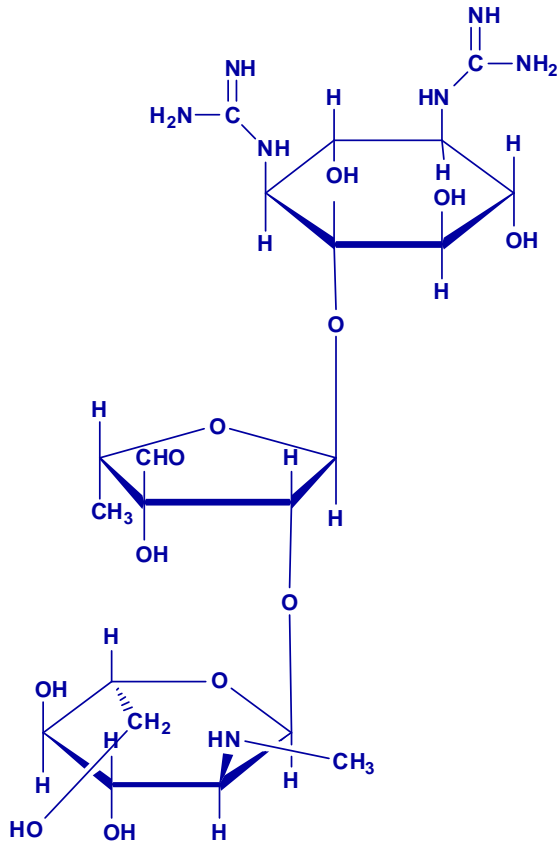


ESTREPTOMICINA: INFORME TÉCNICO



Introducción.-

La estreptomina fue aislada del actinomiceto *Streptomyces griseus* en 1943 por [A. Shatz](#), [E. Bugie](#) y [S. A. Waksman](#). Es un antibiótico aminoglucósido aminociclitol, abreviadamente aminoglucósido. De las muchas sales de estreptomina que se sintetizaron y ensayaron, el sulfato de estreptomina es la menos dolorosa e irritante cuando se administra por vía intramuscular; y, en consecuencia, es la única que sigue utilizándose en las preparaciones farmacéuticas.

Consideraciones históricas sobre los aminoglucósidos.-

Primera parte.-

Los actinomicetos son microorganismos del suelo que comparten características de bacterias y hongos. *Greig-Smith* observó ya en 1917, que actinomicetos obtenidos de muestras del terreno en *New South Wales* (Estados Unidos) fabricaban sustancias con características antibióticas (estrictamente: sustancias capaces de inhibir la

multiplicación de otras bacterias).

[Rudolf Lieske](#) comunicó poco tiempo después que algunos actinomicetos causaban la lisis de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.

Trabajando independientemente, y posiblemente desconocedores de los trabajos de *Rudolf Lieske* en Estados Unidos, [André Gratia](#), en el [Instituto Pasteur de Bruselas](#), dieron a conocer la utilización de sustancias fabricadas por especies de *Streptothrix* y *Actinomyces* para causar la lisis de cultivos bacterianos, y obtener así antígenos fabricados por las bacterias lisadas. Los “mucolisados” (tal era la denominación) se inyectaron a pacientes para inducir la formación de anticuerpos frente a las bacterias seleccionadas. Los intentos de tratar infecciones de esta manera fracasaron.

[Maurice Welsch](#), en el *Rockefeller Institute* denominó actinomicetina al compuesto principal del “mucolisado”.

Segunda parte.-

S. A. Waksman obtuvo una sustancia cristalina a partir de *Actinomyces antibioticus*, a la que, por eso mismo, denominó actinomicina-A. El producto fue estudiado por [laboratorios Merck](#), en *Rahway*. Sin embargo, el antibiótico resultó demasiado tóxico para su empleo en terapéutica humana.

El apoyo de fundaciones ([Commonwealth Fund](#), [Mrs. Albert Lasker](#)) permitió a S. A. *Waksman* continuar sus investigaciones.

