

---

## Aminoglucósidos

Carmine Pascuzzo Lima

### ANTIMICROBIANOS QUE ACTÚAN A NIVEL RIBOSOMAL

Los antimicrobianos que actúan a nivel ribosomal son básicamente agentes que inhiben la síntesis proteica (*ver apéndice*) y por eso en general debería corresponderse a drogas con acción bacteriostática, pues solo afectarían a formas microbianas metabólicamente activas, inhibiendo su desarrollo ulterior. Como se detalla luego, hay excepciones importantes a tal suposición, incluyendo algunos agentes que pueden ser bacteriostáticos o bactericidas dependiendo de las condiciones y/o de la especie bacteriana que cause una condición particular. Los antimicrobianos de acción ribosomal son químicamente heterogéneos y ubican su blanco en diversas subunidades, como muestra el siguiente listado:

Subunidad(es) Ribosomal(es) de Acción	Agente / Grupo Farmacológico
30S	Aminoglucósidos (Amikacina)
30S	Tetraciclinas (Oxitetraciclina)
50S	Macrólidos (Eritromicina)
50S	Cetólidos (Telitromicina)
50S	Cloranfenicol
50S	Estreptograminas (Quinupristina / Dalfopristina)
50S - 70S	Oxazolidinonas (Linezolid)

De manera general, el perfil de los agentes que actúan en la misma subunidad suele ser bastante similar, pero hay excepciones importantes, de las cuales la más notoria es la de los aminoglucósidos, que no solo tienen un perfil farmacológico notablemente diferente del de las tetraciclinas, sino que se caracterizan por ser agentes de acción ribosomal con acción predominantemente *bactericida*.

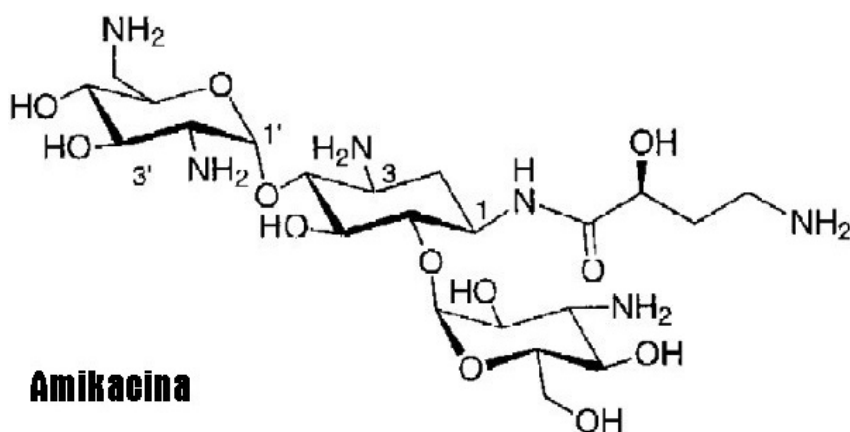
---

---

## AMINOGLUCÓSIDOS

El primer aminoglucósido, la estreptomina, fue aislado a partir de *Streptomyces griseus* en el año de 1943 y dado a conocer clínicamente en 1944. La consecución ulterior de otros representantes, así como la de cierto número de derivados semi-sintéticos ha contribuido a que este grupo de antimicrobianos sea de los más importantes en la actualidad para el tratamiento de las infecciones causadas por bacilos gram-negativos.

Los aminoglucósidos son aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (*aminociclitol*). Los grupos amino usualmente se presentan protonados, por lo que los aminoglucósidos han de considerarse como moléculas básicas policationicas, una



característica que tiene una profunda influencia en lo que respecta a sus efectos biológicos, ya que la existencia de esos sitios cargados positivamente es la base de la alta afinidad que tienen estos agentes por el ARN procariótico. El carácter policationico de los aminoglucósidos es también el

determinante fundamental de los aspectos más importantes de la farmacocinética de estos compuestos.

