



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

FARMACOCINÉTICA DE AMINOGLUCÓSIDOS

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

SÁNCHEZ ARRIVILLAGA LAWRENCE

ASESORES:

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

Q.F.B. MA. EUGENIA POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO. 1998.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

67  
2ej.  
2599415



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
PRESENTE.

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-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

"Farmacia Hospitalaria y Comunitaria."

"Revisión Bibliográfica de Farmacocinética de Aminoglucósidos"

que presenta el pasante: Lawrence Sánchez Arrivillaga

con número de cuenta: 8509747-8 para obtener el Título de:  
Químico Farmacéutico Biólogo

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

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 09 de Diciembre de 19 97.

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
1o. Q.F.B.	Beatriz de J. Maya Monroy	
2o. Q.F.B.	Ricardo Oropeza Cornejo	
4o. Q.F.B.	Ma. Eugenia Posada Galarza.	

DEP/VOBOSEM

## INDICE

<b>*1.0 OBJETIVOS.....</b>	<b>1</b>
<b>*2.0 INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>*3.0 GENERALIDADES.....</b>	<b>4</b>
<b>*3.1 HISTORIA.....</b>	<b>4</b>
<b>*3.2 DEFINICIONES .....</b>	<b>6</b>
<b>*3.2.1 FARMACOCINÉTICA.....</b>	<b>6</b>
<b>*3.2.2 ANTÍBACTERIANOS.....</b>	<b>7</b>
<b>*3.3 AMINOGLUCÓSIDOS.....</b>	<b>8</b>
<b>*3.4 CLASIFICACIÓN DE AMINOGLUCÓSIDOS.....</b>	<b>9</b>
<b>*3.5 FÁRMACODINAMIA (MEC. ACCIÓN).....</b>	<b>11</b>
<b>*3.5.1 RECEPTORES DE LOS FÁRMACOS.....</b>	<b>11</b>
<b>*3.5.2 LOCALIZACIÓN DE LOS RECEPTORES DE LOS FÁRMACOS...13</b>	
<b>*3.5.3 ESTRUCTURA.....</b>	<b>14</b>
<b>*3.6 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS.....</b>	<b>14</b>
<b>*3.7 APLICACIÓN CLÍNICA.....</b>	<b>18</b>
<b>*3.8 EFECTOS ADVERSOS.....</b>	<b>20</b>
<b>*3.8.1 RESISTENCIA BACTERIANA A LOS AMINOGLUCÓSIDOS.....</b>	<b>20.</b>
<b>*3.8.2 ESTRUCTURA BACTERIANA.....</b>	<b>21</b>

*3.8.3 MECANISMOS GENÉTICOS.....	23
*3.8.4 NEFROTOXICIDAD Y OTOTOXICIDAD.....	23
*4.0 FARMACOCINÉTICA DE AMINOGLUCOSIDOS.....	25
*4.1 ABSORCIÓN.....	25
*4.2 DISTRIBUCIÓN.....	26
*4.3 EXCRECIÓN.....	30
*4.3.1 BIOTRANSFORMACIÓN.....	30
*4.3.2 ELIMINACIÓN.....	32
*5.0 DISCUSIÓN.....	36
*6.0 CONCLUSIÓN.....	39
*7.0 BIBLIOGRAFÍA. ....	40

## **1.0 OBJETIVO**

**Describir la farmacocinética de los aminoglucósidos y analizar la importancia de está en la aplicación terapéutica. A través de una revisión bibliográfica y hemerográfica actualizada.**

## 2.0 INTRODUCCIÓN

La idea y aún el intento de usar sustancias derivadas de un microorganismo vivo para matar a otro (antibiosis) son casi tan viejos como la ciencia misma de la microbiología. De hecho, la aplicación de la terapéutica antibiótica, sin que fuese reconocida como tal, es mucho más antigua ; hace más de 2500 años, los chinos ya conocían las propiedades terapéuticas de la cuajada mohosa de soya para los furúnculos y otras infecciones del mismo tipo, en las que la empleaban como tratamiento básico.

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos de diversas especies(bacterias, mohos, actinomicetos) los cuales reprimen la proliferación de otros organismos y en muchos casos los destruyen. Estas sustancias presentan diferencias considerables en sus propiedades químicas, físicas y farmacológicas, en el espectro antibacteriano y en el mecanismo de acción. La mayor parte de antibióticos han sido identificados químicamente, algunos cuantos se obtienen hoy por síntesis.

Además de los antibióticos, nuestro arsenal terapéutico ha adquirido gran número de fármacos útiles elaborados por investigadores en el dominio de la síntesis química. Así, la isoniacida,el ácido para-aminosalicílico y los aminoglucósidos son valiosos recursos en el tratamiento de muchas enfermedades.

La sustancia antibacteriana ideal debe tener las propiedades siguientes: habrá de tener actividad antimicrobiana selectiva y eficaz, y debe ser bactericida y no

bacteriostático. Si bien pudiera ser conveniente que el fármaco matara una amplia gama de microorganismos. Las bacterias no deben adquirir resistencia contra el medicamento. Su eficacia antimicrobiana no debe reducirse por la acción de los líquidos orgánicos. La absorción, distribución, destino y excreción deben ser tales que permitan alcanzar rápidamente y mantener por largo tiempo concentraciones bactericidas en la sangre, tejidos y líquidos orgánicos.

Los aminoglucósidos como indica el nombre del grupo, todos estos fármacos contienen aminoazúcares en enlace glucosídico. Son policationes y su polaridad explica propiedades farmacocinéticas compartidas por todos los miembros del grupo de aminoglucósidos. Por ejemplo, ninguno se absorbe bien después de la administración por la boca, ninguno penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo, y todos son eliminados en forma relativamente rápida por el riñón sano.

Los aminoglucósidos se utilizan casi exclusivamente para tratar infecciones causadas por bacterias gramnegativas. Actúan inhibiendo la síntesis de proteína en microorganismos susceptibles.



## 3.0 GENERALIDADES

### 3.1 Historia

La aplicación empírica de mohos, que ahora se sabe que contienen antibacterianos, es muy antigua. Siglos antes de nuestra era, la medicina popular los usaba con bastante frecuencia. No obstante el fenómeno de los antibacterianos sólo se estudió científicamente después que Pasteur trazara las bases de la bacteriología. Ya en 1877 Pasteur y Joubert señalaron que un cultivo líquido de bacterias aerobias inhibía el crecimiento de *B. anthracis*.

Fleming en 1929 observó por casualidad la acción inhibidora del *Penicillium notatum* sobre el crecimiento de estafilococos. Su descubrimiento no tuvo una aplicación práctica inmediata, ya que no pudo aislar la penicilina, sustancia responsable de esta acción, ni producirla con buenos rendimientos. Esta tarea se llevó a cabo 10 años más tarde por Florey y Chain. En 1944 se estableció otro hito en la historia de las penicilinas naturales: Moyer y Coghill en los Northern Regional Research Laboratories, obtuvieron el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) a partir de mohos *P. chrysogenum*. La disponibilidad del 6-APA hace posible la introducción de las penicilinas semisintéticas, con nuevas y mejores propiedades que las naturales.

