

**MACROLIDOS
AMINOGLUCOSIDOS**

Y

EnríquezTorrez Jimmy Steve¹
Duran Zúñiga Rocío Lizeth²

RESUMEN

Los macrólidos son antibióticos naturales, semisintéticos o sintéticos obtenidos a partir de productos metabólicos del *Streptomyces spp* en 1942 , cuya acción fundamental es la inhibición de la síntesis proteica bacteriana. Durante los últimos años, la modificación del número de átomos de su cadena ha permitido la aparición de nuevos medicamentos que permiten menores efectos colaterales y mejor cobertura antibiótica.

Por su parte, el grupo de los aminoglucósidos, incluidos desde 1943 a partir de un producto metabólico del *Strptomyces griseus*, corresponden a medicamentos bactericidas de espectro reducido, y al igual que el grupo antes descrito inhiben la síntesis proteica de las bacterias atacando principalmente a bacilos aerobios Gram negativos. En la actualidad se ha disminuido su uso debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad, que son reversibles en sus fases tempranas y con la interrupción de la administración del medicamento. Sin embargo en algunos casos continúan siendo antibióticos de elección, acompañados de otros fármacos como la penicilina, vancomicina y cefalosporina, que sirven para potenciar su acción.

PALABRAS CLAVES

Macrólidos. Aminoglucósidos.
Antibióticos. Gentamicina. Bacterias
Gram negativas.

INTRODUCCION

Los macrólidos son una extensa familia de antibióticos logrados a partir de productos metabólicos del *Streptomyces spp.*, que fueron descubiertos en 1942 por Gardner y Chain, quienes obtuvieron el primer compuesto del grupo, la *Pricomicina*. Una década después en 1952 en los laboratorios Eli Lilly, McGuire y colaboradores, obtienen la *iloticina* a partir de una cepa de *Streptomyces eruthraeus*, obtenida de un ejemplar de suelo recogido en el archipiélago Filipino a través del cual se obtuvo el primer macrólido denominado *eritromicina*.

Por su parte los aminoglucósidos fueron introducidos en 1943 luego de que Waksman aisló de la cepa de *Streptomyces griseus* a la *estreptomycinina*, que le valió su nominación al nobel de medicina, después de tan histórico descubrimiento se aislaron nuevos medicamentos con actividad antibacteriana mejorada, y menores efectos colaterales.

MACROLIDOS

Los macrólidos son una variedad de antibióticos de espectro reducido, formados por un anillo de lactona macrocíclica. La diversidad de compuestos, que integran ésta familia se basan en la cantidad de átomos de su molécula y cada conjunto tiene características químicas y biológicas diferenciales, propias sobre su solubilidad en el agua o su resistencia en medios ácidos.^{1, 4, 7,12.}

CLASIFICACION

Estos medicamentos químicamente caracterizados por su anillo macrocíclico lactónico, se catalogan de acuerdo al número de azúcares que varían su átomo, de ésta manera la sustitución de

¹Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA
²Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

cladinosa que ocupa la posición 3 por un grupo cetónico ha dado lugar a una nueva familia denominada *cetólidos*. Si el representante del grupo de 14 átomos macrocíclicos es la eritromicina, el prototipo de los cetólidos es la telitromicina.^{2, 4, 7, 8, 12}

Los grupos así originados, se basan en la cantidad de átomos que tienen, de ésta forma se pueden mencionar a:^{1, 14}

CLASIFICACION DE LOS MACROLIDOS - ANTIMICROBIANOS		
Grupo	Naturales	Semi-sintéticos
14 átomos	Eritromicina, Oleandomicina	Roxitromicina, Diritromicina, Flu ritromicina, Claritromicina
15 átomos	-	Azitromicina (azalido)
16 átomos	Josamicina, Espiramicina, Kitamicina, Tilosina, Midecamicina	Rokitamicina, Miocamicina(derivados de midecamicina) y Tilmicosina (derivados de tilosina).
Cetolidos		Telitromicina

Fuente: Farmacología clínica de los macrólidos.

