

3
2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“SEMINARIO DE FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA”:

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA
DE
REACCIONES ADVERSAS DE AMINOGLUCÓSIDOS”

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

MERCEDES | ALVAREZ ORTIZ.

ASESOR: Q.F.B. Ma. EUGENIA POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALL, EDO DE MEX. 1998

2574/36

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

UNAM



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

AT'N: ING. RAFAEL RODRIGUEZ CEBALLOS
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautilán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria: Revisión Bibliográfica de Reacciones Adversas de los aminoglucósidos

que presenta La pasante: Alvarez Ortiz Mercedes
con número de cuenta: 999999999 para obtener el Título de:
Química Farmacéutica Biológica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de México, a 7 de Enero de 1998

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>Modulo I</u>	<u>Ma. Euzenia R. Rosado Galante</u>	
<u>Modulo II</u>	<u>Beatriz De J. Nava Lopez</u>	
<u>Modulo III</u>	<u>Cecilia Hernández Barba</u>	

AGRADECIMIENTOS:

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

A LA PROFESORA MA. EUGENIA POSADA GALARZA POR SU APOYO BRINDADO DURANTE LA REALIZACION -
DE ESTE TRABAJO, POR SUS CONOCIMIENTOS LOS CUALES CONTRIBUYERON A MI FORMACION PROFESIONAL

A LOS PROFESORES QUE IMPARTIERON EL SEMINARIO DE FARMACIA HOSPITALARIA, POR SUS CONOCIMIENTOS
BRINDADOS.

Q.F.B. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

Q.F.B. BEATRIZ DE J. MAYA MONROY

Q.F.B. CECILIA HERNANDEZ BARBA

Q.F.B. RICARDO GROPEZA CORNEJO

A LA DRA. SUSANA MENDOZA ELVIRA POR SU GRAN APOYO BRINDADO DURANTE MI SERVICIO SOCIAL.

A DIOS POR QUE SIEMPRE HA ESTADO CONMIGO, POR HABERME PERMITIDO LLEGAR HASTE ESTE MOMENTO Y POR SU INFINITA GRANDEZA.

A MIS PADRES: AURORA CRUZ Y PEDRO ALVAREZ, POR EL GRAN CARINO, ESFUERZO Y SACRIFICIO - QUE SIEMPRE ME HAN MOSTRADO.

A MIS HERMANOS:

IRMA, LETY, NORMA, HECTOR, ANGELICA.

A LA GENERACION 18^a Q.F.B. EN ESPECIAL MIREYA J.VERONICA U. MIREYA M, LUPITA H, ADRIANA L. IRMA, CLAUDIA G, LETY S., CRIS, ELIZABETH G, ALEJANDRO A, MARCO, RUBEN B, NEREYDA, IBEITH.- ANGELICA M. NANCY, JUAN CARLOS J. LETY D.

A GERARDO, LUCERO V., NEYRA, SONIA, GABRIEL, Y MARIA LUISA.

A IRENE SOLANO POR EL APOYO Y AYUDA INCONDICIONAL.

EN ESPECIAL: A J. ALFREDO POR SU GRAN AYUDA EN LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO, A QUIEN LE - TENGO UN PROFUNDO AGRADECIMIENTO Y CARINO PORQUE SUPO SER UN GRAN AMIGO GRACIAS.

A TODOS ELLOS....GRACIAS POR EXISTIR.

EN MI VIDA.

INDICE

	Página.
1.-Objetivo.....	1
2.-Introducción.....	2
3.-Generalidades.....	4
3.1.-Reacciones Adversas.....	4
3.2.-Clasificación de las Reacciones Adversas.....	5
3.3.-Farmacos Antimicrobianos.....	8
3.3.1.-Clasificación y Mecanismo de Acción.....	8
3.4.-Estructura química.....	10
3.5.-Mecanismo de acción.....	12
4.-Farmacocinética.....	13
4.1.- Absorción.....	13
4.2.- Distribución.....	14
4.3.- Eliminación.....	15
5.-Características generales de aminoglucósidos.....	15
5.1.-Infecciones urinarias.....	16
5.2.- Neumonía.....	16

5.3 - Meningitis.....	17
5.4.- Peritonitis.....	17
5.5.- Infecciones por Gramnegativas.....	18
5.6.- Sepsis.....	18
5.7.- Aplicaciones locales.....	18
5.8.- Preparaciones clínicas.....	19
6.- Reacciones Adversas de los Aminoglucósidos.....	20
Nefrotoxicidad.....	20
6.1.- Incidencia.....	20
6.2.- Factores de riesgo.....	20
6.3.- Representación de la Nefrotoxicidad.....	21
6.4.- Patrón clínico de nefrotoxicidad por aminoglucósidos.....	26
6.5.- Tabla de Factores de riesgo de toxicidad por aminoglucósidos.....	28
6.6.- Prevención de la nefrotoxicidad.....	29
7.- Ototoxicidad por aminoglucósidos.....	29
7.1.- Síntomas clínicos de toxicidad coclear.....	33
7.2.- Síntomas clínicos de toxicidad vestibular.....	33
7.3.- Factores de riesgo para ototoxicidad por aminoglucósidos.....	34

8.- Bloqueo neuromuscular.....35
 8.1.- Otros efectos adversos.....35
9.- Discusión.....37
10.- Conclusión.....38
11.- Bibliografía.....39

2.-INTRODUCCIÓN

Los conocimientos especializados de los farmacéuticos sobre el manejo de las propiedades de los medicamentos, en un medio de atención de salud cada vez más complejo, los acerca más a los médicos como fuente de información independiente, sobre las alternativas terapéuticas y las consecuencias favorables o desfavorables del tratamiento. También los acerca más a los pacientes en la comunidad, como dispensadores factibles no solo de medicamentos, sí no también de información relacionada con la salud. La formación básica del farmacéutico debe proporcionar la competencia necesaria para ofrecer consejos adecuados sobre el tratamiento de enfermedades y la adopción de estilos de vida saludables, y tiene el compromiso de dar los conocimientos necesarios para reconocer cuándo un paciente puede presentar una reacción adversa a los medicamentos, y también tener el conocimiento de cada uno de ellos.

Como ya es sabido hoy en día, numerosos productos farmacéuticos están a nuestra disposición, por lo que la posibilidad de aparición de reacciones adversas se ha incrementado de una forma proporcional. Por todo esto, es importante conocer en profundidad las posibles reacciones adversas que puedan presentarse a la hora de prescribir un medicamento.²

En la mayoría de las ocasiones se cuenta con una gama de información acerca de los efectos terapéuticos de fármacos en el mercado; sin embargo es muy poco difundido las reacciones adversas que provocan, de tal forma que los profesionales de la salud que están interesados en conocer el medicamento, carecen de una información clara y completa sobre los beneficios y riesgos de los mismos.

