

## Actualización en farmacología clínica:

### MACROLIDOS

\* Dr. Javier Caballero Rendon

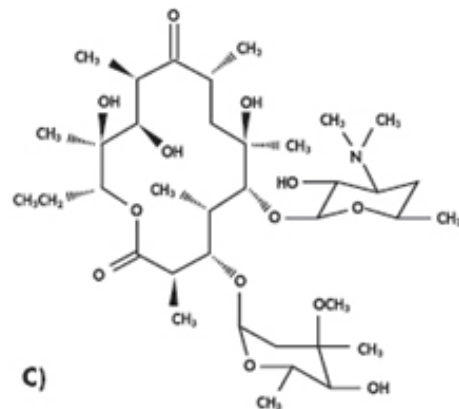
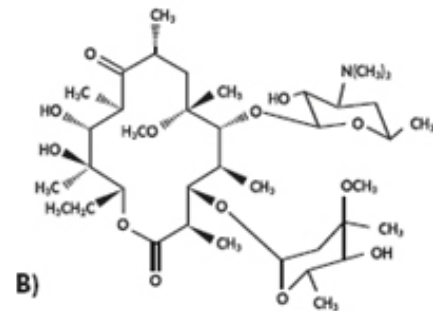
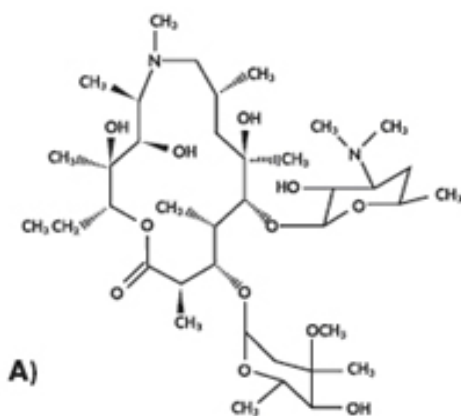
\* Médico familiar Policlínica 9 de Abril; Docente de Farmacología UNIFRANZ

#### INTRODUCCIÓN

Con el descubrimiento en el año 1952 de la eritromicina se incorpora al arsenal de los antimicrobianos una nueva familia: la de los macrólidos. Este compuesto fue aislado por Mc Guire y colaboradores en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythraeus* obtenida en una muestra de suelo recogida en el archipiélago filipino. Más de 3 décadas después, y a pesar de no tener un efecto tan amplio como los betalactámicos, las quinolonas o los aminoglucósidos, la incorporación de nuevos compuestos a la familia, hace que se consideren de elección contra algunos microorganismos y como primera opción frente a otros. (1).

#### ESTRUCTURA QUÍMICA

Los macrólidos se caracterizan por tener un anillo macrocíclico lactónico unido mediante enlaces glucosídicos a uno o dos azúcares. La sustitución del azúcar neutro (cladinosa) en posición 3 de los macrólidos con anillo de 14 átomos, por un grupo cetónico, ha dado origen a una nueva familia de antimicrobianos denominados cetólidos, cuyo único representante es la telitromicina (1).



Fórmula química de la azitromicina (A); claritromicina (B) y eritromicina (C).

Entre otras propiedades químicas presentan: poca solubilidad en agua, tienen aspecto cristalino blanco, son bases débiles que se inactivan en medio ácido, de ahí que se presenten en forma de sales o ésteres que son más resistentes a los ácidos, así como que en sus presentaciones orales tengan una cubierta entérica para protegerlos de la acción de los ácidos a nivel del estómago (3).

#### CLASIFICACIÓN

Por su estructura química, los macrólidos se los divide en cuatro grupos principales: macrólidos de 14 átomos, de 15 átomos (azálidos), de 16 átomos y los estólidos (2).