Waksman aisló en 1941 otras dos sustancias con actividad antibiótica: clavacina (patulina) y fumigatina. Aun cuando su toxicidad era inferior a la actinomicina-A, continuaban siendo inadecuadas para su aplicación en terapéutica humana. En aquellos años comenzaba a estudiarse la penicilina ([Florey](#) y [Chain](#), en *Oxford, UK*). La penicilina se mostraba eficaz solo frente a las bacterias Gram positivas. Y, así, *Waksman* concentró sus esfuerzos en la búsqueda de antibióticos eficaces frente a las infecciones causadas por Gram negativos. De esta línea de investigación surgió primero la estreptotricina. Este antibiótico se mostraba eficaz frente a las infecciones que no respondían a la penicilina (esto es, infecciones causadas por Gram negativos). Y, además, parecía tener un patrón de seguridad suficiente para ser ensayado en humanos. Lamentablemente, a los pocos días de iniciados los tratamientos con estreptotricina, se ponía de manifiesto una importante toxicidad renal. Y los estudios con estreptotricina fueron abandonados.

La tenacidad de S. A. *Waksman* hizo que recondujera sus esfuerzos, a partir de 1943, hacia la búsqueda de antibióticos para tratar la [tuberculosis](#) (un enorme problema médico en aquella época; no olvidemos que eran los años de la [II Guerra Mundial](#)).

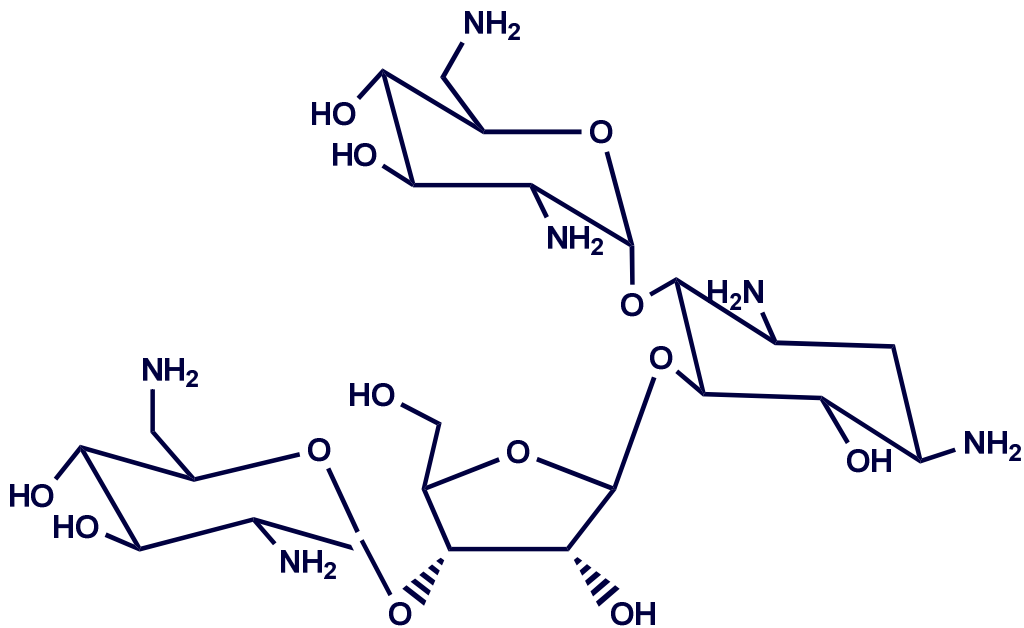
El principal problema con que se enfrentaba era que el agente causal de la tuberculosis ([Mycobacterium tuberculosis](#)) crece muy despacio en los medios de cultivo; dando al traste con gran parte de los protocolos de investigación seguidos hasta entonces. Se eligió otra especie de *Mycobacterium* ([M. phlei](#)), si bien ésta no era patógena para el hombre. Y así, los productos que se mostraban potencialmente eficaces en la lisis de los cultivos de *M. phlei*, eran ensayados en animales con tuberculosis.