El propósito de esta revisión, es investigar las reacciones adversas provocadas por aminoglucósidos. Los aminoglucósidos son un grupo de antibacterianos, que desde que se empezaron a utilizar, se demostró que su utilidad principal en la clínica, radica en su excelente actividad frente a casi la totalidad de los "Bacilos Gramnegativos", fundamentalmente las enterobacterias y *Pseudoma spp*.⁴

Como una consecuencia de la permanencia en el mercado por más de 30 años, a los aminoglucósidos se les han encontrado novedades que los vuelven vigentes y actuales, las cuales

3.-GENERALIDADES

3.1.-REACCIONES ADVERSAS

En la primera Conferencia Panamericana sobre educación farmacéutica, realizada en el mes de enero de 1990, en Miami, Estados Unidos, se habla del farmacéutico como especialista en medicamentos y responsable de proveer información adecuada al personal de equipo de salud y a la comunidad, y conseguir que el farmacéutico del Continente Americano se comprometa actualmente con la estrategia de la atención primaria para alcanzar la meta de salud para todos en el año 2000, ya que una de las tareas principales de este profesional es asegurar la disponibilidad oportuna de medicamentos esenciales de calidad y promover su uso racional. Es por esto que el estudio de las reacciones adversas de los medicamentos es de suma importancia.⁵

Aparecen diferentes definiciones de reacciones adversas, de acuerdo a la Guía profesional de Medicamentos: Cualquier acción de medicamento distinta de la que se pretende realizar en el tratamiento, se llama reacción adversa. Es posible que sea esperada o inesperada y benigna o potencialmente nociva.⁵

La Organización Mundial de la salud (O M S) consideró necesario el definir reacción adversa ante un medicamento como, el efecto que no es intencional y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento.

Después de administrar un fármaco, es posible observar dos tipos de acciones: el efecto deseado, esto es, la acción clínica conveniente y beneficiosa que buscó el médico, y los efectos indeseados(que a veces aparecen con los deseados), que son fenómenos adicionales no buscados originalmente. Estas últimas alteraciones pueden ser dañinas o inocuas y si son lesivas, reciben el nombre de reacciones adversas de los fármacos.⁴

3.2 -CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las reacciones adversas generalmente se clasifican como:

Leve.- No necesita antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.

Moderada.- Requiere de cambios en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento causante de la reacción.

Grave.- Constituye una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa.

Letal.- Contribuye directa o indirecta a la muerte del paciente. ⁵

No existe una clasificación ya establecida de las reacciones indeseables. Teniendo en cuenta su naturaleza, su mecanismo de producción, podrían dichas reacciones agruparse en las siguientes categorías ⁷

Grupo I.

Reacciones de tipo tóxico

- Reacciones por intoxicación
- Reacciones idiosincrásicas

Grupo II.

Efectos colaterales o secundarios

- Un mismo efecto producido por distintas drogas
- Efectos producidos por un mismo grupo farmacodinámico

Grupo III.

Reacciones por distorsión del metabolismo normal

- Por alteraciones enzimáticas
- Por deficiencias inducidas

Grupo IV

Reacciones por acostumbramiento

- Hábito (dependencia psíquica)
- Adición (dependencia física)

Grupo V.

Reacciones por sensibilización

- Reacciones alérgicas:
 - a) Reacciones de tipo inmediato
 - b) Reacciones de tipo tardío
- Reacciones anafilácticas
- Trastornos alérgicos por liberación de histamina

Grupo VI.

Reacciones fotoinducidas

- Fenómenos fototóxicos
- Fotosensibilización

Grupo VII

Reacciones teratógenas y embriotóxicas

- Efectos teratógenos
- Toxicidad embriotrópica
- Toxicidad neonatal
- Toxicidad selectiva en el recién nacido

3.3 -FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

3.3.1.- Clasificación y Mecanismo de acción.

La clasificación más común se ha basado en la estructura química y mecanismo de acción propuesto, y así se consideran

- 1).-Compuestos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana; entre ellos están penicilinas y cefalosporinas.
- 2).-Compuestos que actúan de modo indirecto en la membrana celular del microorganismos y que afectan su permeabilidad y permiten la fuga de compuestos intracelulares; entre ellos están los detergentes, polimixina y colistimetalo y los antimicóticos poliénicos nistatina y anfotericina B, que se ligan a esteroides de la pared del germen;
- 3).-Medicamentos que afectan la función de las subunidades ribosómicas 30 S o 50 S y causan inhibición reversible de la síntesis proteínica, estos productos bacteriostáticos incluyen clorafenicol, tetraciclinas, entromicina y clindamicina,
- 4).-Compuestos que se unen a la subunidad ribosómica 30 S y alteran la síntesis de proteínas, todo lo cual culmina en la muerte del microorganismo; incluyendo los *aminoglucósidos* .
- 5).-Medicamentos que afectan el metabolismo de ácido nucleico como la rifamicina(p. ej; rifampicina), que bloquean a la RNA polimerasa dependiente de DNA, y las quinolonas que inhiben a la girasa.
- 6).-Antimetabolitos como el trimetropim y las sulfonamidas que bloquean fases metabólicas específicas que son esenciales para los microorganismos.
- 7).-Análogos de ácidos nucleicos, como zidovudina, ganciclovir, vidarabina y aciclovir, que bloquean a las enzimas virales que son esenciales para la síntesis de DNA y así impide la réplica viral .;

Los aminoglucósidos, inhiben la síntesis proteínica de los microorganismos en valores bactericidas. Son relativamente tóxicos en comparación con otras clases de antibióticos pero siguen siendo útiles, más bien para tratar infecciones causadas por bacterias gramnegativas aeróbicas. La estreptomycin y kanamicina son medicamentos importantes de segunda elección para tratar la tuberculosis, sobre todo en casos en que se sospecha resistencia a múltiples fármacos.¹

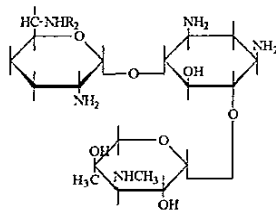
Todos los aminoglucósidos como su nombre genérico lo señala, contienen aminoazúcares ligados a un anillo de aminociclitol por enlaces glucosídicos. Todos son policationes y su polaridad en parte es la que explica las propiedades farmacocinéticas compartidas con todos los miembros del grupo. Por ejemplo, ninguno se absorbe después de ingestión adecuada y no se detectan en líquido cefalorraquídeo concentraciones adecuadas y todos son excretados con relativa rapidez por el riñón normal.⁸

Los aminoglucósidos se utilizan para tratar infecciones causadas por bacterias gramnegativas anaerobias, e interfieren en la síntesis proteínica de microorganismos sensibles. Casi todos los inhibidores de la síntesis proteica de los microbios son bacteriostáticos, los aminoglucósidos son bactericidas. Las mutaciones afectan proteínas del ribosoma bacteriano que es el " blanco de acción " de estos fármacos y ello confiere notable resistencia a su acción. La resistencia también puede surgir por la adquisición de plásmidos que contengan genes que codifiquen enzimas metabolizantes de aminoglucósido o por deficiencia en el transporte del medicamento al interior de la bacteria.^{1,9,10,11}

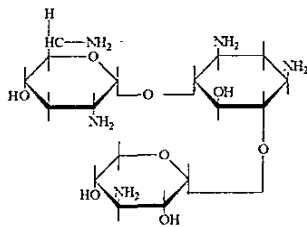
Los aminoglucósidos son utilizados ampliamente y son medicamentos importantes, pero una limitación grave es su toxicidad notable y todos los miembros del grupo comparten el mismo espectro de este fenómeno.¹²

3.4.-ESTRUCTURA QUÍMICA

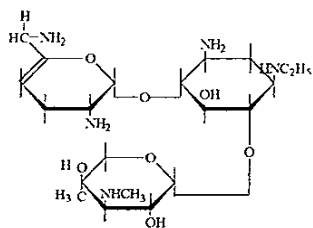
La membrana de estos grupos de antibióticos es representativa por la presencia de cadenas amino-azúcares en enlace glucosídico a un núcleo de hexosa que, por lo común, está en una posición central. La hexosa o aminocitol es una 2-desoxiestreptamina (característica de todos los demás aminoglucósidos). Por esta razón, dichos compuestos son aminocitolos aminoglucósidos. Son policationes y su polaridad explica propiedades farmacocinéticas compartidas por todos los miembros del grupo.¹⁴