En 1939 Dubos, en el Instituto Rockefeller, a partir de una cepa de *Bacillus brevis*, aisló una sustancia antimicrobiana que denominó tirotricina. Waksman, que fué profesor en la Universidad de Rutgers, en su investigación sistemática de sustancias antimicrobianas procedentes de actinomicetos, aisló con éxito varios nuevos antibacterianos: actinomicina (1940), estreptotricina (1942), estreptomycinina (1943), neomicina (1949).

El desarrollo de los conocimientos básicos y las técnicas experimentales relacionadas con el nuevo campo de los antibacterianos acoplado a las importantes aplicaciones terapéuticas de las penicilinas y de la estreptomycinina, estimuló a diversos investigadores de todo el mundo hacia la búsqueda de nuevos antibacterianos.

Los aminoglucósidos que incluyen la estreptomycinina, neomicina, kanamicina, gentamicina, togramicina, amikacina, y espectinomycinina, son antibacterianos importantes para las infecciones sistémicas graves causadas por los gérmenes gramnegativos. El antibacteriano de este grupo usado con más frecuencia es la gentamicina.

Los aminoglucósidos, al ser cationes polares, se absorben mal por vía oral y no penetran en el Sistema Nervioso Central. Por esta razón suelen inyectarse por vía intramuscular o intravenosa. Excepto la neomicina que tiene cierta utilidad para disminuir la flora intestinal cuando se administran por boca. Los aminoglucósidos no se unen mucho a la proteínas séricas.

Se distribuyen bien por el cuerpo, excepto en el Sistema Nervioso Central, y se excretan por filtración glomerular sin reabsorción tubular. La eliminación renal es rápida. La vida media plasmática oscila entre 2 y 3 horas.

## **3.2 DEFINICIONES.**

### **3.2.1 FARMACOCINÉTICA.**

Es la rama de la farmacología que se ocupa de valorar los factores que influyen en la magnitud del efecto que produce un fármaco en función del tiempo.(1)

La palabra "Farmacocinética" supone la aplicación de los principios de la cinética al vocablo griego que se utilizaba para designar medicamentos y venenos. Torsten Teoreil,(14) que puede considerarse el creador de la Farmacocinética, es fisiólogo y biofísico médico.

El término farmacocinética fue acuñado por el profesor F.H.Dost, en Alemania, quien la definió como "La ciencia del análisis cuantitativo entre organismo y medicamento". Farmacocinética consiste en estudiar la evolución temporal de las concentraciones y cantidades de medicamento y metabolitos en los flúidos biológicos, tejidos y excrementos, así como su respuesta farmacológica, y construir modelos adecuados para interpretar los datos obtenidos.

"En terminos simplistas, la farmacocinética clínica es la disciplina de las ciencias sanitarias que se basa en la aplicación de la farmacocinética al tratamiento seguro y terapéuticamente eficaz de cada paciente ". (14).

### **3.2.2 ANTIBACTERIANOS.**

Los antibacterianos son sustancias químicas específicas derivadas o producidas por los organismos vivos que incluso en pequeñas concentraciones son capaces de inhibir los procesos vitales de otros organismos.

El término antibacteriano que proviene de dos palabras griegas ( avti + Bios ) y que literalmente significan contra la vida, fue acuñado por Paul Vuillemin en 1889.(2). El término antibacteriano fue propuesto por Waksman, descubridor de la estreptomicina, para definir sustancias dotadas de actividad antimicrobiana y extraídas de estructuras orgánicas vivientes.

La búsqueda de antecedentes previos demuestran que en 1889 Vuillemin, en un trabajo titulo "Antibiose et symbiose", crea el término "antibiosis" para describir la lucha entre seres vivos por la supervivencia. Ya en plena era antibacteriano, el término significó, durante algún tiempo, sustancia extraída de seres vivos, ya fueren bacterias, hongos o algas, con capacidad para anular la vida de diversos microorganismos.(6).

### 3.3 AMINOGLUCÓSIDOS.

Los antibacterianos de aminoglucósidos incluyen estreptomina, estos son producidos por miembros del género *Streptomyces*. Estructuralmente todos los aminoglucósidos son similares, todos tienen una porción aminociclitol unida en forma glucosídica con un aminoazúcar. Se denominan también aminociclitoles aminoglucosídicos. (5). Los antibacterianos aminoglucósidos (aminociclitoles) son fármacos bactericidas usados de modo habitual para tratar las infecciones serias por muchos bacilos gramnegativos y algunos gérmenes grampositivos. (3).

Los antibacterianos aminoglucosídicos constituyen un grupo de carbohidratos de carácter básico, soluble en agua y capaces de formar sales cristalinas. se administran en forma de sales, principalmente en forma de sulfato.

Estos antibacterianos son activos frente a *Escherichia Coli* y la mayoría de las especies de *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* y *Proteus*. No afectan a los hongos ni a los virus. se desarrolla resistencia cruzada entre todos los miembros de este grupo de antibióticos. Una reacción secundaria importante es la lesión permanente a las zonas laberíntica y vestibular del octavo nervio craneano.

La mayoría de los antibióticos también se emplean como agentes antibacterianos locales o tópicos.

Otros varios se han comercializado o se hallan en estudio: ampicetina, apramicina, fortimicinas A y B, higromicina S, cancendomicina, casugamicina, estreptonicocida, lividomicinas, nebramicina, olivomicinas, oxamicetina, ribostamicina, ristocetina, sisomicina, sorbistinas, verdamicina. Algunos de los anteriores provienen de modificaciones moleculares de antibacterianos naturales y poseen mejores propiedades que los compuestos base.

### **3.4 CLASIFICACIÓN DE AMINOGLUCÓSIDOS.**

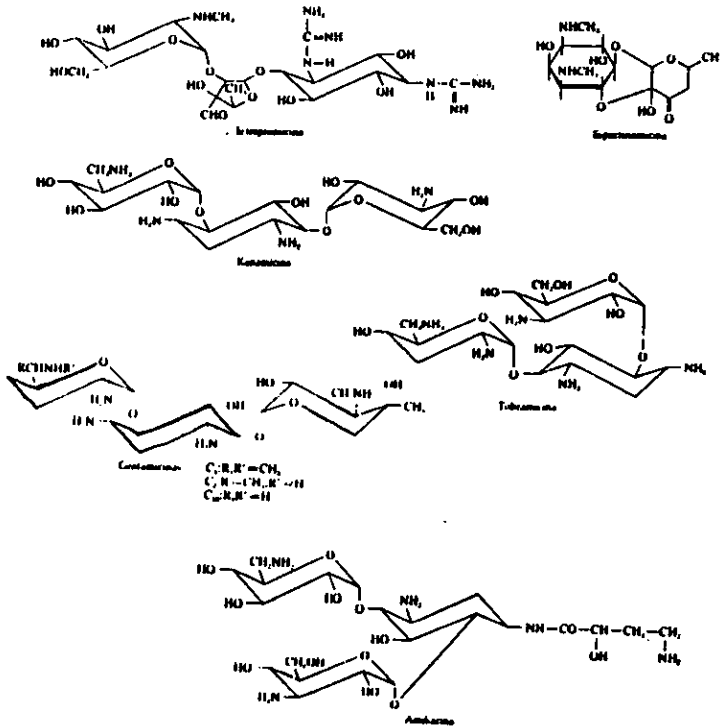
Grupo I: Amikacina, Estreptomina, Gentamicina, Neomicina, Netilmicina, Trobamicina,.