El componente aminociclitol de los aminoglucósidos puede estar dado por la desoxiestreptamina o la estreptidina (este último caso se presenta solamente en la estreptomina). La espectinomina es un “aminoglucósido” que presenta solamente el componente aminociclitol. Los aminoglucósidos con desoxiestreptamina son los más utilizados, incluyendo dos tipos fundamentales:

- Agentes Disustituidos 4,6:
  - o *Familia de la Kanamicina:* Kanamicina, Amikacina, Tobramicina, Dibekacina
  - o *Familia de la Gentamicina:* Gentamicina, Sisomicina, Netilmicina, Isepamicina
- Agentes Disustituidos 4,5: Neomicina, Paromomicina

Otra forma de clasificación de los aminoglucósidos tiene en cuenta el posible origen de los representantes: Natural (estreptomina, kanamicina, neomicina, gentamicina, tobramicina) o Semi-sintético (amikacina, dibekacina, netilmicina, sisomicina, isepamicina).

---

---

## *Mecanismo de Acción*

La acción de los aminoglucósidos comprende una interacción inicial con la superficie externa de la membrana celular bacteriana, transporte a través de la membrana interna y, finalmente, la unión a la subunidad 30S de los ribosomas, la cual es crucial para la lectura de alta fidelidad del material genético (la lectura *de alta fidelidad* implica un error o menos por cada 3.000 enlaces peptídicos generados).

Aunque todos los aminoglucósidos se unen a la subunidad 30S para interferir con la síntesis proteica, lo cierto es que la interacción parece ser diferente para agentes de diferentes grupos químicos.

Los aminoglucósidos con desoxiestreptamina aumentan la tasa de error ribosomal permitiendo que se incorporen aminoácidos erróneos; además, parecen también de inhibirían el ensamblaje de la subunidad 30S. Aunque se une en un *locus* muy cercano y también induce la lectura errónea del código genético, la estreptomicina actuaría básicamente estabilizando un estado conformacional específico del ribosoma, que se conoce como estado de ambigüedad ribosomal o estado *ram* (*ribosomal ambiguity*).

La espectinomicina inhibe la traslocación del peptidil-ARN del sitio aceptor (A) al sitio donante (P), pero no causa lectura errónea, por lo que suele tener solo efecto bacteriostático en la célula microbiana.

Un detalle vital para la acción de los aminoglucósidos es que los mismos deben ser *captados* por la célula bacteriana para ejercer su acción. Esta captación dependería de una secuencia de tres pasos:

- 1) Unión electrostática de los aminoglucósidos a los grupos negativamente cargados de fosfolípidos, lipopolisacáridos y proteínas de la *membrana externa* de las bacterias gram-negativas (o de fosfolípidos y ácidos teicóicos en gram-positivas). Esto genera desplazamiento de iones de  $Mg^{2+}$  y  $Ca^{2+}$ , lo que generaría daños a la membrana externa con aumento de su permeabilidad.
- 2) Fase I de captación dependiente de energía: Requiere alcanzar cierto umbral de potencial, que depende de la cadena respiratoria ligada a membrana (por eso los anaerobios u otros organismos con sistemas deficientes de transporte electrónico son resistentes a los aminoglucósidos). En esta fase solo pocas moléculas de aminoglucósido logran pasar, pero inducen la síntesis incipiente de proteínas anómalas, que al incorporarse a la membrana disminuyen aún más su integridad.
- 3) Fase II de captación dependiente de energía: Gran paso adicional de moléculas de aminoglucósido llevan a la virtual saturación de los ribosomas, lo cual acelerará ulteriormente la muerte celular.

Esta serie de cambios de permeabilidad no solamente permite el paso de los aminoglucósidos, sino que contribuye a la muerte celular. De hecho, se ha llegado a proponer que en estos cambios estriba la diferencia básica que permite a los aminoglucósidos comportarse como *bactericidas*, mientras que otros agentes de acción ribosomal son básicamente *bacteriostáticos*.

---

---

## *Farmacocinética*

Dado que son moléculas con alta carga eléctrica, los aminoglucósidos no se absorben por el tracto gastrointestinal, por lo que se administran por medio de vías parenterales, como la intramuscular (de elección) y la intravenosa. Luego de administración intramuscular, los aminoglucósidos alcanzan sus picos de concentración en un lapso de 30 a 90 minutos.