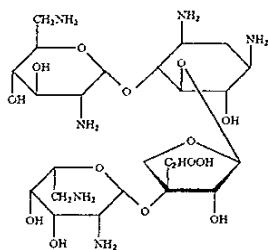
Gentamicina



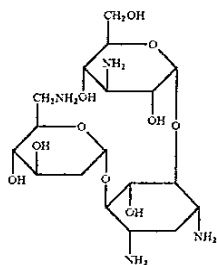
Tobramicina



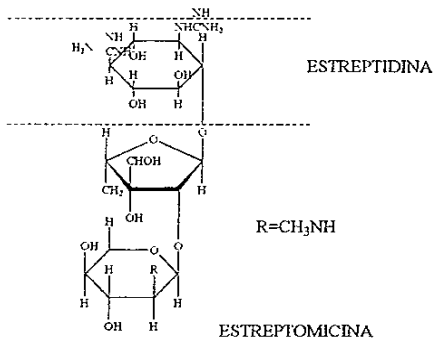
Netilmicina



NEOMICINA B



KANAMICINA



La mayoría de los aminoglucósidos se producen como mezclas y muchos persisten como tales en sus formas finales. Se encuentran en solución en los caldos de fermentación y son extremadamente hidrosolubles, no se absorben por vía oral, son estables a variaciones extremas de pH, pueden soportar temperaturas y presiones de autoclave por menos de 20 minutos. Los aminoglucósidos, debido a la presencia de sus grupos aminos, son sustancias predominantemente básicas, son cationes fuertemente polares, esto dificulta su penetración al espacio intracelular, así como el paso al líquido cefalorraquídeo.

3.5- MECANISMO DE ACCIÓN

Los antibióticos aminoglucósidos son bactericidas rápidos. La destrucción de la bacteria depende de la concentración, y cuando más alta es ésta, mayor es la rapidez con que destruye a los microorganismos (Kapusnik y col, 1988; Blaser, 1991). Se han acumulado amplios conocimientos de su capacidad de bloquear la síntesis de proteínas y disminuir la fidelidad de la traducción de mRNA en el ribosoma (Shannon y Philips, 1982).

15 minutos. El tiempo del nivel máximo, es aproximadamente de una hora con aplicación intramuscular a menos de 30 minutos por vía endovenosa.

Los aminoglucósidos tienen una mínima unión a las proteínas séricas, el volumen de distribución sobre la base de l/kg puede incrementarse en individuos con peso corporal por abajo del ideal y desde obviamente disminuye en pacientes obesos. Un aumento del volumen de distribución es visto igualmente en pacientes con alteraciones en el metabolismo del agua y en neonatos.⁴

4.2.- DISTRIBUCIÓN

Los aminoglucósidos, por su naturaleza polar, son excluidos en gran medida de la mayoría de las células de sistema nervioso central y ojo

Las concentraciones de aminoglucósidos en secreciones y tejidos son pequeñas. Se detectan cifras altas únicamente en la corteza renal, y en la endolinfa y perilinfa del oído interno, esto puede contribuir a su nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Los experimentos han demostrado que los aminoglucósidos se observa un incremento sostenido, tanto en el en el índice como en la extensión de la actividad antimicrobiana, tras la exposición a concentraciones elevadas del fármaco con una sola dosis al día, administrada de preferencia por la tarde o noche.

Este es un conocimiento novedoso de los noventas, donde se respalda la administración del fármaco una vez al días.^{1,4}

4.3 -ELIMINACIÓN

Los aminoglucósidos se excretan casi por completo mediante filtración glomerular y se alcanzan concentraciones de 50 a 200ug/ml en la orina. Una fracción grande de la dosis parenteral se excreta intacta en las primeras 24h, y la mayor parte de ella aparece en las primeras 12h.

Los aminoglucósidos se excretados casi enteramente por filtración glomerular, la vida media de eliminación es de 2 horas para la Gentamicina, tobramicina y netilmicina.

La eliminación de estos fármacos depende casi por completo del riñón y por ello existe una relación lineal entre la de creatinina en plasma y la vida media de todos los aminoglucósidos en personas con moderada deficiencia de la función renal 1

5.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE AMINOGLUCÓSIDOS

Son compuestos importantes para tratar muchas infecciones graves por bacilos gramnegativos. La gentamicina es el aminoglucósido de primera elección por su bajo costo y su actividad fiable contra casi todos los aerobios gramnegativos, excepto los más resistentes.1

Es posible la utilización indistinta de gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina en el tratamiento de casi todas las infecciones causadas por gramnegativas. Sin embargo la gentamicina se el compuesto preferido por la larga experiencia en su empleo y costo relativamente bajo.1,4

Diversas infecciones han sido tratadas con excelentes resultados por medio de aminoglucósidos; sin embargo, por la toxicidad de estos fármacos el empleo duradero debe limitarse a la terapéutica de infecciones que pueden ser letales.1,9

Los aminoglucósidos por lo general se utilizan (en combinación con una penicilina o una cefalosporina) en la terapéutica de infecciones microbianas graves, y en las que se sospecha que son generadas por gramnegativas y, en particular las causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, y otras especies resistentes a antibióticos menos tóxicos;

infecciones de vías urinarias, bacteremia, quemaduras infectadas, osteomielitis, neumonía, peritonitis y otitis.

Sin embargo, es mejor no mezclar nunca penicilinas y aminoglucósidos en el recipiente por que las penicilinas inactivan a los aminoglucósidos. Aparece in vitro incompatibilidad similares con otros fármacos como la heparina, anfotericina B, y diversas cefalosporina

5.1 -INFECCIONES URINARIAS

En individuos en muy grave estado con pielonefritis, el uso de un aminoglucósido solo o en combinación con un antibiótico *B*-lactámico, habrá que interrumpir el uso del aminoglucósido si el germen patógeno infectante es sensible a otros productos menos tóxicos. La actividad antibacteriana de los aminoglucósidos disminuye extraordinariamente a pH bajo (Strausbaugh y Sande, 1978); sin embargo, las concentraciones muy altas que se alcanzan en orina en sujetos con función renal normal por lo regular basta para erradicar microorganismos sensibles. La liberación duradera de la gentamicina de la corteza renal, después de interrumpir su administración, produce un efecto terapéutico durante varios meses en la pielonefritis experimental en ratas (Bergeron y col., 1982).

5.2.-NEUMONÍA

La mayor parte de los microorganismos que causan neumonía de origen comunitario son sensibles a antibióticos *B*-lactámicos de amplio espectro, y casi nunca es necesario agregar un aminoglucósido. La administración de un aminoglucósido solo no es muy eficaz por que es difícil lograr concentraciones terapéuticas a causa de la penetración relativamente escasa del fármaco en los tejidos inflamados otro tipo de situaciones, como baja presión de oxígeno y pH bajo (ácido), factores que interieren en la actividad antibacteriana del aminoglucósido. Un fármaco de este tipo en combinación con un antibiótico *B*-lactámico están indicados como tratamiento empírico de neumonía de origen nosocomial, en que agentes causales tal vez sean

aerobios gramnegativos con resistencia a múltiples medicamentos. También se recomienda la terapéutica por combinación para tratar neumonía causada por *Pseudomonas aeruginosa*

En muchos hospitales, han surgido cepas de *Klebsiella*; *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* y *Pseudomonas* resistentes a gentamicina y tobramicina.

