66

Antibióticos macrólidos

A. Mediavilla

1. Origen y estructura química

Bajo esta denominación se agrupa una serie de antibióticos que se caracterizan por la existencia de un anillo lactónico macrocíclico al que se unen diversos desoxiazúcares (fig. 66-1). El número de compuestos incluidos en este grupo ha experimentado un considerable aumento en los últimos años con el objetivo de: *a)* mejorar la actividad antibacteriana de la eritromicina; *b)* mejorar la absorción oral al obtener productos más estables en medio ácido; *c)* prolongar la semivida y, por lo tanto, aumentar el intervalo entre dosis; *d)* disminuir los efectos adversos especialmente de tipo gastrointestinal, y *e)* reducir el número y la importancia de las interacciones farmacológicas.

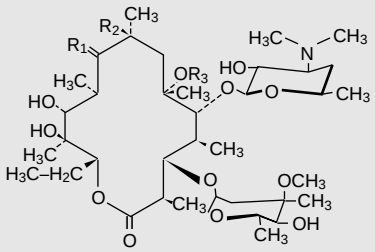
Desde un punto de vista químico pueden considerarse tres grupos de macrólidos: *a)* los que poseen un anillo lactónico de 14 átomos: **eritromicina, oleandomicina, roxitromicina, claritromicina, diritromicina** y **fluritromicina;** *b)* los que presentan un anillo lactónico de 15 átomos: **azitromicina,** y *c)* los que poseen un anillo de 16 átomos: **espiramicina, josamicina, diacetilmidecamicina** y **rokitamicina** (fig. 66-1).

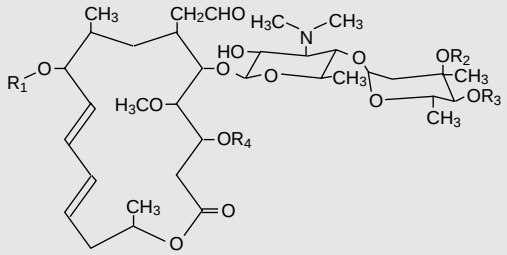
Estas diferencias químicas justifican las peculiaridades farmacológicas y bacteriológicas de los distintos preparados.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Los macrólidos inhiben la síntesis de proteínas de las bacterias por unirse el sitio P en la subunidad 50 S del ribosoma bacteriano. Actualmente se acepta que los macrólidos del grupo de la eritromicina bloquean el proceso de traslocación del peptidil-ARNt en el ribosoma, mientras que los del grupo de la espiramicina inhiben la formación del enlace peptídico previo al proceso de traslocación. Estas diferencias en el mecanismo de acción se explican por la existencia de diferentes sitios de fijación: la proteína L22, a la que se une la eritromicina, y la proteína L27, que es el lugar de fijación para los macrólidos del grupo de la espiramicina. Ambas proteínas forman parte de la compleja estructura de la subunidad 50 S del ribosoma, constituida por dos moléculas de ARN y 33 proteínas diferentes.

El efecto de los macrólidos puede ser bacteriostático o bactericida, dependiendo de la especie bacteriana sobre la que actúen, del tamaño del inóculo, de la fase de crecimiento en que se encuentren las bacterias y de la concentración que alcance el antibiótico en el lugar de la infección. Hay que tener en cuenta que los macrólidos





	R_1	R_2	R_3
Eritromicina	O	H	H
Claritromicina	O	O	CH_3
Fluritromicina	O	F	H
Roxitromicina	$NOCH_2O(CH_2)_2OCH_3$	H	H

	R_1	R_2	R_3	R_4
Espiramicina	Forosamina	H	H	H
Josamicina	H	H	$COCH_2CH(CH_3)_2$	$COCH_3$
Miocamicina	$COCH_3$	$COCH_3$	$COCH_2CH_3$	$COCH_2CH_3$
Roquitamicina	H	$COCH_2CH_3$	$CO(CH_2)_2CH_3$	H

Fig. 66-1. Estructuras de diversas familias de macrólidos.

se caracterizan por requerir 2-4 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para conseguir la concentración mínima bactericida (CMB) y que esta concentración debe mantenerse durante el tiempo suficiente, puesto que el efecto bactericida es tiempo-dependiente. A concentraciones subinhibitorias se mantiene el efecto antibacteriano (efecto postantibiótico) durante un espacio de tiempo que es variable para los diferentes macrólidos.

