

## Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Volumen **22**  
Volume

Número **1**  
Number

Enero-Marzo **2002**  
January-March

Artículo:

### Aminoglucósidos

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

Otras secciones de  
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

# Aminoglucósidos

MAURICIO RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ\*

## RESUMEN

Los aminoglucósidos son antibióticos que han sido usados por más de 40 años. Son sustancias producidas por actinomicetos, todos son policationes y sus propiedades farmacocinéticas dependen de su polaridad. Su actividad antimicrobiana es favorecida en medios con pH alcalino. Se absorben rápidamente por vía intramuscular o subcutánea. Sólo atraviesan la barrera hematoencefálica si las meninges están inflamadas. En pacientes con falla renal pueden alcanzar niveles tóxicos en sangre. Los aminoglucósidos son bactericidas rápidos, inhiben la síntesis proteica bacteriana y alteran la integridad de la membrana citoplasmática. Los mecanismos de resistencia bacteriana a estos antimicrobianos están bien identificados. Su actividad antimicrobiana está orientada a bacilos gram-negativos aerobios. Combinado con betalactámicos tiene efecto contra cocos gram positivos. Su uso e indicaciones durante el embarazo y la lactancia merecen particular atención.

**Palabras clave:** aminoglucósidos, gramnegativos.

## ABSTRACT

Aminoglycosides has been used during the past 40 years. They are polycationic substances produced by actinomycetes. Pharmacokinetic characteristics depend on their polarity. Antimicrobial action is favored by alkaline pH. IM and subcutaneous administration is rapidly absorbed. Penetrates the blood-brain barrier when meninges are inflamed. In patients with renal failure blood levels can be toxic. Aminoglycosides are rapid bactericides, inhibits bacterial protein synthesis, altering the cytoplasmic wall. Bacterial resistance mechanisms are well known. Therapeutic use is oriented to aerobic Gram-negative bacteria, it is useful for Gram-positive cocci when combined with beta-lactams. During pregnancy the drug should be given with caution.

**Key words:** aminoglycosides, Gram-negatives.

Los aminoglucósidos son medicamentos antibióticos que han sido utilizados por más de 40 años. Su actividad antibacteriana es fundamentalmente contra bacilos gram-negativos aerobios y micobacterias. Su espectro terapéutico es muy amplio, sin embargo, debido a su potencial nefrotoxicidad y ototoxicidad se limitó su uso, por lo que se han establecido recomendaciones para disminuir dichos efectos adversos, y seguir contando con estos importantes fármacos del arsenal antimicrobiano.

## QUÍMICA

1) Los aminoglucósidos son sustancias producidas por los actinomicetos (bacterias) *Streptomyces* ssp. y *Mycromonospora* ssp. De lo anterior se deriva la nomenclatura que les adjudica el sufijo *mycin* (en

inglés) a los derivados directos o indirectos de *Streptomyces*; mientras los que cuyo nombre termina con *micin* son derivados directos o indirectos de *Mycromonospora*.<sup>2+</sup>

- 2) Son compuestos que contienen un azucaraminado ligado a un anillo aminociclitol por enlaces glucosídicos. Todos son policationes y sus propiedades farmacocinéticas dependen en gran parte de su polaridad.
- 3) Su estructura molecular no se altera por congelamiento ni por calentamiento a 100°C por más de cuatro horas o cambios en el pH de la solución de 3.0 a 12 por varias horas. Su actividad óptima es a un pH de 6 a 8.<sup>3</sup> La actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos es favorecida en medios con pH alcalino y reducida en medios con pH ácido, con potencial redox anaeróbico y iones de calcio,

\* Médico Cirujano. Asistente de Investigador. Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México.

Correspondencia: Dr. Mauricio Rodríguez-Álvarez. San Fernando núm. 22. Tlalpan. Ciudad de México, 14000.  
E-mail: maurodriguez@correo.unam.mx

+ En español no se hace esta distinción, la cual nos permitiría conocer el origen del aminoglucósido, ya que reciben el mismo sufijo (*micin*), tanto los derivados de *Streptomyces* como los derivados de *Mycromonospora* (p.e. amikacina, gentamicina, estreptomycin, neomicina, etc.). Lo correcto sería escribir estreptomycin, neomycin, kanamycin, tobramycin para los unos y gentamicina, amikacina y netilmicina para los otros.

que son factores comunes en los sitios de infección (como pueden ser los abscesos).<sup>4</sup>

## FARMACOCINÉTICA

- 1) Todos los aminoglucósidos son más efectivos en ambientes alcalinos. Se absorben rápidamente por vía intramuscular o subcutánea.
- 2) No son metabolizados en el organismo y sólo un pequeño porcentaje se une a proteínas plasmáticas.<sup>5</sup>
- 3) Por vía intravenosa deben administrarse en infusiones que duren de 30 a 60 minutos en completar la administración total de la dosis, debido a que el aumento súbito de la concentración plasmática del aminoglucósido incrementa el riesgo de bloqueo de la placa neuromuscular.<sup>6</sup> Al ser administrados por esta vía, el pico máximo de concentración se obtiene aproximadamente 30 minutos después del fin de la infusión.
- 4) En condiciones fisiológicas normales, tienen baja actividad en líquido cefalorraquídeo, compartimentos oculares y próstata,<sup>7</sup> así como en los líquidos pleural y sinovial.<sup>15</sup> Sólo atraviesan la barrera hematoencefálica si las meninges se encuentran inflamadas.
- 5) La administración de una monodosis diaria intravenosa de gentamicina es igualmente efectiva y menos nefrotóxica que la administración de tres dosis del mismo medicamento por la misma vía.<sup>9,10</sup> No hay diferencia significativa en la ototoxicidad entre los dos regímenes.<sup>11-13</sup>
- 6) Tienen una vida media prolongada. Se encuentran en orina aún 48-200 horas después de suspender un régimen de dosis múltiples, aun cuando en suero los niveles son indetectables. Se excretan en un