5.3 -MENINGITIS

La meningitis generada por microorganismos gramnegativos constituye un grave problema terapéutico. La disponibilidad de cefalosporina de tercera generación, han disminuido la necesidad de utilizar aminoglucósidos en casi los casos, excepto en cepas infrecuentes y resistentes a antibióticos *B*-lactámicos (ejemplo; especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*). Si es necesario usar un aminoglucósido, se ha sugerido la aplicación directa de gentamicina u otro fármaco de esta familia en los ventrículos cerebrales, y para ello se utiliza 0.03 mg de gentamicina o tobramicina por mililitro de líquido cefalorraquídeo, o 0.1 mg de amikacina por mililitro de dicho líquido cada 24 hrs (McGee Y Barenger, 1990). Sin embargo, en una investigación no se advirtió efectos benéficos de la administración directa de gentamicina en los ventrículos cerebrales de niños con meningitis bacilar por gérmenes gramnegativo.^{1,10}

5.4 -PERITONITIS.

Las personas que muestran peritonitis como consecuencia de diálisis peritoneal puede beneficiarse al administrarse un aminoglucósido. Después de aplicación intramuscular o intravenosa en personas a quienes se realizan diálisis, se alcanzan concentraciones intraperitoneales adecuadas del antibiótico y, por esta razón, ha de continuarse el método con soluciones que contengan una concentración apropiada del aminoglucósido.¹

5.5 -INFECCIONES POR MICROORGANISMOS GRAMNEGATIVOS.

Existen pocas indicaciones para utilizar aminoglucósidos en infecciones por bacterias gramnegativas, pero a veces su uso es necesario y decisivo, es decir, puede salvar la vida. En sujetos con endocarditis por enterococos, incluso la mitad de las cepas de estos microorganismos no es destruida por la combinación de penicilina de penicilinas y estreptomina; sin embargo, dicha cepa casi siempre es sensible a la penicilina administrada con gentamicina.^{1,13}

5.6.-SEPSIS

Cuando una persona sufre granulocitopenia e infección (sepsis) y se sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*, se recomienda administrar una penicilina con gentamicina, tobramicina, amikacina o netilmicina.

5.7 -APLICACIONES LOCALES

La absorción de la gentamicina es muy lenta si se aplica en pomada, pero puede acelerarse si se emplea una crema local. Cuando se administra un antibiótico en grandes zonas de superficie corporal, como en los quemados, las concentraciones plasmáticas pueden llegar a 1 µg/ml, y quizás aparezca en la orina 2 a 5% del fármaco usado.

5 8 -REPARACIONES CLÍNICAS

Sulfato de Amikacina

Parenteral: Inyección: 50 o 250 mg/ml amikacina

Sulfato de Gentamicina

Parenteral-Inyección (IM o IV): 10 mg/ml

Garamicina Pediátrica: Inyección intratecal: 2 mg/ml

Sulfato de Gentamicina con dextrosa (IV infusión 1 mg/ml con 5% de dextrosa)

Sulfato de Gentamicina: (0.4, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.2, 2.4 mg)

Sulfato Neomicina

Oral: Tableta-500 mg

Kanamicina:

Inyección: 37.5, 250, 333 mg/ml

Oral: Cápsula 500 mg

Netilmicina

Inyección 10 (neonatos), 2.5 (pediátricos), 100 mg/ml.

Estreptomina

Inyección 400, 500 mg/ml: 1 o 5 g -sulfato de estreptomina.

Tobramicina:

Inyección. 1.2 mg/30 ml: 10, 40 mg/ml; 60 mg/ 1.5 ml.

6.-REACCIONES ADVERSAS

NEFROTOXICIDAD

6.1.-INCIDENCIA

En estudio de poblaciones de pacientes tratados con aminoglucósidos, la incidencia de nefrotoxicidad varía desde el 2% hasta el 50%

El 8 al 26% de individuos que reciben un aminoglucósido por más de varios días muestra trastornos renales leves que por lo regular es reversible (Smith y col, 1977, 1980).

6.2 -FACTORES DE RIESGO

Existen varias razones para explicar la amplitud de la diferencial; primero hay que considerar la gran variedad de la población de pacientes. Cuando los aminoglucósidos se aplican en individuos relativamente sanos que reciben un curso corto de tratamiento para infección urinaria resistente a otros fármacos, es poco probable que en ellos se desarrolle nefrotoxicidad, en todo caso, será en el rango de las cifras más bajas. Por el contrario, pacientes sépticos, hipotensos y que reciben tratamientos prolongados y con dosis elevadas, la nefrotoxicidad tiene cifras mayores. No hay duda que el mayor riesgo de daño renal se encuentra en pacientes severamente enfermos.

El segundo factor que afecta la incidencia de nefrotoxicidad, es el criterio para evaluar el daño renal. Anteriormente se definía como *toxicidad renal* la presencia de cilindros, cambio en el rendimiento urinario, excreción urinaria de enzimas y cambios en la creatinina sérica. Posteriormente se diseñaron estudios con mayor precisión para considerar cambios significativos en la *creatinina* y en su *depuración*, a fin de precisar el daño renal, con lo cual las cifras de frecuencia han disminuido.^{4, 15, 16}

En tercer lugar, hay que considerar el aminoglucósido específico, que condiciona mayor riesgo potencial de nefrotoxicidad, ejemplo de ello es la neomicina, la cual es la más nefrotóxica, y

la estreptomina, que es la que tiene la más baja frecuencia. En la actualidad un rango aceptable de riesgo en pacientes severamente afectados, está dentro del 5 al 10%.^{4, 17}

6.3.-PRESENTACIÓN DE NEFROTOXICIDAD

Hay extensos estudios *in vitro* e *in vivo*, que han clasificado la nefrotoxicidad atribuida a los aminoglucósidos. Estos estudios muestran que los aminoglucósidos no son significativamente metabolizados dentro del cuerpo humano, siendo solamente un pequeño porcentaje del fármaco unido a proteínas. Además muchos estudios de depuración en animales y humanos indican que esos agentes son ampliamente excretados por el riñón.¹³

La toxicidad es resultado de acumulación notable y retención de aminoglucósidos en las células tubulares próximas(Aronoff y col.,1983.,Lietman y Smith,1983). El daño inicial en este sitio se manifiesta por la excreción de enzima en el borde "en cepillo" del túbulo renal.(Patel y col.,1975).

Después de varios días, surge un defecto en la capacidad de concentración del riñón, así como proteinuria leve y también cilindros hialinos y granulados. La filtración glomerular disminuye después de unos días. Se ha dicho que la fase no oligúrica de la insuficiencia puede ser causada por los efectos que ejercen los aminoglucósidos en la porción distal de la nefrona ^{1, 13, 20}

Algunos investigadores piensan que tales acciones disminuyen la sensibilidad del epitelio o de los conductos colectores a la hormona antidiurética endógena (Apple,1982). En raras ocasiones, aparece necrosis tubular aguda y grave. La insuficiencia de la función renal casi siempre es reversible por las células tubulares proximales que posee capacidad de regeneración.¹

El uso concomitante de de otros fármacos, como anfoterisina B, vancomicina, cisplatino y ciclosporina pueden potenciar la nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos(Wood y col.,1986).

