

ANTIBIOTICOS AMINOGLUCOSIDOS

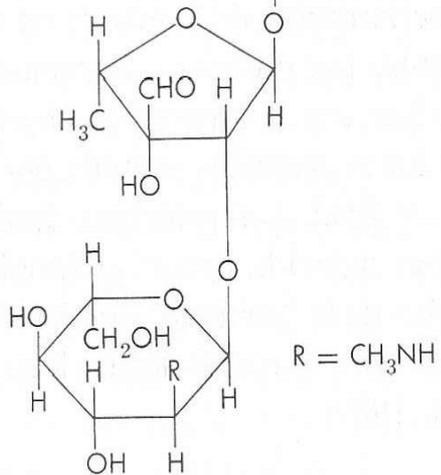
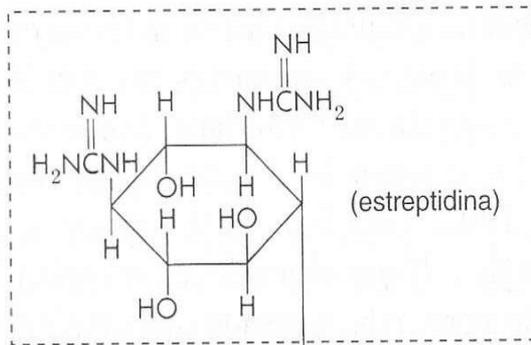
Origen.	Química.	Clasificación:
<u>Estreptomina.</u>	<u>Kanamina.</u>	<u>Neomina.</u>
<u>Tobramina.</u>	<u>Gentamicina.</u>	Otros.
Mecanismo	de	Actividad
antibacteriana.	acción.	
Empleos.		

AMINOGLUCOSIDOS

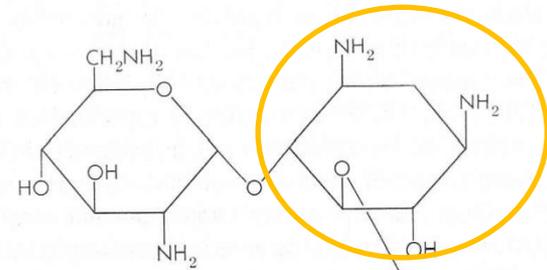
- **Aminoazúcares ligados a aminociclitol por enlaces glucosídicos.**
- **G (-) aerobias**
- **Interfieren en la síntesis proteica**
 - **Bactericidas**

Breve historia

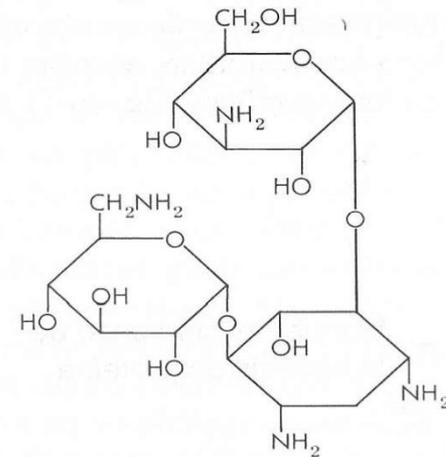
- Waksman y cols. (1944): **Estreptomycin** (bacilo tuberculoso y aerobios G (-). (*Streptomyces griseus*))
- Waksman y Lechevalier (1949): **Neomicina** (*Streptomyces fradiae*).
- Umezawa y cols. en 1957: **Kanamycin** (*Streptomyces kanamyceticus*). **Paromomicina**.
- Weinstein y cols. (1963): **Gentamicina** (*Micromonospora*). Amplio espectro. **Sisomicina**.
- **Tobramicina** (*Streptomyces tenebrarius*): 1970.
- Semi-sintéticos: **Amikacina** y **Dibekacina** (Kanamycin) y **Netilmicina** (Sisomicina).



ESTREPTOMICINA



NEOMICINA B



KANAMICINA A

Mecanismo de acción

- **Bactericidas (act. bactericida residual).**
- **subunidad 30S**
- **⇒ complejos de inicio anormales**
- **⇒ monosomas de estreptomicina**
- **⇒ lectura errónea de RNA-m**
- **⇒ terminación prematura**
- **⇒ incorporación de a.á incorrectos**
- **⇒ proteínas anormales**
- **Alt. membrana, metabolismo y respiración.**

Resistencia

- **< entrada** al interior de la bacteria (transporte activo + O₂)
- **Mutaciones en prot. blanco** (E. coli y Ps. aeruginosa) vs Estreptomina
- **Enzimas inactivadoras** ⇒ bloq paso e inactiv antib
 - **Amikacina: la más resistente** ⇒ elección en hospitales.
- **Producción de 16S ARN metiltransferasas** ⇒ ↓ acción antib

Espectro antibacteriano

- **Bacilos G(-) aerobios.**
- **Poca vs anaerobios y bacterias facultativas en medios anaerobias**
- **Limitada vs G(+) ⇒ Combinar con Penicilina o Vancomicina.**
⇒NO CON CEFALOSPORINAS.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: $pka=7,5-8,0$

pH ácido \Rightarrow ionizados \Rightarrow Poca absorción Oral \Rightarrow heces.

- Buena absorción I.M. e I.V.