MECANISMO DE ACCION Estos medicamentos tienen acciones bactericidas y bacteriostáticas.^{2, 3, 6, 7, 10} La acción bactericida, dependerá de la fase de crecimiento del germen inóculado y el pH del medio donde llegará a actuar. El mecanismo de acción bacteriostática que ofrecen los macrólidos se relaciona a la detención de las síntesis proteica ribosómica de las bacterias al unirse por puentes de hidrógeno, en forma reversible al dominio V del ARN de la unidad 23S y a algunas unidades ARNr 50 S, impidiendo la reacción de translocación en la cadena peptídica que crece, desplazándose del sitio de recepción al del donador, razón por la cual se prohíbe su uso con drogas que compitan por dicho sitio ribosomal (*clindamicina*, *cloranfenicol*), es decir

bloqueando la salida proteínica del ribosoma.^{4, 8}

FARMACOCINETICA

Con excepción de la Azitromicina, todos los macrólidos se metabolizan en el hígado, utilizando la vía del sistema enzimático citocromo P-450, su pico sérico depende de la dosis y el uso de otros agentes de metabolización hepática, que pueden llevar a su saturación.⁴ La incorporación celular se realiza por transporte activo dependiente de la concentración del calcio, logrando en el citoplasma celular niveles mayores a las plasmáticas (de hasta 7 veces mayor en la azitromicina y telitromicina), almacenándose la mayor parte del medicamento en los fagolisosomas de las células. Su difusión a través de las meninges es pobre, al igual que la placenta y feto, llegando a la saliva, leche materna y vías respiratorias en concentraciones mayores al 50% de las halladas en suero.⁴

La eliminación será realizada por vía biliar como metabolitos activos, con concentraciones mayores a la sérica, mientras que la eliminación por vía urinaria es inferior al 10% (a excepción de la claritromicina que llega hasta el 30%)⁴.

AMINOGLUCOSIDOS

Cualitativamente las propiedades de los aminoglucósidos son similares entre sí, son antimicrobianos que actúan básicamente a nivel ribosomal y atacan a bacterias metabólicamente activas inhibiendo su posterior desarrollo. A pesar de sus efectos tóxicos sobre el oído y el riñón, son aún muy usados por su rápido efecto bactericida, baja resistencia, dosis dependiente y bajo costo.

ESPECTRO DE ACCION

E= eritromicina; Cl= claritromicina; DR= diritromicina; RO= roxitromicina; Az= azitromicina; ES= espiramicina; JO = josamina; TE= telitromicina.

Bacteria	Er	Cl	Dr	Ro	Az	Es	Jo	Te
Gram +	++	+++	-	-	+	-	-	++
Gram-	++	++	++	++	++	+	+	++
<i>Vibrio Cholerae</i>	+	-	-	-	+++	-	-	++ +
<i>Clostridium perfringens</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++ +
<i>Propionibacterium acnes</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++ +
<i>Corynebacteriumdiphtheriae</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++ +
<i>Bacilusanthracis</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++ +
<i>Listeria</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++ +
<i>Rhodococcusequii</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++ +
<i>Lactobacilusleuconostoc</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++ +
<i>Moraxella spp</i>	+	+++	-	-	+++	+++	+++	++ +
<i>Bordetella pertussis</i>	+++	+++	-	-	+++	+++	+++	++ +
<i>Campilobacterjejuni</i>	+	+++	-	-	+++	-	-	-
<i>Neisseria spp.</i>	+	+++	-	+++	+++	+++	+++	++ +
<i>Hemophylusducreyi</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++ +
<i>Gardenellavaginalis</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++ +
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	+	+	+	+++	+	+	+
<i>Chamydiaspp</i>	+	+	+	+	+++	+	+	+
<i>Toxoplasma gondii</i>	+	+	++	+	+	+++	+	+
<i>Cryptosporidium</i>	+	+	++	+	+	+++	+	+
<i>Plasmodium</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++ +
<i>Bacteroides</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Fusobacterium</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Porphyormonas</i>	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Prevotella</i>	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Proteus mirabilis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Mycobacterium avium-complex</i>	-	+++	-	-	-	-	-	++
<i>Mycobacterium leprae</i>	-	+++	-	-	-	-	-	++
<i>Mycobacterium Chelonae</i>	-	+++	-	-	-	-	-	++
<i>Helicobacter pylori</i>	-	+++	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophylusinfluenzae</i>	+	++	-	+++	-	-	-	-
<i>Brucella</i>	+	-	-	+++	-	-	-	-
<i>Escherichiacoli</i>	+	-	-	+++	-	-	-	-
<i>Salmonella</i>	+	-	-	++	-	-	-	-
<i>Legionella</i>	-	-	-	+++	-	-	-	-

Fuente: Elaboración propia. Esta tabla no pretende ser una guía definitiva para el tratamiento clínico, sino una indicación general de cobertura bacteriana. += leve; ++=moderada; +++ importante; -= ninguna

