ACTUALIZACIONES

I. NUEVOS AMINOGLUCOSIDOS (Sisomicina, Amicacina, Tobramicina, Netilmicina y otros)

Prof. Dr. Osvaldo J. Costa, Profesor Titular de la Cátedra de Clínica Médica III.

Dra. Aída Raquel Birman de Zirulnik, Docente de la Cátedra de Clínica Médica III.

Dr. Carlos López Vernengo, Docente de la Cátedra de Clínica Médica III.

Unidad Pedagógica Hospital "El Carmen", Cátedra Clínica Médica III,
Joaquín V. González Nº 209, Godoy Cruz, Mendoza, Argentina.

INTRODUCCION

Hasta el descubrimiento de los antibióticos del grupo de los aminoglucósidos no se disponía de agentes terapéuticos eficaces contra las bacterias Gram negativas, por lo que su advenimiento logra un recurso valioso contra ésta y otros tipos de infecciones, en especial algunas cepas de estafilococos.

Constituyen un grupo de drogas antibacterianas que contienen azúcares en sus moléculas y se incluyen en él a las siguientes: estreptomina, dihidroestreptomina, kanamicina, aminodesoxikanamicina, neomicina, paromomicina, aminosidina, gentamicina, tobramicina, amicacina, sisomicina, netilmicina, butirosina, lividomicina, kanendomicina, ribostamicina, las cinco últimas en experimentación.⁽¹⁹⁾

La kanamicina se considera de primera generación; la gentamicina y la tobramicina, de segunda, siendo la amicacina de tercera.⁽¹⁷⁾

MECANISMO DE ACCION Y RESISTENCIA

Son bactericidas. Actúan sobre la fracción 30 S del ribosoma, distorsionando así el mensaje del código genético, responsable de la síntesis proteica de las bacterias. Pese a esta evidencia, el mecanismo de estas drogas permanece sin una clara explicación.⁽¹⁻²⁾

Algunas (paromomicina, aminosidina) son parasitocidas.

Los mecanismos de resistencia en la mayoría de las situaciones clínicas, son producidos por modificaciones, que efectúan los plásmidos sobre la droga, al producir un bloqueo de transporte del antibiótico dentro de la célula.⁽¹⁷⁾

Se han encontrado cepas de gérmenes (la mayoría enterobacterias), que se caracterizan por ser impermeables al antibiótico. En otros casos se pierde la capacidad de acumular energía oxidativa para el transporte activo.

Existe, además, un mecanismo de inactivación del antibiótico, que es enzimático, conociéndose al presente ocho enzimas, que inactivan aminoglucósidos. El factor más importante involucrado en la resistencia a los aminoglucósidos parece ser la presencia, en las bacterias resistentes, de enzimas modificantes de la droga.⁽¹⁹⁾

ESPECTRO DE ACCION

Se usan casi exclusivamente para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes Gram negativos y para algunas estafilococcias, demostrando escasa actividad antimicrobiana frente a los Gram positivos y a los anaerobios.

El uso indiscriminado de estas nuevas drogas conducirá al desarrollo de cepas resistentes.

Su sensibilidad frente a los enterococos es menor.

El espectro Gram negativo que abarcan incluye: E. Coli, Proteus indol positivo y negativo, Pseudomona, Klebsiella, Serratia, Citrobacter s/p y Providencia.

Se deduce, por lo tanto, su utilidad para el tratamiento de infecciones locales o sistémicas producidas por estos gérmenes: heridas o quemaduras infectadas, peritonitis, septicemia, pielonefritis, afecciones respiratorias, de los tejidos blandos, del sistema nervioso central, del tracto gastrointestinal, pelvianas, óseas y sepsis neonatal.

ABSORCION Y EXCRECION

No se absorben en el tubo digestivo, pero se obtienen niveles apreciables en sangre después de su administración parenteral. Penetran con dificultad al líquido cefalorraquídeo.

Se eliminan por el mecanismo de filtrado glomerular. (1-2)

PRECAUCIONES

Debe evitarse el uso simultáneo o sucesivo de estas drogas, ya sea por vía general o local; tampoco deben asociarse con el ácido etacrínico, ni con la furosemida, ya que se potencia la oto y nefrotoxicidad.