CLASIFICACIÓN DE MACRÓLIDOS	
GRUPO	ANTIMICROBIANO
14 ÁTOMOS	Eritromicina Claritromicina Diritromicina Roxitromicina
15 ÁTOMOS	Azitromicina
16 ÁTOMOS	Espiramicina Rokitamicina Josamicina
CETÓLIDOS	Telitromicina

En la actualidad, se consideran ser macrólidos de segunda generación a los que tienen un origen semisintético, con un espectro de acción más amplio, menos efectos secundarios y mejores características farmacocinéticas y farmacodinámicas como: la azitromicina, los cetólidos, la claritromicina, diritromicina y roxitromicina (2).

### MECANISMO DE ACCIÓN

Los macrólidos son antibióticos bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteica ligándose de forma reversible al dominio V del ARN ribosómico 23S. La unión se realiza mediante la formación de puentes de hidrógeno entre diferentes radicales hidroxilo del macrólido y determinadas bases del ARNr 50S, en tanto que los macrólidos de 16 átomos actúan en la fase del ensamblaje de los aminoácidos, previa a la acción de los de 14 átomos. Son bactericidas según el microorganismo, la fase de crecimiento, el inóculo, el pH del medio y la concentración del antibiótico. Se plantea la posibilidad de que la eritromicina no inhibe la formación de la cadena polipeptídica así como interfiere la acción del cloranfenicol, ya que actúa en el mismo sitio. La afinidad de la telitromicina por el ribosoma es 10 veces mayor que la de la eritromicina y seis veces superior a la de la claritromicina. Tanto los macrólidos como los cetólidos bloquean el orificio de entrada al canal por donde sale la proteína del ribosoma(3)(7).

Debido a su mecanismo de acción e inhibición de la síntesis proteica, los macrólidos tienen efecto inmunomodulador ya que impiden la producción de toxinas bacterianas así como la formación del biofilm por parte de las pseudomonas(9).

### ESPECTRO DE ACCIÓN

En líneas generales, los macrólidos y los cetólidos son activos frente a distintos microorganismos y protozoos.

1. Microorganismos grampositivos tanto cocos (excepto estafilococos resistentes a meticilina y *enterococcus* spp.) como bacilos (*Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Listeria*, *Rhodococcus equii*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc* y *Pediococcus*).

2. Algunos microorganismos gramnegativos (*Moraxella* spp., *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria* spp., *Haemophilus ducreyi*, *Gardnerella vaginalis*).

3. Microorganismos de crecimiento intracelular o yuxtacelular (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*).

4. Algunos protozoos son moderadamente sensibles (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y *Plasmodium*). La mayoría de bacilos gramnegativos (BGN), incluyendo algunos microorganismos anaerobios (*Bacteroides* spp. Y *Fusobacterium* spp.), son resistentes, entre otros motivos por impermeabilidad de la pared bacteriana a la difusión del macrólido. En cambio, otros BGN anaerobios como *Porphyromonas* y *Prevotella* y las formas L de *Proteus mirabilis* (carentes de pared) son sensibles (3)(8).

Claritromicina es el macrólido más activo frente a *Mycobacterium avium-complex* y *M. chelonae*, *M. leprae* y *Helicobacter pylori*. Frente a la mayoría de cocos grampositivos es algo más activa que la eritromicina. Un metabolito de claritromicina (14-hidroxi-claritromicina) es más activo que el producto original frente a *H. influenzae* y *M. catarrhalis*(3)(8).

Roxitromicina tiene una actividad similar o algo inferior a la de eritromicina. Inhibe a muchas de cepas de *M. tuberculosis* a concentraciones de 4 mg/l. Es tan activa o más que espiramicina frente a *Toxoplasma* (3)(8).

Azitromicina es algo menos activa que eritromicina frente a microorganismos grampositivos, pero es varias veces más activa frente a microorganismos gramnegativos incluyendo *Vibrio cholerae*, *Campylobacter* spp., *Neisseria* spp., *Moraxella* spp., *H. influenzae*, *Brucella* spp., *Pasteurella* spp., *Eikenella* y algunas enterobacterias (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Yersinia* spp. Y *Shigella* spp.).

Azitromicina es bactericida frente a *Legionella* spp. Con independencia de su actividad intrínseca, la eficacia *in vivo* de azitromicina puede ser superior a la del resto de macrólidos en infecciones producidas por microorganismos de crecimiento intracelular (3)(8).