Es de interés señalar que hay ciertas circunstancias en las que podrían usarse formas especiales de administración, como las soluciones para inhalación o los preparados liposomales para uso local o intravenoso. La única administración oral de aminoglucósidos con importancia clínica está dada por preparados para los cuales se espera un efecto *luminal* en el tracto digestivo, sobre todo para la terapia de pacientes con parasitosis o encefalopatía hepática (paramomicina, neomicina).

El carácter catiónico de los aminoglucósidos implica que son altamente hidrosolubles, por lo que su paso a través de las membranas celulares es escaso, con bajas concentraciones en la mayor parte de los tejidos y nulas a nivel ocular y encefálico (necesidad de administración intratecal o intraventricular para procesos infecciosos del SNC; subconjuntival o intravítrea para procesos oculares). Los aminoglucósidos se unen poco a proteínas plasmáticas (< 10 %) y en los tejidos se distribuyen en el líquido intersticial, por lo que el volumen de distribución se asemeja al del agua extracelular, con valores de 0,2 a 0,3 l/kg. Dado que el pH ácido y la presencia de cationes divalentes inhiben la actividad de los aminoglucósidos, los mismos tienen baja actividad en las secreciones, en las cuales además no alcanzan niveles altos.

Los aminoglucósidos tienden a alcanzar concentraciones relativamente altas en ciertas localizaciones, incluyendo las células tubulares renales y las del oído interno (cinética saturable de captación).

Los aminoglucósidos se excretan sin cambios por filtración glomerular, eliminándose más del 90% de la dosis antes de 24 h, por lo que la concentración urinaria es urinaria suele ser 25 - 100 veces mayor que la plasmática poco después de la administración. Dado que la eliminación de estos antimicrobianos depende fundamentalmente de la filtración glomerular, la dosificación de los mismos debe ajustarse según parámetros de funcionalismo renal (que además deben ser monitoreados durante el tratamiento).

Las pautas clásicas de administración de aminoglucósidos requieren de multidosis en pacientes con función renal normal, toda vez que estos antimicrobianos tienen vidas medias de dos a tres horas. Sin embargo, en los últimos años se ha estado probando la pauta de monodosis (una dosis cada 24 horas), cuya eficacia clínica depende fundamentalmente de dos características de la acción de estos agentes: Acción dependiente de la concentración máxima y Efecto Postantibiótico.

---

---

### *Actividad Antimicrobiana*

La actividad bactericida de los aminoglucósidos depende fundamentalmente de los niveles séricos máximos que sean alcanzados, estando poco relacionada con el tiempo de exposición (“*área bajo la curva*”). Esto implica que la terapia racional con estos agentes debe realizarse con la mayor dosis que pueda ser administrada, con la única limitación de la toxicidad que se presente en cada caso particular; es de destacar que la importancia de la toxicidad (*ver luego*) hace que la terapia se limite a no más de una semana consecutiva, con posible reinstauración ulterior si se requiere.

El *efecto post-antibiótico* no es más que la persistencia en la inhibición del crecimiento de bacterias supervivientes en un medio “libre” de antibióticos (niveles indetectables); en otras palabras, el efecto post-antibiótico implica que los microorganismos tardan en recuperarse y re-entrar en fase logarítmica de crecimiento luego de usar un antimicrobiano. Este efecto es muy notorio con respecto a los aminoglucósidos y, como se mencionó anteriormente, su existencia es parte del fundamento que permite el uso de pautas de monodosis.

Dado su mecanismo de acción, no es de sorprender que estos antibióticos actúen sobre todo contra bacilos aerobios Gram-negativos, con actividad muy limitada contra Gram-positivos (estafilococos) y casi nula contra anaerobios. La estreptomycinina se considera como un fármaco de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis, por su actividad antimicobacteriana.

