

Título: ACTUALIZACION EN MACROLIDOS.

Autores: Dr. Moisés Morejón García, Dra. Rosa Salup Díaz**.*

Resumen:

Teniendo en cuenta su amplia utilización, sobre todo en sepsis comunitaria, y con el objetivo de promover el uso adecuado de los antibióticos, hemos realizado una revisión actualizada de esta importante familia de antibióticos, abordando una breve reseña histórica de su origen, evolución y desarrollo, así como elementos concernientes a sus características farmacocinéticas, mecanismo de acción, espectro, efectos adversos y aplicaciones clínicas.

** Especialista de 2^{do} grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.*

*** Especialista de 1^{er} grado en Pediatría. Intensivista.*

Facultad "Manuel Fajardo". ISCMH.

Ciudad Habana.

Dirección particular: 12 # 27 apto 8 e/ 1era y 3era, Plaza, Ciudad Habana.

E-mail; moisesm@infomed.sld.cu

Teléfono: 53 76 53

.

INTRODUCCION

A pesar de que en 1942 Gardner y Chain describen el primer macrólido (picromocina), es el aislamiento de la eritromicina en 1952, realizado por McGuier y col, a partir de un cultivo de *Streptomyces erythreus*, aislado en Filipinas, lo que da el inicio verdadero a esta familia de antibióticos.

Posteriormente, a partir de diferentes *Streptomices* fueron apareciendo otros componentes del grupo: oleandomicina, espiramicina kitamicina, leucomicina, josamicina, midecamicina, carbomicina, así como algunos derivados semisintéticos: roxitromicina, claritromicina, fluritromicina, hasta alcanzar más de 50 antimicrobianos en este grupo.^{1,2}

CLASIFICACION

Oral	Parenteral
Eritromicina	Eritromicina
Oleandomicina	Diritromicina
Diritromicina	Triacetilolendomicina
Espiramicina	Fluritromicina
Acetilespiramicina	Azitromicina
Midecamicina	
Rosaramicina	
Carbomicina	
Kitasamicina	
Miocamicina	
Rokitamicina	
Josamicina	

Roxitromicina	
Clarithromicina	
Azitromicina	

ESTRUCTURA QUIMICA.

Una macrolactona unida por un enlace glucosídico a un azúcar aminado es la estructura fundamental.¹⁻³

Los compuestos pueden estar formados por anillos lactónicos de 14, 15 o 16 átomos:

Con 14 átomos:

Eritromicina	Oleandomiicina
Roxitromicina	Clarithromicina
Diritromiina	Fluritromicina

Con 15 átomos:

Azitromicina

Con 16 átomos:

Espiramicina	Josamicina
Midecamycin	Miocamicina
Rokitamicina	Rosaramicina
Kitamicina	Carbomicina

MECANISMO DE ACCION.

Bloquean las enzimas que actúan en la translocación de la cadena proteica, inhibiendo de esta forma la síntesis de proteína a nivel de las subunidades 50s del ribosoma bacteriano.

Tienen una importante propiedad, que es la de penetrar en el interior de las células fagocitarias, lo que les da una excelente efectividad frente a los

microorganismos intracelulares: *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Brucella*, etc.

Considerados primariamente como bacteriostáticos, hoy se sabe que pueden presentar efectos bactericidas, dependiendo del microorganismo, las concentraciones y el tiempo de exposición.

Por la impermeabilidad de la pared de las bacterias gram negativas, estos compuestos no tienen efectividad frente a las mismas.

En la actualidad se plantea que los macrólidos poseen efecto antiinflamatorio. Varios estudios han demostrado que los mismos inhiben la producción de citocinas proinflamatorias. Se sabe que la transcripción de los genes de las citocinas son reguladas a través del factor de NF-kappa-B, por lo que se atribuye la propiedad antiinflamatoria a la inhibición de este factor.^{4,5}

ESPECTRO DE ACCION

Son efectivos frente a cocos gram positivos (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. agalactiae*, *S. aureus*), cocos gram negativos (*N. gonorrhoeae*), bacilos gram positivos (*Listeria*, *B. anthracis*, *Corynebacterium*, *Nocardia*) bacilos gram negativos (hemofilus, bordetelas, pasteurelas, brucelas, espiroquetas (leptospiras, *T. palidum*, *H. pylori*, *Campylobacter yeyuni*). Completan su espectro los gérmenes intracelulares: micoplasmas, chlamidias, legionelas, rickettsias, ureaplasmas. Efectivos frente a los anaerobios, excepto bacteroides.^{6,7}