Grupo II: Aminosidina, Dibekacina, Kanamicina, Paromomicina, Ribostamicina, Sisomicina.

Grupo III: Espectinomicina,.

Los antibacterianos designados con el nombre de aminoglucósidos, cuyo empleo actual se ha limitado a determinados fármacos (Grupo I), aunque se describen todavía otros grupos (Grupos II), que la práctica profesional ha utilizado en años anteriores. Incluye también a espectinomicina (Grupo III), de estructura similar a los aminoglucósidos, aunque no idéntica porque no posee aminoazúcar ni la unión glucosídica (6).

Cuadro 1.0 fórmula estructural de los antimicrobianos aminoglucósidos.



Los primeros antibacterianos se aislaron de microorganismos, aunque en la actualidad algunos se obtienen incluso de plantas superiores y de animales. Las fuentes actuales, con los porcentajes aproximados son Pseudomonales, 1.2%; Eubacteriales, principalmente Bacilli, 7.7%; Actinomycetales, 58.2%; hongos, 18.1%; algas y líquenes, 0.9%; plantas superiores, 12.1%; animales, 1.8% (2).

Los aminoglucósidos fueron descubiertos entre 1944 y 1975, derivados del *Streptomyces*: estreptomina (1944), neomicina (1949), kanamicina (1957), tobramicina (1967), amikacina (1972) y, de *Micronospora*: gentamicina (1961), sisomicina (1970), netilmicina (1975), y la amikacina es un fármaco semisintético derivado de la kanamicina, y netilmicina, también semisintético, proviene de la sisomicina. (6)

### **3.5 FARMACODINAMIA (MECANISMO DE ACCION).**

#### **3.5.1 RECEPTORES DE LOS FARMACOS.**

##### **A. Naturaleza de los receptores de los fármacos.**

Como se expuso, algunos fármacos presentan actividad biológica en concentraciones mínimas. Por esta razón se clasifican como específicos estructuralmente. El efecto que producen se atribuye a la interacción con un constituyente celular específico conocido con el nombre de receptor. Como resultado de esta interacción, el fármaco forma un complejo con el receptor.



( El profesional químico se refiere al receptor como un componente químico estructural, pero el profesional biólogo prefiere tratarlo en términos microanatómicos.)

La hipótesis de la existencia de receptores se desarrolló a consecuencia de tres características salientes de la acción de los fármacos:

1. Potencia elevada. Se conocen fármacos que actúan a concentraciones muy bajas  $10^{-9}$  Molar e incluso  $10^{-11}$  Molar.
2. Especificidad química. La evidencia de este hecho consiste en las diferencias de los efectos producidos por los isómeros ópticos. Así, sólo resulta activo uno de los isómeros del cloranfenicol.
3. Especificidad biológica. Representada por la epinefrina que tiene un efecto marcado sobre el músculo del corazón, pero muy poca acción sobre el músculo estriado.

La evidencia experimental parece indicar que los receptores se localizan en las macromoléculas, muchas de las cuales tienen propiedades proteicas y presentan la capacidad específica de interactuar por sus zonas activas, por lo menos con los sustratos naturales. Su naturaleza es probablemente análoga a la de la zona activa o alostérica de los enzimas y su tamaño se aproxima al de la molécula del fármaco que es capaz de formar complejo con ellos.

La formación de complejo entre un fármaco y los grupos químicos especiales de los receptores, da lugar a una secuencia de cambios químicos o conformacionales que producen o inhiben reacciones biológicas. Actualmente se sabe que tales cambios por efecto de la acción de moléculas pequeñas. La capacidad de un fármaco para adaptarse a un receptor depende de las características estructurales, configuracionales y conformacionales, tanto del fármaco como del receptor.

### **3.5.2 Localización de los receptores de los fármacos.**

A pesar de los grandes esfuerzos realizados, todavía no se conoce la exacta y completa topografía de los receptores. Sin embargo, esto no ha impedido la formulación de hipótesis sobre su estructura y esteroquímica. Los mapas hipotéticos de los receptores sirven para fines muy interesantes, especialmente para la explicación racional del modelo de actuación de los fármacos y para el diseño de los nuevos fármacos potenciales.

Se ha determinado la localización de algunos receptores o aceptores de fármacos. La mayoría de ellos son lugares activos o alostéricos de los enzimas o partes de DNA o RNA. Ciertos fármacos se cree actúan por intercalarse entre los pares de bases del DNA, como en el caso de la mitomicina.

### **3.5.3 Estructura.**

A pesar de lo poco que se sabe de este objeto, se acepta generalmente que un receptor es una entidad elástica tridimensional, que consta, quizá, en muchos casos, de aminoácidos constituyentes de las proteínas cuya estructura estereoquímica es a menudo complementaria a la del fármaco y que, algunas veces, después de sufrir un cambio conformacional, es capaz de interactuar con él, generalmente con su conformación preferida, para formar un complejo que se mantiene en virtud de varias fuerzas de enlace. Como resultado de la formación de este complejo fármaco-receptor se produce un estímulo y, a su vez, un efecto o acción biológicos.

### **3.6 Mecanismo de acción de los fármacos.**

Se han hecho muchos intentos para proponer una teoría general del mecanismo de acción de los fármacos. Sin embargo, este objetivo se aleja cada vez más a medida que se acumulan nuevos conocimientos. Pero, aunque hay varios fármacos cuyo mecanismo de acción no puede incluirse en la siguiente clasificación, la mayoría de ellos actúan a nivel molecular por uno de los mecanismos siguientes:

activación o inhibición de los enzimas; supresión de la función de los genes; antagonismo metabólico; quelación; alteraciones de la permeabilidad de la membrana biológica y por acción no específica.

Algunos fármacos actúan por varios mecanismos. También hay fármacos cuyo mecanismo de acción puede incluirse en dos o tres de las clases indicadas anteriormente.(2).

según su mecanismo de acción , los antibacterianos pueden dividirse en los siguientes grupos :

1. Antibacterianos que afectan la síntesis de la pared celular bacteriana.
2. Antibacterianos que afectan la función de la membrana citoplásmica.
3. Antibacterianos que afectan la síntesis de ácidos nucleicos.
4. Antibacterianos que inhiben la síntesis de proteínas.

La mayoría de los antibacterianos de uso común inhiben la síntesis de proteínas, entre ellos se encuentran los aminoglucósidos que son inhibidores de la síntesis de proteínas.

Los antibacterianos que actúan por este mecanismo pueden dividirse en los siguientes grupos:

1. Antibacterianos de la fase de iniciación: edeína, estreptomina y antibacterianos aminoglucósidos relacionados ( dihidroestreptomina, gentamicina, kanamicina, paromomicina), espectinomicina, casugamicina, pactamicina. Otros posibles inhibidores de esta fase son: ansomicina, clindamicina, lincomicina, carbomicina, espiramicina, grupo de la estreptogramina A y cloranfenicol.

## 2. Inhibidores del ciclo de elongación:

(a) inhibidores de la unión aminoacil-t-RNA: edeína tetraciclinas, siomicina, antibacterianos relacionados ( esporangiomicina, tiopeptina, tiostrepton), ácido fusídico. Otros posibles inhibidores de la unión aminoacil-t-RNA en las subunidades ribosómicas mayores son: anisomicina, clindamicina, lincomicina, carbomicina, espiramicina, grupo de la estreptogramina A, cloranfenicol.