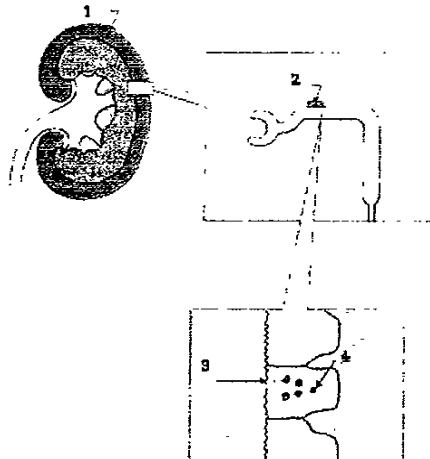
Una vez filtrado en la corteza renal, los aminoglucósidos son transportados através de los bordes lúminales de las células tubulares proximales por union al fosfatidilinositol en la membrana citoplásmica y sufriendo una internalización por pinocitosis. La fusión con lisosomas ocurre, y los

aminoglucósidos son atrapados en los lisosomas. La absorción neta de los aminoglucósidos por el riñón, da como resultado una alta concentración del fármaco dentro de la corteza renal.¹⁷

Estructuras multilaminares, llamadas cuerpos miloides, también se acumulan en los lisosomas: fig 1, y las fosfolipasas específicas para fosfatidilinositol son inhibidas. Estas enzimas son importantes en la síntesis de prostaglandinas, y la disminución inicial en la filtración glomerular que ocurre con la toxicidad de los aminoglucósidos puede resultar de la inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras así que la acción vasoconstrictora de la angiotensina II no es opuesta. Los aminoglucósidos también inhiben espingomielinasas y ATPasas y alteran las mitocondrias y los ribosomas en las células tubulares proximales.^{17, 19}

Figura 1

ESTRUCTURA DEL RIÑÓN



- 1.-Corteza renal (los aminoglucósidos son concentrados aquí)
- 2 -Los aminoglucósidos se unen a las células tubulares proximales y son internalizados
- 3.-El daño a los bordes ciliados liberan las enzimas.
- 4.-Los cuerpos mieloides contienen DNA, RNA, y los lisosomas llenos de aminoglucósidos rompen la membrana

La manifestación inicial de la toxicidad renal por aminoglucósidos es la excreción incrementada de las enzimas del borde ciliado tales como B-D-glucosaminidasas, alanin aminopeptidasa, y fosfatasa alcalina. Sin embargo, no es de utilidad clínica monotrear la excreción de estas enzimas, ya que la fiebre y otros factores también causan daño similares.¹⁷

La neomicina es altamente nefrotóxico, por lo que muestra concentraciones en elevadas, por lo tanto no se debe administrar por vía sistémica. Factores como hipotacemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipovolemia, la enfermedad hepática así como el uso coadministración de aminoglucósidos con otros fármacos, constituye factores de riesgo de nefrotoxicidad. La dieta rica en calcio parece disminuir el riesgo de la nefrotoxicidad debido a gentamicina.^{23 24} El uso concomitante de penicilina, parece disminuir el riesgo de nefrotoxicidad posiblemente por la gran cantidad de sodio que contienen las sales de este fármaco.^{25 26}

Los aminoglucósidos son esencialmente eliminados por filtración glomerular, sufren reabsorción parcial por células tubulares proximales como consecuencia de endocitosis, vacuolas endocíticas con lisosomas donde se acumula la droga. Esta acumulación lleva al desarrollo de una fosfolipasa lisosomal y la esfingomielinasa lo que resulta en fosfolipidosis lisosomal y acumulación de cuerpos mieloides y necrosis.

Esta fosfolipidosis eventualmente resulta en necrosis tubular, la cual lleva a regeneración tubular. Estudios realizados han demostrado que la captación cortical renal de gentamicina y netilmicina y amikacina muestra un patrón de captación lineal.^{9, 13}

Como mencionan otros autores la gentamicina incrementa significativamente la creatinina en el plasma, y la concentración de urea y proteínas urinarias y decrementa significativamente la claridad de la creatinina y la actividad de fosfatasa alcalina cortical en el riñón y reduce las concentraciones de urea y proteínas y decrementa significativamente la claridad de la creatinina y la actividad de fosfatasa alcalina cortical en el riñón y reduce las concentraciones de glutatona (GSH). El antibiótico también produce necrosis marcada de los tubulos renales proximales.¹³

La patofisiología de la nefrotoxicidad por gentamicina no se conoce completamente. En la corteza renal ocurren los eventos bioquímicos que acompañan al desarrollo de la nefrotoxicidad, es la peroxidación de los lípidos incrementada y la concentración de GSH y la peroxidación incrementada fue implicada en la patogenésis del daño renal causado por la gentamicina, otros autores han reportado que la inhibición de la peroxidación o depleción de GSH renal no influye significativamente la nefrotoxicidad por la gentamicina.^{9, 10}

La manifestación inicial de la toxicidad de los aminoglucósidos es el aumento de la proteinuria (B-2-microglobulina) tubular renal y la inzinuria en el borde del cepillo durante los primeros días de la terapia. Después de los días 5 a 7 de la dosis, hay un asenso gradual de la concentración de la creatinina sérica y una disminución en la duperación de creatinina. Oliguria (volumen de orina menor de 500ml/dl), es poco común; el magnesio renal y potasio pueden ser eliminados. La falla renal es usualmente moderada si la terapia con el aminoglucósido es detenida, aunque la terapia de remplazo renal con diálisis ocasionalmente requerida, la disfunción renal es usualmente reversible, cuando la terapia de diálisis es necesaria.^{9, 13}

La patogénesis de la nefrotóxica de los aminoglucósidos es predominante el daño en la célula epitelial tubular y ruptura en la filtración glomerular, la toxicidad tubular de varios aminoglucósidos es directamente proporcional al número de cargas catiónicas sobre estas moléculas: Neomicina, con 6 grupos aminocatiónicos, es el más nefrotóxico. Estreptomina con tres grupos menos nefrotóxicos.⁸

De los aminoglucósidos rutinarios utilizados son la gentamicina y tobramicina, con 5 grupos amino cada uno, tiene una toxicidad similar intermedia mientras que la amikacina con 4 grupos amino, y netilmicina, con 3 grupos pueden ser menos nefrotóxicos. Estas cargas catiónicas facilitan la unión de los aminoglucósidos infiltrados al epitelio tubular renal de las membranas en la célula luminal. Esto es seguido por el transporte interno y la concentración en los lisosomas.⁹

Los resultados de la fosfolipidosis, aparentemente por interacción de los aminoglucósidos con fosfolípidos y cargados negativamente (fosfatidilinosito), los cuales inhiben la actividad de la fosfolipasa y causan acumulación de los fosfolípidos. Esto puede ser histopatológicamente, como estructura lisosomal anormal (cuerpos meloide). La disfunción de la membrana de otros organelos celulares, ejemplo (mitocondrial), también son afectados. La disfunción celular y la muerte pueden resultar por la reducción de la actividad de enzimas que limitan la membrana, incluyendo sodio, potasio ATPasa. Los desechos del daño de las células tubulares parecen obstruir el lumen tubular y disminuir la proporción de la filtración glomerular.

La disminución en la permeabilidad de la filtración glomerular puede también contribuir a reducir la función renal, las anomalías en estructura glomerular (disminución en el diámetro y densidad endotelial) puede ser demostrado, la patogénesis con microscopio electrónico y la toxicidad directa ó el efecto de un aumento en la concentración de angiotensina II estimulada por el desecho de la sal renal y la depleción del volumen.

6.4 -PATRÓN CLÍNICOS DE NEFROTOXICIDAD POR AMINOGLUCÓSIDOS

ALTERACIONES REVERSIBLES

INSUFICIENCIA RENAL

Cilindruria, proteinuria

Disminución de la FG

Leuco-eritrocituria

Aumento de creatinina

Enzimiria lisosomal

Alteración en la depuración Cr

Poliuria

Alteración en la FENa

Cr=Depuración de creatinina ; FG=Filtración glomerular;

FENa=Fracción excretada de sodio

La insuficiencia renal oligúrica o únigúrica por aminoglucósidos es muy extraño, la mayoría de los pacientes tienen niveles bajos de depuración de creatinina sin oliguria, si ocurre deterioro de la función renal se debe suspender el fármaco. En pacientes que es imprescindible continuar con la terapéutica a base del aminoglucósido, se debe ajustar la dosis de acuerdo a la depuración de creatinina.