La aparición de resistencias puede deberse a diferentes mecanismos:

a) Muchas bacterias gramnegativas (enterobacterias) son intrínsecamente resistentes a la eritromicina debido a la dificultad de este antibiótico, una base débil, para atravesar la membrana externa de la pared bacteriana. Sin embargo, la administración oral de eritromicina produce concentraciones elevadas de este antibiótico en la luz intestinal, reduciendo de forma significativa la flora aerobia gramnegativa.

b) Mutación cromosómica que provoca alteraciones en el sitio de fijación de la subunidad 50 S, por lo que disminuye la afinidad a la eritromicina y, con frecuencia, a otros macrólidos y lincosaminas. Este tipo de resistencia se produce en un solo paso y se ha demostrado en *Bacillus subtilis, Streptococcus pyogenes* y *Escherichia coli;* probablemente ocurre también en *Staphylococcus aureus.*

c) Alteraciones en el ARN ribosómico de la subunidad 50 S, mediadas por la transferencia de plásmidos que contienen el gen de una ARN-metilasa capaz de metilar la adenina. Esta modificación reduce también la fijación del antibiótico a la subunidad ribosómica. La particularidad de este mecanismo consiste además, en que la ARN-metilasa es inducible por pequeñas concentraciones de la propia eritromicina, insuficientes para ejercer su acción antibacteriana, con lo cual resulta ineficaz la siguiente exposición de la bacteria a concentraciones inhibidoras de eritromicina. Se ha demostrado este mecanismo en *S. aureus y* probablemente exista en *Streptococcus pyogenes* y *Enterococcus faecalis.*

Además se han descrito mecanismos de inactivación enzimática de los macrólidos por esterasas y fosforilasas bacterianas. En cepas de *E. coli* se ha identificado una esterasa capaz de hidrolizar el anillo lactónico de los macrólidos de 14 átomos, lo que les confiere una alta resistencia a estos antibióticos (CMI de 4.000 μg/ml). Las resistencias pueden ser cruzadas entre los diferentes componentes del grupo; sin embargo, hay que tener en cuenta que algunas especies bacterianas resistentes a la eritromicina lo son también a los demás macrólidos, cuya molécula tiene 14 átomos (claritromicina, oleandomicina, etc.), pero no a los macrólidos de 16 átomos (espiramicina, josamicina, etc.), mientras que en otras especies bacterianas (p. ej., neumococo) la resistencia a la eritromicina está asociada a la resistencia a los demás macrólidos y lincosaminas.

3. Actividad antibacteriana

Como puede verse en la tabla 66-1, los macrólidos poseen en general una potente actividad antibacteriana sobre la mayor parte de cocos grampositivos, muchas bacterias anaerobias, fundamentalmente las que constituyen la flora de la boca, y algunos bacilos grampositivos. Los bacilos gramnegativos, como se señaló en el apartado anterior, son intrínsecamente resistentes a los macrólidos. La gran sensibilidad de los estreptococos *(Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes* y *S. agalactiae)* a este grupo de antibióticos justifica su utilización como fármacos de primera elección en infecciones por estas bacterias en pacientes alérgicos a la penicilina. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los neumococos resistentes a penicilina, tanto los moderadamente resistentes como los que presentan un alto nivel de resistencia (CMI de 0,1-1 μg/ml o CMI ≥ 2,0 μg/ml), son habitualmente resistentes a eritromicina y a los restantes macrólidos, aunque la claritromicina puede conservar actividad sobre las cepas moderadamente resistentes.

Ningún macrólido es activo sobre estafilococos meticilín-resistentes ni sobre enterococos. Aproximadamente, el 80 % de las cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina son sensibles a los macrólidos, siendo la eritromicina el que presenta una mayor actividad.

La importancia de la eritromicina, y en general de todo el grupo de macrólidos, se ha incrementado en los últimos años al haber aumentado la frecuencia de infecciones producidas por bacterias en general poco sensibles a otros antibióticos *(Legionella, Mycoplasma, Chlamydia* o *Campylobacter)* sobre las que los macrólidos presentan, con algunas diferencias que comentaremos a continuación, una gran actividad (v. tabla 66-1). *In vitro* la claritromicina presenta mayor actividad sobre gérmenes anaerobios grampositivos, *Chlamydia trachomatis* y *Legionella pneumophila;* su actividad es similar a la de la eritromicina sobre *Haemophilus influenzae* y *H. parainfluenzae,* especies que presentan mayor sensibilidad a azitromicina.

La actividad de los macrólidos sobre el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) es mayor que sobre *M. tuberculosis.* La claritromicina, que es la que posee mayor actividad sobre micobacterias, presenta una CMI_{90} > 10 μg/ml sobre *Mycobacterium tuberculosis,* sin embargo la CMI_{90} sobre MAC es de 4 μg/ml y para la eritromicina de 64 μg/ml. La asociación de clofazamina o rifabutina potencia la actividad de claritromicina sobre estas especies bacterianas.