(b) inhibidores de la formación del enlace peptídico: uromicina, cloranfenicol, grupo de la lincomicina ( celesticetina, clindamicina, lincomicina), macrólidos ( angolamicina, carbomicina, espiramicina), grupo de la estreptogramina A, actinobolina, amicetina, lasticidina S, gougerotina, esparsomicina, anisomicina, tricodermina, ácido tenuazónico.

(c) inhibidores de la traslocación: siomicina y antibacterianos relacionados ( esporangiomicina, tiopeptina, tiostrepton), ácido fusídico, eritromicina, ciclohecimida.

(d) inhibidores que causan la destrucción de los polisomas bacterianos: grupo de la estreptomina (dihidroestreptomina, gentamicina, kanamicina, paramomicina, estreptomina).

(e) otros inhibidores del ciclo de elongación: antibacterianos macrólidos ( calcomicina, eritromicina, lancamicina, metimicina, oleandomicina), grupo de la estreptogramina B (estafilomicina S, estreptogramina, viridogriseína).

### 3. Inhibidores de la fase de terminación:

(a) inhibidores de la interacción del codón de terminación: estreptomicinas, tetraciclinas.

(b) inhibidores de la reacción de liberación: puromicina, cloranfenicol, grupo de la lincomicina, (celesticetina, clindamicina, lincomicina), macrólidos (angolamicina, carbomicina, espiramicina), grupos de la estreptogramina A, actinobolina, amicetina, blasticidina S, gouguerotina, esparsomicina, anisomicina, tricolorina, ácido tenoazónico.(2).

Todos los aminoglucósidos son bactericidas y tienen un modo de acción similar, obran inhibiendo la síntesis proteínica en la célula bacteriana. Se han propuesto varios mecanismos de acción para explicar tal inhibición.

Una hipótesis sugiere que los aminoglucósidos se fijan a la subunidad ribosómica 30s y producen un complejo de iniciación no natural que queda congelado y, en consecuencia, interrumpe la síntesis de proteína..(3). Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas utilizados principalmente para tratar infecciones serias causadas por bacterias gramnegativas. Los aminoglucósidos son transportados activamente a través de la membrana celular a su lugar de acción dentro de la célula.

Este proceso es dependiente de energía, oxígeno y sensible a cambios en pH, por lo cual el antibacteriano no es efectivo en condiciones anaeróbicas y

particularmente en abscesos. Una vez dentro de la célula, las moléculas de aminoglucósidos se enlazan a las subunidades 30S y 50S de los ribosomas causando lecturas erróneas de los códigos genéticos de la bacteria y produciendo síntesis de proteínas defectuosas. Como resultado, la membrana celular se altera, permitiendo el flujo de sustancias que causan un aumento en la presión osmótica intracelular, causando la muerte celular.(7) El paso transplacentario de los aminoglucósidos y su posible acumulación en el feto ha sido previamente descritas por la tobramicina y por la gentamicina. (8).

### **3.7 APLICACIÓN CLÍNICA.**

Al disponerse de un gran número de agentes antimicrobianos eficaces, se han desarrollado muchos principios generales para guiar al médico a la selección del fármaco más apropiado para un paciente concreto. La selección y la dosificación dependen no sólo del diagnóstico bacteriológico, sino de factores del huésped como la función renal, la edad y la coexistencia de otras enfermedades así pues las pruebas de susceptibilidad no indican automáticamente la clase de agente antimicrobiano que ha de usarse.

El espectro antibacteriano indica la amplitud de las actividades de un compuesto.

El agente antibacteriano de amplio espectro es capaz de inhibir una amplia variedad de microorganismos, en la que, en general, se incluyen bacterias tanto grampositivas como gramnegativas.

La potencia, o actividad por miligramo, suele expresarse como la menor concentración a la que la gente es capaz de inhibir la multiplicación de un microorganismo susceptible.(3).

Ha sido recientemente sugerido que la seguridad de las terapias con aminoglucósidos, podría mejorar con una adecuada dosificación. Muchos estudios clínicos han demostrado la posibilidad de sustituir las primeras y segundas administraciones, usuales diarias de los antibióticos aminoglucósidos por una o un solo regimen de dosis diaria. (El total de dosis diarias esta siendo administrado en una sola dosificación.)(8). Las decisiones de dosificación deben apuntar a alcanzar rápidamente niveles del fármaco aminoglucósido en el suero sin causar toxicidad en cualquiera de las etapas del tratamiento.

Además de optimizar el régimen temprano de la dosis, en el curso del paciente puede elevar la respuesta terapéutica.(11). Se debe recordar que el tratamiento con aminoglucósidos en pacientes con insuficiencia renal marcada puede elevar el grado de daño de dicha enfermedad y aunque no se ha comprobado puede tener consecuencias en pacientes con enfermedades cardíacas severas. (9).



### **3.8 EFECTOS ADVERSOS.**

#### **3.8.1 RESISTENCIA BACTERIANA A LOS AMINOGLUCÓSIDOS.**

Las bacterias existen en diferentes formas como son cocos, espirales, bacilos. Debido a su tamaño y estructura básica es demasiado similar a los fármacos antimicrobiales actúan en una forma uniforme y recta, sin tomar mucho en cuenta el espacio. La permeabilidad de la bacteria para sustancias extrañas como los antimicrobiales, está ampliamente determinada de cualquier modo por la estructura básica de la pared celular de los microorganismos, esto es, por que ya sea el microorganismo gramnegativo o bien grampositivo.

Los antimicrobiales actúan contra bacterias por una variedad de mecanismos, debido a esto, muchas especies se han vuelto resistentes por una variedad de mecanismos. Esta guerra ha dejado el desarrollo de docenas de antimicrobiales en la búsqueda de agentes que puedan sobrepasar la resistencia de los mecanismos de los microorganismos y que puedan tener perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos. Pero la búsqueda está muy lejos de acabar por el contrario, hemos alcanzado una crisis en la cual ciertas infecciones severas no son tratables a largo plazo.

Debido al desarrollo y expansión de la resistencia bacteriana a los fármacos antimicrobiales.

### 3.8.2 Estructura bacteriana .

El citoplasma de la células bacterianas esta dotada con ribosomas y DNA, pero no hay organelos organizados. Hay un solo hilo de DNA, el cromosoma, esta fuertemente doblado y plegado, por eso es más largo aproximadamente mil veces más que la célula misma pero puede adaptarse. El DNA controla está estructura de hélice durante la replicacion del mismo evitando el enredamiento de la molécula de DNA. La síntesis de DNA es inhibida por la quinolona antimicrobial, desde que esto se inhiben el giro del DNA, la rifampicina inhibe el DNA dependiente del RNA polimerosa.

Los cromosomas de DNA contienen el cianotipo genético para las funciones vitales de la célula, de cualquier modo el DNA puede incluso existir extracromosomaticamente en la célula en forma de plásmidos. Los plásmidos son cuerpos circulares con dobles hélices de DNA que están separados del cromosoma y carga con genes que codifican varias características, incluyendo la resistencia antimicrobiana. Los plásmidos podrían ser transferidos de una bacteria a otra por la vía sexopili, con un proceso conocido como conjugación.