Debe destacarse que la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos mejora considerablemente al combinarlos con penicilinas u otros agentes beta-lactámicos, especialmente cuando se trata del manejo de infecciones causadas por enterococos (este notable sinergismo se debe sobre todo a una mayor captación de aminoglucósidos). Los aminoglucósidos tienen incompatibilidad *química* con los beta-lactámicos, por lo que nunca deben ser mezclados en la misma solución (inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos).

A pesar de su toxicidad renal (*ver luego*), los aminoglucósidos pueden ser administrados en pacientes con trastornos de la función renal, pero aunque se cuenta con distintas formas de ajustar la dosificación (nomogramas, ecuaciones, etc.), en este tipo de pacientes es obligatorio el mantenimiento de un monitoreo extremadamente cuidadoso.

### *Resistencia*

Los procesos por los cuales una bacteria puede mostrar resistencia ante los aminoglucósidos incluyen al menos cuatro tipos de mecanismo:

---

- 
- a) Modificación enzimática de la molécula: Es el mecanismo más frecuente y supone la existencia de enzimas que alteran químicamente a los aminoglucósidos. En general, las enzimas inactivadoras de aminoglucósidos suelen modificar los extremos amino y/o hidroxilo de los mismos, existiendo familias de enzimas cofactor-dependientes con actividad fosfotransferasa, acetiltransferasa y nucleotidiltransferasa. La modificación enzimática de los aminoglucósidos no solo altera la capacidad antibacteriana *per se*, sino que también impide o retrasa la fase II de captación. Algunas cepas bacterianas son capaces de aumentar la expresión de las enzimas inactivadoras y la información genética para la síntesis de las mismas puede adquirirse por conjugación y transferencia de ADN en forma de plásmidos y factores de transferencia.
- b) Disminución de la captación y/o acumulación del fármaco: Es el mecanismo que explica la resistencia natural de bacterias como los anaerobios, pues estas formas microbianas tienen muy poca energía disponible para la captación de aminoglucósidos. No es frecuente que se muestre como un mecanismo de resistencia *adquirido*.
- c) Eflujo o “salida” del fármaco: Este mecanismo implica la existencia de una bomba que expulsa a los aminoglucósidos del interior de la célula. Al igual que el anterior, se trata de un mecanismo de resistencia *natural* común y aunque su presencia como mecanismo de resistencia *adquirida* no es imposible, es poco probable que sea muy frecuente.
- d) Mutaciones ribosomales (modificación del sitio activo): Existen diversas posibilidades, todas las cuales tienen en común la inducción de una afinidad baja o nula en el *locus* de unión de los aminoglucósidos. Entre otras, se han descrito cambios en las proteínas ribosomales y la metilación enzimática de el ARN 16S. Este mecanismo es importante con respecto a las bacterias causales de entidades clínicas como la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*).

Es importante señalar que la resistencia a los aminoglucósidos depende de muchos factores, incluyendo el agente específico utilizado, el tipo de bacteria (y cepa de la misma) y hasta el área geográfica (de hecho, las cepas resistentes que se aíslan en un hospital dado pueden resultar muy diferentes a las aisladas de centros de salud de la misma ciudad). Pese a que la resistencia aumenta cada vez más, aún la mayor parte de los gram-negativos clínicamente relevantes son susceptibles a los aminoglucósidos.

Aunque la inhibición de las enzimas bacterianas implicadas en resistencia ha sido exitosa con relación a agentes como los beta-lactámicos (→ uso de inhibidores de las betalactamasas), estas medidas no se han podido extrapolar exitosamente a la terapia con aminoglucósidos, debido al elevado número de enzimas involucradas. Los resultados más alentadores han sido obtenidos con uso de dímeros de aminoglucósidos y derivados acilados de aminoglucósidos.

---

---

## *Reacciones Adversas*

Los aminoglucósidos son bien tolerados por vía intravenosa e intramuscular y no suelen provocar reacción inflamatoria local, pero todos comparten la capacidad para provocar trastornos importantes a nivel renal, ótico y, menos frecuentemente, a nivel neuromuscular. Los intentos para obtener agentes menos tóxicos han sido poco fructíferos, pues la menor toxicidad de los derivados se ha asociado también indefectiblemente a menor eficacia clínica. En cierta forma, un ejemplo de esta búsqueda fútil hasta ahora es el de la espectinomicina que como ya se indicó es un aminociclitol puro: Este agente carece prácticamente de nefrotoxicidad y ototoxicidad, pero también posee una eficacia clínica baja.

