muy en cuenta este efecto colateral en los pacientes que padecen miastenia gravis. El antídoto para este efecto tóxico es la neostigmina.

D) HIPERSENSIBILIDAD: Los fenómenos de hipersensibilidad son poco frecuentes con la utilización de éstos agentes.

Indicaciones terapéuticas:

Los aminoglucósidos son medicamentos primarios para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes o bacterias gram-negativas. **Gentamicina, Tobramicina y Amikacina** tienen actividad contra cepas de *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* y *Serratia*, y la elección del agente depende de la susceptibilidad. La asociación con carbenicilina produce sinergia contra la *Pseudomonas*. El uso de **Estreptomicina y Kanamicina** está ahora limitado para el tratamiento del *Mycobacterium tuberculosis*. El uso de neomicina es limitado (excepto en aplicación tópica) por ser potencialmente la más tóxica del grupo.

ANTIBIOTICOS AZUCARES COMPLEJOS

LINCOMICINA (Frademicina)

CLINDAMICINA (Dalacin C)

La **lincomicina** es un antibiótico obtenido del estreptomicetes *lincolnensis*, un actinomiceto aislado por primera vez en Lincoln (USA) de ahí su nombre.

Es un azúcar complejo formado por un aminoácido unido a un polisacárido y un átomo de azufre. La **Clindamicina** es un derivado clorado semisintético de la lincomicina.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA: La linco y clindamicina tienen un espectro antibacte-

riano semejante. Actúan sobre: *Stafilococo aureus* (aún los resistentes a penicilina) *Estreptococo piogenes* y *viridans*, *D. pneumoniae* y bacterias anaerobias principalmente el *Bacteroides fragilis* (siendo la clindamicina la de mayor actividad sobre éste tipo de gérmenes). También actúan sobre *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*. En general se considera que su espectro es semejante al de la eritromicina aunque enterobacterias, *Haemophilus*, *Neisserias* y *Mycoplasmas* son resistentes a diferencia de la eritromicina.

La lincomicina y clindamicina no tienen acciones sobre la mayoría de las bacterias Gram negativas, sin embargo son susceptibles los bacteroides y otros anaerobios.

Mecanismo de acción: Inhiben la síntesis proteica, interfiriendo con la iniciación de los complejos de iniciación y con la reacción de traslocación del aminoácido. El receptor para lincomicina en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano es un RNA-23S idéntico al receptor de eritromicina, por lo tanto lincomicina y eritromicina pueden desplazarse una u otra del receptor, motivo por el cual no se deben administrar conjuntamente.

Resistencia bacteriana: La resistencia aparece lentamente por mutación de los cromosomas. Algunos estafilococos, principalmente el *aureus*, neumococos y estreptococos desarrollan resistencia a lincomicina, siendo esta cruzada para los antibióticos del grupo. También pueden desarrollar resistencia algunos estafilococos resistentes a la eritromicina. Se cree que este fenómeno que ocurre en *B. fragilis* es mediado por plásmidos. Las cepas de *Clostridium difficile* son por lo general resistentes.

Propiedades farmacocinéticas:

La clindamicina se absorbe casi por completo luego de su administración por vía oral, sin que la presencia de alimentos reduzca dicha absorción. La vida media del antibiótico es de 2 y media hs. aproximadamente. También se puede utilizar la vía parenteral ya sea i.m. o i.v. Aproximadamente el 90% de la droga circula en plasma unida a proteínas. Aunque tiene una amplia distribución incluso en tejido óseo, no se alcanzan con-

centraciones significativas en LCR, ni siquiera cuando las meninges están inflamadas. Sin embargo cruza fácilmente la barrera placentaria. Tanto la lincomicina como la clindamicina son metabolizadas por el hígado, el 90% de la droga inactivada se elimina por la orina y el resto por bilis y heces. La vida media de la droga puede aumentar en pacientes con marcada disminución de la función renal, y/o en aquellos que presenten insuficiencia hepática.

Efectos colaterales: Diarrea, aparece con una frecuencia que oscila entre un 2 y 20%. Algunos pacientes han desarrollado una colitis pseudomembranosa, caracterizada por diarrea, dolor abdominal, fiebre y heces con moco y sangre. Este síndrome puede ser fatal. Es provocado por una toxina secretada por cepas de *C. difficile*, resistentes a la clindamicina; que facilita el progreso de éste germen al inhibir la flora intestinal normal. Este germen crece en gran número en colon sigmoideo y segrega una toxina necrosante que produce la colitis pseudomembranosa. No se asocia con la dosis y puede aparecer después de la administración oral y parenteral.

El tratamiento de dicho síndrome se realiza con vancomicina por vía oral 0.5 gr. 4 a 6 veces al día durante 7 a 10 días.

Exantemas: de tipo saramposo, pruriginoso, generalizado.

Alteraciones sanguíneas: trombocitopenia y granulocitopenia.

Bloqueo neuromuscular.