La claritromicina presenta una actividad 10-50 veces mayor que eritromicina y 4-8 veces más potente que azitromicina sobre *M. chelonae* (CMI_{90} de 0,25-0,5 μg/ml). Tanto claritromicina como azitromicina son más potentes que eritromicina sobre *M. fortuitum.*

Tabla 66-1. Macrólidos: actividad antibacteriana *in vitro*. CMI_{90} (μg/ml) sobre bacterias seleccionadas

Bacteria	Eritromicina	Josamicina	Miocamicina (diacetilmidecamicina)	Roxitromicina	Claritromicina	Azitromicina	Diritromicina
Staphylococcus aureus (meticilín-sensible)	0,12-0,5[a]	0,5	0,5-4	0,12	0,06-0,25[a]	0,12-1[a]	0,12
S. pneumoniae	0,015-1,0	0,03-0,12	0,12	0,03	0,015-0,5	0,12-2,0	0,06
S. pyogenes	0,03-4	0,06	0,25	0,03	0,012-2,0	0,12-4,0	0,03
S. agalactiae	0,03-0,25	—	—	—	0,03-0,25	0,12-0,5	—
L. monocytogenes	0,5-4,0	—	—	—	0,12-2,0	2,0-4,0	—
H. influenzae	2-32	4-32	16- > 16	2	2-16	0,25-4,0	2
M. catarrhalis	0,25-2,0	0,25	1,0-4,0	0,25	0,12-1,0	0,03-0,5	0,12
B. pertussis	0,03	0,03	0,06	0,03-0,25	0,03	0,06-0,12	0,06
N. gonorrhoeae	0,25-2,0	0,25-2,0	0,5- > 4,0	0,25-	0,25-2,0	0,03-0,25	0,5-4,0
N. meningitidis	1,6	—	—	—	—	0,12	—
C. jejuni	1,0-4,0	—	0,5- > 4,0	0,25-8,0	1-8	0,12-0,5	—
H. pylori	0,25	—	—	—	0,03	0,25	—
M. pneumoniae	0,004-0,02	—	—	—	0,03-0,5	0,01-0,12	—
C. trachomatis	0,06-2,0	—	—	—	0,008-0,125	0,12-0,25	—
C. pneumoniae	0,06-0,12	—	—	—	0,01-0,03	0,1-0,5	—
L. pneumophila	0,5-2,0	0,5-2,0	—	0,5	0,25	0,5-2,0	1-16
B. fragilis	4-32	—	—	—	2-8	2-8	—
Peptococcus, Peptostreptococcus	2- > 32	—	—	—	4- > 32	2-4	—
C. perfringens	1,0	—	—	—	0,5-2,0	0,25-0,78	—
P. acnes	< 0,03-0,03	—	—	—	0,03-0,25	0,03-0,15	—
B. burgdorferi	0,06	—	—	—	0,015	0,015	—
M. avium complex	64,0	—	—	—	4,0	32,0	—
M. chelonae	—	—	—	—	0,25-0,5	—	—

[a] CMI_{50}.

Asimismo es importante señalar la actividad de los macrólidos sobre varios patógenos entéricos: *Campylobacter jejuni* que es más sensible a azitromicina o *Helicobacter pylori* cuya sensibilidad a claritromicina es similar a la de la ampicilina. Los nuevos macrólidos, azitromicina y claritromicina, poseen mayor actividad que la eritromicina sobre *Borrelia burgdorferi.*

Son también sensibles a este grupo de antibióticos *Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum* y *Treponema pallidum.*

Espiramicina, claritromicina y azitromicina poseen una actividad superior a los restantes macrólidos sobre *Toxoplasma gondii.*

4. Características farmacocinéticas

La eritromicina base es inactivada rápidamente en el medio ácido del estómago, por lo que se ha comercializado en forma de cápsulas con cubierta entérica. Además, para mejorar la biodisponibilidad oral de la eritromicina se han preparado diferentes sales (estolato, estearato, etilsuccinato o propionato) que son más estables en medio ácido. El estearato de eritromicina se inactiva más lentamente en el estómago y se disocia en el duodeno, liberando la base activa que es posteriormente absorbida. El etilsuccinato y el estolato son menos susceptibles al ácido que el estearato, por lo que su absorción en el tracto gastrointestinal es mucho más completa (tabla 66-2), siendo menos afectada por la presencia de alimentos. Aunque se han demostrado variaciones importantes en las concentraciones plasmáticas de eritromicina tras la administración de las diferentes sales por vía oral, éstas no tienen, en general, una repercusión clínica importante. La eritromicina para la administración IV se utiliza en forma de gluceptato o lactobionato, sales más solubles en agua, con las que se alcanzan concentraciones plasmáticas mayores que las correspondientes a la misma dosis administrada por vía oral. La vía IM es muy dolorosa, por lo que para administración parenteral sólo se utiliza la vía IV.

