

## Macrólidos

Dr. JOSÉ GUNDIÁN GONZÁLEZ-PIÑERA,<sup>1</sup> Dr. JESÚS BARRETO PENÍ,<sup>2</sup> Dr. MIGUEL ANGEL RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ,<sup>3</sup> Dr. PEDRO PABLO PINO ALFONSO<sup>4</sup> Y Dra. NORA LIM ALONSO<sup>1</sup>

### RESUMEN

Se hace una revisión de este grupo de antimicrobianos, sus indicaciones actuales y espectro de actividad. Se particulariza en los nuevos macrólidos y azálidos, fundamentalmente azitromicina, claritromicina y roxitromicina, sus propiedades farmacológicas, y mayor amplitud del espectro antibacteriano de estos novedosos compuestos.

**Descriptor DeCS:** ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS; AZITROMICINA/uso terapéutico, CLARITROMICINA/uso terapéutico; ROXITROMICINA/uso terapéutico.

## 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 eruthraeus* obtenida en una muestra de suelo recogida en el archipiélago filipino.<sup>1</sup> 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 9 microorganismos y como primera opción frente a otros 14.<sup>1</sup>

## ESTRUCTURA QUÍMICA

Su denominación como macrólidos proviene de su estructura, ya que se encuentran constituidos por un anillo de lactosa macrocíclico formado por muchos miembros, al que se van a unir uno o más desoxiazúcares. La diferencia entre los compuestos de esta familia precisamente va a estar dada por la cantidad de átomos que componen la molécula. Por ejemplo, la de eritromicina está

constituida por 14 átomos, sin embargo la azitromicina tiene 15 y ubicados en otras posiciones, además de que es un compuesto semisintético.<sup>2</sup> 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.<sup>2</sup>

## MECANISMO DE ACCIÓN

Ejercen su actividad antimicrobiana al obstaculizar la síntesis de proteínas en la bacteria a nivel ribosómico, se fijan a la unidad 50 S del mismo, e impiden la reacción de translocación en la cual la cadena de péptido en crecimiento se desplaza del sitio aceptor al donador, por esta particularidad se proscriben su combinación con otras drogas que compiten con un sitio similar de fijación en el ribosoma como serían la clindamicina y el cloranfenicol.

Su efecto bactericida o bacteriostático depende de su concentración, del microorganismo, del inóculo, su

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna. Médico Intensivista.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Nutrición.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Microbiología. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Médico Intensivista.

<sup>4</sup> Especialista de II Grado en Medicina Interna y Pneumotisiología.

sensibilidad, y de la fase de proliferación en que se encuentran.<sup>2,3</sup>

## FARMACOCINÉTICA

De forma general nos referiremos a las características de la eritromicina como compuesto típico del grupo y al referirnos a los nuevos macrólidos particularizaremos en cada uno de ellos. La eritromicina se absorbe en la parte superior del intestino delgado, penetra y difunde en casi todos los tejidos, excepto en encéfalo y líquido cefalorraquídeo. Penetra el líquido prostático, atraviesa la barrera placentaria, sin embargo, no es teratógena y alcanza, además, bajas concentraciones urinarias.<sup>3</sup>

Se concentra fundamentalmente en el hígado y se excreta por la bilis; está en relación proporcional el aumento de las concentraciones con las dosis administradas. Por este motivo en las hepatopatías o enfermedades que cursen con ictericia obstructiva no deben ser utilizadas a dosis más bajas que las usuales.<sup>4</sup>

La vida media plasmática es de una y media horas, pero las concentraciones históricas permanecen por un tiempo mayor.<sup>4</sup> La mayor parte de la droga es inactivada por desmetilación hepática; no es eliminada por diálisis peritoneal ni por hemodiálisis. Por todas las características anteriores no constituyen medicamentos de elección en las infecciones del sistema nervioso central, la sepsis urinaria, la endocarditis infecciosa y las infecciones estafiloscólicas graves.

## ESPECTRO ANTIMICROBIANO

Señalaremos la actividad de los macrólidos frente a cada tipo de microorganismos, se hace referencia en el caso que constituyan la droga de elección.

Frente a cocos grampositivos aerobios: tienen una buena actividad contra *Streptococos* del grupo A, B y C, *neumoniae* y *viridans*. El 50 % de los *estreptococos* del grupo (*enterococos*) son resistentes. Su actividad para *estafilococos* es variable.<sup>4</sup>

Cocos grampositivos anaerobios: cepas de *peptococos* y *peptoestreptococos* son sensibles a macrólidos. Son poco útiles contra cocos gramnegativos anaerobios y los aerobios gramnegativos. No se utilizan frente a *Neisseria meningitidis*, pues penetran poco el sistema nervioso central. Su efectividad es variable ante cepas de *Neisseria gonorrhoeae* y sí son efectivas contra *Bramhanella catharralis*.