EFFECTOS TOXICOS

Se destacan por su toxicidad en tres áreas específicas:

- 1ª Producción de bloqueo mioneural, este fenómeno ocurre con mayor frecuencia en pacientes anestesiados o que han recibido medicamentos curariformes. Dan lugar a una parálisis muscular, en especial de los músculos respiratorios.
- 2ª Toxicidad renal.
- 3ª Alteraciones del nervio auditivo.

SISOMICINA

Antibiótico derivado de un actinomiceto: *Micromonospora inyoensis*.

INDICACIONES

La de los aminoglucósidos en general.

Los estudios *in vitro* comparando su eficacia terapéutica con otros aminoglucósidos, han demostrado un índice bactericida mayor contra algunos gérmenes. (3)

Existe similitud con respecto a la resistencia con la gentamicina, lo que no es sorprendente, dado que tiene una estrecha relación química con la familia de esta droga. (19)

Es eficaz frente a microorganismos resistentes a otros antibacterianos de este grupo, como la estreptomycinina, kanamicina y neomicina.

FARMACOLOGIA

Dosis adecuadas intramusculares, en pacientes con función renal normal producen, en 30 minutos, niveles séricos bactericidas que se mantienen alrededor de 6 a 8 horas. Si la vía es la endovenosa, se logran concentraciones superiores.

Se excreta por el riñón sin ser metabolizada, recuperándose en la orina, si la función es normal, un 70 % o más de la dosis administrada en 24 horas, con una depuración algo menor que la creatinina endógena.

En presencia de nefropatía con defecto funcional, el clearance se realiza en sentido inverso al grado de alteración, lo que obliga al ajuste de la dosis de acuerdo con la magnitud del daño renal.

DOSIS Y ADMINISTRACION

a) Con función renal normal:

1) Vía intramuscular: 2 a 4 mg/kg/día, cada 6 u 8 horas durante las primeras 48 a 72 horas, luego se reduce a 3 mg/kg/día.

En niños, menores de 2 semanas: 5 mg/kg/día en dos dosis cada 12 horas;
de 2 a 4 semanas: 6 mg/kg/día en tres dosis cada 8 horas.

1) Vía endovenosa: se usa sólo en casos de shock, insuficiencia cardíaca congestiva, sepsis o quemaduras extensas.

Debe diluirse la dosis a administrar en 50 a 100 cm³ de solución salina o dextrosada por goteo en 30 minutos o directamente en vena en 2 a 3 minutos, usando la guía de la venoclisis. No debe premezclarse físicamente con otros medicamentos. (3)

La duración del tratamiento oscila en 7 a 10 días, pero puede prolongarse, con estrictos controles de la función renal, auditiva y vestibular.

b) Con insuficiencia renal:

Debe ajustarse la cantidad a administrar partiendo de la relación existente entre la cifra de creatinemia y la vida media del antibiótico en el suero. Una regla práctica consiste en estimar el intervalo de aplicación en horas, multiplicando los valores de creatinina por 8. Es decir: Creatinemia $\times$ 8 = frecuencia de administración en horas. Otra posibilidad de ajuste consiste en indicar 1 mg/kg y luego cada 8 horas a dosis reducida.

EFFECTOS COLATERALES

- 1) Alteración de la función renal, en especial en pacientes con nefropatía previa, al ser tratados con dosis altas o por períodos prolongados.
- 2) Toxicidad sobre el octavo par (auditivo y vestibular). Poco frecuente. Pueden presentarse en forma transitoria: mareos, vértigo e hipoacusias ligeras.
- 3) Hipoestesis, parestesias y tics musculares.

CONTRAINDICACIONES

No usar en pacientes con antecedentes de reacciones tóxicas o de hipersensibilidad a otros aminoglucósidos.

PRECAUCIONES

Se debe evitar el uso simultáneo con otros antibióticos de este grupo, ya que potencian su neuro y nefrotoxicidad; no debe asociarse al ácido etacrínico o la furosemida por incrementar la lesión sobre el octavo par.

Puede presentarse bloqueo neuromuscular en enfermos medicados con succinil-colina. Si el paciente está en tratamiento con diálisis peritoneal, se debe recordar que la droga es depurada de la sangre.

PRESENTACION

Ampollas de 50 y 75 mg de uso en adultos.
Ampollas de 10 y 20 mg de uso pediátrico.

NETILMICINA (Sch 20569)

Aminoglucósido semisintético, en experimentación, que difiere del anterior por la presencia de un grupo etilo en la posición de 1-N de la molécula de la oxiestreptomina. Los estudios de toxicidad en animales parecen indicar una menor oto y nefrotoxicidad que la gentamicina, (4) pero

su actividad antimicrobiana comparada con aquélla frente a *Pseudomonas* y *Enterobacterias*, no parece ser superior.

TOBRAMICINA

Se trata de un nuevo producto antimicrobiano, seleccionado de un grupo de aminoglucósidos obtenidos de la fermentación de un estreptomiceto: el *Streptomyces tenebrarius*.⁽⁵⁻⁷⁾

FARMACOLOGIA

Por administración intramuscular y con función renal conservada no se acumula. Se elimina casi exclusivamente por filtrado glomerular. Su depuración es similar a la de la creatinina endógena.

Su excreción biliar es mínima, pero atraviesa el peritoneo y se acumula en los abscesos. La concentración de la droga en el líquido cefaloraquídeo es baja. Atraviesa la placenta.^(7, 14, 15)

INDICACIONES Y USO

La de los aminoglucósidos en general.

No debe administrarse como primera elección en infecciones comunes, excepto que sean causadas por organismos resistentes a drogas de menor potencialidad tóxica.

Puede usarse en las enfermedades causadas por los estafilococos, sólo cuando la penicilina, u otros menos tóxicos, están contraindicados, o la sensibilidad de la bacteria según los test in vitro o el juicio clínico así lo indique.

Existe frecuente resistencia cruzada entre la gentamicina y la tobramicina.⁽¹⁹⁾

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la droga.

PRECAUCIONES

Similar a lo ya descrito para otros aminoglucósidos.

REACCIONES ADVERSAS

Nefro y neurotoxicidad. Aumento de la GOT y GPT, de la bilirrubina sérica, anemia, gránulo y trombopenia, fiebre, rash, urticaria, prurito, náuseas, vómitos, cefaleas y letargias.

DOSIS SUGERIDA (Intramuscular o endovenosa)

1) **Con función renal normal:** Adultos y niños: 3 mg/kg/día en tres dosis iguales cada 8 horas, puede llegarse a 5 mg/kg/día en casos graves.

Duración del tratamiento: 7 a 10 días.

2) **Con insuficiencia renal:** Se comienza con 1 mg/kg/día y se ajustan las dosis posteriores por reducción cada 8 horas, o dosis normales a mayores intervalos. Puede usarse la fórmula de multiplicar creatinina sérica por 6.

Para uso endovenoso diluir en 50 a 100 cm³ de diluyente.

PRESENTACION

Ampollas de 50-75 mg de uso en adultos.

Ampollas de 25 mg de uso pediátrico.

AMICACINA

Es un derivado de la kanamicina A (semisintético), producido al acetilar el grupo 1 amino 2

deoxiestreptamina, con el ácido hidroxiaminobutírico (HABA).

Estas modificaciones químicas logran dotar al antibiótico de las siguientes propiedades:

1º Ser muy efectivo contra la *Pseudomona*.

2º Ser inerte a la modificación de la mayor parte de las enzimas de los plásmidos, que determinan la resistencia de los gérmenes a la kanamicina, gentamicina y tobramicina.^(17, 19)

Al parecer la droga se une al ribosoma 50S, lo que indicaría múltiples sitios de unión en aquéllos con diferente afinidad para la amicacina.⁽¹⁷⁾

FARMACOLOGIA

Sus propiedades farmacológicas son similares a las de la kanamicina.⁽⁸⁾

Luego de una inyección intramuscular, los niveles máximos de la droga en sangre se obtienen entre los 45 minutos a 2 horas. La absorción desde el músculo se produce gradualmente, completándose en alrededor de 4 horas. La unión a las proteínas séricas es nula. La excreción es fundamentalmente urinaria, de aproximadamente el 94 % en las 24 horas.

INDICACIONES

La de los aminoglucósidos en general.