La absorción oral de los nuevos macrólidos es mejor que la de la eritromicina; la biodisponibilidad de la claritromicina es más del doble y la de azitromicina 1,5 veces mayor. La existencia de alimentos en el estómago influye de forma variable sobre la absorción de los macrólidos, pues mientras que en el caso de azitromicina se reduce hasta valores que pueden llegar a ser del 50 %, la absorción oral de claritromicina mejora en el estómago lleno lo qué esta relacionado, al menos en parte, con una mayor estabilidad en el medio ácido.

La máxima concentración plasmática ($C_{máx}$) se alcanza con cualquiera de los macrólidos 1,5-3 horas después de su administración por vía oral y es importante señalar que

Tabla 66-2. Características farmacocinéticas de los macrólidos

Antibiótico	Concentración máxima (mg/l)	Tiempo máximo (h)	Semivida (h)	Dosis (mg)	Unión a proteínas (%)	Eliminación renal
1. *Anillo lactónico de 14 átomos*						
Eritromicina						
Estolato	4,2	2-4	1,9-2,1	500 vía oral	65-90	7,5
Lactobionato	9,9	—	—	500 IV	—	—
Oleandomicina	0,8	—	1	500 vía oral	—	—
Roxitromicina	6,6-7,9	2,4	13	150 vía oral	73-96	50
Claritromicina	0,7-1,9	1-2	3-4	500 vía oral	42-70	12-14
17-OH-claritromicina	0,6-0,8	2	4-7	—	—	36
Diritromicina	0,48	4-4,5	30-44	500 vía oral	19	1,2-2,9
2. *Anillo lactónico de 16 átomos*						
Espiramicina	7-8	—	2	2-3 g/día vía oral	30	< 10
	2,5	—	5,16	500 IV	—	—
Josamicina	0,6-2,5	1	1,5-2	500 vía oral	15	< 20
Diacetilmidecamicina	1,8	1	2	1.000 vía oral	—	< 10
3. *Anillo lactónico de 15 átomos*						
Azitromicina	0,62	2,5	40	500 vía oral	40	6-15

ésta es significativamente más baja tras la administración de azitromicina y diritromicina, lo que se debe a su rápida distribución tisular.

La distribución de los macrólidos es buena en todo el organismo; el volumen de distribución de eritromicina en la fase de equilibrio estacionario es de 45 l aproximadamente en el adulto y su unión a proteínas del 60-90 % fijándose fundamentalmente a la α_2-globulina. Debido a su alta liposolubilidad, los macrólidos alcanzan concentraciones elevadas en la mayor parte de los tejidos y líquidos orgánicos, habiéndose demostrado con algunos de los derivados concentraciones tisulares muy superiores a las plasmáticas que persisten durante períodos de tiempo que pueden ser muy prolongados. Las concentraciones de azitromicina en la próstata, amígdalas, pulmón, riñón y mucosa gástrica son 10-100 veces superiores a las concentraciones plasmáticas. También este antibiótico alcanza concentraciones superiores a las plasmáticas en los macrófagos alveolares, en la mucosa bronquial y en esputo. En próstata, amígdalas y tejido pulmonar, la concentración de azitromicina se mantiene durante días ($t_{1/2}$: 2-4 días).

Diritromicina y claritromicina se comportan de forma similar, aunque la relación tejido/plasma no es tan grande en el caso de la claritromicina.

Es importante señalar la alta concentración intracelular que los macrólidos alcanzan. Por ejemplo, la eritromicina en los macrófagos alveolares llega a alcanzar concentraciones 9-23 veces mayores en el interior de las células que en el líquido extracelular y en los leucocitos polimorfonucleares, 4-24 veces mayores. Esta elevada concentración intracelular es importante en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias que se localizan intracelularmente, aunque hay que tener en cuenta que la penetración de un antibiótico en la célula no garantiza su acción antibacteriana a ese nivel, y además tampoco garantiza que la disminución de la concentración del antibiótico en el espacio extracelular se acompañe de una reducción a nivel intracelular. Asimismo el hecho de que la concentración plasmática de un antibiótico se reduzca hasta niveles inferiores a la CMI para una determinada bacteria, aunque la concentración tisular permanezca elevada puede representar un inconveniente importante en el tratamiento de las bacteriemias.