MECANISMO DE RESISTENCIA

Los bacilos gram negativos poseen 4 mecanismos de resistencia ante los macrólidos:

1. Por impermeabilidad de su pared.
2. Por producción de metilasa (no modifica al macrólido sino al ribosoma bacteriano)

3. Por producción de estearasa, la cual hidroliza el macrólido (se localiza en espacio periplásmico)
4. Expulsión activa

El principal mecanismo de resistencia de las bacterias gram positivas es la alteración de la subunidad 50s del ribosoma a través de una modificación enzimática del sitio de ataque (RNA ribosomal). Esta modificación puede ser codificada por genes cromosómicos o extracromosómicos (plásmides) esta última siendo inducible y cruzada entre macrólidos

Existen dos tipos de resistencia, una constitutiva y otra inducible. La primera es predominante (70-100%). Las bacterias resistentes a la eritromicina lo son a todos los macrólidos (de 14, 15, 16 átomos), en el segundo caso es disociada, aparecen solo en presencia de la eritromicina, siendo cruzada con los 14 y 15 macrólidos, conservando la sensibilidad a los 16 macrólidos.

Las bacterias gram positivas que poseen resistencia constitutiva a los macrólidos también la poseen frente a lincosamidas y estreptograminas (resistencia tipo MLE). Recientemente se han aislado cepas que presentan resistencia frente a macrólidos y lincosamidas pero no a estreptograminas.

El mecanismo de expulsión activa cada día cobra más importancia como mecanismo de resistencia a distintos antimicrobianos. Los macrólidos no quedan exentos de esto, asociado a las lincosamidas y las estreptograminas.^{1,7,8}

DIFUSION Y EXCRECION

Presentan buena difusión a órganos y líquidos, alcanzando concentraciones terapéuticas en amígdalas, glándulas salivares, senos paranasales, oído medio, pulmón, secreciones bronquiales, líquido pleural, humor vítreo, hígado, riñón, órganos ginecológicos, músculo y piel. Su difusión al SNC es escasa.

Su excreción es fundamentalmente a través de la bilis, excepto la claritromicina que presenta excreción renal.^{1,2,9}

EFFECTOS ADVERSOS

De los macrólidos antiguos uno de sus principales efectos adversos son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, epigastralgia, diarrea, meteorismo, trastornos del gusto), los cuales han sido disminuidos de forma importante con los últimos compuestos.

La administración prolongada de estolato de eritromicina y la triacetiloleandomicina puede provocar colestasis intrahepática, lo cual es reversible con la suspensión del medicamento. Con los nuevos macrólidos no existe evidencia de hepatotoxicidad.

Se ha reportado ototoxicidad relacionada con el uso endovenoso, altas dosis y pacientes portadores de insuficiencia hepática.

Se han descrito casos de estenosis hipertrófica del píloro en niños

No se han descrito efectos teratogénicos.^{1,2,7,9,10}

APLICACIONES CLINICAS

Los macrólidos han sido utilizados ampliamente en la sepsis por cocos gram positivos, especialmente en el aparato respiratorio alto (sinusitis, amigdalitis, otitis media),^{11,12} así como en el bajo (neumonía del adulto joven y asociada con cefalosporinas en el adulto mayor),¹³⁻¹⁸ También en las infecciones de piel y tejidos blandos.

Con las propiedades farmacológicas de los nuevos macrólidos, su uso se ha ampliado de forma importante. Tanto la azitromicina como la claritromicina se usan actualmente en la terapéutica y profilaxis de enfermedades oportunistas en los inmunocomprometidos (SIDA), como son las micobacteriosis atípicas (*Micobacterium avium complex*).¹⁹

Estudios en Suramérica han reportado gran efectividad de la azitromicina sobre cepas de *Shigella flexneri* multirresistentes (resistencia a sulfametoxazol-trimetropim, ampicilina y cloranfenicol).²⁰

Ha sido reportada buena efectividad con el uso de azitromicina en monodosis tanto en la diarrea del viajero como en el cólera.

Se han reportado trabajos con resultados prometedores combinando azitromicina con antimaláricos para enfrentar las cepas resistentes.