Los estudios comparativos han demostrado que la amicacina es quizá menos activa en comparación a la gentamicina y tobramicina. Sin embargo, esta desventaja parece estar suficientemente compensada al obtenerse niveles séricos más elevados, y sobre todo por ser no tóxica.⁽⁹⁾

Autores ingleses han hallado que es el aminoglucósido más efectivo contra gérmenes resistentes a la gentamicina.⁽¹⁹⁾

Es el antibacteriano de elección, asociado con la carbenicilina en sepsis graves que comprometen la vida del enfermo.^(12, 16)

En los procesos sépticos del tracto urinario, es efectivo en las complicaciones y recurrencias, pero no debe ser indicado en los episodios iniciales, a menos que el organismo causante sea resistente a drogas menos tóxicas.^(10, 16)

En síntesis, debe usarse:

1º En toda infección causada por bacterias resistentes a la gentamicina, tobramicina y sisomicina.

2º Debe ser de elección para la terapia inicial, en hospitales o áreas con predominante prevalencia de cepas resistentes a la gentamicina, en infecciones adquiridas en el hospital que comprometan la vida del enfermo.^(10, 16)

La resistencia a la gentamicina por parte de gérmenes Gram negativos, en un estudio realizado en el Hospital General de Detroit, es alarmante. En 10 meses se comprobó un 26 %, en 4.640 cultivos de Gram negativos, de los cuales sólo un 0,8 % fueron resistentes a la amicacina,⁽¹⁸⁾ por lo que se debe evitar su uso indiscriminado para no elevar este porcentaje.

REACCIONES ADVERSAS

Ototoxicidad: auditiva y vestibular, sobre todo en pacientes en los que se utilizan altas dosis o

por períodos muy prolongados. El riesgo es aún mayor en aquellos que padecen daño renal previo. El control cuidadoso de la creatinina sérica descubrirá alteraciones renales precoces, reversibles, que al controlarlas eliminarán un factor adicional de ototoxicidad.⁽¹⁶⁾

Nefrotoxicidad: elevación de la creatinina sérica, albuminuria, hematuria, leucocituria, cilindrurias.

Otras reacciones: rash, fiebre, parestesias, temblor, náuseas, vómitos, eosinofilia, artralgias, anemia e hipotensión.^(17, 12, 13, 16)

En presencia de cualquiera de estas complicaciones, es necesario suspender el tratamiento o ajustar las dosis.

ADVERTENCIA

No debe ser utilizado en forma conjunta o secuencial con la kanamicina, gentamicina, tobramicina, neomicina, cefaloridina, estreptomina, paromomicina, neomicina, polimicina B, colestina, vancomicina, así como tampoco con el ácido etacrínico o la fursemeda.

No debe mezclarse con heparina, penicilinas o cefalosporinas por los cambios que ocurren en su molécula con la consiguiente pérdida de actividad.⁽¹⁶⁾

En el embarazo sólo se administra en casos de extrema necesidad.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la droga.

DOSIS Y ADMINISTRACION (Intramuscular y endovenosa)

1) **Con función renal normal:** 15 mg/kg/día en dos a tres dosis iguales. No deben excederse de 1,5 g por día.

BIBLIOGRAFIA

- Martino, O. A.; Mazzei, C. M., y col.: "Experiencia clínica con un nuevo antibiótico aminoglucósido". En prensa. La Prensa Médica Argentina.
- Goodman, L. S.; Gilman, A.: "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 5th Edition. Macmillan Publishing Co, Inc., 1975, págs. 1167-1182.
- Crowe, C. C., y Sanders, E. J.: "Sisomicin evaluation in vitro and comparison with Gentamicin and Tobramycin". *Antimicrob. Agents Chemotherap.*, 3:24-28, enero, 1973.
- Briedis, D. J., y Robson, H. G.: "Comparative Activity of Netilmicin, Gentamicin, Amikacin and Tobramycin Against Pseudomonas Aeruginosa and Enterobacteriaceae". *Antimicrob. Agents. Chemotherap.*, Oct. 1976, págs. 592-597, Vol. 10 Nº 4.
- Landes, R. R.; Melnick, I., y col.: "Tobramycin, a New Aminoglucosid Antibiotic Experience in Infections of Urinary Tract". *Journal of the Southern Medical Association*, 68:116-117, 1975.
- Stone, H. H.: "Use of Tobramycin in Treatment of Post Quirgic Infections and Traumatic". *Management of Serious Gram-Negative Infections with a New Antibiotic Tobramycin*. Simposio en la Universidad de California, San Diego, 15 de febrero de 1975.
- Bodey, G. P.; Stewart, D.: "Estudio in vitro con la Tobramicina". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 109-113, Tomo 2, Nº 3, set. 1972.
- Kirby, W. M. M.; Clark, J. T., y col.: "Clinical Pharmacology of Amikacin and Kanamycin". *The Journal of Infectious Diseases*, 134:312-315, nov. 1976.
- Cox, C. E.: "Amikacin Therapy of Urinary Tract Infections". *The Journal of Infectious Diseases*, 134:362-366, nov. 1976.
- Review of Microbiology and Clinical Pharmacology (S. 355-5361).
- Tally, F. P.; Louie, T. J., y col.: "Amikacin Therapy for Severe Gram-Negative Sepsis: Efficacy in Infections Involving Gentamicin-Resistant Organism". *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 134, págs. 428-432, nov. 1976.
- Klasterky, J.; Hensgens, C., y col.: "Comparative Effectiveness of Combinations of Amikacin with Penicilin G and Amikacin with Carbenicillin in Gram-Negative Septicemia: Double-Blind Clinical Trial". *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 134, págs. 433-440, nov. 1976.
- Lode, H.; Grunet, K., y col.: "Pharmacokinetic and Clinical Studies with Amikacin, a New Aminoglycoside Antibiotic". *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 134, págs. 316-322, nov. 1976.
- Kaplan, J. M.; McCracken, G. H., y col.: "Clinical Pharmacology of Tobramycin in Newborns". *Am. J. Dis. Child.*, 125:656, 1973.
- Brogard, J. M.; Pinget, H. C.: "Tobramycine: données pharmacologiques chez l'homme". *La Nouvelle Presse Médicale*, 3 (Supplément 17), 59, 1974.
- Hewitt, W. L.; Young, L. S.: "Symposium on Amikacin; Symposium Perspective". *Am. J. Med.*, vol. 62:863-867, junio 1977.
- Davies, J.; Courvalin, P.: "Mechanisms of Resistance to Amino Glycosides". *Am. J. Med.*, vol. 62:868-872, junio 1977.
- Jauregui, L.; Cushing, R. D.; Lerner, A. M.: "Gentamicin/Amikacin-Resistant Gram-Negative Bacilli at Detroit General Hospital, 1975-1976". *Am. J. Med.*, vol. 62:868-887, junio 1977.
- Reynolds, A. V.; Hamilton-Miller, J. M. T.; Brumfitt, W.: "In Vitro Activity of Amikacin and Ten Other Aminoglycoside Antibiotics Against Gentamicin-Resistant Bacterial Strains". *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 134, nov. 1976 (S. 291-5 296).

Recién nacidos: comenzar con 10 mg/kg/día y continuar con 7,5 mg/kg cada 12 horas.

2) **Con insuficiencia renal:** Dosis normales a intervalos prolongados, o dosis menores cada 8 ó 12 hs. *Una fórmula práctica consiste en considerar los niveles séricos de creatinina y multiplicarlo por 9, obteniéndose así los intervalos de administración: en horas.*

La solución para uso endovenoso se prepara agregando el contenido de 500 mg en 200 cm³ de solución salina o dextrosada al 5 %, y se administra en 30 a 60 minutos.

La duración total del tratamiento debe ser de 7 a 10 días; si por cualquier motivo se debe prolongar este período, es imprescindible un control diario de la función renal y auditiva.

PRESENTACION

Ampollas de 250 y 500 mg de uso en adultos.

Ampollas de 100 mg de uso pediátrico.

CONCLUSIONES

Los aminoglucósidos que han recibido atención como posibles sustitutos o sucesores de la gentamicina, son la tobramicina, sisomicina, y la amicacina. Son compuestos activos, especialmente, contra la Pseudomonas aeruginosa, y son, por lo tanto, elección lógica para el tratamiento inmediato de infecciones serias. Sisomicina parece ser la más activa, seguida por la tobramicina y la amicacina. Esta última sería la menos tóxica y más efectiva contra cepas resistentes a la gentamicina. La resistencia de cepas de Pseudomonas a esta droga varía de 0 a 31 % de enfermos hospitalizados. Entre otras especies bacterianas la resistencia a aquella medicación parece ser rara (0,5 a 2 % de E. Coli, Klebsiella y Proteus).⁽¹⁹⁾