Por lo común, la función renal se recuperará en pocos días, evidentemente si no están presentes otros factores predisponentes de daño renal. Los niveles séricos del aminoglucósido no son un factor de riesgo para el daño renal del fármaco, valorar ajustar en la dosificación, valorar el lapso del efecto postantibiótico y asegurar un riesgo mínimo de daño innecesario. Sin embargo,

nunca se ha comprobado que se pueda evitar la toxicidad al impedir las concentraciones máximas o mínimas excesivas.

La mayoría de los pacientes que reciben aminoglucósidos, prácticamente tienen un daño renal subclínico y no hay una evidencia signológica de toxicidad progresiva. El tiempo que ha transcurrido desde la introducción de los aminoglucósidos a la clínica hasta los noventa, ha permitido valorar los riesgos y reducir al mínimo. No hay duda de que los nuevos conocimientos de farmacocinética de los aminoglucósidos benefician a todo el grupo en general. La dosificación en una administración única efectivamente ha reducido la población que, potencialmente, pudiera presentar nefrotoxicidad.

**6.5.-TABLA DEFACTORES DE RIESGO DE TOXICIDAD POR
AMINOGLUCÓSIDOS**

ESTADO DEL PACIENTE	ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACO	CURSO DE TRATAMIENTO
Estado del paciente	Elevación de la dosis total	Concentración con niveles muy elevados
Disfunción renal previa	Tratamiento prolongado	Persistencia de muy elevadas concentraciones en el valle previo a la nueva dosis
Tratamiento previo con fármacos nefrotóxicos	Dosificación administrada	
Tratamiento previo con aminogluccósidos	Aplicación de aminogluccósidos en pacientes con alto riesgo de daño renal o con nefrotoxicidad previa	Nefrotoxicidad concurrentes
Enfermedad hepática		
Hipotensión y/o choque		

6 6.-PREVENCIÓN DE LA NEFROTOXICIDAD

Se debe realizar un análisis individual de cada paciente, previo a la administración de cualquier fármaco, así como la corrección de los factores mencionados como potenciales riesgos de daño renal, es esencial para prevenir un evento colateral indeseable asociado con la aplicación de aminoglucósidos ^{1, 4 16}

En el paciente gravemente enfermo es necesario corregir la depleción del volumen o la insuficiencia cardíaca y, de preferencia, certificar al grado de disminución de la función renal.²⁰

La facilidad para realizar estudios de función renal, así como para medir niveles alcanzados por la administración de un aminoglucósido, permite valorar el riesgo, ajustar la dosis y calcular el intervalo. Cuando se requiere administrar un aminoglucósido, permite valorar el riesgo, ajustar la dosis y calcular el intervalo. Cuando se requiere administrar un aminoglucósido no es contraindicación la presencia de insuficiencia renal. Ciertamente que puede existir situaciones en las cuales se puede establecer una contraindicación absoluta para el uso de aminoglucósidos, en tales condiciones es conveniente relacionar el tipo de agente bacteriano involucrado, el fármaco a seleccionar y los posibles problemas de nefrotoxicidad.^{21, 22.}

7.-OTOTOXICIDAD POR AMINOGLUCÓSIDOS

En alguna forma al administrar cualesquiera de los aminoglucósidos, puede haber disfunción vestibular y auditiva. los estudios en animales y seres humanos han corroborado la acumulación progresiva de estos fármacos en la perilinfa y endolinfa del oído interno (Huy y col., 1983). La acumulación surge sobre todo cuando son altas sus concentraciones en plasma. Es lenta la difusión retrógrada hacia la corriente sanguínea; la vida media de los aminoglucósidos son cinco a seis veces mayores en los líquidos del oído que en plasma.^{4 9}

Las células externas del arco basal de la coclear son más susceptibles al daño por aminoglucósidos; estas células son más especializadas en la audición del sonido de alta frecuencia ¹⁷

6 6.-PREVENCIÓN DE LA NEFROTOXICIDAD

Se debe realizar un análisis individual de cada paciente, previo a la administración de cualquier fármaco, así como la corrección de los factores mencionados como potenciales riesgos de daño renal, es esencial para prevenir un evento colateral indeseable asociado con la aplicación de aminoglucósidos.^{5, 1, 4, 16}

En el paciente gravemente enfermo es necesario corregir la depleción del volumen o la insuficiencia cardíaca y, de preferencia, certificar al grado de disminución de la función renal.²⁰

La facilidad para realizar estudios de función renal, así como para medir niveles alcanzados por la administración de un aminoglucósido, permite valorar el riesgo, ajustar la dosis y calcular el intervalo. Cuando se requiere administrar un aminoglucósido, permite valorar el riesgo, ajustar la dosis y calcular el intervalo. Cuando se requiere administrar un aminoglucósido no es contraindicación la presencia de insuficiencia renal. Ciertamente que puede existir situaciones en las cuales se puede establecer una contraindicación absoluta para el uso de aminoglucósidos, en tales condiciones es conveniente relacionar el tipo de agente bacteriano involucrado, el fármaco a seleccionar y los posibles problemas de nefrotoxicidad.^{21, 22,}

7.-OTOTOXICIDAD POR AMINOGLUCÓSIDOS

En alguna forma al administrar cualesquiera de los aminoglucósidos, puede haber disfunción vestibular y auditiva. los estudios en animales y seres humanos han corroborado la acumulación progresiva de estos fármacos en la perilinfa y endolinfa del oído interno (Huy y col., 1983). La acumulación surge sobre todo cuando son altas sus concentraciones en plasma. Es lenta la difusión retrógrada hacia la corriente sanguínea; la vida media de los aminoglucósidos son cinco a seis veces mayores en los líquidos del oído que en plasma.^{4, 9}

Las células externas del arco basal de la cóclea son más susceptibles al daño por aminoglucósidos; estas células son más especializadas en la audición del sonido de alta frecuencia.¹⁷

La ototoxicidad es más manifiesta en individuos con cifras siempre elevadas del medicamento en plasma, se ha señalado que incluso una sola dosis de tobramicina produce leve disfunción temporal del caracol durante periodos en que llega al máximo su concentración en plasma.(Wilson y Ramsden, 1977).