Espiramicina tiene una actividad antibacteriana sensiblemente inferior a la de eritromicina, pero es activa frente a protozoos como *Toxoplasma* y *Cryptosporidium*. Josamicina y miocamicina, derivado diacetilado de la midecamicina, son entre 2 y 4 veces menos activas que eritromicina frente a cocos grampositivos y algo más activas frente a *M. hominis* y *Ureaplasma urealyticum*. A pesar de la menor actividad intrínseca de los tres macrólidos de anillo de 16 átomos frente a cocos grampositivos, en España el porcentaje de cepas de *S. pyogenes* sensibles es superior al de eritromicina, dado que en un elevado porcentaje de casos la resistencia es debida a la presencia de una bomba de expulsión activa que no afecta a los macrólidos de 16 átomos (3)(8).

Telitromicina es de 2 a 8 veces más activa que eritromicina frente a microorganismos grampositivos y tan activa como azitromicina frente a gram negativos. Es menos activa que claritromicina frente a micobacterias. Los neumococos y la mayoría de estreptococos con mecanismos de resistencia a los macrólidos son sensibles a telitromicina (3)(8).

## FARMACOCINÉTICA

Con excepción de azitromicina, todos se metabolizan en el hígado y sufren un efecto de primer paso que puede disminuir de manera significativa su biodisponibilidad. Telitromicina y los macrólidos con anillo de 14 átomos, pero no los de 15 y 16 átomos, emplean la vía metabólica del sistema enzimático del citocromo P-450, cuya actividad inhiben en mayor o menor grado. La vida media y el pico sérico tienden a incrementarse si se administran dosis altas o múltiples, probablemente por saturación del metabolismo hepático. Difunden a través de la membrana debido a su carácter lipofílico y probablemente por la existencia de un transporte activo dependiente del calcio. La concentración en el citoplasma celular es varias veces superior a la sérica. La mayor parte del antibiótico se acumula en los fagolisosomas debido al carácter ácido de estas organelas (2)(7)(11).

En medio ácido el macrólido se ioniza (protonación), la forma ionizada no difunde a

través de la membrana lipídica y queda atrapada en el fagolisosoma. La concentración intracelular de azitromicina es particularmente elevada y persistente, en parte debido a que posee dos grupos básicos en lugar de uno como ocurre con el resto de macrólidos. Además, a diferencia de otros macrólidos en los que la concentración intracelular varía prácticamente de inmediato en relación con las variaciones de concentración extracelular, azitromicina mantiene concentraciones intracelulares elevadas durante más de 7 días después de la última dosis, con una concentración sérica simultánea indetectable. Telitromicina, por su carácter dibásico, tiende a comportarse como azitromicina (2)(9).

Los macrólidos difunden escasamente a través de las meninges (concentración en el líquido cefalorraquídeo [LCR] < 10% de la sérica). En general pasan a la saliva, a las secreciones bronquiales y a la leche materna, donde alcanzan concentraciones superiores al 50% de la sérica, pero no difunden a los tejidos fetales (3)(10).

Se eliminan por vía biliar en forma de metabolitos y de producto activo. La concentración biliar es superior a la sérica. La eliminación urinaria de telitromicina, y todos los macrólidos (excepto claritromicina), es inferior al 10%. No es necesario modificar la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática, pero debe evitarse la administración de dosis elevadas. Claritromicina se elimina con la orina en cerca del 30%. La dosis debe reducirse a la mitad a partir de valores de depuración de creatinina inferiores a 30 ml/min, pero no es necesario modificarla en caso de insuficiencia hepática si la función renal es normal. Se eliminan escasamente con la hemodiálisis y con la diálisis peritoneal (2)(3).

## MECANISMOS DE RESISTENCIA

Se han descrito cuatro mecanismos de resistencia a los macrólidos:

**1. Resistencia Intrínseca.** Es un mecanismo natural de las enterobacterias mediante el cual el macrólido no atraviesa la membrana bacteriana debido a un efecto de permeabilidad.