La clindamicina posee las siguientes ventajas sobre la lincomicina:

- a) La absorción por vía oral es más elevada,
- b) La potencia antibiótica es mayor,
- c) Menor incidencia de efectos colaterales y
- d) Mayor efecto sobre infecciones anaerobias graves por bacteroides (*B. fragilis*) y otros anaerobios que a menudo son resistentes a la penicilina y que con frecuencia participan en infecciones mixtas.

Usos terapéuticos: Aunque muchas infecciones por cocos Gram positivos responden favorablemente, su uso está limitado por la toxicidad. La clindamicina está especialmen-

te en infecciones por *B. fragilis*. Por ello es útil en heridas penetrantes abdominales o peritonitis asociada generalmente a un aminoglucósido. También está indicada en absceso pulmonar, aborto séptico, o abscesos pélvicos que generalmente presentan alta participación de anaerobios.

La lincomicina y clindamicina atraviesan la placenta pudiendo existir altas concentraciones en el feto, siendo de utilidad en infecciones intrauterinas anaerobias. No se deben usar estos antibióticos en las meningitis por su pobre concentración en LCR.

ANTIBIOTICOS POLIPEPTIDICOS

Son polipéptidos cíclicos naturales, de estructura compleja. Pertenecen a éste grupo:

- Polimixina B (Polimixina B)
- Colistina o polimixina E (Totazina)
- Bacitracina (Trilets) tópico
- Tirotricina (Filotricin) uso local: colirio, colutorio etc.

Origen y química: las polimixinas son un grupo de antibióticos estrechamente relacionados, son elaborados por distintas cepas de Bacilos polimixa, un bacilo aerobio esporulado que se encuentra en el suelo. Las polimixinas que son detergentes catiónicos, son péptidos básicos relativamente simples que forman fácilmente sales hidrosolubles con ácidos minerales.

Mecanismo de acción: Las polimixinas tienen porciones hidrofílicas y lipofílicas. Gracias a éstas porciones se adhieren a fosfolípidos de las membranas celulares (principalmente fosfatidiletanolamina) destruyendo los mecanismos de transporte y las porciones osmóticas de las bacterias, perdiendo la permeabilidad selectiva, con escape de los metabolitos e inhibición de todos los procesos celulares. Estos antibióticos son potencialmente tóxicos para las células de los mamíferos, probablemente por un mecanismo similar. La acción de las polimixinas es inhibida por cationes y por exudados purulentos.

Espectro antibacteriano: Tanto la polimixina B como la colistina actúan sobre gérme-

nes **Gram negativos**, principalmente *Pseudomonas* y organismos coliformes. Las bacterias Gram negativas sensibles son: *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Bordetella* y *Shigella*.

Resistencia bacteriana: *Proteus* (G+), *Neisseria* y *Brucella* son muy resistentes a estos antibióticos por la impermeabilidad que presentan en la pared externa estos gérmenes. En las especies susceptibles son raras las mutaciones. No se conoce resistencia con mediación plasmídica para estos antibióticos.

Propiedades farmacocinéticas: Ni la polimixina B ni la colistina se absorben cuando se administran por vía oral, permanecen en la luz intestinal por lo que ocasionalmente se suelen utilizar para tratar diarreas bacterianas o para suprimir gérmenes GRAM- en la "profilaxis" intestinal en inmunosuprimidos. La vía parenteral se utiliza muy poco por los efectos tóxicos de estos antibióticos. No se concentran adecuadamente en LCR. La vía más utilizada es la vía tópica (piel, mucosas, etc). Las polimixinas se eliminan por orina después de la filtración glomerular, en forma lenta.

Efectos colaterales: Estos antibióticos tienen efectos tóxicos comunes, **la nefrotoxicidad** es la más frecuente y grave; lesionan los túbulos contorneados y se detecta por la presencia en orina de cilindros y excreción aumentada de proteínas. También se observa aumento de urea en sangre. La existencia previa de insuficiencia renal potenciará la nefrotoxicidad. La neurotoxicidad (parestias, incoordinación) y las reacciones de hipersensibilidad no son tan comunes.

Usos terapéuticos: Estos antibióticos se utilizan en infecciones de piel, mucosas, ojos y oídos causados por microorganismos susceptibles. También en otitis externas o úlceras corneanas causadas por *Pseudomonas*. Las polimixinas adquirieron nueva importancia por el número de pacientes infectados con *pseudomonas* y *enterobacter* que son resistentes a otros antibióticos; generalmente son pacientes hospitalizados con inmunosupresión y enfermedad renal que necesitan cuidadosos ajustes en las dosis.

RIFAMPICINA

La rifampicina (Rifadín) es un antibiótico semisintético derivado de la Rifamicina B, una de las rifamicinas producidas por *Streptomyces mediterranei*. Químicamente es un ion bipolar soluble en solventes orgánicos y en agua a pH ácido.