La ototoxicidad es reversible y es consecuencia de la destrucción progresiva de las neuronas sensitivas vesiculares o cocleares, que son muy sensibles a sufrir daño por aminoglucósidos(Brummert y fox, 1982).Estudios en animales expuestos a grandes dosis de gentamicina indican degeneración de las células ciliadas sensitivas tipo Y en la porción central de la cresta ampollar(órgano vestibular), y fusión de cilios sensitivos individuales en cilios gigantes(Wersall y col, 1973).Investigaciones similares con gentamicina y tobramicina también muestra la pérdida de las células ciliadas en el caracol del órgano de Corti(Teopold, 1977). Al aumentar la dosis y prolongar la exposición, el daño evoluciona desde la base del caracol en que se procesan los sonidos de alta frecuencia hasta la punta, sitio que es necesario para la percepción de frecuencia baja. Los cambios histológicos mencionados guardan relación con la capacidad del caracol para generar un potencial de acción en respuesta al sonido, pero no se conocen en detalle los mecanismos bioquímicos de la ototoxicidad. Se ha demostrado, en casos de ototoxicidad experimental, que los cambios insignificativos de los aminoglucósidos son reversibles por acción del calcio. Sin embargo, una vez que se pierden las neuronas sensitivas, no hay regeneración; como consecuencia, ocurre degeneración retrógrada del nervio auditivo y la pérdida auditiva es irreversible (Lietman,1990). Se ha sugerido que los aminoglucósidos interfieren en el sistema de transporte activo que es esencial para la conservación del equilibrio iónico de la endolinfa (Neu y Bendush, 1976), esto podría alterar las las concentraciones normales de iones en los líquidos laberínticos con disminución de la actividad eléctrica y de conducción nerviosa. Al final, los cambios de electrólitos o tal vez los propios fármacos lesionan de modo irreversible a las neuronas ciliadas. Se ha presentado gran atención a la interacción de aminoglucósidos con fosfolípidos de la membrana y, en particular, al fosfatidilinositol y sus derivados fosforilados que son precursores de los segundos mensajeros intracelulares 1,4,5-trifosfato de inositol y diacilglicerol.^{1, 23, 24}

Otros autores opinan que los estados iniciales de toxicidad auditiva involucran la destrucción selectiva de las células pilosas externas del órgano de Corti. En este primer estado de toxicidad el daño es limitado y no afecta las frecuencias utilizadas en la audición conversacional.

Los cambios tóxicos son generalmente reversibles en este estado. Si se permite que el daño progrese, las células pilosas internas del caracol serán dañadas. El empeoramiento de la audición ocurre a frecuencias más bajas, y la audición conversacional esta comprometida en este ultimo estado, la pérdida es generalmente permanente o solo parcialmente reversible.^{9, 26 27}

El mecanismo de ototoxicidad producido por aminoglucósidos es probablemente debido a la entrada de droga dentro de la perilinfa y endolinfa y la sensibilidad única de varias células que se encuentran en el interior del oído lo que origina efectos tóxicos de los antibióticos. Los aminoglucósidos entran y elevan en el interior del oído los fluidos lentamente pero la asociación entre la concentración de la droga en el caracol y los fluidos vestibulares y tejidos no están claros.

Los descubrimientos patológicos en animales demuestran que el signo de sordera de la toxicidad del aminoglucósido es por la degeneración de otras células del Órgano de Corti al contorno basal del caracol y el sitio específico del daño en el contorno basal corresponde con el descubrimiento clínico de escuchar una alta frecuencia perdiendo el oído, si se continua con la exposición del aminoglucósido en las células del oído.

En el interior de la célula del oído, en el Órgano de Corti, en las estrias basculares y en la membrana de Resner pueden ser degeneradas. Después de la muerte de las células del oído ocurre una regeneración retrograda del nervio auditivo. La toxicidad vestibular es caracterizada por un *daño celular del oído de la crista en los canales semicirculares. El mecanismo exacto por el cual ocurre daño en las células sensoriales del oído son controvertidos pero puede involucrar directamente toxicidad para células del oído una alteración de la composición electrolítica de la endolinfa y por el sitio específico (vestibulo coclear) o por producción de lípidos de la membrana.*¹⁹

Los ciclos repetidos de aminoglucósidos, de los cuales resulte en la pérdida de más neuronas de ese tipo, puede ocasionar sordera. Al parecer, con la edad hay una disminución en el número de dichas células y, por ello, los ancianos pueden ser más sensibles a la ototoxicidad

Los fármacos como ácido etacrínico y furocemida potencian los efectos ototóxicos de los aminoglucósidos en animales (Brummett, 1983);

En general los aminoglucósidos son capaces de afectar las funciones coclear y vestibular, pero hay alguna toxicidad "preferente". La estreptomina y gentamicina original efectos vestibulares, en tanto que la amikacina, kanamicina y neomicina afectan la función de nervio auditivo; la tobramicina genera efectos por igual a ambas funciones. Estudios iniciales en animales de laboratorio y seres humanos sugirieron que la metilmicina es menos tóxica que otros aminoglucósidos.^{1, 25, 27}

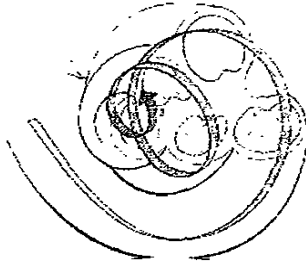
Algunos reportes indican que la neomicina es el medicamento más ototóxico, la vancomicina y los diuréticos de asa intervienen como factores de riesgo.¹³

La incidencia de toxicidad vestibular es particularmente grande en personas que reciben estreptomina, y se sabe que casi 20% de quienes reciben 500 mg dos veces al día, durante cuatro semanas, en endocarditis enterocócica, terminan por mostrar lesión vestibular detectada clínicamente (Wilson y col; 1984). Además, incluso 75% de enfermos que recibieron 2g de estreptomina por más de 60 días presentó signos de nistagmo o desequilibrio.^{1, 13, 28}

En individuos que reciben altas dosis se recomienda la vigilancia seriada y cuidadosa en busca de ototoxicidad, en ciclos prolongados, o ambas situaciones por que los síntomas iniciales son reversibles, sin embargo, la sordera puede surgir vanas semanas después de interrumpir el tratamiento.^{13 17}

figura 2

ESTRUCTURA DEL OIDO



1.-Alta frecuencia

2.-Baja frecuencia

7 1 -SÍNTOMAS CLÍNICOS DE TOXICIDAD COCLEAR.

El primer síntoma de futuros problemas suele ser el tinnitus de tono agudo. Si no se interrumpe el uso el fármaco , después de unos cuantos días puede haber deficiencia de la audición. El tinnitus a veces persiste de algunos días a dos semanas luego de interrumpir el tratamiento. En primer lugar se pierde la percepción del sonido en el espectro de alta frecuencia (fuera del margen de la conversación); por ello la persona afectada no se percata de este deterioro, y éste no se detectará salvo que se realice un examen audiométrico cuidadoso. Si evoluciona la pérdida de audición, habrá menor percepción de sonido en el margen inferior y se dificultara la conversación.^{1, 13, 29}

7.2 -SÍNTOMAS CLÍNICOS DE TOXICIDAD VESTIBULAR

Días antes de que comience la disfunción laberíntica, puede haber cefalea moderadamente intensa y, tal vez surja una etapa aguda en que aparecen náusea, vómito y dificultad para conservar el equilibrio, cuadro que persiste durante una a dos semanas. El vértigo, la imposibilidad de percibir cuando termina un movimiento (desviación psíquica) y dificultades para sentarse o estar de pie sin ayudas visuales son síntomas notables. También arrastrar los ojos al final, de modo que es difícil enfocar la vista y leer. La etapa aguda termina en forma repentina, y luego ocurre manifestaciones congruentes con laberintitis crónica, en la que la persona está asintomática, pero hay dificultad cuando intenta caminar o hacer movimientos repentinos; el signo más notable es la ataxia. La fase crónica persiste durante unos dos meses y poco a poco es rebasada por la etapa compensatoria, en la que los síntomas son latentes y aparecen sólo cuando el sujeto cierra los párpados. La adaptación a la deficiencia de la función laberíntica se logra por medio de apoyo visual y sensación propioceptiva profunda para precisar movimientos y posición. Estas adaptaciones son más adecuadas en el joven que en el anciano. No existe un tratamiento específico de la deficiencia vestibular, pero la interrupción temprana del uso del fármaco permite a veces la recuperación antes de que surja daño irreversible de las neuronas ciliadas.¹ 4 13, 17