98% por filtración glomerular, 1% por secreción tubular y < 1% en heces y saliva.<sup>5</sup> A pesar de ser poco absorbidos por vía oral o rectal (< 1%), en pacientes con falla renal pueden acumularse y alcanzar niveles tóxicos en sangre.

### *El efecto posantibiótico (EPA)*

Es el periodo de supresión del crecimiento bacteriano después de interrumpir la exposición a concentraciones del aminoglucósido por encima de la concentración mínima inhibitoria.<sup>1</sup> Su actividad es dosis dependiente, es decir, mientras mayor sea la concentración del aminoglucósido, será más prolongado el efecto posantibiótico.<sup>14</sup> El EPA de los aminoglucósidos permite que éstos sean administrados una sola vez cada 24 horas sin perder efectividad antimicrobiana y disminuyendo su toxicidad, principalmente sobre las células renales<sup>15</sup> (cuadro 1).

Algunos experimentos han mostrado que la presencia de leucocitos en modelos animales prolonga el EPA de los aminoglucósidos.<sup>11</sup> Las bacterias son más susceptibles a la acción de los leucocitos durante la fase posantibiótica.<sup>14</sup>

El régimen de una dosis diaria da como resultado un pico sérico mayor y por lo tanto un PAE más prolongado, lo que posiblemente mate por completo a los gérmenes, sin re-crecimiento de variantes resistentes. El máximo EPA de los aminoglucósidos es alcanzado con concentraciones del antibiótico 10 veces mayores a la concentración mínima inhibitoria (siglas en inglés MIC).<sup>14</sup>

## FARMACODINAMIA

- 1) Los aminoglucósidos son bactericidas rápidos. Poseen alta afinidad por ciertas porciones del RNA, especialmente el mRNA de células procarióticas:

**Cuadro 1.** Características farmacocinéticas de los aminoglucósidos (Adaptado de Cunha, 1990).

Parámetro cinético	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina
Volumen de distribución (L/kg)	0.25-0.30	0.25-0.30	0.25-0.30
Vida media de eliminación (h)			
Voluntarios sanos	2	2	2
Pacientes anúricos	30-60	50-70	30-90
Unión a proteínas (%)	0	0	0-3
Eliminación por diálisis			
Hemodiálisis (%)	50-60	50-60	50-60
Diálisis peritoneal (mg/L)	0.5	0.5	1.0-1.5

- Inhiben la síntesis proteica bacteriana por su acción directa sobre los ribosomas (30S y 50S).
  - Interfieren la unión del mRNA al ribosoma en el inicio de la síntesis proteica.
  - Causan fallas en la lectura del código genético y, por lo tanto, provocan una síntesis proteica anormal y/o disminuida.
- 2) Los aminoglucósidos alteran la integridad de la membrana citoplasmática bacteriana. Al unirse a los lipopolisacáridos y desplazar el  $Mg^{2+}$  y el  $Ca^{2+}$  ligados a ellos, forman huecos en la pared celular que provocan alteraciones en el gradiente electroquímico, lo cual conduce a un debilitamiento de la bacteria. Mientras mayor sea el potencial eléctrico transmembrana, mayor será el efecto antimicrobiano de los aminoglucósidos.
  - 3) Se interiorizan en la célula por medio de transporte activo llamado Fase Dependiente de Energía-I (DEP-I). En el citosol, la unión con las subunidades ribosomales se lleva a cabo, nuevamente, por un proceso dependiente de energía llamado Fase Dependiente de Energía-II (DEP-II).<sup>16</sup>
  - 4) Se ha descrito que los aminoglucósidos se unen al tRNA,<sup>Phe</sup> a la región de activación transcripcional del elemento de respuesta Rev (RRE) del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, siglas en inglés); al ribosoma del virus de la hepatitis delta y al grupo I de los intrones de autodesenrollamiento.<sup>17</sup> No existe suficiente información sobre estos hallazgos ni sus implicaciones terapéuticas.

## RESISTENCIA MICROBIANA

Principalmente son tres los mecanismos de resistencia a estos medicamentos.

- a) Inactivación enzimática de la molécula del aminoglucósido por interferencia en la captura (observado en *Pseudomonas* sp., donde se ha identificado una especie de “impermeabilización” de la membrana bacteriana).<sup>18</sup>
- b) Producción de enzimas que los inactivan:
  - Acetiltransferasa (AAC): acetila el grupo amino.
  - Adeniltransferasa (ANT): adenila el grupo hidróxilo con una nucleotidiltransferasa.
- c) Cambios en los sitios de unión ribosomales en el citosol.
  - Fosfotransferasa (APH): fosforila el grupo hidróxilo.

También han sido identificados algunos fenómenos importantes para la comprensión de la resistencia a estos medicamentos:

- a) Los plásmidos y los factores R (resistencia) diseminan el código genético de las enzimas antes mencionadas no sólo entre colonias de la misma especie, sino transespecie, lo que ha representado uno de los principales hechos que aumenta la complejidad del control de la resistencia. Es así como muchos de los microorganismos inicialmente sensibles a estos medicamentos se vuelven resistentes.<sup>19</sup>
- b) Existen estudios en los que se sugiere, con bases científicas confiables, que el uso conjunto de una penicilina con un aminoglucósido reduce la resistencia a ambos medicamentos.<sup>20</sup>
- c) La amikacina y netilmicina no son afectadas por muchas de las enzimas inactivantes de aminoglucósidos que causan resistencia a los otros medicamentos de este grupo, como sucede con gentamicina, tobramicina y kanamicina.<sup>6</sup> La tendencia para desarrollar resistencia por mecanismos enzimáticos ocurre en el siguiente orden de frecuencia: amikacina < netilmicina < tobramicina < gentamicina.<sup>3</sup>
- d) No hay evidencia de la inducción de los genes de la resistencia a gentamicina. La transcripción genética, salvo algunas excepciones, es constitutiva de los microorganismos. No hay evidencia de que la presencia de este medicamento sea necesario para inducir la resistencia. En un estudio multicéntrico realizado entre 1995 y 1997 por Vergis y cols., en Estados Unidos, se identificaron los genes de resistencia a los aminoglucósidos en cepas de *E. faecium*.<sup>21</sup>

En su “Perspectiva Mundial sobre la Resistencia a los Aminoglucósidos”, Young y Hindler identificaron algunos factores relacionados con la aparición de resistencia a dichos medicamentos<sup>20</sup> (cuadro 2).

En 1986, el Dr. Ruíz-Palacios y cols., durante un estudio realizado en el Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán”, en México, concluyeron que el uso exclu-

**Cuadro 2.** Factores a considerar en la emergencia de resistencia (Tomado de Young, 1986).

Tipo de hospital	Cuidados crónicos vs cuidados agudos
Tipo de pacientes	Unidad de Terapia Intensiva, urología, cáncer, etc.
Combinación única o combinada	
Terapia antimicrobiana previa	Intrahospitalaria Comunitaria
Otros factores	Aislamiento Uso controlado de medicamentos

sivo de amikacina contra bacilos gram-negativos no modificó significativamente la susceptibilidad para este medicamento y, por el contrario, disminuyó la resistencia de esos gérmenes contra gentamicina y tobramicina.<sup>22</sup> Posteriormente, en 1996, Sifuentes-Osornio publicó un reporte del mismo centro hospitalario, en el cual se informaba sobre una resistencia global del 12% contra altas dosis de gentamicina en 407 cepas de enterococos; del anterior porcentaje se dijo que el 63% de los gérmenes fueron susceptibles a estreptomycinina como terapia alternativa.<sup>23</sup>

### EFFECTOS FARMACOLÓGICOS Y USOS TERAPÉUTICOS

La actividad antibacteriana de gentamicina, tobramicina, kanamicina, amikacina y netilmicina se orienta

fundamentalmente contra bacilos gramnegativos aerobios. En combinación con betalactámicos se puede lograr un sinergismo de su actividad contra cocos grampositivos. Los microorganismos anaerobios son resistentes a los aminoglucósidos (cuadro 3).

### Los principales aminoglucósidos y sus aplicaciones

- 1) Estreptomycinina.
  - Fue el primer agente antituberculoso con el que se contó. Actualmente sigue formando parte de los esquemas antituberculosos, si bien se emplea como fármaco de segunda línea, ya que ha sido desplazada por medicamentos que se administran por vía oral. También se emplea, en combinación con penicilina G, en el tratamiento de la endocarditis bacteriana.<sup>6</sup>
  - Su toxicidad es principalmente vestibular, y en menor grado coclear.<sup>24</sup>
- 2) Gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina.
  - Muchas infecciones pueden ser tratadas exitosamente con estos agentes, pero su toxicidad restringe su uso a situaciones que involucran infecciones que ponen en riesgo la vida, principalmente las causadas por *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter* y *Klebsiella*, casi siempre en combinación con un betalactámico.
  - Estos agentes son empleados algunas veces como parte de una “terapéutica ciega” para in-

**Cuadro 3.** Indicaciones para el uso de aminoglucósidos (Modificado de Gilbert, 2000).

Microorganismo	Patógeno	Aminoglucósido	Medicamento usado en combinación
Bacilos gramnegativos aeróbicos	<i>Klebsiella</i> sp.	A, G, N, T	PAP, CTG
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	A, G, N, T	PAP, CTG
	<i>Serratia marcescens</i>	G	PAP, CAE
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	T	PAP, CAP
	<i>Francisella tularensis</i>	St, G	No
	<i>Brucella abortus</i>	G o St	Doxiciclina
	<i>Yersinia pestis</i>	St, G	No
Cocos grampositivos aerobios	<i>Streptococcus viridans</i>	G	Penicilina G
	<i>Enterococcus faecalis</i>	G	Penicilina G
	<i>Staphylococcus aureus</i>	G	Nafcilina
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	G	Vancomicina
Micobacterias	<i>M. tuberculosis</i>	St	Múltiples

Abreviaturas: A: amikacina, G: gentamicina, N: netilmicina, St: estreptomycinina, T: tobramicina. PAP: penicilina anti-pseudomonas, CAP: cefalosporina anti-pseudomonas, CTG: cefalosporina de tercera generación.

fecciones serias de etiología desconocida, en las cuales una penicilina penicilinas-resistente o una cefalosporina se combina con el aminoglucósido (cuadro 4).