**2. Modificación del ARN Ribosomal.** Se halla mediado por plásmidos o transposones que codifican una metilasa que modifica el ARN ribosomal, alterando la afinidad por el antibiótico. Este mecanismo de resistencia puede ser inducible o constitutivo.

**3. Bomba de eflujo.** Se desarrolla a través de una bomba que expulsa activamente al antibiótico del interior bacteriano. Este mecanismo es específico en contra de los macrólidos de 14 y 15 átomos.

**4. Modificación enzimática.** Se ha planteado que las enterobacterias producen una estearasa que modifica, por hidrólisis, la estructura química de los macrólidos (1)(8).

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Como se habrá visto con el espectro antimicrobiano, los macrólidos en su conjunto tienen una amplia cobertura de indicaciones terapéuticas que incluyen a muchas infecciones del entorno tropical y de transmisión sexual, siendo la azitromicina un antibiótico a tomar muy en cuenta en este tipo de patologías (11).

Los macrólidos están indicados en pautas de tratamiento empírico de infecciones respiratorias. Infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores (neumonía comunitaria) causadas tanto por cocos gram positivos o microorganismos intracelulares, se recomiendan todos los macrólidos con preferencia la eritromicina, claritromicina, azitromicina, roxitromicina y telitromicina (3)(6).

Infecciones de piel y tejidos blandos. Se recomiendan eritromicina, claritromicina y azitromicina (3)(10).

Infecciones por micobacterias atípicas. Se recomiendan azitromicina y claritromicina. En la lepra se recomienda la claritromicina.

Infecciones de transmisión sexual. Como gonorrea, uretritis no gonocócica, chancroide, enfermedad pélvica inflamatoria, clamidiasis y

sífilis, se recomienda la azitromicina o eritromicina. Azitromicina en dosis única de 1 g ha resultado eficaz en el tratamiento de la uretritis y cervicitis por *C. trachomatis* y en el tratamiento del chancroide y del tracoma (2)(3).

En la toxoplasmosis se halla indicado la roxitromicina o la espiramicina en embarazadas.

Otras indicaciones de tratamiento con un macrólido son la difteria, la tosferina, la enfermedad de Lyme, la angiomasitosis bacilar en pacientes con sida y la panbronquiolitis difusa. La profilaxis de la endocarditis infecciosa y la prevención de la tosferina en personas expuestas no inmunizadas y de la difteria en portadores faríngeos asintomáticos puede hacerse también con un macrólido. Eritromicina se ha empleado en el tratamiento del acné vulgar, el eritrasma (infección por *Corynebacterium minutissimum*), en pautas de prevención de la fiebre reumática y como medida de prevención de la infección en cirugía colorrectal (1)(3).

La eritromicina es un excelente fármaco para la bartonelosis, actinomicosis, amibiasis, borreliosis, fiebre Q, enteritis por campylobacter, infecciones por rhodococcus.

La claritromicina asociada a un inhibidor de la bomba de protones y amoxicilina o metronidazol son la terapia de elección para infecciones por *H. pylori* (10).

### DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Todos los macrólidos se comercializan en presentaciones orales. Solo claritromicina, azitromicina y eritromicina tienen presentaciones parenterales. La azitromicina por sus características farmacocinéticas se puede administrar en varias indicaciones en dosis única o en cursos cortos ( tres a cinco días).