El paso al LCR es escaso en general para los macrólidos en condiciones normales. En caso de meningitis, tras la administración de dosis elevadas por vía IV, se pueden alcanzar concentraciones suficientes para el tratamiento de infecciones por gérmenes muy sensibles, como *Streptococcus pneumoniae.* Sin embargo, la concentración que alcanzan algunos macrólidos en el tejido cerebral pueden ser mucho mayores que en LCR, lo que podría explicar su utilidad en la toxoplasmosis cerebral, como se ha comprobado experimentalmente en el tratamiento con azitromicina de esta enfermedad en ratones.

La eritromicina atraviesa la barrera placentaria, alcanzando en el feto concentraciones plasmáticas aproximadamente del 2 % en relación con la concentración materna, pero se pueden encontrar concentraciones mayores en los tejidos fetales y en líquido amniótico. El fármaco se elimina por la leche materna, donde alcanza concentraciones aproximadamente del 50 % de la plasmática.

Los macrólidos son metabolizados por enzimas del sistema microsómico hepático citocromo P-450 (CYP3A4). La eritromicina se concentra en el hígado, donde es parcialmente metabolizada por desmetilación; se elimina fundamentalmente por la bilis donde alcanza concentra-

ciones superiores a las plasmáticas. Parcialmente puede reabsorberse en el intestino eliminándose por heces en gran proporción. Alrededor del 4,5 % de una dosis oral y el 15 % de una dosis parenteral se eliminan por orina en forma activa. La semivida de eliminación de este antibiótico es de 1,5 horas en condiciones normales. En pacientes anúricos puede prolongarse hasta 5 horas pero, aunque habitualmente no se recomienda modificar las dosis en la insuficiencia renal, algunos autores aconsejan aumentar el intervalo entre dosis. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal disminuyen la concentración plasmática de la eritromicina, por lo que no son necesarias dosis adicionales después de estos procedimientos.

Como puede apreciarse en la tabla 66-2 existen diferencias farmacocinéticas importantes entre la eritromicina y los restantes macrólidos, siendo especialmente destacable el incremento en la semivida de eliminación de algunos compuestos: 3,5-7 horas para la claritromicina, aproximadamente 13 horas para la roxitromicina, 40 horas para la azitromicina y 30-44 horas para la diritromicina.

La eliminación de la claritromicina se produce también por metabolismo hepático fundamentalmente (78 %) y por excreción renal. Uno de sus metabolitos (14-hidroxi) conserva actividad antibacteriana. En el caso de la azitromicina, la mayor parte del fármaco absorbido se elimina por la bilis en forma de fármaco activo o como metabolitos bacteriológicamente inactivos; sólo entre el 6 y el 15 % se elimina en forma activa por la orina. Algunos estudios farmacocinéticos señalan la escasa importancia que tiene el metabolismo hepático en la eliminación de azitromicina, considerando que la excreción transintestinal es el principal mecanismo de eliminación; este fármaco, por lo tanto, se elimina fundamentalmente por las heces y una pequeña proporción por orina.

Por último, la diritromicina es rápidamente transformada en el metabolito biológicamente activo, eritromicilamina, por hidrólisis no enzimática. Tras la administración oral de diritromicina, el 62-81 % de la dosis se elimina por las heces fundamentalmente en forma de eritromicilamina, siendo muy escasa la eliminación por orina.

5. Reacciones adversas e interacciones

Este grupo de antibióticos se caracteriza por su escasa toxicidad, siendo uno de los más seguros de los que se utilizan en terapéutica.

Tras la administración de eritromicina puede aparecer dolor abdominal, a veces muy intenso, en ocasiones acompañado de náuseas, vómitos y/o diarrea. Estas alteraciones pueden producirse tanto tras la administración oral como parenteral y parece que se deben a un efecto estimulante del fármaco sobre la motilidad gastrointestinal (v. cap. 44, II, D); se ha descrito prácticamente con todos los macrólidos, pero parece que es mayor con los derivados que poseen anillo de 14 átomos; en algunos pacientes el cuadro de dolor epigástrico, muy intenso, se acompaña de las alteraciones analíticas propias de la pancreatitis aguda, por lo que debe considerarse la posible asociación con este proceso, que al parecer es más frecuente en personas jóvenes a las que se administra una dosis elevada de eritromicina por vía IV. En niños se ha asociado la estenosis hipertrófica de píloro a la administración de estolato de eritromicina. Por vía IV, la eritromicina puede producir tromboflebitis, cuya incidencia es menor si se administra el fármaco diluido en 250 ml y en infusión lenta (45-60 min); por vía IM, no se administra, pues provoca un dolor local muy intenso.

Se han descrito reacciones alérgicas que cursan con erupción cutánea, fiebre y eosinofilia, que desaparecen al suspender el tratamiento. Las sobreinfecciones son más frecuentes en los tractos gastrointestinal y vaginal, producidas por *Candida* o bacilos gramnegativos.