### Nefrotoxicidad

Con una frecuencia del 5 - 25%, la nefrotoxicidad por aminoglucósidos aparece en forma de una insuficiencia renal no oligúrica, con un aumento gradual de la creatinina sérica y disminución paulatina de la osmolaridad urinaria. Este fenómeno ocurre debido a que los aminoglucósidos tienden a acumularse en las células epiteliales del túbulo proximal, lo que puede conducir a necrosis de las mismas (“*necrosis tubular aguda*”). Aunque suele ser reversible, la toxicidad renal puede hacerse irreversible con tratamientos largos, por lo que los mismos no son recomendables. El riesgo de nefrotoxicidad aumenta con la edad avanzada, la hipovolemia, la deshidratación, los antecedentes previos de nefropatía, el uso de esquemas de multidosis, y el uso concurrente de otros nefrotóxicos.

### Ototoxicidad

Muy frecuentemente (hasta 50 % de los pacientes), los aminoglucósidos causan toxicidad ótica que puede ser irreversible y que incluye manifestaciones vestibulotóxicas y cocleotóxicas. Las alteraciones auditivas ocurren por destrucción de las células ciliadas del órgano de Corti, mientras que las vestibulares se presentan por lesiones en las células ciliadas de de los conductos semicirculares.

La toxicidad auditiva comienza por los niveles de frecuencia altos (4.000 a 8.000 Hz), momento en que todavía suele ser reversible; cuando la afectación incluye ya a los niveles más bajos, la lesión suele ser parcial o totalmente irreversible. Aunque es menos notoria desde el punto de vista clínico, la toxicidad vestibular suele presentarse paralelamente a la auditiva. Con la natural excepción de los relacionados con el tipo de manifestación como tal, los mismos factores que favorecen la nefrotoxicidad se asocian a mayor riesgo de ototoxicidad (tratamientos largos, uso conjunto de diuréticos, la edad avanzada, etc.); sin embargo, hay una diferencia apreciable, pues la ototoxicidad es muy dependiente de la dosis, tanto desde el punto de vista diario como desde el punto de vista acumulativo. Obviamente, la ototoxicidad puede resultar más severa en el caso de pacientes con problemas auditivos preexistentes.

---

---

## Bloqueo Neuromuscular

Puede ocurrir con cualquier representante y aunque es rara puede llegar a ser fatal. Se manifiesta como debilidad de la musculatura respiratoria, parálisis flácida y midriasis y básicamente depende de un mecanismo parecido al de los relajantes musculares curarizantes. Es más probable cuando los pacientes presentan trastornos relacionados con la transmisión neuromuscular o usan fármacos que interfieren con la misma; además, el riesgo puede ser mayor en el caso de ciertos trastornos electrolíticos, como la hipomagnesemia y la hipocalcemia. Con frecuencia se requiere de la administración intravenosa de gluconato cálcico para el manejo de pacientes que presenten esta manifestación de toxicidad.

## Otras Reacciones Adversas. Interacciones

Aparte de las citadas ya, las manifestaciones de toxicidad de los aminoglucósidos no son frecuentes e incluso la hipersensibilidad ante estos agentes es rara.

Existe cierto número de factores que pueden alterar la toxicidad de los aminoglucósidos, sobre todo a nivel renal. Entre estos factores se encuentra el uso de diuréticos (u otras condiciones que causen depleción de volumen), el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el uso de antiinflamatorios no esteroideos, etc.

Se han preconizado medidas diversas para disminuir la toxicidad de los aminoglucósidos, en especial la renal. Entre estas medidas están el aporte de sodio, el uso de inhibidores cálcicos, la administración de daptomicina o de Acido-Pol- 1-L-Aspártico, pero ninguna parece ser realmente eficaz, con la posible excepción de las pautas de administración en monodosis y el uso de preparados liposomales.