- Se ha reportado efectividad con amikacina en el tratamiento de micetoma (por *Nocardia brasiliensis*), principalmente en pacientes en los que el tratamiento convencional falló.<sup>8</sup>
- Su actividad “usual” *in vitro* revela efectividad contra *Francisella tularensis* y *Yersinia pestis*.<sup>15</sup>
- Debido a su toxicidad, mayor a la del resto de los fármacos de este grupo, se ha suspendido el uso de kanamicina.<sup>8</sup>
- La netilmicina se utiliza para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas, principalmente las causadas por *E. coli*, *Serratia* spp y *P. aeruginosa*,<sup>3</sup> así como infecciones sistémicas graves.

3) Neomicina

- Debido a sus efectos tóxicos serios cuando se absorbe sistémicamente, su principal utilidad es en ungüentos dermatológicos y oftálmicos.

**Cuadro 4.** Ejemplos de indicaciones para el uso empírico de aminoglucósidos. Se recomienda el empleo inicial en combinación con otro agente antimicrobiano. (Modificado de Gilbert, 2000).

Tipo de infección	Ejemplo
Possible bacteremia	Fiebre sin origen aparente
Quemadura	Infección en quemadura
Endocarditis infecciosa	Estreptocócica, enterocócica, estafilocócica
Intraabdominal	Apendicitis, diverticulitis, colecistitis, peritonitis
Fiebre y neutropenia	< 500 cels/μL o fiebre sin origen aparente

- Se utiliza para la preparación intestinal en cirugías de colon o para el manejo de la encefalopatía hepática, siempre bajo estrecha vigilancia del paciente, ya que en enfermos con función renal disminuida puede llegar a acumularse (cuadro 4).

**PREPARACIONES Y ADMINISTRACIÓN**

- 1) Los aminoglucósidos no deben ser mezclados en la misma solución con penicilinas para su administración, debido a que las propiedades catiónicas de los aminoglucósidos provocan una apertura del anillo β-lactámico con acetilación de un grupo amino de los aminoglucósidos, lo que produce una disminución de la actividad antibacteriana de ambos compuestos.<sup>15</sup>
- 2) Actualmente está ampliamente documentado sobre los beneficios que representa la monodosis diaria sobre las dosis múltiples fraccionadas. Entre ellos destacan la disminución del riesgo de nefrotoxicidad<sup>1</sup> y el abatimiento de los costos relacionados con la administración del medicamento<sup>2,9</sup> (cuadro 5).
- 3) A pesar de los importantes intentos realizados para lograr el diseño de un nomograma que prediga el riesgo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos, principalmente por Moore y cols,<sup>25</sup> no ha podido ser realizado correctamente, en parte, debido a la variabilidad biológica de cada individuo.<sup>26</sup>
- 4) El papel de los programas de monitoreo debe garantizar siempre: 1) que los pacientes con contraindicaciones relativas para los aminoglucósidos reciban antibióticos menos tóxicos, 2) el inicio temprano del tratamiento con las dosis adecuadas (basado

**Cuadro 5.** Dosis iniciales diarias de mantenimiento y concentraciones séricas deseables de los aminoglucósidos más utilizados en pacientes adultos, con una depuración de creatinina estimada sobre 90 mL/min (modificado de Gilbert, 2000).

Medicamento	Dosis diaria de mantenimiento		Concentraciones séricas deseables (μg/mL)	
	Dosis inicial (mg/kg)	Total mg/kg	Pico	Valle
Gentamicina	2	5.1	4-10	1-2
Tobramicina	2	5.1	4-10	1-2
Netilmicina	2	6	4-10	1-2
Amikacina	7.5	15	15-30	5-10
Estreptomicina	7.5	15	15-30	5-10

en el cálculo de miligramo/kilogramo de peso), 3) que los pacientes sean evaluados regularmente para detectar la presencia de signos y síntomas de oto y nefrotoxicidad y 4) que la terapia con aminoglucósidos sea discontinuada tan pronto como lo permitan las condiciones clínicas del paciente.<sup>27</sup>

- 5) Siempre que se administre algún aminoglucósido, primordialmente cuando se dé por vía intravenosa, habrá que vigilar estrechamente la función renal del paciente. En un principio, el estudio del sedimento urinario nos puede dar información importante, ya que la identificación de fosfolipiduria es un marcador inicial de la nefrotoxicidad por aminoglucósidos.<sup>1</sup>

#### Posología de los principales aminoglucósidos

##### 1) Estreptomina

- La vía más frecuente de administración es la intramuscular.
- Para evitar el desarrollo de resistencia bacteriana, la estreptomina rara vez es utilizada por más de 10 días (excepto en tuberculosis y en endocarditis bacteriana).
- La dosis recomendada para pacientes con función renal normal es de 15 mg/kg/24 h.
- Su concentración mínima inhibitoria es de 2,000 mg/L.<sup>4</sup>

##### 2) Gentamicina.

- Puede ser administrada como ungüento, crema, intramuscular, intravenosa o subcutánea. Es utilizada en las soluciones de diálisis peritoneal para el tratamiento de peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria (generalmente en combinación con vancomicina, y con un ajuste gradual de la dosis).<sup>28</sup>
- Se ha reportado el uso exitoso de gentamicina transtraqueal en pacientes con traqueostomía y neumonía<sup>29</sup> (cuadro 6).