ESPECTRO DE ACCION

El espectro de acción se encuentra resumido en la siguiente tabla:

Bacteria	Genta	Amika	Tobra	Netil	Estrpto	Kana	Neo	Para
Gram +	+	+	-	-	+	-	-	+
Gram-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Escherichia coli</i>	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
<i>Klebsiellas pp.</i>	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
<i>Enterobacterspp.</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+++
<i>Proteusmirabilis</i>	+++	+++	+++	+++	-	+++	+++	+
<i>P. aeruginosa</i>	+++	+++	++++	+++	+++	-	-	+++
<i>Acinetobacter spp.</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	+
<i>M.tuberculosis</i>	-	-	-	-	+++	+	-	-
<i>Entamoeba histolítica</i>	-	-	-	-	-	-	-	+++
<i>M. atípicas</i>	-	+++	-	-	-	-	-	-
<i>E.aerogenes</i>	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
<i>S. marcescens</i>	++++	-	-	-	-	-	-	-
<i>F. tularensis</i>	+++	-	-	-	+++	-	-	-
<i>B. abortus</i>	+++	-	-	-	+++	-	-	-
<i>Yersinia pestis</i>	+++	-	-	-	+++	-	-	-
<i>E. fecalis</i>	++++	-	-	-	-	-	-	-

Fuente: *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*

Genta= gentamicina; Amika = amikacina; Tobra= tobramicina; Netil= Netilmicina; Kana= Kanamicina; Neo= Neomicina; Para= paramomicina

DOSIS, VIAS DE ADMINISTRACION Y EFECTOS COLATERALES¹²

Medicamento	Grupo	Vía	Dosis	Intervalo	Efectos colaterales
Eritromicina	Adulto	VO - VI	250 – 500 mg	c/ 6 – 8 hr	Malestar Gastrointestinal
	Niños	VO - VI	30 – 50 mg/kg/día	c/ 6 – 8 hr	
Claritromicina	Adulto	VO - VI	250 – 500 mg	c/12 hr.	Ausencia de audición, Enterocolitis, disfunción hepática o rabdomiolisis.
	Niños	VO - VI	15mg/kg/día	c/12 hr.	
Roxitromicina	Adulto	VO	150 – 300 mg	c/ 12 – 24 hr	
	Niños	VO	5 mg/kg/día	c/ 12 hr.	
Azitromicina	Adulto	VO - VI	250 – 500 mg	c/ 24 hr.	dispepsia gástrica leve, epigastralgia
	Niños	VO - VI	10 mg/kg/día	c/24 hr.	
Espiramicina	Adulto	VO	1`- 2 g	c/ 12 hr.	
	Niños	VO	50 – 100 mg/kg/día	c/ 12 hr.	
Telitromicina	Adulto	VO	800 mg	c/ 24 hr	
	Niños	VO	30 mg/kg/día	c/ 12 – 24 hr.	

Fuente: *Elaboración propia*

CLASIFICACION Y ESTRUCTURA QUIMICA

La estructura química de los aminoglucósidos se compone de aminoazúcares que se encuentran unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol específico cíclico hexagonal con grupos amino. De acuerdo al componente *aminociclitol* se clasifican de la siguiente manera:

Grupo	Familia	
Aminociclitol Estreptidina	Estreptomina	Estreptomina
Aminociclitol Desoxiestreptamina	Kanamicina	Kanamicina Amikacina Tobramicina Dibekacina
		Gentamicina

Fuente: *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica 2003*

MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción de los aminoglucósidos se basa, en la interacción con la superficie externa de la membrana celular bacteriana, luego el transporte por la membrana interna y por último la unión a la subunidad 30S de los ribosomas, inhibiendo la síntesis proteica. Los aminoglucósidos son bactericidas rápidos y son potenciados por los fármacos que interfieren en la síntesis de la pared celular⁷. Sin embargo el mecanismo preciso del cual depende el efecto letal sobre las bacterias no está completamente descrito¹. La principal utilidad de la gentamicina está en su eficacia contra bacilos Gram negativos aerobios (*Pseudomona aeruginosa*, *Echericha coli*, *Klebsiella* y especies de *Preoteus*).