Los actinomicetos, a los que tantos años y esfuerzo había dedicado *Waksman*, le depararían el éxito, tan buscado como merecido: en septiembre de 1943 aisló del actinomiceto *Streptomyces griseus* un antibiótico con notable eficacia frente a la peste, la brucelosis y varias formas de disentería bacteriana. A pesar de que sus propiedades físicas eran semejantes a la estreptotricina, el nuevo antibiótico no mostraba toxicidad renal. Se le denominó estreptomycin, dilucidándose su estructura química en 1947.

Tercera parte.-

Tras unos primeros ensayos en cobayas tuberculosas, con resultados favorables, se iniciaron estudios a gran escala en pacientes humanos. Y las primeras conclusiones confirmaron que la estreptomycin era un excelente antibiótico frente a la micobacteria tuberculosa.

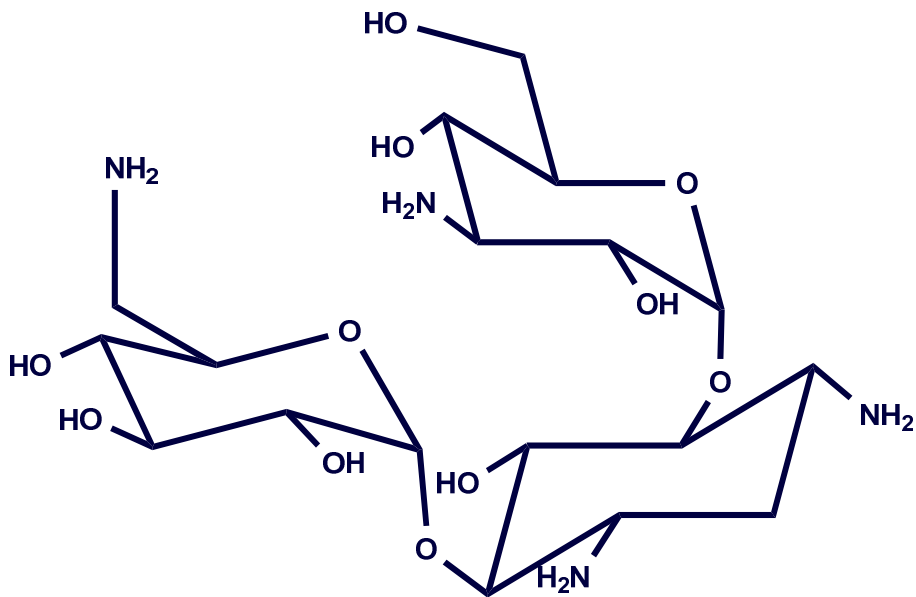
Durante muchos años, la estreptomycin fue la primera línea de tratamiento contra la tuberculosis. Sin embargo, pronto se puso en evidencia que las dosis elevadas dañaban el nervio auditivo causando sordera. Por suerte, el hallazgo de otros fármacos tuberculostáticos hizo posible la administración de dosis más bajas de estreptomycin; logrando con ello una menor incidencia de pérdida auditiva irreversible.



Neomicina-B (Framicetina)