Estudios en Brasil evidencian la efectividad de la azitromicina en la terapéutica de la leishmaniasis cutánea.²¹

Por su comprobada acción antiinflamatoria están ocupando un importante lugar en el tratamiento de las enfermedades pulmonares crónicas, tanto de la panbronquiolitis, donde primero fue demostrado este efecto, como en la fibrosis quística, donde son recomendados cada día con mas fuerza por los resultados obtenidos. También han sido usados en la bronquiectasia y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como en el asma bronquial, donde se ha visto que, además de su acción sobre gérmenes intracelulares, como micoplasmas y clamidias, que en ocasiones perpetúan las crisis, se ha puesto en evidencia su acción antiinflamatoria sobre la mucosa bronquial, ya que han sido usados en dosis inferiores a la concentración inhibitoria mínima necesaria como antibacteriano.²²⁻²⁴

El uso de la azitromocina en monodosis de 1g a revolucionado el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual, ya que la misma incluye en su espectro tanto a chlamidias y ureaplasmas como gonococos y treponema facilitando de forma importante la terapéutica, que de otra manera tendría que ser combinando dos antimicrobianos por varios días.^{25,26}

Su efectividad sobre el *H. pylori* ha ubicado a la claritromicina en la triada de elección a nivel mundial (claritromicina- omeprazol - amoxicilina)^{27,28}

Indicaciones:

1. Amigdalitis estreptocóccicas y diftéricas.
2. Sinusitis, otitis media.
3. Monoterapia en la neumonía adquirida en la comunidad del adulto joven.

4. Neumonía del anciano combinados con cefalosporinas.
5. Fibrosis quística.
6. Enfermedad de transmisión sexual (uretritis, orquiepididimitis, prostatitis y cervicitis por clamidias o gonococo).
7. Sífilis (en alérgicos a penicilina).
8. Legionelosis.
9. Infecciones bucales (gingivitis, abscesos dentarios).
10. Infecciones de piel (erisipela, impétigo, forúnculos, linfangitis).
11. Profilaxis de la fiebre reumática (en alérgicos a la penicilina).
12. Profilaxis de la endocarditis en portador de válvulas prostésicas.
13. Micobacteriosis atípica.
14. Infección por rickettsias.
15. Diarrea del viajero.
16. Cólera.
17. Úlcera péptica por *H. pylori*.
18. Acné.
19. Shigelosis.
20. Combinado con antipalúdicos en la malaria.
21. Profilaxis de la micobacteriosis en el SIDA.
22. Leishmaniasis cutánea.

VENTAJAS DE LOS NUEVOS MACROLIDOS

1. Menos efectos adversos gastrointestinales.
2. Mayor vida media.
3. Mayor efecto postantibiótico.
4. Mayor resistencia a la degradación ácida estomacal.
5. Mayor concentración intracelular.
6. Menos interacciones medicamentosas.
7. Ampliación de las propiedades terapéuticas ¹.

DOSIFICACION

Eritromocina _____ 250 mg -1g cada 6 horas (oral-IV)

Niños : 30 – 50 mgf /kg / día cada 8 horas

Oleandomicina _____ 250 mg -1g cada 6 horas (oral-IV)

Niños: 30-50 mg / kg / día

Espiramicina _____ 500 mg cada 6-8 horas (oral)

Niños : 50 – 100 mg / kg / día cada 12 horas

Acetilespiramicina _____ 250 mg -1g cada 6-8 horas (oral)

Niños : 50 mg / kg / día cada 6-8 horas

Josamicina _____ 500 mg cada 6-8 horas (oral)

Niños : 30 – 50 mg / kg / día cada 6 horas

Midecamicina _____ 600 mg cada 6-8 horas (oral)

Niños: 20 – 50 mg / kg / día cada 12 horas

Miocamicina _____ 600 mg cada 8-12 horas (oral)

Rokitamicina _____ 400-800 mg / día cada 2 horas (oral)

Fluritromicina _____ 1500 mg cada 12 - 24 horas (oral)

Diritromicina _____ 500 mg / día cada 24 horas (oral)

Roxitromicina _____ 150 - 300 mg cada 12-24 horas (oral)

Niños : 5 – 10 mg / kg / día cada 12 horas

Claritromicina _____ 250-500g cada 12 horas oral- IV

Niños : 15 mg / kg / día (cada 12 horas) oral

Azitromicina _____ 500 mg / día cada 24 horas por 3 días oral-IV

500 mg primer día y 250 mg 4 días siguientes

1 g monodosis (clamidiasis)