##### 3) Tobramicina y amikacina.

- Se pueden dar vía intravenosa o intramuscular.
- La amikacina se utiliza en micronebulizaciones en pacientes con ventilación mecánica asistida y neumonía grave asociada, sobre todo por *Pseu-*

**Cuadro 6.** Regímenes de dosis única diaria sugeridos de gentamicina y tobramicina, de acuerdo a la depuración de creatinina estimada (Modificado de Gilbert, 2000).

Depuración de creatinina estimada (mL/min)	Intervalo entre dosis (h)	Dosis (mg/kg)
100	24	5
90	24	5
80	24	5
70	24	4
60	24	4
50	24	3.5
40	24	2.5
30	24	2.5
20	48	4

*domonas aeruginosa*. No es concluyente la información que hay al respecto.

- La dosis diaria de amikacina en pacientes con función renal íntegra es de 15 mg/kg.

##### 4) Netilmicina.

- Puede darse vía intravenosa o intramuscular.
- La dosis para infecciones complicadas del tracto urinario es de 1.5-2 mg/kg cada 12 h, mientras que la dosis para infecciones sistémicas graves es de 4-6.5 mg/kg cada 24h.

##### 5) Neomicina.

- Este medicamento está disponible en forma de cremas, ungüentos y sprays.
- También está disponible para administración enteral, bajo las indicaciones ya descritas, a dosis de 4-12 g diarios, dividida en varias tomas.

#### EFFECTOS ADVERSOS

A pesar de ser varios los estudios (referencias 30, 25, 31, 10) que se han realizado para lograr establecer una asociación directa entre los factores de riesgo y el desarrollo de oto o nefrotoxicidad, no existe una fórmula (nomograma) con la cual podamos predecir el grado de daño que desarrollará cada paciente. Sin embargo, en dichos estudios se han encontrado correlaciones significativas entre ciertas condiciones (tanto de los aspectos del paciente como de los aspectos farmacológicos) que se traducen con oto o nefrotoxicidad.

1) Los efectos adversos graves más frecuentes de los aminoglucósidos son la ototoxicidad y la nefrotoxicidad.

#### A) Ototoxicidad

- La vida media de los aminoglucósidos es cinco veces mayor en los líquidos óticos (endolinfa y perilinfa) que en plasma<sup>15</sup>.
- Ocurre por la destrucción directa de las células sensoriales, tanto vestibulares como cocleares, las cuales son altamente sensibles al daño por aminoglucósidos. El daño coclear se manifiesta con pérdida de la audición (la percepción de los sonidos del rango de alta frecuencia es la primera en ser afectada). El daño vestibular se manifiesta con vértigo y/o ataxia. La ototoxicidad puede ocurrir días o semanas después de suspender el tratamiento.
- El daño causado por la ototoxicidad es permanente. En pacientes con factores de riesgo (muchos compartidos con los descritos en el cuadro 6) se incrementan las probabilidades de daño. Ocurre más frecuentemente en presencia de falla renal.
- La incidencia está directamente relacionada con la dosis diaria y la duración del tratamiento. Se ha descrito una relación entre el tiempo de duración de la administración del medicamento (mayor de 2 semanas) y la aparición de ototoxicidad.<sup>3</sup>
- La administración conjunta de ácido etacrínico, furosemide, vancomicina o amfotericina B aumenta el riesgo de ototoxicidad.

#### B) Nefrotoxicidad

- El riesgo de desarrollo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos en población hospitalaria abierta es de 5-10%.<sup>5</sup>
- El daño renal está determinado por dos condicionantes, principalmente: a) el potencial intrínseco del fármaco para dañar las estructuras subcelulares y b) la cantidad de fármaco acumulado en la corteza renal.<sup>32</sup>

• Los pasos propuestos para explicar la nefrotoxicidad por aminoglucósidos son los siguientes:

- 1) Se unen a receptores específicos en las células glomerulares. Posteriormente se lleva a cabo su interiorización por medio de un mecanismo llamado “pinocitosis”, el cual es mediado por un transportador.<sup>32</sup> Luego se produce una interacción electroquímica entre el aminoglucósido (catiónico) y el fosfatidilinositol (aniónico) de membrana.
- 2) Esta interacción se manifiesta por la excreción de enzimas de las porciones S1 y S2 del borde en cepillo del túbulo contorneado proximal. Dicha enzimuria (cilindruria) es útil como marcador clínico de la toxicidad por aminoglucósidos, ya que aparece después de la administración de una sola dosis de aminoglucósido.<sup>15</sup>
- 3) Dichos cambios en la membrana celular provocan un incremento en la excreción de magnesio y calcio (calciuria y magnesuria).
- 4) Por medio de la unión a la megalina, se forma un complejo megalina-aminoglucósido que se mueve hacia el aparato de Golgi, lo que provoca una disminución en la síntesis proteica. Este complejo megalina-aminoglucósido se disocia al entrar en contacto con las enzimas lisosomales, lo que “limita” su toxicidad.

En el cuadro 7 se muestran algunos de los factores de riesgo que modifican la nefrotoxicidad por aminoglucósidos.