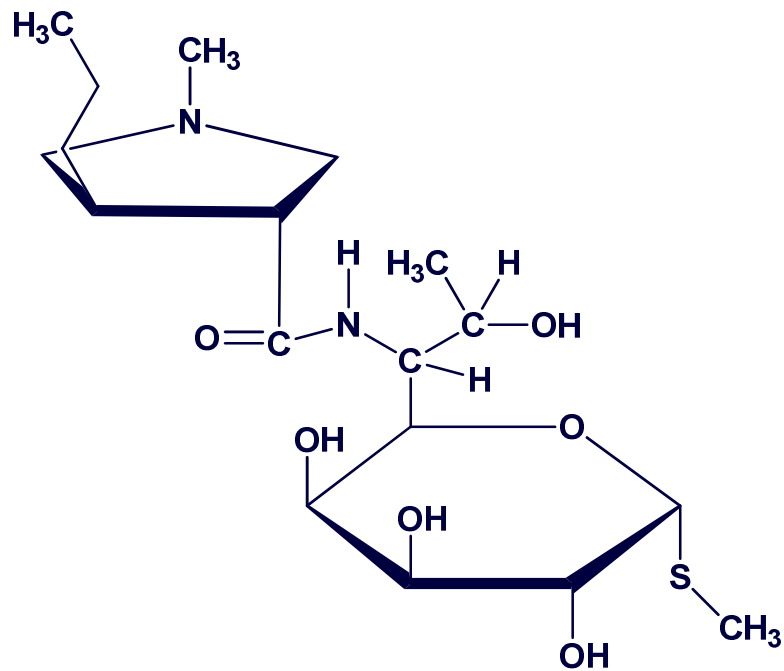
Waksman aisló en 1949 otro importante antibiótico partiendo de cepas de *Streptomyces fradiae*: la **neomicina**. Se trataba de un antibiótico complejo, del que solo la neomicina-B (ahora denominada simplemente neomicina) llegó a ser útil en terapéutica. La estructura de la neomicina se desentrañó en 1962, consiguiéndose su síntesis química completa en 1987. Este mismo antibiótico fue aislado en Francia en 1954, creyéndose que se trataba de un antibiótico distinto, y denominándose framisetina. Al poco tiempo se descubrió que framisetina y neomicina-B eran, de hecho, el mismo antibiótico.

Debido a la neurotoxicidad de la neomicina, solo forma parte de preparados galénicos para uso tópico dermatológico, otológico u oftalmológico.



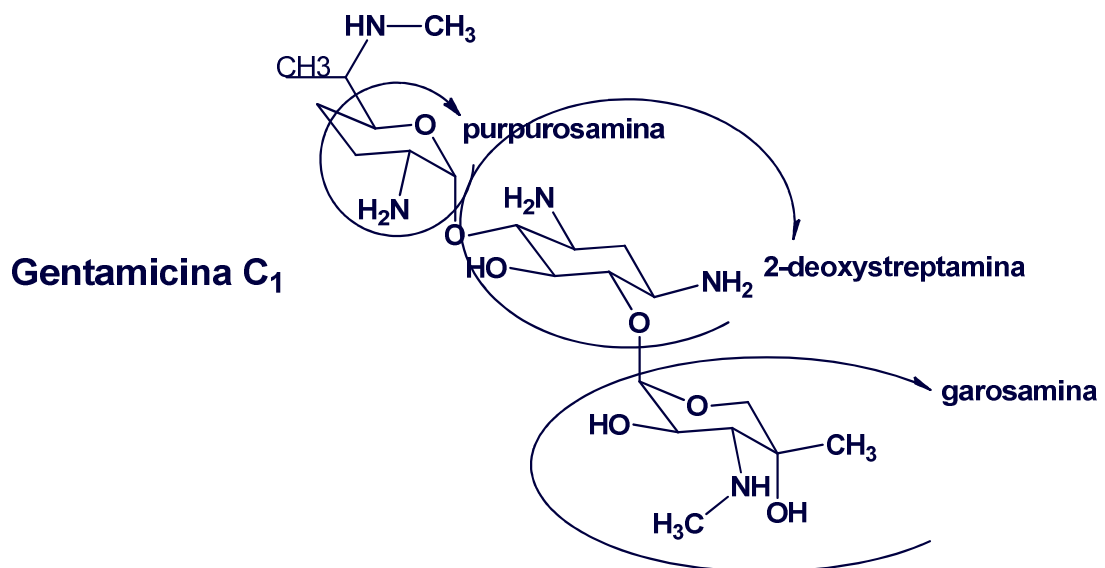
Kanamicina

En 1957, [Hamao Umezawa](#), en el Instituto de Química Microbiana, en Tokio (Japón), aisló otro antibiótico al que llamó **kanamicina**. En un principio se incluyó en programas de investigación de antineoplásicos. Más tarde, se aisló la kanamicina-A (el componente principal del complejo proteico que, *de facto*, era la kanamicina aislada por *Hamao Umezawa*). Su estructura se dilucidó en 1958, lográndose su síntesis química completa algunos años más tarde. Se reservaba para infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina; así como otras infecciones graves por Gram negativos resistentes a gentamicina.