Antimicrobiano	Grupo etareo	Dosis	Intervalo	Vía
Eritromicina	Adultos	250 - 500 mg	c/8-6 hr	VO - IV
	Niños	30-50mg/kg/día	c/8-6 hr	VO - IV
Claritromicina	Adultos	250 - 500 mg	c/12 hr	VO - IV
	Niños	15mg/kg/día	c/12 hr	VO - IV
Roxitromicina	Adultos	150 - 300 mg	c/12-24 hr	VO
	Niños	5mg/kg/día	c/12 hr	VO
Azitromicina	Adultos	250 - 500 mg	c/24 hr	VO - IV
	Niños	10mg/kg/día	c/24 hr	VO - IV
Espiramicina	Adultos	1 -2 g	c/12 hr	VO
	Niños	50-100mg/kg/día	c/12 hr	VO
Telitromicina	Adultos	800mg	c/24 hr	VO
	Niños	30mg/kg/día	c/12-24 hr	VO

## REACCIONES ADVERSAS

Los efectos secundarios más frecuentes de los macrólidos y especialmente de eritromicina son las molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos) debidas a la actividad procinética de la misma eritromicina y en especial de sus metabolitos formados en el medio ácido del estómago (3)(9).

Debemos señalar que las reacciones más temidas son las de hepatotoxicidad, pero en realidad son poco frecuentes, aparecen después de 10 a 20 días de tratamiento, comienzan con náuseas, vómitos y dolores abdominales y posteriormente ictericia con alteración de las pruebas que exploran la función hepática. Se produce una hepatitis colestática caracterizada histológicamente por estasis biliar, infiltración periportal y necrosis hepática. De forma general todas las manifestaciones desaparecen después de suprimir el fármaco.<sup>1,2</sup> Las reacciones ototóxicas están en relación con el uso

endovenoso, las dosis elevadas o con el uso de macrólidos en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Los macrólidos y telitromicina se incluyen en la categoría B de fármacos empleables durante el embarazo.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones medicamentosas se producen fundamentalmente con los siguientes fármacos:

- Warfarina: aumenta su efecto anticoagulante por mecanismo desconocido.
- *Carbamazepina*, *metilprednisolona* y *ciclosporina*: inhiben el metabolismo hepático de los macrólidos, por lo que deben disminuirse las dosis cuando se combine su uso con estos medicamentos.
- *Digoxina*: mejora la absorción al inhibir las bacterias que la descomponen.
- Teofilina: disminuye la depuración, por lo que deben utilizarse dosis inferiores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nuñez FB. Macrolidos. Uso racional de antibióticos 2004; 4: 17-22.
2. Mensa J, García-Vasquez E, Vila J. Macrólidos, estólidos y estreptograminas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(4):200-8
3. Gonzales-Piñera JG, Barreto PJ, Rodriguez MA, Pino AP, Lim AN. Macrólidos. *Acta Medica* 1998;8(1):71-4.
4. Jáuregui L. Macrólidos. En *Antimicrobianos: Uso terapéutico en infectología clínica*. L Jáuregui. Plural Editores. La paz Bolivia 2002. 201-212
5. Mensa J., Gatell J.M., Jiménez de Anta M., Prats G. *Guía Antimicrobiana* 2004. 14ta Edición. Barcelona. Masson.2004.
6. Samaniego E. Macrólidos y lincosamidas. En: *Fundamentos de Farmacología Clínica*. Sexta Edición. Ed. C.C.E. Quito. 2005. Vol II: 1129-1134.
7. Chambers H. Antimicrobianos inhibidores de las síntesis de proteínas y otros antibacterianos. En *Bases Farmacológicas de la terapéutica*. Goodman & Gilman. Ed. McGraw Hill. 2003 :1257-1286.
8. Zhanel G, Dueck M, Hoban DJ, Vercaigne LV, Embil JM, Gin AS, et al. Review of macrolides and ketolides. *Drugs* 2001;61:443-98.
9. Carbon C. Pharmacodynamics of macrolides, azalides and streptogramins: Effect on extracellular pathogens. *Clin Infect Dis* 1998;27:28-32.
10. Neu H, Young L, Zinner S, Acar J, editors. *New macrolides, azalides, and streptogramins in clinical practice*. New York: Marcel Dekker, 1995.
11. Guay DR, Gustavson LE, Devcich KJ, Zhang J, Cao G, Olson CA. Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin. *Clin Ther* 2001;23:566-77.
12. Douthwaite S, Champney W. Structures of ketolides and macrolides determine their mode of interaction with the ribosomal target site. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:1-8.