- En un estudio realizado por Bretino y cols., de un total de 1,489 pacientes, identificaron algunos de los principales factores de riesgo para nefrotoxicidad por aminoglucósidos, tales como la presencia de falla renal o enfermedad hepática preexistentes, edad avanzada del paciente, uso conjunto de piperacilina o clindamicina, ascitis y leucemia.<sup>30</sup>
- Además de los mecanismos antes mencionados, los aminoglucósidos causan alteraciones direc-



ta o indirectamente sobre los ribosomas, mitocondrias y la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa.

- La gentamicina es el más nefrotóxico de los aminoglucósidos.<sup>24</sup> Puede provocar insuficiencia renal aguda por necrosis tubular, la cual es reversible.<sup>32</sup>
  - Cuando exista falla renal de cualquier grado, deberán ser monitorizados los niveles séricos de creatinina y el aminoglucósido, para ajustar las dosis del medicamento.
  - La principal medida para disminuir la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos es la administración de una sola dosis al día.<sup>18,11</sup>
  - En un estudio realizado en Filadelfia por Eisenberg y cols., se concluyó que 129 pacientes con nefrotoxicidad relacionada con aminoglucósidos generaron un gasto extra de 2,501 dólares, en 6 hospitales de esa ciudad.<sup>31</sup> En otro estudio similar, Mitra y cols. concluyeron que una dosis única diaria de gentamicina con vancomicina 2 veces al día es igualmente efectiva y menos costosa (191.7 dls. menos por paciente) que la de gentamicina y vancomicina cada 8 h, en pacientes con infección puerperal.<sup>10</sup>
  - En pacientes con ictericia obstructiva con bilirrubinas séricas totales iguales o mayores a 5 mg/dL, deberá evitarse el uso de aminoglucósidos, ya que se ha asociado a esa enfermedad con el desarrollo de nefrotoxicidad por esos medicamentos<sup>33</sup> (cuadro 7).
- 2) Los efectos adversos menos frecuentes, aunque de igual seriedad que los anteriores, son el bloqueo de la placa neuromuscular y las reacciones de hipersensibilidad.

#### A) Bloqueo de la placa neuromuscular.

- Puede resultar cuando se administra un aminoglucósido en dosis altas o en dosis múltiples fraccionadas, con un tiempo de administración corto, incrementando los niveles séricos (y con ello su toxicidad) rápidamente.
- Es el resultado de la inhibición de la liberación presináptica de acetilcolina y un bloqueo de los sitios receptores pos-sinápticos de acetilcolina.

- Se ha descrito bloqueo de la placa neuromuscular en pacientes tratados con neomicina, estreptomycinina, kanamicina, tobramicina, gentamicina, amikacina y netilmicina. El riesgo de bloqueo de la placa neuromuscular aumenta en pacientes que reciben simultáneamente succinilcolina, medicamentos curariformes y agentes similares.
- Existe un reporte de fatiga neuromuscular por gentamicina en un neonato de término nacido de una madre con preeclampsia tratada con sulfato de magnesio.<sup>34</sup>
- Clínicamente se caracteriza por rigidez de la musculatura respiratoria, parálisis flácida y midriasis.
- Se recomienda que al administrar los aminoglucósidos (principalmente gentamicina y amikacina) en soluciones intravenosas, se haga pasar la solución en 60 minutos (con un intervalo de 24 horas entre cada dosis, a menos que exista alguna contraindicación). Con esto se reduce el riesgo de nefrotoxicidad y bloqueo de la placa neuromuscular, principalmente, sin afectar la efectividad del medicamento.<sup>15,35,36</sup>
- El gluconato de calcio o la neostigmina pueden ser utilizados como antídotos para el bloqueo de la placa neuromuscular.<sup>28</sup>

#### B) Reacciones de hipersensibilidad.

Es muy poco frecuente con las preparaciones de uso parenteral, pero en pacientes que reciben preparaciones tópicas de neomicina, más del 8% desarrollan rash cutáneo.<sup>6</sup>

#### USO DE AMINOGLUCÓSIDOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

La mayoría de los aminoglucósidos pertenecen a la categoría C de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica, es decir, que existen estudios que constatan el riesgo fetal.<sup>37</sup> Sin embargo, siempre deberá valorarse el potencial beneficio para el binomio madre-hijo al momento de prescribirse, principalmente la estreptomycinina en el tratamiento de tuberculosis materna.

**Cuadro 7.** Factores de riesgo para nefrotoxicidad por aminoglucósidos.

	Factores que incrementan el riesgo	Factores que disminuyen el riesgo
Factores del paciente	Pacientes adultos mayores Femenino Enfermedad renal preexistente Depleción de volumen, hipotensión Disfunción hepática	Pacientes jóvenes Masculino Función renal normal Presión arterial normal No disfunción hepática
Factores del aminoglucósido	Terapia con aminoglucósidos reciente Dosis altas Tratamiento durante 3 o más días Gentamicina Intervalo de dosificación frecuente	No terapia con aminoglucósidos reciente Dosis bajas Tratamiento por menos de 3 días Tobramicina Una dosis única diaria
Interacciones medicamentosas	Vancomicina Amfotericina B Furosemide Clindamicina Cefalosporinas Quimioterapia (nefrotóxica) Medios de contraste radiográfico Piperacilina	Ampicilina Amoxicilina

Su principal indicación es en infecciones puerperales polimicrobianas, y se utiliza en conjunto con metronidazol, clindamicina y/o una penicilina.<sup>41</sup>

Las concentraciones séricas de gentamicina, kanamicina y amikacina son considerablemente menores en las mujeres embarazadas que en las no embarazadas.<sup>38</sup> Las concentraciones séricas de gentamicina en sangre fetal son 40% menores que en el suero materno,<sup>39</sup> mientras que las de estreptomycin oscilan alrededor del 50%.<sup>40</sup>

El principal efecto de los aminoglucósidos sobre el recién nacido es la ototoxicidad; no hay suficientes datos que concluyan que estos medicamentos sean teratogénicos.

La estreptomycin se excreta en leche materna. Debido a su pobre absorción por vía enteral, no es necesario suspender la alimentación al seno materno durante el empleo de este medicamento, el cual es considerado por la Academia Americana de Pediatría como compatible con la lactancia materna.<sup>40</sup>

## CONCLUSIONES

- Desde su aparición en 1944, los aminoglucósidos han sido tan utilizados como estudiados. Con el paso de los años, las indicaciones sobre su uso han cambiado, adecuándose a los resultados de los es-

tudios de sensibilidad y resistencia del momento.

- Actualmente están ampliamente descritas sus propiedades físico-químicas y la mayor parte de los pasos de su farmacocinética y farmacodinamia. Después de la administración de una dosis intravenosa convencional de gentamicina, se encuentran concentraciones muy bajas en los fluidos extracelulares, excepto en riñón.
- Los estudios sobre la interacción con otros medicamentos han revelado modificaciones en su toxicidad y efectividad. Se han hecho descubrimientos de algunos mecanismos de acción que abren nuevas discusiones sobre su futura aplicabilidad.
- Debido a su prolongado efecto posantibiótico, la monodosis diaria es igualmente efectiva y menos tóxica que las dosis múltiples fraccionadas. Además que esta modalidad terapéutica representa un importante ahorro en el costo de los tratamientos, tanto a los pacientes como a las instituciones. Preferentemente se administran por vía intravenosa, seguida por la intramuscular y la tópica. Son pocas y muy específicas las indicaciones para su uso enteral.
- En pacientes en los que está disminuida la función renal, la eliminación de los aminoglucósidos es insuficiente, lo que puede provocar la acumulación progresiva del medicamento hasta alcanzar niveles tóxicos en sangre.

**Cuadro 8.** Principales ventajas y desventajas de los aminoglucósidos (Tomado de Moellering, 1986).

Ventajas	Desventajas
Estabilidad química	Nefrotoxicidad y ototoxicidad
Amplio espectro antibacterial	Falta actividad contra organismos anaeróbicos
Acción bactericida rápida	Baja concentración en líquido cefalorraquídeo y bilis
Muchos años de experiencia	Farmacocinética variable
Efectos alérgicos raros	Falta de correlación entre la dosis administrada y la medición de concentraciones séricas
Sinergismo con antibióticos $\beta$ -lactámicos	Inactivación

- Están bien documentados los mecanismos de resistencia bacteriana a los aminoglucósidos, siendo el principal la producción de enzimas que inactivan al fármaco. Dentro de los factores que condicionan la resistencia a estos medicamentos, uno de los más importantes es la diseminación intra y trans-especie de material genético, con el cual un germen susceptible puede convertirse en resistente.
- La ototoxicidad, la nefrotoxicidad y el bloqueo de la placa neuromuscular son los principales efectos adversos de los aminoglucósidos. Se ha visto que están relacionados con la edad avanzada del paciente, el tiempo de duración de la administración (< 60 min), la vía (IV) y el intervalo de tiempo entre las dosis (< 24 h), principalmente en pacientes con daño renal o hepático subyacente, o que reciben agentes que potencian los efectos tóxicos del aminoglucósido, tales como anfotericina B, furosemide, clindamicina, vancomicina, quimioterapia y agentes de contraste radiográficos, entre otros.
- El uso de aminoglucósidos durante el embarazo, puerperio y lactancia deberá siempre de ser dictado por la relación riesgo beneficio para el binomio.
- Sus principales ventajas y desventajas se resumen en el cuadro 8.

#### AGRADECIMIENTOS

Especialmente a las doctoras Patricia Volkow Fernández y Patricia Cornejo, por la minuciosa revisión del manuscrito y sus importantes aportaciones.

A las doctoras Vilar-Compte y Arizpe, del Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Cancerología, México.

A la doctora Jordana Lemus, de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur, México, por sus múltiples lecciones.

A Blanca M. Chávez Campos, por las valiosas modificaciones a la conformación del texto.