Distribución:

- **No BHE:** cifras subterapéuticas en LCR (< 10% - 25% en meningitis).
- V_d reducido \Rightarrow \downarrow conc. en secreciones y tejidos
- \uparrow conc en **corteza renal, en endolinfa y perilinfa del oído interno**

Eliminación:

- **Filtración glomerular** \Rightarrow Monitorizar niveles plasmáticos.

Nefrotoxicidad: 5-25% de pacientes

- Reversible
- Necrosis tubular \Rightarrow $<$ filtración glomerular
- \Rightarrow $<$ excreción \Rightarrow nefrotoxicidad.
- se une al **fosfatidilinositol** en el sitio del Ca.
- entra por pinocitosis y se concentra en los lisosomas (CUERPOS MIELOIDES en CORTEZA RENAL).
 - \Rightarrow los lisosomas se rompen \Rightarrow se libera el aminoglucósido \Rightarrow
 \Rightarrow necrosis celular \Rightarrow \uparrow **creatininemia**

Capacidad nefrotóxica: Neomicina $>$ Gentamicina $>$
Tobramicina $>$ Amikacina $>$ Netilmicina.

\uparrow con: edad, + otros nefrotóxicos (cefalotina, ciclosporina, anfotericina B), sexo femenino, alteración renal previa, etc.

Efectos adversos

Ototoxicidad : 0,5-5% de pacientes

- Depende de dosis
- La $t_{1/2}$ en líquidos del oído: 5 a 6 veces > que en plasma.
- Acumulación en **perilinf**a y **endolinf**a
 - ⇒ Disfunción **vestibular** ⇒ vértigo, ataxia y pérdida de equilibrio
 - ⇒ Disfunción **coclear** ⇒ alteraciones auditivas hasta sordera vs neuronas ciliadas destruidas.
- **Órgano de Corti** y posteriormente el **VIII par craneal**.
- Unión con fosfolípidos de membrana en puntos de Ca
 - ⇒ Fisiología de membrana se altera
 - ⇒ alteraciones en transporte activo para equilibrio iónico en la endolinf
 - ⇒ alteración de conc. iones en líquidos laberínticos
 - ⇒ **lesión irreversible** de neuronas ciliadas.

Neurotoxicidad

- **Estreptidina** ⇒ neuritis óptica, parestesias faciales o bucales con sensación vertiginosa, convulsiones.
- **Altas conc. en placa motriz**
 - ⇒ inhibición de liberación presináptica de acetilcolina y bloqueo de los receptores nicotínicos postsinápticos
 - ⇒ parálisis musculares

Otros efectos adversos

Escaso potencial alergénico:

Erupciones cutáneas, eosinofilia, fiebre, angioedema, dermatitis exfoliativa, estomatitis y choque anafiláctico.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Dosificación:
conc. pico y conc. valle

GENTAMICINA: de elección (bajo costo y aerobios G (-)).

- Infecciones de vías urinarias: Solo o con un beta-lactámico.
- Neumonías: Combinado con beta-lactámico.
- Meningitis: Solo cepas resistentes a antibióticos β -lactámicos.
- Peritonitis: Aminoglucósido i.m. o i.v.
- Infecciones por G(+): + Penicilina en endocarditis por neumococos.
- Aplicaciones locales

TOBRAMICINA

- Parecida actividad a Gentamicina.
- Actividad superior contra *Ps. aeruginosa* (+ Penicilina)

ESTREPTOMICINA

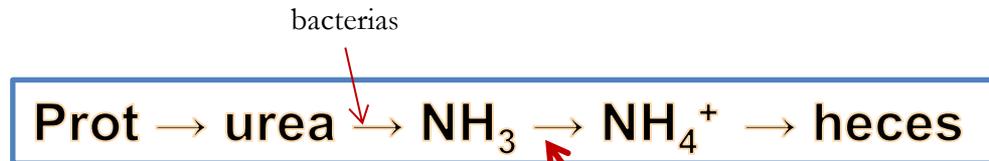
- **Endocarditis bacteriana: con Penicilina G (enterococos, estreptococos).**
- **Brucelosis: con tetraciclinas**
- **Peste: Con Cloranfenicol ó Tetraciclinas.**
- **Tuberculosis: 15mg/kg/día i.m. en combinación con otros.**

AMIKACINA y NETILMICINA

- **Mayor espectro antimicrobiano y resistencia a las enzimas (hospitales).**
- **Infecciones graves por enterobacterias**

NEOMICINA

- Espectro: G (-) (E.coli, enterobacterias), G (+) (St. aureus, E. faecalis), M. tuberculosis.
- Uso tópico: quemaduras, heridas, úlceras y dermatosis.
- Vía oral:
 - Esterilización intestinal (+ Eritromicina) para cirugía colorrectal. (Neomicina o Kanamicina)
 - Coma hepático: Altas concentraciones de NH₃



ESPECTINOMICINA

- Producida por *Streptomyces spectabilis*.
- Es una aminociclitol.
- **G(-) (*Neisseria gonorrhoea*).**
- **Inhíbe síntesis de proteínas (subunidad 30S).**
- **Adm.i.m.**
- **Poca unión a p.p.**
- **Excreción renal.**
- **Clorhidrato de espectinomicina (Trobicin)**
- **Una sola dosis de 2 g.**

Efectos secundarios: Dolor tras inyección, urticaria, escalofríos, fiebre, mareos, náuseas, insomnio, etc.

Usos:

- **Infecciones gonocócicas (gonorrea genital y rectal aguda).**
Alérgicos a penicilinas