Puede causar colestasis hepática, efecto que se describió con el estolato y que durante mucho tiempo se consideró exclusivo de él. En la actualidad, sin embargo, se ha encontrado el mismo cuadro en pacientes que tomaron el antibiótico en forma de etilsuccinato u otros ésteres. Se caracteriza por comenzar a los 10 días aproximadamente de iniciar el tratamiento y cursar con dolor abdominal, náuseas y vómitos, seguidos por ictericia, fiebre que puede estar acompañada de leucocitosis, eosinofilia y aumento de las transaminasas. El estudio anatomopatológico revela colestasis, infiltración periportal por neutrófilos, linfocitos y eosinófilos; en algún caso se ha visto necrosis celular en el parénquima hepático. La hepatotoxicidad prácticamente no aparece en niños. La suspensión del tratamiento hace reversible el cuadro en días o algunas semanas, pero puede aparecer de nuevo rápidamente si se vuelve a administrar el antibiótico. Se han demostrado falsos positivos en los niveles de GOT cuando su determinación se realiza por procedimientos colorimétricos más que por técnicas enzimáticas, que al parecer se deben a la presencia en la sangre de alguna sustancia contenida en el estolato. Al parecer, el proceso hepático representa una reacción de hipersensibilidad.

La administración de eritromicina en dosis altas (4 g/día), tanto por vía oral como por vía parenteral, puede producir sordera, que a veces va precedida de vértigo o acufenos. El efecto se caracteriza por su rápida instauración y su desaparición igualmente rápida al suspender la administración del fármaco; es más frecuente en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

Aunque con los nuevos macrólidos pueden esperarse efectos adversos similares a los de la eritromicina, su uso en clínica demuestra que su tolerancia digestiva es, en general, mucho mejor. Tras la administración de azitromicina se han observado: diarrea (3,6 %), náuseas (2,5 %) y dolor abdominal (2,5 %) entre los efectos adversos más frecuentes; también se ha descrito cefalea, vértigo (1,3 %) y aumento de las transaminasas (1,5 %). La incidencia de efectos adversos es del 4-30 % para claritromicina, habiéndose descrito: tiempo de protrombina prolongado,

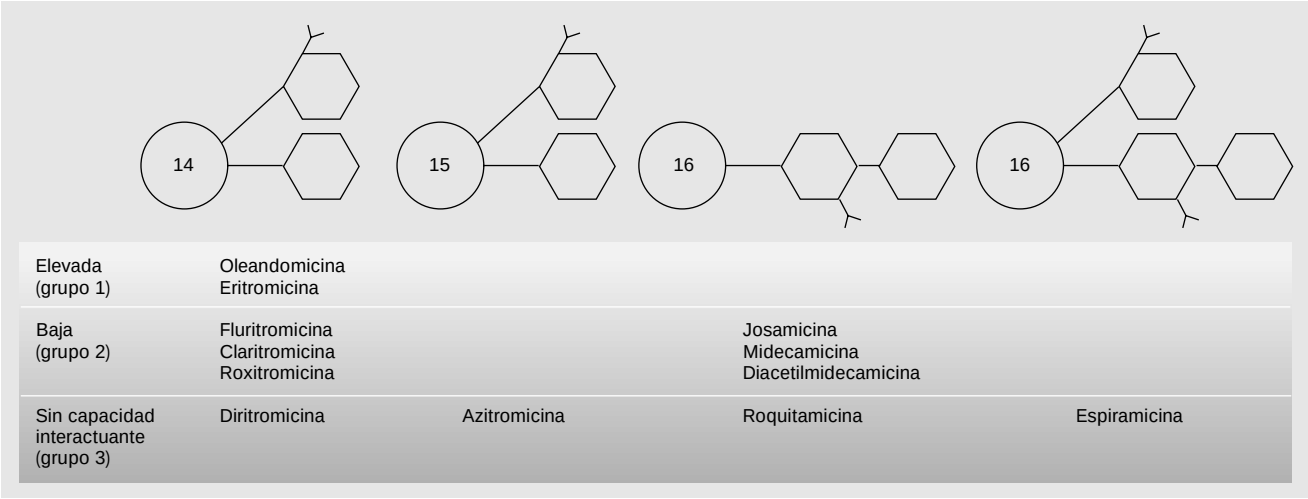


Fig. 66-2. Capacidad interactuante de los diferentes grupos de macrólidos. (De Periti et al, 1993.)

hiperbilirrubinemia, hepatomegalia y aumento de enzimas hepáticas y, tras la administración de dosis elevadas, sordera reversible que es más frecuente en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

Interacciones farmacológicas. Los macrólidos pueden producir interacciones con otros fármacos por reducir su metabolismo hepático por enzimas del citocromo P-450 (v. tabla 10-1). Aunque la capacidad potencial para producir interacciones es variable para los diferentes grupos de macrólidos (fig. 66-2), se ha demostrado que estos antibióticos provocan la síntesis enzimática en el sistema citocromo P-450 a nivel microsómico y, como consecuencia, son transformados por desmetilación y oxidación, dando lugar a los correspondientes metabolitos que posteriormente forman complejos al unirse al hierro del citocromo P-450. Este complejo carece de actividad metabólica, quedando reducida por lo tanto la biotransformación de aquellos fármacos cuyo metabolismo depende de la actividad de dicho sistema. Como puede verse en la figura 66-2, algunos macrólidos con anillo lactónico de 14 átomos de carbono que tienen un amino-azúcar con una amina terciaria, (p. ej., troleandomicina, eritromicina y sus profármacos) forman nitrosoalcanos, reducen el metabolismo y pueden originar interacciones (grupo 1). Sin embargo, otros entre los que se incluyen derivados semisintéticos (midecamicina, miocamicina, josamicina, fluritromicina, roxitromicina y claritromicina) producen interacciones con menor frecuencia (grupo 2). Se considera que espiramicina, azitromicina, roquitamicina y diritromicina no originan este tipo de interacciones (grupo 3).

Se han descrito interacciones relevantes con repercusión clínica importante cuando se administran macrólidos junto a derivados ergotamínicos, anticonceptivos orales, carbamezepina, teofilina, cafeína, lovastatina, algunas benzodiazepinas, disopiramida, warfarina, fenazona, metilprednisolona, alfentanil, ciclosporina, digoxina, terfenadina, triazolam, midazolam y bromocriptina.

Entre los macrólidos del grupo 2 hay que señalar el aumento en las concentraciones plasmáticas de terfenadina y el consiguiente aumento en su cardiotoxicidad; también se ha descrito con este macrólido una reducción en el aclaramiento de teofilina y carbamazepina. Asociando midecamicina a ciclosporina se ha comprobado también la existencia de interacción con el incremento en la toxicidad renal producida por el inmunodepresor cuyas concentraciones plasmáticas aumentan. Como consecuencia de este tipo de interacciones, por lo tanto, se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos cuyo metabolismo resulta inhibido y, por lo tanto, una mayor toxicidad. En consecuencia, los macrólidos incluidos en el grupo 1 deben ser evitados en pacientes que requieran tratamiento simultáneo con otros fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P-450. También deben asociarse con precaución o asociarse sólo si es imprescindible, los macrólidos del grupo 2, vigilando la posibilidad de interacción y, si es necesario, reduciendo la dosis del fármaco cuyo metabolismo puede ser inhibido. Por último, es importante señalar que la posibilidad de interacciones es muy baja si se utilizan los macrólidos del grupo 3.

6. Aplicaciones terapéuticas

Los macrólidos se caracterizan por ser antibióticos de primera elección en un escaso número de infecciones, siendo sin embargo numerosas sus indicaciones como alternativa a las penicilinas, especialmente en pacientes alérgicos a ellas.

Son de primera elección en: neumonía por *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae,* tos ferina, difteria y gastroenteritis por *Campylobacter jejuni.* Se utilizan como alternativa a las tetraciclinas en las infecciones por *Chlamydia trachomatis,* especialmente cuando las tetraciclinas están contraindicadas (niños menores de 8 años y embarazadas).

Tabla 66-3. Macrólidos. Dosificación

Antibiótico	Adultos		Niños		Recién nacidos	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	< 1 semana	> 1 semana
Eritromicina	500-1.000 mg/ 6 horas	500-1.000 mg/ 6 horas	30-50 mg/kg/día	15-50 mg/kg/ día	20 mg/kg/día (en 2 dosis)	40 mg/kg/día (en 4 dosis)
Diacetilmidecamicina	600 mg/8 h	—	35-50 mg/kg/día (en 2,3 dosis)	—	—	—
Josamicina	500-1.000 mg/ 6-12 horas	—	50 mg/kg/día (en 2 dosis)	—	—	—
Roxitromicina	150-300 mg/ 12-24 horas	—	2,5-5 mg/kg/ 12 horas	—	—	—
Claritromicina	250-500 mg/ 12 horas	—	7,5 mg/kg/12 horas	—	—	—
Azitromicina	500 mg (día 1) y 250 mg/ 24 horas (días 2-5)	—	10-12 mg/kg (día 1) y 1-5 mg/kg/24 horas (días 2-5)	—	—	—
Diritromicina	500 mg/24 horas	—	—	—	—	—

La eritromicina base, asociada a neomicina, administradas por vía oral, se utiliza como profilaxis en cirugía colorrectal, en la que disminuye de forma significativa el número de complicaciones sépticas. También son eficaces los macrólidos en el tratamiento de infecciones por *Moraxella catarrhalis, Eikenella corrodens* y *Listeria monocytogenes.*

De acuerdo con su espectro de actividad antibacteriana (v. tabla 66-1), los macrólidos presentan algunas diferencias que es necesario considerar al indicar su utilidad clínica: *a)* la eritromicina es la más eficaz, como alternativa a la penicilina en pacientes alérgicos a ésta, en el tratamiento de las faringoamigdalitis estreptocócicas y en las infecciones por neumococo sensible a penicilina. *b)* En infecciones respiratorias por *H. influenzae,* la azitromicina es el macrólido más eficaz. *c)* La claritromicina es el de elección en las infecciones por *Myocobacterium avium complex* y es más activo sobre *Helicobacter pylori,* siendo necesaria la asociación con omeprazol en el tratamiento de la úlcera péptica para que sea eficaz (v. cap. 45). *d)* En la otitis media, donde los microorganismos implicados con mayor frecuencia son *S. pneumoniae, H. influenzae* y *M. catarrahlis,* los macrólidos constituyen una buena alternativa, pudiendo utilizarse azitromicina o claritromicina. *e)* Estos dos macrólidos son también los más eficaces sobre *B. burgdorferi,* por lo que pueden constituir un tratamiento válido en la enfermedad de Lyme. *f)* La espiramicina puede ser útil en la profilaxis de la meningitis meningocócica puesto que alcanza concentraciones en saliva suficientes, constituyendo una alternativa a rifampicina, ceftriaxona o ciprofloxacino. Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo erradica a la bacteria en el 85 % de los casos, disminuyendo este porcentaje al 59 % a los 12 días de la administración del antibiótico; además, la espiramicina debe tomarse a intervalos de 6 horas durante 5 días, lo que produce una elevada tasa de incumplimiento terapéutico.

Como conclusión podemos considerar los macrólidos un grupo de antibióticos cuyo uso en clínica ha aumentado notablemente en los últimos años, debido fundamentalmente a la aparición de derivados con mejor tolerancia y mayor espectro de actividad antibacteriana que la eritromicina. Sin embargo, hay que tener en cuenta: *a)* que este grupo constituye el tratamiento de primera elección en muchas infecciones, especialmente por gérmenes grampositivos, en pacientes alérgicos a penicilina y *b)* que se trata de un grupo de antibióticos con actividad sobre un número importante de bacterias poco sensibles a otros antibióticos. Ambas características aconsejan un uso moderado para evitar la selección de cepas bacterianas resistentes. Las dosis habituales para los macrólidos se indican en la tabla 66-3.

BIBLIOGRAFÍA

Brogden RN, Peters DH. Dirithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48: 599-616.

Charles L, Segreti J. Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection. *Drugs* 1997; 53: 349-357.

Counter FT, Ensminger PW, Preston DA, et al. Synthesis and antimicrobial evaluation of Dirithromycin (AS-E 136; LY237216), a new macrolide antibiotic derived from Erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 116-1126.

Eisenberg E, Barza M. Azithromycin and clarithromycin. En: Remington JS, Swartz MN, eds. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases.* Cambridge: Blackwell Scientific Publications 1994. Vol. 14: 52-79.

Finch RG, Brown EM, Spencer RC, eds. Azithromycin: further clinical experience. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(supl C): 1-161.

Guay DRP. Macrolide antibiotics in paediatric infectious diaseases. *Drugs* 1996; 51: 515-536.

Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko CH, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative in vitro activities of new 14, 15 and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1710-1719.

Kanfer A, Daniel F, Vigeral Ph, Mery JPh. Oto-toxicité de l'érythromycine au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Therapie* 1980; 35: 365-367.

Langtry HD, Brogden RN. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infectious in immunocompetent patients. *Drugs* 1997; 53: 973-1004.

Liñares J, Garau J, Domínguez C. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23:545.

Neu HC. The development of macrolides: clarithromycin in perspective. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(supl A): 1-9.

Nilsen OG. Comparative pharmacokinetics of macrolides. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20(supl B): 81-88.

O'Hara K, Kanda T, Ohmiya K, Ebisu T, Kono M. Purification and characterization of macrolide 2'-phosphotransferase from a strain of *Escherichia Coli* that is highly resistant to Erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1354-1357.

Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 193-214 y 261-282.

Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic durg interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 106-131.

Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Safety* 1993; 9: 346-364.

Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44: 117-164.

Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1992; 44: 750-799.

Pichard L, Fabre I, Fabre G, et al. Screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (Cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 595-606.

Puri SK, Lassman HB. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20(supl B): 89-100.