#### REFERENCIAS

1. Prins Jan M, Büller Harry, Kuijper Ed J, Tange RA, Speelman P. Once versus trice daily gentamicin in patients with serious infection. *The Lancet* 1993;341:335-9.
2. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996;312:338-344.
3. Cunha BA. Aminoglycosides in urology. *Urology* 1990;36(1):1-14.
4. Levison ME. New dosing regimens for aminoglycoside antibiotics. *Ann Intern Med* 1992;117(8):693-4.
5. Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med* 1990;88(suppl 3C):16S-20S.
6. Chambers FH. The aminoglycosides. En: Hardman JG, Limbri-de Lee editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 10<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill. USA 2001. p.1219-1238.
7. Giamarellou H, Antoniadou A. Antibiotic therapy. *Antipseudomonal antibiotics*. *Med Clin N Am* 2001;85(1).
8. Arenas R. *Dermatología*. 2<sup>a</sup> ed. Mc-Graw Hill Interamericana, México, 1996.p.357.
9. Solórzano-Santos F, Miranda-Novales MG, Díaz-Peña R, Bernaldez-Ríos R, Díaz-Bensussen S, Rivera-Márquez H, Díaz-Ponce H. Amikacina en dosis única diaria en niños neutropénicos con fiebre. *Rev Invest Clin* 1996;48:13-8.
10. Mitra AG, Whitten MK, Laurent SL, Anderson WE. A randomized, prospective study comparing once-daily gentamicin versus thrice daily gentamicin in the treatment of puerperal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:786-92.
11. Nordström L, Ringberg H, Cronberg S, Tjernström O, Walder M. Does administration of a single daily dose affect its efficacy and toxicity? *J Antimicrob Chemother* 1990;25:159-173.
12. Maller R, Isaksson B, Nilsson L, Sören L. A study of amikacin given once daily versus twice daily in serious infections. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:75-79.
13. Fiona S. Commentary: single daily dose of aminoglycoside is the preferred mode of administration. *BMJ* 1996;312 (7027):344-345.
14. Isaksson B, Nilsson L, Maller R, Sören L. Postantibiotic effect of aminoglycosides on Gram-negative bacteria evaluated by a new method. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:23-33.

15. Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Mandel, Douglas and Bennett's Principles of infectious diseases. 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone. USA 2000.p.307-336.
16. Mingeot-Leclercq M-P, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(4):727-737.
17. Lakshmi P, Haddad J, Mobashery S. Aminoglycosides: Perspectives on mechanism of action and resistance and strategies to counter resistance. *Antimicrob Agent Chemother*. 2000;44(12): 3249-3256.
18. Mingeot-Leclercq M-P, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agent Chemother* 1999;43(5):1003-1012.
19. Neu Harlod C. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992;257(21):1064-1073.
20. Young LS, Hindler J. Aminoglycoside resistance: a worldwide perspective. *Am J Med* 1986;80(suppl 6B):15-21.
21. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. *Ann Intern Med* 2001;135:484-492.
22. Ruíz-Palacios GM, Ponce de León S, Sifuentes J, Ponce de León S, Calva JJ, Huazano F, Ontiveros C, Ojeda F, Bobadilla M. Control of emergence of multi-resistant gram-negative bacilli by exclusive use of amikacin. *Am J Med* 1986;80(suppl 6B):71-75.
23. Sifuentes-Osornio J, Ponce de León A, Muñoz-Trejo T, Villalobos-Zapata Y, Ontiveros-Rodríguez C, Gómez-Roldán C. Antimicrobial susceptibility patterns and high-level gentamicin resistance among enterococci isolated in a Mexican tertiary care center. *Rev Invest Clin* 1996;48:91-6.
24. Siegenthaler WE, Bonetti A, Luthy R. Aminoglycoside antibiotics in infectious diseases. *Am J Med* 1986;80(suppl 6B):2-14.
25. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984;100:352-357.
26. Lam YWF, Arana CJ, Shimuka LR, Rotschafer JC. The clinical utility of a published nomogram to predict aminoglycoside nephrotoxicity. *JAMA* 1986;255:639-642.
27. McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the "therapeutic range" of aminoglycosides. *Clin Inf Dis* 1992;14:320-339.
28. Dori F Zaleznik, Kasper DL. Intraabdominal infections and abscesses. In: Fauci AS, Martin JP et al. Harrison's principles of internal medicine. 14<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill. USA 1998:792-796.
29. Odio W, Van Laer E, Klustersky J. Concentrations of gentamicin in bronchial secretions after intramuscular and endotracheal administration. *J Clin Pharmacol* 1975:518-24.
30. Bertino JS, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patient dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis* 1993;167:173-9.
31. Eisenberg JM, Koffer H, Glick HA, Connell ML, Loss LE, Talbot GH, Shusterman NH, Storm BL. GAT is the cost of nephrotoxicity associated with aminoglycosides? *Ann Intern Med* 1987;107:900-9.
32. Mattie H, Craig WA, Pechère JC. Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* 1989;24: 281-293.
33. Dessai TK, Tsang TK. Aminoglycoside nephrotoxicity in obstructive jaundice. *Am J Med* 1988;85:47-50.
34. L'Hommedieu Ch, Huber PA, Rasch DK. Potentiation of magnesium-induced neuromuscular weakness by gentamicin. *Crit Care Med* 1983;11(1):55-56.
35. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and Toxicity of Single daily doses of amikacin and ceftriaxone *versus* multiple doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993;119:584-593.
36. Giamarellou H, Antoniadou A. Antibiotic therapy. Antipseudomonal antibiotics. *Medical Clinics of North America* 2001;85(1).
37. Carey CF, Lee HH, Woeltje KF directores. *Manual Washington de Terapéutica Médica*. 10a ed. Masson. México 1999, apéndice B. p.622.
38. Chow AW, Jewesson PJ. Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985;7(3):287.
39. Dashe JS, Gilstrap LC. Antibiotic use in pregnancy. *Obs Gyn Clin* 1997;24(3): September.
40. Brost BC, Newman RB. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. *Obs Gyn Clin* 1997;24(3):September.
41. Duff P. Antibiotic selection in obstetric patient. *Inf Dis Clin N Am* 1997;11(1):March.