FARMACOCINETICA

Estos medicamentos son de administración parenteral, tienen una absorción completa por vía

La dosis y vía de administración se resumen en la tabla

MEDICAMENTO	GRUPO	VÍA	DOSIS	EFECTOS COLATERALES
Gentamicina	Adultos	IM o infusión IV, ungüento, crema,	3 – 5 mg/kg c/8h por 7-10 d	Ototoxicidad, nefrotoxicidad. Bloqueo neuromuscular prurito, neuritis, exantema
Amikacina	Adultos	IV,IM	7.5 mg/kg/12h por 7-10 d	Ototoxicidad, Bloqueo neuromuscular
Tobramicina	Adultos	IV,IM	15 mg/kg/6h por 7-10 d	Ototoxicidad, Bloqueo neuromuscular
Netilmicina		IV,IM	1.5-2mg/kg 4-6.5mg/kg Cada 12 h por 7-10d	Bloqueo neuromuscular
Estreptomina	Adultos	IM	15 mg/kg/24-48 h por 7-10d	Ototoxicidad, nefrotoxicidad hipersensibilidad Bloqueo neuromuscular
Kanamicina	Adultos	IV,IM	5-7.5 mg/kg/12h por 7 d	Ototoxicidad, nefrotoxicidad, Bloqueo neuromuscular
Neomicina	Adultos	Crema, ungüentos y sprays.	4-12 g/24 h por 5-6 d-	ototoxicidad neuromuscular Bloqueo prurito, exantema

intramuscular, alcanzando su máxima concentración aproximadamente a los 30 a 90 minutos, por vía intravenosa se alcanza entre 60 y 90 minutos. Son excretados por filtración glomerular.

BIBLIOGRAFIA

1. Guía ADA / PDR de Terapéutica Dental / Asociación Dental Americana & Thomson PDR - Madrid, Editorial Medica Ripano 4^{ta} edición. 2008; 189 – 193.
2. Velásquez; De Lorenzo.; A. Moreno; Lizasoain P.A. Farmacología básica, 17^{ma} edición. México. Editorial Panamericana septiembre 2004 reimpresión mayo 2005: 809 – 817.
3. Sanz de Miguel MP; Sancho Gracia E. Reacciones Adversas Psiquiátricas asociadas a nuevos macrolidos. A propósito de tres casos; Notas clínicas, Revista pediátrica de atención: 249 – 253
4. Tripathi Farmacología fundamentos, 1^{ra} Edición. Madrid España .Editorial Médica Panamericana 2008: 435 – 441
5. Netter R. Robert B, M.Rawls S, Farmacología Ilustrada, 1^{ra} edición española, Barcelona España. Editorial Elsevier. 2008: 315 – 316
6. Pérez Torrez H, Farmacología y Terapéutica Odontológica. 2^{da} edición. Editorial Amolca. 2005: 287 – 321.
7. Rodríguez Carranza R; Vademécum 3^{ra} edición. Editorial MC Graw- Hill Interamericana. México .1999: 49 – 50, 185 – 187, 330 – 331, 343 – 344, 426, 429, 525 – 527, 666 – 667, 832.
8. Rane H.P; Dale M.M, Ritter J.M; Moore P.K, Farmacología, 5^{ta} edición, Madrid – España. Editorial Elsevier 2004: 635 - 647
9. Rodríguez M. Aminoglucósidos. En Infecc y Micro. 2002; ene/mar 20 – 30; 22 (1): 20-30. URL disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2002/ei021d.pdf. Fecha de acceso: 21 de septiembre del 2012.
10. Caballero J. Macrolidos. Rev Pac de Med Fam. 2007; 4(6): 149-153 URL disponible en: www.mflapaz.com/Revista_6/revista_6_pdf/11%20macrolidos.pdf. Fecha de acceso: 21 de septiembre del 2012.
11. Ciancio S.G. Priscilla C. Bourgault, Farmacología Clínica para Odontólogos, 3^{ra} Edición, México DF. Editorial Manual Moderno S.A. de C.V., Bogotá 1990: 57 - 75.
12. Gundián Gonzales J., Barreto Penie, J., Ange M.; Rodríguez R., Pablo Pino Alfonso P y Lim Alonso N. Acta médica 1998; (8)1: 71-74. bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act10198.htm
13. Molina J, Cordero E, Palomino J y Pachón J. Aminoglucósidos y polimixinas. URL disponible en: Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; sep 21; 27(3):178–188
14. Lucas M F, Mestorino M, Errecalde JO .Macrólidos: Novedades de un clásico grupo de antimicrobianos. Analecta veterinaria. 2007; 27 (1): 36-45. URL disponible en: www.old.fcv.unlp.edu.ar/analecta/volumenes/contenido/macrolidos.pdf Fecha de acceso 21 sept. 2012