1200 mg semanal profilaxis de micobacteriosis en SIDA

Niños: 10 mg / kg / día cada 24 horas

BIBLIOGRAFIA

1. *Dámaso D. MACROLIDOS. LINCOSAMIDAS. Antibacterianos. Ed. Marketing Pharm, S.A, Madrid, 1991;375-416.*
2. *Neuman M. MACROLIDI. VADEMECUM. DEGLI ANTIBIOTICI ED AGENTI CHEMIOTERAPICI ANTI-INFETTIVI Ed. Sigma-Tau- Roma 1994;291-331.*
3. *Simon C, Stille W. MACROLIDI. Handbook di terapia Antibiotica.Ed. MEDISERVI , Milano 2000;179-204.*
4. *Derrick CW, Reilly KM. Eritromicina, lincosmida, clindamicina. *Terapeutica Antiinfeciosa I. Clin Med Nort Am*1983;1:59-64.*
5. *Sander HS, Pires CA. Macrolideos. Atualização em Antimicrobianos. Antibióticos. *Atualização TERAPEUTICA 2001. Ed. Artes Medicas. 2001;316-17.**
6. *Scheechter M. Macrolideos. ANTIBIOTICOTERAPIA. *Doenças infecciosas: conducta diagnóstica e terapeutica. Ed. Guanabara Koogan SA, Rio de Janeiro, 1998; 18-19.**
7. *Brittain Dc. Eritromicina. *Atualizacion sobre Antibiotuicos . Clin Med Nort Am* 1987;6:1213-18.*
8. *Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamidas: naturales of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):482-92.*
9. *Guay DR. Pharmacokinetic and tolerablility of extended-release clarithrmycin. *Clin Ther* 2001;2394):566-77.*
10. *Demoly P. Allergy to macrolide antibiotic. Review of the literature. *Presse Med* 2000;29(8):321-6.*
11. *Schaaad UB. Azithromycin vs penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis. *Pediatric Infect Dis* 2002;21(4):304-8.*

12. Zuckerman JM. The newer macrolides: azithromycin and clarithromycin. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14(2):449-62.
13. Hatipoglu ON. A comparative efficacy and safety of clarithromycin, roxithromycin and erythromycin stearate in mild pneumonia. *Yonsei Med* 2001;41(3):340-4.
14. Hoeffken G. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Resp Med* 2001;95(7):553-64.
15. Deabate CA. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 2000;94(11):1029-37.
16. Paladino JA. Cost-effectiveness of IV-to-Oral switch therapy azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002;122(4):1271-1279.
17. Amsden GW. Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18 suppl 1 s 11-5.
18. Lynch III JP. Clinical relevance of macrolide-resistant streptococcus pneumoniae for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;34 suppl 1 :s27-46.
19. Fournier S. Effect of adding clofazimine to combined clarithromycin-ethambutol therapy for Mycobacterium avium complex septisemia in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18(1):16-22.
20. Casellas JM, Tome G, Pagniez G, Ivanovic S, Espinosa C, Laspina F. Actividad in vitro de Azitromicina frente a 100 cepas de shigellas spp aisladas de niños con diarrea aguda en Argentina Y Paraguay en comparación con otros agentes antibacterianos. *Rev Pan de Infectologia* 200;4.

21. Prata Aluzio, Silva- Vergara, Mario Leon, Costa Laercio et al. Efficacy of azitromycin in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36(1):65-67
22. Willians JD. Non-antimicrobial activities of macrolides. *Inf J Antimicrob Agents* 2001;18 suppl1 s89-91.
23. Parnham MJ. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr Opin Infedct Dis* 2005;18(2):125-31
24. Prescott Wa, Johnson CE. Antiinflammatory therapies for cystic fibrosis: past, present, and future. *Pharmacotherapy* 2005;25(4):555-73.
25. Jacobson GF. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of chlamydia trachomatis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(7):1352-4.
26. Gruber F. Treatment of early siphylis with azithromycin. *J Chemother* 2000;12(3):240-3.
27. Reshetniak VI. Eradication of helicobacter pylori in patients with duodenal following the short course of treatment with azithromicin and amoxycillin. *Antibiotic Khimiother* 20002;4792):16-9.
28. Yang YJ. Prevalence and rapid identification of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori. *Pediatric Infect Dis* 2001;20(7):662-6.