7.3.-FACTORES DE RIESGO PARA OTOTOXICIDAD POR AMINOGLUCÓSIDOS

Potencial ototóxico del fármaco

Asociación de fármacos ototóxicos

Acumulación del fármaco en la endolinfa

Dosis muy elevadas del fármaco

Duración innecesaria del tratamiento

Disfunción renal evidente

Hipersensibilidad individual

La ototoxicidad está relacionada con la dosis y duración del tratamiento: mientras más se prolongue la administración hay mayor riesgo de toxicidad ótica y renal. Puesto que , los factores de riesgo que se mencionan para la toxicidad renal son operantes para el daño del órgano de corti y la coclea.⁹

La administración de los aminoglucósidos en una sola dosis, así como la valoración de cada paciente para ajustar dosis e intervalo de administración, han reducido significativamente el riesgo de ototoxicidad.^{30, 31}

8.-BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Aparece el bloqueo neuromuscular después de una administración intrapleural o intraperitoneal de grandes dosis de un aminoglucósido., sin embargo, esta reacción ha aparecido después de la administración intravenosa , intramuscular e incluso oral de dicho compuestos(Holtzman, 1976). Las personas con miastenia grave son particularmente sensibles al bloqueo neuromuscular mediante aminoglucósidos.⁷

Los estudios en animales señalan que los aminoglucósidos inhiben la liberación presináptica de acetilcolina, en tanto que también aminoran la sensibilidad posináptica a dicho transmisor (Pittinger y Adamson, 1972., Sokoll y Gergis, 1981). El calcio rebasa el efecto del aminoglucósido en la unión neuromuscular y por ello el tratamiento preferido de este trastorno es la administración intravenosa de una sal de calcio (Singh y col., 1978).

8.1.-OTROS EFECTOS ADVERSOS

Los aminoglucósidos poseen escaso potencial alergénico y son infrecuentes la anafilaxia y las erupciones. Se han señalado reacciones ocasionales de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas, eosinofilia, fiebre , sanguíneas, angiodema, dermatitis exfoliativa,

estomatitis y choque anafiláctico. Los aminoglucósidos por administración parenteral no ocasionan colitis pseudomembranoso tal vez porque no alteran la flora anaerobia normal.7

9.-DISCUSIÓN

La mortalidad asociada con infecciones sistémicas invasivas por patógenos *Gramnegativos* es muy elevada, sobre todo cuando se complican con sepsis o meningitis. Es por esta razón que los aminoglucósidos se han convertido en el soporte para el tratamiento de muchas infecciones graves, estos fármacos son de primera elección para patógenos que han *demostrado resistencia a otros antimicrobianos que causan menos reacciones adversas.*

Sin embargo las reacciones adversas que pueden causar, los delimitan en su uso, al realizar una investigación sobre estos efectos se en contró que tienen la capacidad de producir *toxicidad de tipo vesicular y coclear producida por la destrucción selectiva del Órgano de Corti,* causando tinnitus hasta ocasionar sordera y renal que puede ir desde un daño en células tubulares con lesiones, hasta aparecer necrosis tubular aguda o grave pudiendo ser reversibles e *irreversibles.*

En la actualidad la investigación de la farmacocinética, la dosis única diaria y mecanismo por el cuál causas daño, han permitido valorar los riesgos y reducirlos al mínimo.

10.-CONCLUSIONES

Se conocieron las principales reacciones adversa producidas por aminoglucósidos (nefrotoxicidad y ototoxicidad) Los efectos pueden ser reversibles e irreversibles dependiendo del daño

Los aminoglucósidos alteran los tubulos renales proximales, disminuyen la filtración glomerular, aparecen niveles bajos en depuración de creatinina. Causan destrucción progresiva de las neuronas sensitivas vestibulares o cocleares.

Finalmente podemos mencionar que para lograr una mejor eficiencia en el tratamiento de los pacientes, se requiere de un equipo de salud actualizado y calificado; ya que el farmacéutico junto con el médico y demás profesionales de la salud, deben evaluar el riesgo o el beneficio en el tratamiento farmacológico y en especial con aminoglucósidos.

- 14).-Begg E. J., Barcla L.M., Amiglucosides 50 Years on . J. Clin Pharmac 1995.; 39.: 605-609
- 15).-Jobn E.M. Evaluation of Gentamicin Therapy in Newborns at a Community Hospital and Development of Simlpe Dosing Guidelines. Hosp. Pharm 1996, 31: 1282-1289
- 16).-Begg E.J. Barclay L.M. Y Duffull S.B. A Syggested Approach To Once-Dily Aminoglycoside Dosing. J. Clin Pharma 1195., 39:605-609
- 17).-Wingard L.B. Human Pharma. Editorial Mosby Year Book United States of America. 1991 pág 677-676
- 18).-Olson H.L. Ajustment of Aminoglyciside Doses Using The Linear Regressión and Integration Funtion a Hand-held Calculator. Hospital Pharmacy. 1990. vol.25. pág 644-648
- 19).-Singer C., Smith C., Y Krieff d., Once-Daily Aminoglycoside Therapy : Potential Ototoxicity. 1996 p. 2209-2211
- 20).-Prins M. J., MD., PhD., Weverling J.G. Circadian variation in serum levels and the renal toxicity of aminoglycosides in patients Clin Pharmacol. Ther 1997., 62:106-11
- 21).-Mimoz O., Jacolot A., Padoin C., Influence of Experimental Rat Model of Multiple Organ Dysfunction on Cefepime and Amikacin Pharmacokinetics. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Mar 1996 p. 819-821
- 22).-Prins . M. J., Weverling J.G., et al. Validation and Nephrotoxicity of a Simplified Once-Daily Aminoglyciside Dosing Schedule and Guidelines for Monitoring Therapy Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Nov 1996. p. 2494-2499
- 23).-Demczar J.D., Nafziger N. A.,M. y Bertino S.J. Pharmacokinetics of Gentamicin at Traditional Versus High Doses: Implications for Once Antimicrobial Agents and Chemotherapy. May 1997 p. 1115-1119
- 24).-Dufful S.B., Kiykpatrick C.M.J. Y BEGG E.J. Comparason of Two Bayerian Approaches To Dose-Indivalization for Once-Daily Aminoglycosido Regimens. Clinica Pharmacology 1997.
- 25).-Carrier D., Chartrand N. Y Matar W. Comparation of the effects of Amikacin and Kanamycin A and B on Dimyristiy, Phosphatidylglycerol Bilayers. Biochemical Pharmacology, 1997. vol. 53 p.p. 401-408

- 26).-Marra F., Partovi N. and Jewesson P. Aminoglycoside Administration as a Single Daily Dose. Drugs 1996 53(3) pág.344-366
- 27) -Alí H.B. and Baashir K.A. Efectos of Superoxide Dismutase Treatment Gentamicin Nephrotoxicity in Rats. Gen Pharmac 1996 vol 27, No.2. pp 349-353
- 28).-Beuachamp D, Zaurent G, et al. Attenuation of Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats by Fleroxacin Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1997, pág.1237-1245
- 29).-Kumana R.C. and Kuen Y.K. Parenteral Aminoglycoside Terapy. Drugs 1994, 47(6):902-913
- 30).-Saunders D.A., Begg E.J., et al. Measurement of total Phospholipids urine of Patients Treated With gentamicin. J. Clin Pharmacol 1997., 43; 435-440
- 31).-Yamamura d., Gucaip R., Carisce P., Open Randomized Study Cefapime Versus Piperacillin- Gentamicin for Treatment of Febrile Neutropenic Cancer Patientes. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Aug 1997, pág 1704-1708