Los ribosomas son nucleoproteínas asociadas con largas cadenas de mensajeros RNA ( mRNA ) conteniendo los cianotipos del DNA para la síntesis de proteína. La subunidad 30s ribosomal lee el código del mRNA, las señales que se transfieren las moléculas RNA de transferencia ( tRNA ), cargando

aminoácidos, para atacar a ambas unidades la 30s y 50s permitiendo a los aminoácidos enlazar y empezar la síntesis de proteínas.

Los antimicrobiales pueden interferir en este proceso como son los aminoglucósidos que atacan a la subunidad 30s, y por esto el código es leído erróneamente y el aminoácido equivocado es insertado dentro de la proteína.

La membrana citoplásmica es la principal barrera de la célula, solamente muy pequeñas sustancias, lipofílicas pueden penetrar esta bicapa lipídica. La bacteria grampositiva y gramnegativa, todas tienen esta membrana y los antimicrobiales como los aminoglucósidos y la eritromicina deben pasar a través de ella para alcanzar los ribosomas o subunidades.

La vancomicina es un rápido bactericida en contra de microorganismos, aunque esto no es generalmente tan en contra del *enterococcus faecalis*, a menos de que éste sea usado en combinación con un aminoglucósido. En concreto los agentes activos de la pared celular ( B-LACTAMICOS ) son generalmente sinérgicos administrados juntos con un aminoglucósido contra el enterococo, el agente formal perfora la pared celular, permitiendo a un aminoglucósido pasar dentro del citoplasma, donde está el blanco o en la subunidad.

La membrana externa de la pared celular de las bacterias gramnegativas mezcla las propiedades lipofílicas e hidrófilas, y es muy efectiva barrera contra los antimicrobiales. De cualquier manera, los pequeños poros conocidos como porinas, que se extienden a través de la membrana y permiten fácilmente

el paso de pequeñas moléculas hidrofílicas, como son los aminoglucósidos dentro del espacio periplásmico.

Una vez que los aminoglucósidos han pasado a través de la membrana exterior, estos transportan durante el resto de la pared celular requerimientos de energía, transporte de electrones y oxígeno. Si estas condiciones están carentes o ausentes, el microorganismo será por lo tanto resistente, similarmente las condiciones anaeróbicas y ácidas dentro de el citoplasma esto ocasionara una reducción en la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos

### **3.8.3 Mecanismos genéticos.**

Un microorganismo puede tener resistencia intrínseca o resistencia adquirida o bien ambas, ante un antimicrobiano. La resistencia intrínseca es una propiedad genética estable codificada en los cromosomas DNA y compartida por todos los miembros del género. La resistencia adquirida ocurre cuando hay un cambio en el DNA bacteriano y así un nuevo rasgo fenotípico que puede ser nuevamente expresado. La bacteria puede adquirir resistencia a través de una mutación con los cromosomas DNA del huésped o por adquisición de un nuevo DNA, o que ambos cromosomas o extracromosomas den origen, que pueden cargar o tener información para la resistencia antimicrobiana.(17).

### **3.8.4 NEFROTOXICIDAD Y OTOTOXICIDAD.**

Los aminoglucósidos son ototóxicos, nefrotóxicos y pueden causar bloqueo neuromuscular. La ototoxicidad se refleja por trastornos vestibulares y auditivos

devidos a la lesión de los receptores sensoriales, como las células flageladas del acople. Aunque la estreptomycin y la neomicina afectan sobre todo la función vestibular, la kanamicina tiene una toxicidad auditiva relativamente mayor.

Estos fármacos pueden causar alteraciones relacionadas con las dosis en la función vestibular y en la auditiva, que oscilan desde trastornos del equilibrio y acústicos, hasta sordera permanente.

El riesgo de ototoxicidad es mayor que los pacientes con función renal . La ototoxicidad se minimiza sí la concentración plasmática se mantiene por debajo de 2 microgramos por ml.

Las manifestaciones de nefrotoxicidad, que en general tienen caracteres reversible, pueden oscilar desde proteinuria leve hasta azoemia intensa. Puesto que los aminoglucósidos se excretan por el riñon la lesión renal previa exige precaución y reajuste de la pauta de dosificación.

El efecto bloqueador neuromuscular de los aminoglucósidos pueden causar apnea, sobre los pacientes con miastenia grave o cuando se usan ciertos anestésicos generales y bloqueadores neurobloqueadores. El bloqueo neuromuscular es más probable si se emplean dosis grandes inyectadas con rapidez por vía intravenosa, o instaladas en la cavidad peritoneal. El gluconato cálcico intravenoso es efectivo para antagoniar los efectos neuromusculares de los aminoglucósidos ( excepto la kanamicina ) y la neostigmina puede resultar útil

## 4.0 FARMACOCINÉTICA DE AMINOGLUCÓSIDOS.

### 4.1 ABSORCIÓN.

Los aminoglucósidos se absorben poco a nivel del tubo digestivo. Dada esta absorción limitada, kanamicina, neomicina y paromomicina a veces se administran por vía bucal para disminuir la flora intestinal o para controlar enfermedades del intestino. Excepto para la paromomicina, los aminoglucósidos son bien absorbidos después de inyección intramuscular (IM). Por su toxicidad la neomicina no se administra por vía parenteral o tópicamente, como la absorción a través de la piel y de las mucosas es muy poca. (1).

Los aminoglucósidos son muy acuosolubles lo que limita su absorción oral acerca de 1% y por lo tanto no son utilizados por esta vía para infecciones sistémicas . La absorción peritoneal puede ser sustancial , produciendo concentraciones séricas terapéuticas en unos 75 minutos ó menos. Cuando se administran los aminoglucósidos por la vía IM , la absorción es buena produciendo concentraciones máximas del fármaco en suero, medidad entre 30 y 60 minutos luego de terminada la administración intra venosa (IV) .

Sin embargo, se debe limitar el uso por la via IM por profilaxis post quirúrgica y en el tratamiento de infecciones leves ó moderadas ya que existe más vareabilidad en absorción por esta vía, debido a que los vasos de la circulación

periférica que van a los músculos manifiestan vasoconstricción como mecanismo compensatorio cuando el paciente, tiene periodos de hipotensión por sepsis ó por colapso cardiogénico.

Para la administración, IV de los aminoglucósidos se recomienda una dilución del producto en 50 a 200ml , usualmente en sol. normal salina o dextrosa en agua al 5% . La administración IV se extiende generalmente de 30 a 60 minutos para evitar la ototoxicidad que sea relacionado con infuciones rápidas, presumiblemente causadas por las altas concentraciones alcanzadas transitoriamente en estos casos.Sin embargo, existe información que sugiere que el riesgo de toxicidad no necesariamente aumenta con infuciones rápidas. (7).

#### **4.2 DISTRIBUCIÓN.**

Los aminoglucósidos son moléculas muy polares, por lo tanto, generalmente insolubles en los lípidos. En consecuencia, no penetran en la mayor parte de células, tejido graso u órganos como el ojo y el Sistema Nervioso Central. Tienen un volumen de distribución equivalente al del líquido extracelular.

Este es aproximadamente el 30% del peso corporal magro, y se eleva aproximadamente a 20 L en un adulto medio. Su fijación a proteínas plasmáticas es mínima. Para elevar la concentración de aminoglucósidos en el

líquido cefalorraquídeo puede ser necesario la administración intrameningea o bien, en ocasiones, la intraventricular.

Estos tienen gran afinidad por el tejido cortical renal, donde se concentran de diez a 50 veces más que en suero.(1).

Debido a que existe una vida media de distribución de entre 5 y 15 minutos los aminoglucósidos tienen una fase distributiva que se puede extender por un periodo de 30 minutos. Por esta razón usualmente se espera de 30 a 60 minutos luego de terminada la administración intravenosa para obtener una muestra de sangre y medirla concentración del fármaco evitando así variables que no se pueden considerar en un modelo de un compartimiento.

Tradicionalmente, no se miden concentraciones en la fase distributiva para propósitos de seguimiento clínico, por que el modelo matemático comunmente utilizado en el ambiente clínico es de un compartimiento. Este modelo tiene la ventaja de ser el más sencillo permitiendo explicar y predecir el comportamiento farmacocinético en un paciente en particular cuando las concentraciones de fármaco se midan en la fase postdistributiva.

Actualmente, con la mayor disponibilidad de microordenadores portátiles y programas especializados de farmacocinética clínica, es posible utilizar modelos matemáticos de 2 o más compartimientos. Esto permite el utilizar concentraciones plasmáticas dentro de la fase distributiva. La ventaja de esta estrategia es que permite la utilización de las concentraciones de fármacos



obtenidas en los momentos en los cuales se obtiene la mayor información. Esta estrategia de tomar muestra se conoce como la estrategia de muestreo óptimo.

Los tiempos más ricos en información son aquellos en donde las diferencias reales que existen entre los parámetros farmacocinéticos  $vd$ - $ke$  se pueden distinguir con mayor exactitud al medir concentraciones plasmáticas del fármaco.

La diferencia en volumen de distribución entre dos individuos se puede diferenciar marcadamente si se mide la concentración del fármaco en sangre justo al finalizar la administración IV de la misma manera para diferenciar el valor de la constante de eliminación del fármaco entre individuos con la mayor exactitud existe un tiempo óptimo. Al hacer tres gráficas de concentraciones en función del tiempo con pendientes de caída levemente diferentes, se observará la mayor divergencia en concentraciones al alcanzar un 36% de la concentración máxima y esto ocurre en un tiempo que es igual a 1.44 vidas medias.

De esta manera en un modelo de dos compartimientos, la cronología óptima para obtener las muestras y derivar los parámetros farmacocinéticos  $vd$  y  $ke$  mediante las determinaciones de concentraciones de un fármaco lo son justo después de terminada la administración IV y 1.44 vidas medias más tarde. El valor de volumen de distribución ( $vd$ ) para los aminoglucósidos ha sido informado entre 0.1 a 0.5 litros por kilogramo de peso dependiendo del tipo de población si se desconoce el valor específico del  $vd$  del paciente se puede

utilizar 0.25 litros por kilogramo de peso ya que éste es ampliamente utilizado como referencia inicial.

Algunos estudios, en poblaciones de pacientes con ciertas características o condiciones particulares en común, han generado valores promedio para los parámetros farmacocinéticos. En el caso de que algún paciente posea características similares a la de los de algún estudio, el valor promedio de los parámetros poblacionales son un buen punto de partida en lo que a definir los parámetros específicos del paciente.

En pacientes obesos la proporción de agua es menor. Sin embargo el volumen de distribución total aumenta debido a la cantidad de agua en el tejido graso y porque la cantidad de músculo aumenta con el aumento de peso. En obesidad moderada a severa (40 a 80%) sobre el peso ideal, el aumento en  $V_d$  corresponde acerca de un 40% del exceso de peso.

$$V_d \text{ es } = (.25 \text{ l/kg.})(70 \text{ kg.}) + 0.4 (pr - pi) \text{ ----- Ecuación 1.0 (7)}$$

Donde  $pr$  es el peso real y  $pi$  es el peso ideal y por lo tanto  $pr - pi$  es el exceso de peso usando esta ecuación se puede estimar el  $V_d$  de un paciente con peso total de 140 kg y peso ideal de 70 kg (100% sobre el peso ideal). De la siguiente manera:

$$V_d = (0.25 \text{ l/kg})(70 \text{ kg}) + 0.4 (140 - 70) = 45.5 \text{ l} \text{ ----- Ecuación 2.0 (7)}$$

Otros grupos de pacientes que se han relacionado con vd aumentados incluyen pacientes en periodo perinatal, neonatos, con hipoalbuminemia (cáncer, mal nutrición, sida, cirrosis hepática, con ó sin asitis) fallo cardíaco congestivo bajo peso sobre hidratos postquirúrgicamente y sepsis. En estos casos el vd puede sobrepasar 0.5 litros por kilogramo de peso y el aumento en volúmen de distribución representa el exceso de fluidos acumulados al correguir el exceso de fluidos, el vd va ha disminuir lo que implica un aumento de las concentraciones y por esta razón se requiere un seguimiento cercano . En pacientes cuyo peso real está bajo el peso ideal , se utiliza el peso real como base para calcular el vd pero recordando siempre que la hipoalbuminemia puede aumentar el vd por medio de una disminución en la presión osmótica y una redistribución de líquidos en el cuerpo causando edema . (7).

## **4.3 EXCRECIÓN**

### **4.3.1 BIOTRANSFORMACIÓN**

Los aminoglucósidos son eliminados sin cambio metabólico por filtración glomerular; del 50 a 60 %, aproximadamente, de una dosis se elimina la orina en un plazo de 24 horas. Su semidesintegración es de dos a tres horas en pacientes con riñones sanos, pero aumenta en pacientes con filtración glomerular disminuida. A menos que se modifique la dosis puede producirse

acumulación del fármaco hasta valores tóxicos en enfermos que tienen disminuida la función renal. (1)

Cuadro 2.0 Farmacocinética antimicrobiana en la insuficiencia renal y la diálisis

Medicamento	Principal modo de eliminación o detoxificación	Vida media sérica aproximada		Régimen de dosificación propuesto en la insuficiencia renal		Eliminación importante de fármaco por diálisis (H = hemodiálisis; P = Diálisis peritoneal)	Nefrotoxicidad
		Normal	Insuficiencia renal*	Dosis inicial†	Administrar la mitad de la dosis inicial cada		
Moxalactama	Secreción tubular y hepática	2 h	30 h	2 g por vía IM o IV	24 h	H, P sí	Muy rara
Kanamicina, amikacina	Filtración glomerular	2.5 h	3 días	15 mg/kg por vía IM	3 días	H, P sí	Común
Tobramicina, gentamicina	Filtración glomerular	2.5 h	2-4 días	3 mg/kg/ vía IM	2-3 días	H, P sí†	Común
Vancomicina	Filtración glomerular	6 h	6-9 días	1 g por vía IV	5-8 días	H, P no	Probablemente sí

Cuadro 3.0 Datos farmacocinéticos.