Actividad antibacteriana: La rifampicina inhibe el crecimiento de casi todas las bacterias Gram+ y de muchos microorganismos Gram- como *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* indol positivos y negativos y *Klebsiella*, también algunas enterobacterias, micobacterias, *Chlamidias* y poxivirus. La mayor importancia reside en su gran poder tuberculostático ya que inhibe el desarrollo del *M. tuberculosis* y la mayoría de las micobacterias atípicas. Además aumenta la actividad de la estreptomycin y de la isoniácida contra dichos gérmenes, tendiendo a esterilizar tejidos, cavidades o esputos infectados. La rifampicina penetra fácilmente a células fagocíticas pudiendo destruir las micobacterias y otros microorganismos intracelulares. Por todo lo dicho se debe reservar el uso de la rifampicina para el tratamiento de la tuberculosis y otras micobacteriosis incluida la lepra. No obstante su actividad con los estafilococos, los bacilos gram negativos multirresistentes y los meningococos han hecho considerar en estos últimos años sus indicaciones al margen de la tuberculosis. Es importante subrayar que estas indicaciones continúan siendo muy limitadas.

Mecanismo de acción: La rifampicina se une a la subunidad B de la RNA polimerasa dependiente del DNA bacteriano, inhibiendo la acción de esta enzima. De esta manera se suprime la formación de cadenas (pero no la elongación de las mismas) en la síntesis del RNA de bacterias y chlamydias. No afecta RNA polimerasa humana. Para que esto suceda en las mitocondrias de mamíferos se necesitan concentraciones de la droga mucho mayores que para la inhibición de la enzima bacteriana. La rifampicina también inhibe los poxivirus, bloqueando una etapa tardía en el ensamblado de los poxivirus; aun-

que no se usa en humanos para ello, es capaz de inhibir las lesiones vacunales.

Resistencia bacteriana: La resistencia a la rifampicina no se debe a una alteración química de la RNA polimerasa microbiana dependiente del DNA. Se halló que 1 de cada 10^8 bacilos tuberculosos son resistentes a la droga, por lo tanto este antibiótico no debe utilizarse como monodroga en la quimioterapia de la TBC.

Propiedades farmacocinéticas: Se administra por vía oral, no siendo bien absorbida por tubo digestivo, alcanzando máximas concentraciones después de 2 a 4 hs. de la administración de 600 mg. Esta absorción se ve dificultada si se administra junto con alimentos o con el PAS (ácido para-amino salicílico). Aproximadamente el 85% de la droga circula unido a proteínas. La rifampicina penetra bien en la mayoría de los órganos y líquidos corporales, de tal manera que colorea de naranja la orina, las heces, la saliva, el esputo, las lágrimas y el sudor. Esto se debe advertir a los pacientes. La droga es desacetilada en el hígado y eliminada por la bilis produciéndose circulación enterohepática. El metabolito obtenido conserva su actividad antimicrobiana. Se elimina por heces en su mayor parte, aunque un 30% se excreta por orina.

Efectos colaterales: Los efectos adversos de la rifampicina son múltiples y variados. Los más frecuentes se relacionan con aparato digestivo y sistema nervioso. En aparato digestivo además de producir síntomas comunes como náuseas y vómitos, son capaces de producir lesión hepática que generalmente se traduce con ictericia. La hepatitis por rifampicina es rara en pacientes con función hepática normal, no así en aquellos con antecedentes de enfermedad hepática crónica (Ej: alcoholismo) o cuando se administra conjuntamente con isoniácida. Los síntomas relacionados con sistema nervioso incluyen: fatiga, somnolencia, mareos, ataxia, confusión, debilidad muscular etc.

La terapéutica intermitente con rifampicina generalmente se acompaña de reacciones adversas como ser anemia, trombocitopenia, eosinofilia, insuficiencia renal aguda, fiebre,

mialgias, artralgias, muchas de las cuales se sospecha que tengan una base inmunológica.

Interacción con otras drogas: La rifampicina es un potente inductor enzimático a nivel microsomal hepático, siendo capaz de reducir la vida media de otras drogas al ser administradas conjuntamente. Algunos agentes como la prednisona, digitoxina, quinidina, ketoconazol, sulfonilureas y anticoagulantes y anticonceptivos orales.

Usos terapéuticos: La rifampicina es una droga de primera línea en el tratamiento de la TBC pero nunca debe usarse sola debido a la rapidez con que se desarrolla resistencia bacteriana. Se la utiliza asociada a la isoniacida. Resultando la asociación altamente bactericida. La rifampicina también está indicada para la quimioprofilaxis de la

enfermedad meningocócica y en la meningitis por H. influenza, especialmente para contactos. Combinada con betalactámicos o con vancomicina puede ser útil para ciertos casos de endocarditis en osteomielitis estafilocócica.

La rifampicina también es efectiva en el tratamiento de la lepra cuando se administra combinada con sulfonas. En las bronquitis crónicas y en las infecciones de las vías urinarias se producen con rapidez mutantes resistentes lo que impide su uso en la clínica.

Precaución: *El uso indiscriminado de rifampicina para infecciones menores puede favorecer la selección extensa de Mycobacterias resistentes a ella y privar al fármaco de su más importante utilidad.*