Lincomicina

La **lincomicina** se aisló en el año 1962, partiendo de cepas de *Streptomyces lincolnensis*, obtenidas de muestras del suelo de *Lincoln, Nebraska*, Estados Unidos. Su estructura se desentrañó en 1964; y su síntesis química se consiguió en 1970. Fue pronto superado por un análogo estructural: clindamicina, menos tóxico y con mucha mejor biodisponibilidad oral.



La **gentamicina-C1** se aisló de un complejo antibiótico producido por *Micromonospora purpurea* (sinónimo: *Micromonospora echinospora*). El trabajo se llevó a cabo en 1963 por investigadores de *Schering Corporation*, en *Bloomfield, New Jersey*, Estados Unidos. Cuatro años más tarde (1967) se descifró su estructura química. Fue (y continúa siendo) el antibiótico aminoglucósido de elección, al que pronto siguieron otros: amikacina, *netilmicina* y tobramicina.

ANTIBIÓTICO AMINOGLUCÓSIDO	AISLAMIENTO	ESTRUCTURA	SÍNTESIS QUÍMICA COMPLETA
Estreptomina	1943	1947	¿?
Neomicina	1949	1962	1987
Kanamicina	1957	1958	¿?
Lincomicina	1962	1964	1970
Gentamicina	1963	1967	¿?

Microorganismos sensibles.-

Micobacterias.-

Mycobacterium tuberculosis, tanto de origen bovino como humano. No obstante, la mayoría de las micobacterias atípicas son resistentes a la estreptomina.

La estreptomina es el único aminoglucósido eficaz frente a *Mycobacterium leprae*, si bien se precisan dosis elevadas, habitualmente 150mg/Kg.

Bacterias Gram negativas.-

La estreptomina es activo frente a gran número de bacterias Gram negativas, tales como *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Brucella spp*, *Neisseria meningitides*, *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter spp*, *Yersina spp* (incluyendo *Yersina pestis*), y *Yersina enterocolica*.

Los gérmenes anaerobios, tales como *Bacteroides fragilis*, son resistentes a la estreptomina. (ver: "mecanismo de acción").