## **APÉNDICE: SÍNTESIS PROTEICA BACTERIANA**

El comienzo de la síntesis proteica implica la formación de un complejo de iniciación, que está formado en las bacterias por ARNm, dos subunidades ribosomales y una molécula de ARNt N-formil-metionina en el sitio donante (P) de la mayor subunidad ribosomal. Ya formado el complejo, una molécula de ARNt con un anticodón complementario entra al sitio aceptor (A), permitiendo la acción de la peptidil-transferasa, que genera un enlace peptídico entre la formil-metionina y el aminoácido llevado por el ARNt.

Luego de formar el primer enlace, hay translocación ribosomal respecto al ARNm, moviéndose el dipeptidil-ARN al sitio P, lo que deja el sitio A libre para repetir la elongación hasta la lectura de un codón de terminación.

Luego de formar el primer enlace, hay translocación ribosomal respecto al ARNm, moviéndose el dipeptidil-ARN al sitio P, lo que deja el sitio A libre para repetir la elongación hasta la lectura de un codón de terminación. Aunque este proceso es similar en todos los organismos, los ribosomas bacterianos en general son más pequeños y menos complejos que los eucarióticos (de allí su diferencia en Coeficientes de sedimentación Svedberg: 80S en

---



---

mamíferos contra 70S en bacterias, con disociación respectiva a subunidades 60S-40S y 50S-30S). A pesar de esto, el ribosoma bacteriano es lo suficientemente complejo como para que el estudio del mecanismo de acción de los antimicrobianos que actúan a este nivel sea difícil: Tres moléculas de ARN y más de cincuenta proteínas. Dos de las moléculas de ARN (ARNs 5S y 23S) y 33 de las proteínas conforman la subunidad mayor (50 S), mientras que la subunidad menor (30S) incluye una molécula de ARN (16S) y entre 20 y 21 proteínas.

Las diferencias entre los antimicrobianos de acción ribosomal pueden llevar desde una acción muy selectiva en bacterias hasta la posibilidad de acción en otros procariotes (efecto de tetraciclinas contra protozoarios) o incluso en los eucariotes (acción del cloranfenicol en mitocondrias eucarióticas, generando reacciones adversas).

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Barranco-Hernández E. 1998. **Aminoglucósidos**. Acta Médica; 8(1): 48-53.
- Kotra LP, Haddad J, Mobashery S. 2000. **Aminoglycosides: Perspectives on Mechanisms of Action and Resistance and Strategies to Counter Resistance**. Antimicrob Agents Chemother; 44(12): 3249-56.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Antibióticos Aminoglucósidos. Azúcares Complejos Polipeptídicos. Rifamicinas**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 27-33. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Antibióticos de Amplio Espectro**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 34-45. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. 1999. **Aminoglycosides: Activity and Resistance**. Antimicrob Agents Chemother; 43(4):727-37.
- Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. 1999. **Aminoglycosides: Nephrotoxicity**. Antimicrob Agents Chemother; 43(5): 1003-12.
- Palomino J, Pachón J. 2003. **Aminoglucósidos**. Enferm Infecc Microbiol Clin; 21 (2): 105 - 15.
- Sader H. 2002. **Nuevas alternativas en el armamento anti-infeccioso que el clínico debe conocer: Antibacterianos**. Rev chil infectol; 19(supl.1) [[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182002019100002&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019100002&lng=es&nrm=iso)].
- Schiffelers R, Storm G, Bakker-Woudenberg I. 2001. **Liposome-encapsulated aminoglycosides in pre-clinical and clinical studies**. J Antimicrob Chemother; 48(3): 333-44.
- Todar K. 2005. **Todar's Online Textbook of Bacteriology**. [<http://www.textbookofbacteriology.net/>].
- Vakulenko SB, Mobashery S. 2003. **Versatility of Aminoglycosides and Prospects for Their Future**. Clin Microb Rev; 16(3):430-50.

El placer sin la literatura es la muerte, o mejor dicho, la sepultura de un hombre vivo

*Séneca*

---