	Afecta renal (%)	Excreción renal (%)	Índice de plasma en plasma (%)	Eliminación (ml/min) (Cl <sub>cr</sub> )	Vol. dist. (L/kg)	½ Vida media (horas)
AMIKACINA	—	96	4 ± 3*	1.3 ± 0.6 Cl = 0.6 Cl <sub>cr</sub> + 0.14 ↓ FQ	0.27 ± 0.06 → Edad, Nido, FQ ↓ Obs. ↓ Neo	2.3 ± 0.4 → Urem. → Obs. ↓ Quem, Nido, FQ
	* La gran mayoría de los datos		50-60	48 ± 14	1.2 ± 0.3* ↓ Urem.	0.23 ± 0.02**
ESTREPTOMICINA	—	> 90	< 10	Cl = 0.82 Cl <sub>cr</sub> + 0.11 ↓ Obs. ↓ Neo	0.31 ± 0.10 → Urem, Anc, FQ	2.3 13 ± 25* ↓ Urem → Obs. ↓ Quem
	* Valores para dosis de 10 millones		—	—	—	—
GENTAMICINA	—	94	0	1.4 ± 0.2* Cl = 0.62 Cl <sub>cr</sub> + 0.03 ↓ Quem	0.26 ± 0.05	2.1 ± 0.2 ↓ Urem, Neo, Prem ↓ Quem
	* La gran mayoría de los datos son de dosis de 1 mg/kg		—	—	—	—
KANAMICINA	—	80-90*	< 10	1.3 ± 0.2 ↓ Urem, Neo, Prem → Nido, BCP, Cur ↓ FQ	0.20 ± 0.02 → Urem, BCP ↓ Prem	2.3 ± 0.7 37 ± 6* ↓ Urem, Neo, Prem ↓ FQ → Nido, Cur
	* Valores obtenidos por el 71% de los datos obtenidos en dosis de 15 mg		—	—	—	—
NETILMICINA	—	60*	< 10	Cl = 0.98 Cl <sub>cr</sub> ± 0.32 ↓ Obs. ↓ FQ	0.13 ± 0.08* → Urem, Anc, Quem ↓ FQ, Neo	2.2 ± 0.1 15.0 ± 5.0 ↓ Urem, Neo, Prem → Obs, FQ ↓ Quem
	* Puntos de corte más elevados, dado que el fármaco se filtra en la sangre durante un tiempo prolongado		—	—	—	—
TOBRAMICINA	—	—	—	—	—	—
	* Puntos de corte más elevados, dado que el fármaco se filtra en la sangre durante un tiempo prolongado		—	—	—	—

Cl<sub>cr</sub> = índice de creatinina sérica; Afecta renal = porcentaje de pacientes con insuficiencia renal; Excreción renal = porcentaje de excreción renal; Índice de plasma en plasma = relación entre el índice de plasma en plasma y el índice de plasma en plasma normal; Eliminación (ml/min) (Cl<sub>cr</sub>) = índice de eliminación; Vol. dist. (L/kg) = volumen de distribución; ½ Vida media (horas) = vida media del fármaco.

\* Datos de pacientes con insuficiencia renal; \*\* Datos de pacientes con función renal normal.

Cl<sub>cr</sub> = índice de creatinina sérica; Afecta renal = porcentaje de pacientes con insuficiencia renal; Excreción renal = porcentaje de excreción renal; Índice de plasma en plasma = relación entre el índice de plasma en plasma y el índice de plasma en plasma normal; Eliminación (ml/min) (Cl<sub>cr</sub>) = índice de eliminación; Vol. dist. (L/kg) = volumen de distribución; ½ Vida media (horas) = vida media del fármaco.

#### 4.3.2 ELIMINACIÓN.

La eliminación de aminoglucósidos se ha venido observando que la vida media tiene una pobre correlación con respecto de las concentraciones que son medidas de creatinina en el suero. (9) Para apoyar este análisis de la nefrotoxicidad fué definido como el 50% de la mayor disminución en el cálculo de la compensación de creatinina. La medida de compensación de creatinina en la orina no esta expuesta, la compensación de creatinina fue calculada con la concentración de creatinina en suero, de la edad, peso y sexo .

Para calcular el cambio en la función renal la línea principal (base) fue el cálculo de la compensación de creatinina antes o durante el tratamiento inicial de 24 horas. La diferencia entre el valor base y el valor más bajo durante el resto del tratamiento, o dentro de 48 horas después de detener el mismo , fue dividido por el valor base y porcentaje del cambio determinado.

Si el peso de los pacientes se mantiene constante, la caída de un 50% de la compensación de creatinina calculada es primordialmente equivalente a un 100% elevado en la concentración de creatinina en el suero. (10). Ya que los aminoglucósidos se eliminan completamente por filtración glomerular es crucial saber estimar la función renal para poder diseñar un régimen de dosificación para alcanzar las concentraciones deseadas . La función renal se estima basandose en la edad, peso, y creatinina sérica utilizando una de las siguientes formulas:

Estimado de depuración renal de creatinina (CrCl).

Función renal estable en adultos:

Hombre:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \text{ PI}}{\text{sCr} \cdot 72} \quad \text{Ecuación 1.0 (7)}$$

Mujer:

$$\text{CrCl} = \text{CrCl hombre} \times 0.85$$

$$\text{Ecuación 2.0 (7)}$$

Donde el PI es el peso ideal

PI = 50,0 kg +/- 0,91 x cada cm sobre o bajo 152,5 cm de estatura (hombre)

PI = 45,5 kg +/- x cada cm sobre o bajo 152,5 cm de estatura (mujer)

Ecuación 2.1

Función renal estable en adultos:

Hombre:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{98 - 0,8 (\text{edad}-20) (\text{ATSC})}{\text{Scr (1,73)}}$$

Mujer:

————— Ecuación 2.2 (7)

$$\text{CrCl} = \text{CrCl hombre} \times 0,9$$

y ASTC es el área de superficie corporal

$$\text{ASTC} = \frac{\text{Raiz cuadrada de ( peso en kg) (estatura en cm.)}}{\text{Ecuación 2.3 (7)}}$$

60

Como existe una buena correlación entre la depuración de creatinina y la depuración de los aminoglucósidos, algunos profesionales en la práctica clínica los utilizan como equivalentes.

Otro sistema quizá el más utilizado, no calcula la depuración del fármaco directamente, sino calcula la constante de eliminación ( $K_e$ ) a través de una regresión lineal derivada de estudios poblacionales.

Ejemplo de estas regresiones son:

$$K_e = 0,0024(\text{clCr}) + 0.01 \quad \dots\dots\dots \text{Ecuación 3.0 (7)}$$

$$K_e = 0.00293(\text{clCr}) + 0.019 \quad \dots\dots\dots \text{Ecuación 3.1(7)}$$

Una vez estimada la  $K_e$ , se calcula la depuración del fármaco, utilizando el volumen estimado de la siguiente manera:

$$\text{Cl}_{dr} = (K_e) (V_d) \quad \dots\dots\dots \text{Ecuación 4.0 (7)}$$

Vida media.

La vida media de los aminoglucósidos en pacientes con función renal normal varía entre 1.5 y 3 horas. Hay varias formas de estimar la vida media en un paciente. Si asumimos que la depuración del fármaco ( $\text{Cl}_{dr}$ ) es igual a la depuración renal ( $\text{Cl}_{cr}$ ), luego de estimar el  $V_d$  y la  $\text{Cl}_{dr}$  de aminoglucósidos utilizamos la relación matemática entre  $V_d$  y  $\text{Cl}_{dr}$  para calcular la constante de eliminación ( $k_e$ ),

$\text{Cl} = (K_e) (V_d)$ . Una vez definido  $K_e$ , determinamos la vida media ( $t_{1/2}$ ) utilizando la relación:

$$K_e = \frac{0.693}{t_{1/2}} \quad \dots\dots\dots \text{Ecuación 5.0 (7)}$$



$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$$

.....Ecuación 5.1 (7)

$K_e$

## 5.0 DISCUSIÓN

La dificultad en establecer los papeles relativos de que las máximas y mínimas concentraciones, o bien el deterioro renal preexistente pueden subir o bajar dichas concentraciones, esto se debe al hecho de que no son variables independientes. Porque los aminoglucósidos muestran una marcada preferencia por los tejidos renales, penetrando peligrosamente al tejido ótico (referente al oído), despacio y fácilmente, y tiene una mayor vida media en este sitio comparada con la vida media que existe o que tiene el suero. Según investigaciones se ha sugerido que este es el pendiente total con respecto de las concentraciones máximas y mínimas las cuales son las mayores determinantes de la acumulación y toxicidad. (10)

El análisis cinético individual de los niveles del fármaco en suero fue hecha usando un simple compartimiento modelo. La población modelo empleada asumió la existencia de variabilidad residual en la concentración del suero y la variedad interindividual de los parámetros farmacocinéticos (12). La administración usual de dosis de aminoglucósidos es mucho mas ligera en muchos de los pacientes graves o delicados, esto se atribuye al largo volumen de distribución de este tipo de pacientes. Diferentes estrategias de pruebas fueron usados, esto permite elevar la variabilidad farmacocinética y obstruye

nuestra habilidad de percibir que los cambios farmacocinéticos se extienden o se extendieron sean derivados de los factores analizados. (11).

Los resultados obtenidos aquí son interesantes, porque una completa serie de valores en la población fueron obtenidos para caracterizar la farmacocinéticas de los aminoglucósidos tanto en la poblaciones de pacientes graves como los no graves o bien subgrupos específicos. Esto es un importante resultado para la prevención prospectiva de concentraciones de aminoglucósidos en suero, porque estos parámetros así como los de los valores de creatinina y depuración de creatinina, el aclaramiento, la edad y el sexo así como el peso corporal y los valores de volumen de distribución. Todos estos parámetros pueden ser introducidos dentro muchos y diferentes programas de microprocesadores y obtener datos verídicos de la farmacocinética de cada individuo. (11).

Un mejor método de obtención apropiada de dosis y de intervalos de dosificación, sería el monitoreo terapéutico de dicho fármaco por el método convencional y por los calculos farmacocinéticos que ya se han sugerido. (9).

Utilizando las técnicas expuestas para optimizar las farmacoterapia con aminoglucósidos, y su seguimiento, se puede reducir la mortalidad y morbilidad de los pacientes que requieren estos fármacos.

Se ha demostrado que, adicionalmente, existe el beneficio de posibles ahorros económicos sustanciales debido principalmente a la reducción en días de hospitalización por mayor eficacia y menor incidencia de efectos adversos.

Esto nos ayuda a comparar las terapias con aminoglucósidos y darles seguimiento entre médicos y farmacéuticos debidamente entrenados, la menor mortalidad estaba relacionada a dosis mayores, ajustes de dosis más temprano y concentraciones máxima más elevadas. Esto nos obliga a los farmacéuticos a mantenernos en contacto estrecho con los pacientes y los médicos para proporcionar una mejor calidad de atención y disminución de las tasas de mortalidad por los efectos de las concentraciones máximas y mínimas de los aminoglucósidos circulantes en el suero.(7).

El éxito de las terapias y el seguimiento de las concentraciones de los antimicrobianos aminoglucósidos dependen en gran parte de la presencia del farmacéutico trabajando en conjunto con el equipo de salud , con esto podemos lograr dar una mejor atención y calidad a los pacientes y de esta manera disminuir en gran medida las reacciones adversas y medicamentosas, así como la mortalidad que se alcanza por las mismas.

## 6.0 CONCLUSIONES

\*Se describió la farmacocinética de los antimicrobianos aminoglucósidos.

\*Se destacó la importancia del monitoreo de las concentraciones sanguíneas de los antimicrobianos aminoglucósidos, para llevar a cabo el uso racional de estos medicamentos en los pacientes.

\*Se puso de manifiesto el importante papel que tiene el farmacéutico, dentro del equipo de salud para lograr el uso racional de los antibacterianos aminoglucósidos.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## 7.0 BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Craig, Charles., Farmacología Médica., ED.,Interamericana., Ed.,1era.,México.,D.F. año 1989.,pp 22,673-679.
- 2.-Korolkovas., Andrejus.,Compendio Esencial De Química Farmacéutica.,ED., Reverte.,Ed., 3era.,México D.,F.,1989., pp.76-94,625-670.
- 3.-Goth Andres.,Vesell Elliot, Farmacología Médica Principios y Conceptos., ED., Doyma., Ed. 4ta.,México D.,F.,1991.,pp.,548-580.
- 4.-Dipalma,Joseph.,Farmacología Médica., ED:, La Prensa Médica Mexicana., Ed.,4ta. España.,1990., pp.,1728-1730.
- 5.-Goth Andres., Farmacología Médica Principios y Conceptos.,ED.,Doyma., Ed 2da., México D .,F.,1988.,pp. 520-522.
- 6.-Remo, M.,Bergoglio., Antibióticos.,ED.,Médica Panamericana.,Ed.,5ta., México D.F.,1993.,pp.3,229-250.
- 7.-Miranda, Massari JR: y Maldonado.,Farmacocinética Aplicada a Aminoglucósidos.,Revista de la O.F.I.L. ,vol.,3 Año.,1993.,pp.397-407.
- 8.-P.Bourget, H.Fernandez., etal.,Pharmacokinetics of tobramycin in pregnant women. Safety and efficacy of a one.daily dose regimen.,Revista Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutcs.,1991.,vol.,16.,pp.267-271.
- 9.-D.Bertram and R.Sumers.,Serum creatine levels during cardiac surgery: absence of effect by aminoglycosides. Revista Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutcs.,1993.,vol.,18.,pp.165-170.

- 10.-Y.M.El Sayed, Correlation between nephrotoxicity and pharmacokinetics parameters of gentamicin., *Revista Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*,1994., vol.,19.,pp.267-271.
- 11.-M.M. Fernandez de Gatta, M.E.Medezt, etal., Pharmacokinetics of amikacin in intensive care unit patients., *Revista Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*,1996.,vol.,21 pp.417-421.
- 12.-M.Izquierdo T,J.M.Lanao,etal.,A comparative study of the population pharmacokinetics of gentamicin and amikacin in newborn patients., *Revista Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*,1993.,vol.,18.,pp411-413.
- 13.-C.L.Ronchera ,C.Tormot,M.D.,etal.,Expanded gentamicin volume of distribution in critically ill adult patients receiving total parenteral nutrition., *Revista Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*,1995.,vol20.,pp.,253-258.
- 14.-John G Wagner.,*Farmacocinética Clínica*,ED.,Reverte., Ed.,5ta., México,D,F.,1990.,pp. 1-3.
- 15.-J.Wong.,Does once-daily dosing of aminoglycosides affect neuromuscular function., *Revista Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*,1996.,vol.,21.,pp407-411.
- 16.-J.P.Ordovas.,Selection of optimal prophylactic aminoglycosides dosage in cancer patients: population pharmacokinetics approaches., *Revista Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*,1996.,vol.,19 pp.47-56.
- 17.-M.Claire,M.C.Manus.,*Mechanisms of Bacterial resistance*,*American Journal of Health system pharmacy (A.J.H.P.)*,1997.vol.,54 pp.1418-1429.