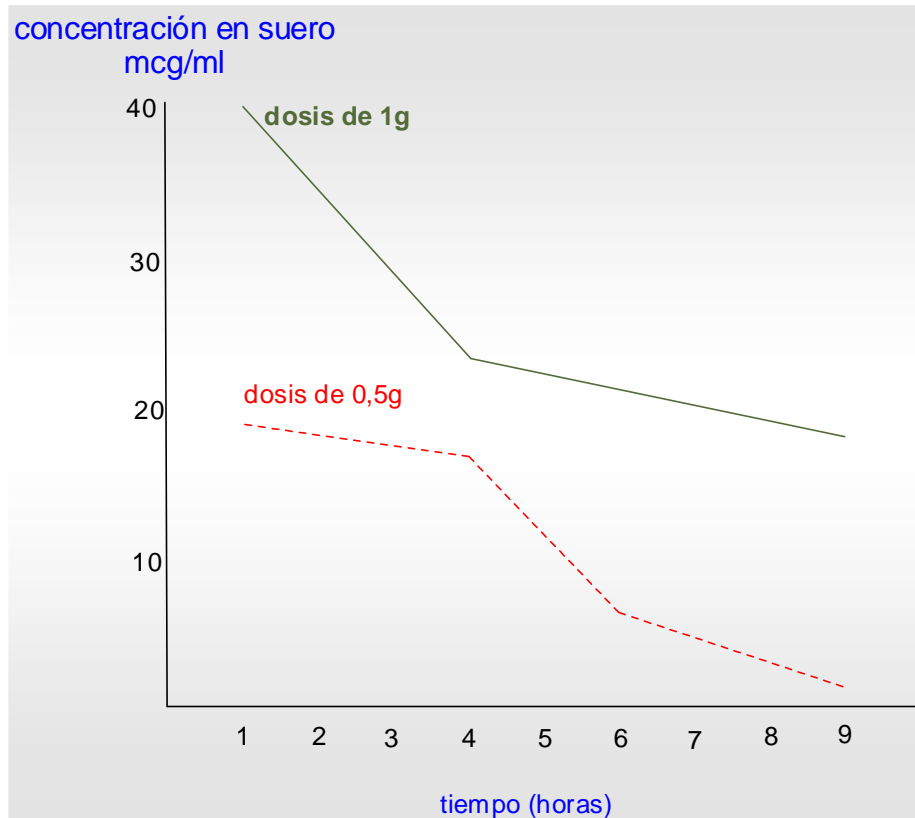
Bacterias Gram positivas.-

Algunas cepas de *Staphylococcus aureus* son sensibles. La resistencia de algunas cepas de esta bacteria Gram positiva está mediada por plásmidos. Muchos otros cocos Gram positivos, y bacilos son resistentes.

Streptococci de los grupos A, B y G, *Streptococci viridans*, y los *Streptococci* del grupo D no enterocócicos (vg. *Streptococcus boris*) se consideran relativamente resistentes a la estreptomina (CIMs en el rango 5,0mcg/ml ↔ 250mcg/ml) Esta se considera como resistencia "de bajo nivel" y este tipo de "resistencia" se supera con la combinación de [penicilina G + Estreptomina], asociación no aditiva sino sinérgica. La sinergia se explica porque la penicilina ejerce un efecto directo sobre el potencial de membrana de la bacteria que estimula la captación de la estreptomina; si bien algunas cepas de todos estos estreptococos se deben considerar resistentes a la estreptomina, dado que sus

CIMs > 2000 mcg/ml; y en estos casos no tiene sentido la asociación penicilina G + estreptomicina.

Relación entre las concentraciones en suero y la dosis inyectada.-



La estreptomicina se absorbe rápidamente tras la inyección intramuscular (IM), lográndose la concentración máxima al cabo de 1 hora (ver gráfico). Doblando la dosis, se dobla la concentración máxima, $C_{MÁX}$. (20mcg/ml tras la dosis de 0,5g; y 40mcg/ml tras la dosis de 1g).

Las concentraciones en suero son detectables 12 horas después de la inyección (tras la dosis de 0,5g); y 24 horas después tras la dosis de 1g.

La estreptomicina se excreta rápidamente por filtración glomerular. En los pacientes con función renal normal, la mayor parte de la excreción (hasta un 90%) tiene lugar en las primeras 12 horas tras la inyección intramuscular. Se logran concentraciones elevadas en la orina [200mcg/ml \rightarrow 400mcg/ml], tras una inyección intramuscular de 0,5g.

Cantidades muy pequeñas de estreptomicina (<1% de la dosis total administrada) se excretan de modo inalterado junto con la bilis, hallándose concentraciones en el rango [10mcg/ml \leftrightarrow 20mcg/ml].

Entre un 10% y un 30% de la dosis de estreptomicina inyectada no parece ser excretada. Lo más probable es que se inactive en el organismo, si bien no se han podido detectar metabolitos.

Distribución de la estreptomina en el organismo.-

La estreptomina difunde rápidamente en tejidos y fluidos corporales: se distribuye muy bien en los fluidos ascítico y pleural. Al cabo de entre 4 horas a 6 horas de la inyección, las concentraciones en los fluidos aberrantes son similares a las concentraciones en suero.

La estreptomina penetra bien en los abscesos tuberculosos.

No difunde en el fluido cerebroespinal, a menos que las meninges estén inflamadas, pero, aun en estas condiciones, las concentraciones en el fluido cerebroespinal son mucho más bajas que las detectadas en suero.

La unión de la estreptomina a proteínas del plasma es de ~34%.

Posología.-

1g/24 horas [de modo más preciso: 15mg/Kg, día].

Nunca se debe sobrepasar la dosis total diaria de 2g.

En pacientes de >40 años, se recomienda una pauta de administración de 0,5mg ↔ 0,75mg / 24 horas, incluso en pacientes con parámetros de función renal normales.