Constituyen la droga de elección en las sepsis por: *Bordetella pertusis*, *Legionella*, *Haemophilus du-*

*creyi*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Ureaplasma urealyticum*. Son muy efectivos contra *Campylobacter fetus* y *yeyuni*.<sup>5</sup>

*Haemophilus influenzae*, *rickettsias* y *Mycobacterium sp.*, tienen una resistencia variable.

Por último, constituyen una alternativa en el tratamiento contra *Treponema pallidum* y se han utilizado con buena efectividad frente a *Bacillus anthracis*, *Corinebacterium difteriae*, *Actinomyces israeli* y *Clostridium tetani*.

## NUEVOS MACRÓLIDOS

Desde el surgimiento de la familia de los macrólidos con el descubrimiento de la eritromicina, se han venido sumando a este grupo nuevos compuestos, hasta contar en la actualidad con más de 10 productos en el mercado. No obstante, los más representativos por su efectividad, costos y dosis lo constituyen la claritromicina, la azitromicina y la roxitromicina. Ellos difieren entre sí por la cantidad de átomos y su sustitución en el anillo de lactona patrón.<sup>6</sup> La claritromicina y la axitromicina son semisintéticos.

Son macrólidos: eritromicina, oleandomicina, espiromicina, josamicina, diritromicina, fluritromicina, claritromicina y azitromicina.

## CARACTERÍSTICAS DE LOS NUEVOS MACRÓLIDOS

Tienen como ventajas: cuentan con un espectro más amplio, mejoran los parámetros farmacocinéticos, y además, son menos frecuentes los efectos adversos y la interacción con otras drogas. Son más estables frente a la acción de los ácidos, tienen mayor vida media plasmática y alcanzan mayores concentraciones intracelulares.<sup>7</sup> Como otros macrólidos, se metabolizan en el hígado y se excretan por la bilis, su absorción intestinal se reduce en el 50 % cuando se administran con alimentos.

La vida media en el suero es muy superior en esta nueva generación, lo que permite su administración en dosis única o con intervalos de 12 horas (cuadro 1).

CUADRO 1. Vida media plasmática

Medicamento	Horas
Eritromicina	1,5
Claritromicina	> 8,5
Azitromicina	> 40

La azitromicina tiene, además, una alta penetración en los tejidos, y una vida media histórica de 2-4 días.<sup>8</sup>

Los nuevos macrólidos constituyen las drogas de elección en el tratamiento de las neumonías extrahospitalarias por las características anteriores, además, su magnífica penetración al tejido y secreciones pulmonares, y la sensibilidad de los gérmenes que con mayor frecuencia originan estos procesos.<sup>9</sup>

#### AZITROMICINA

Aprobada por la Food Drugs Alimentation (FDA) en noviembre de 1990. Tiene 15 átomos en su estructura y se clasifica como un azalides. Alcanza la mayor concentración intracelular de todos los macrólidos.<sup>10</sup> Es más activa contra el *H. influenzae*, *M. catharralis* y *Mycoplasma hominis*. Muy eficaz en las enfermedades de transmisión sexual provocada por *N. gonorrhoeae*, *H. ducrey*, *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum*.<sup>11</sup> Tiene buena actividad contra *Bacteroides spp.* y anaerobios grampositivos spp., las *mycobacterias* atípicas son muy sensibles, no así *Mycobacterium tuberculosis*. Es utilizada en la prevención de la criptosporidiasis del inmunodeprimido.

#### CLARITROMICINA

Aprobado por la FDA en octubre de 1990. Es la más activa contra *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella*, así como el *Campylobacter spp.* y *Helicobacter pylori*.<sup>12</sup> Al igual que la azitromicina, es muy efectiva en las enfermedades de transmisión sexual y contra micobacterias atípicas. Tiene actividad contra *Mycobacterium leprae*, la cual aumenta al asociarse con rifampicina, y frente a *Mycobacterium avium*, por lo que se utiliza en la sepsis por este germen en pacientes con SIDA.<sup>13</sup> Asociada con la pirimetamina tiene magníficos resultados en la toxoplasmosis del sistema nervioso central y si se combina con ampicilín es muy útil en el tratamiento de nocardia.

#### ROXITROMICINA

Es uno de los primeros nuevos macrólidos sintéticos. Ha sido utilizado sobre todo en Europa desde hace varios años.<sup>14</sup>

Tiene un espectro muy similar al de la eritromicina, pero con una actividad mucho mayor contra esos gérmenes. Tiene menor efecto deletéreo sobre la flora intestinal, su vida media alcanza hasta las 13 horas, y logra niveles elevados en los líquidos intersticiales e intracelulares.<sup>15</sup>

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se resumen en el cuadro 2. 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.

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.

CUADRO 2. Reacciones adversas de los macrólidos

---

Gastrointestinales:	Náuseas, vómitos, diarreas, molestias epigástricas, colitis membranosa
Hepatotoxicidad	
Ototoxicidad	
Interacciones medicamentosas	
Flebitis	
Superinfección	
Alergias:	fiebre, exantema, eosinofilia, dolor articular

---

## RESISTENCIA MICROBIANA

La resistencia de los gérmenes frente a los macrólidos se produce por diferentes mecanismos. Algunos bacilos gramnegativos son resistentes por incapacidad del medicamento para penetrar en los sitios receptores.<sup>16</sup> En otras oportunidades, en gérmenes sensibles como algunos grampositivos, la resistencia se produce por mutación o determinantes cromosómicos y otras veces es mediada por plásmidos por vía de desmetilación de adenina en los ribosomas 23 RNA de los microorga-

nismos (presencia de rRNA METILASA). Pueden generarse también enzimas que inactivan a los macrólidos (esterasas, fosfotransferasas).<sup>17</sup>

## SUMMARY

We made a review of this group of antimicrobials, their present indications, and activity spectrum. We give details about new macrolides and azalides, mainly azithromycin, clarithromycin, and roxithromycin, their pharmacological properties, and greatest antibacterial spectrum of these novel compounds.

*Subject headings:* MACROLIDES ANTIBIOTICS; AZITHROMYCIN/therapeutic use; CLARITHROMYCIN/therapeutic use; ROXITHROMYCIN/therapeutic use.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brittain DC. Macrolides. *Med Clin North Am* 1987;3:1213-20.
2. Goodman L; Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 8 ed. New York: Pergamon, 1990:1197-1202.
3. Kirst HA, Sides GD. New directions for macrolide antibiotics: pharmacokinetics and clinical efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;33:1419-22.
4. Bryskier a, Agouridas C, Gasc JC. Classification of macrolide antibiotics. En: Bryskiers AJ, Butzler JP, Neu HC, Tulkens PM, eds. *Macrolides, chemistry, pharmacology and clinical uses*. Paris:Arnette Blackwell. 1993:5-66.
5. Berguitts SO, Bernarder S, Dahjo. Erythromycin in the treatment of pertussis. Study of bacteriologic and clinical effects. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:458-65.
6. Bryan JP. New macrolides. *Curr Opin Infect Dis* 1991;4:772-776.
7. Fernández PB. The macrolide revival: thirty five years after erythromycin. *Antimicrob Newsletter* 1987;87:25-36.
8. Cooper M, Nye K, Andrews J. The pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of orally administered Azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:533-8.
9. Gaillat J. La strategie antibiotique dans les infections bronchiques. *Pres Med* 1997;26:16-21.
10. Gladve R, Sinder M. Intracellular accumulation of Azithromycin by cultured human fibroblast. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1056-60.
11. Jones R. New treatments for Chlamydia trachomatis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1789-93.
12. Neu HC. The development of macrolides: Clarithromycin in perspective. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:1-9.
13. Renaudin H, Bebear C. Comparative in vitro activity of Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin and Lomefloxacin against Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:838-41.
14. Nilsen OG. Roxithromycin. A new molecule, a new pharmacokinetics profile. *Drug Invest* 1991;3 (Suppl 3):28-32.
15. Gharbi-Benarous J, Delaforge M, Jan-Kowski CK. A comparative NMR study between the macrolide antibiotic roxithromycin and erythromycin A with different biological properties. *J Med Chem* 1991;34:1117-25.
16. O'Sullivan N, Wise R. Macrolide, Lincosamide and Streptogramin antibiotics. *Curr Opin Infect Dis* 1990;3:734-50.
17. Neu HC. Clinical epidemiology of resistance to macrolides. New macrolides, Azalides and Streptogramins in Clinical Practice. 1995.

Recibido: 26 de noviembre de 1997. Aprobado: 7 de enero de 1998. Dr. José Gundián González-Piñera. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.