La vía de administración preferente es la intramuscular (IM) También puede administrarse intravenosamente (perfusión IV en 30 minutos) La dosis por vía IM y por perfusión IV ha de ser idéntica.

Concentraciones inhibitorias mínimas.-

Las CIMs de las cepas sensibles de *Staphylococcus aureus* y otras bacterias Gram negativas se hallan normalmente en el rango de 1mcg/ml a 8mcg/ml.

Los microorganismos con CIMs>16mcg/ml se deben considerar resistentes.

El CIM habitual de la estreptomina para *Mycobacterium tuberculosis* es de 8mcg/ml.

Presentaciones.-

En España se comercializa exclusivamente como medicamentos genéricos (Estreptomina) en viales de 1g + ampolla disolvente (con 3ml ó 4ml, según el laboratorio fabricante).

Mecanismo de acción.-

El mecanismo de acción de la estreptomina es común al del resto de los aminoglucósidos, razón por la que me extiendo algo en su recordatorio.

De modo general, la estreptomina (y el resto de los aminoglucósidos) interfieren con la síntesis proteica bacteriana.

Su acción depende de su capacidad de enlace a una proteína (o varias) de la subunidad ribosómica 30S (S, de [Svedberg](#)) Esta unión da lugar a cambios en la conformación de la subunidad que dan lugar a una lectura errónea de los codones del ARN_M. Como consecuencia se incorporan aminoácidos erróneos en el péptido en crecimiento, dando lugar a una proteína defectuosa. Las proteínas alteradas pueden no ser vitales para la viabilidad bacteriana. Sin embargo, la estreptomina (y los demás aminoglucósidos) son bactericidas. ¿Cómo se puede explicar esta aparente contradicción? La explicación más plausible es que estos antibióticos también dan lugar a la producción de proteínas anormales que forman parte de la estructura de la membrana bacteriana. Cualquier defecto en la permeabilidad de la membrana bacteriana conduce a la lisis celular, por efecto osmótico, lo que explicaría el efecto bactericida de los aminoglucósidos sobre los gérmenes sensibles.

El transporte de los antibióticos aminoglucosídicos al interior celular es un proceso ligado al metabolismo aeróbico bacteriano. Es por esta razón por la que los anaerobios son resistentes a todos los antibióticos aminoglucosídicos.

La resistencia bacteriana a los aminoglucosídicos puede ser debido a tres causas:

- a) Modificación enzimática de los aminoglucosídicos, proceso mediado por [plásmidos](#).
- b) Mutación de la subunidad ribosómica 30S bacteriana que disminuye la afinidad de los antibióticos por este complejo proteico.
- c) Alteración de las condiciones de permeabilidad de la membrana bacteriana a estos antibióticos. Esta alteración de la permeabilidad puede ser debido a un cambio de las condiciones ambientales que hace que bacterias aerobias se adapten a un medio anaerobio; y la anaerobiosis hace inviable la captación del antibiótico aminoglucosido.

Toxicidad de la estreptomicina.-

- 1) Ototoxicidad.
- 2) Nefrotoxicidad.
- 3) Hipersensibilidad.
- 4) Neurotoxicidad.
- 5) Efectos adversos de tipo hematológico.

Interacciones.-

La heparina inhibe la actividad de los aminoglucosídicos. Este hecho tiene trascendencia en dos aspectos:

- a) Los aminoglucosídicos no han de guardarse en tubos heparinizados.
- b) En los pacientes tratados con heparina, las concentraciones de aminoglucosídicos en suero pueden verse disminuidas en relación a las concentraciones esperadas.

Usos clínicos.-

- A. [TUBERCULOSIS](#)
- B. INFECCIONES POR EL [COMPLEJO MYCOBACTERIUM-AVIUM](#)
- C. [BRUCELOSIS](#)
- D. [ENDOCARDITIS BACTERIANA](#)
- E. [TULAREMIA](#)
- F. [ENFERMEDADES VENÉREAS](#)
- G. [MICETOMA](#)

Zaragoza, 15 de marzo de 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza