Macrólidos, cetólidos y estreptograminas

José Mensa, Elisa García-Vázquez y Jordi Vila

Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Los macrólidos, cetólidos y estreptograminas son tres familias de antibióticos de estructura química muy diferente que comparten el mismo mecanismo de acción. Los tres se unen a distintas bases del centro peptidil transferasa del ARNr 23S. Su espectro antibacteriano es prácticamente superponible; sin embargo, desigualdades en la afinidad y/o el número de lugares de unión determinan diferencias en la intensidad del efecto antibacteriano (bacteriostático/bactericida) y en la actividad frente a cepas con mecanismos de resistencia adquiridos. Son activos frente a la mayoría de microorganismos grampositivos y muchos microorganismos de crecimiento intracelular. En nuestro país, durante los últimos 5 años, el porcentaje de cepas de neumococo y *Streptococcus pyogenes* resistentes a los macrólidos ha aumentado sensiblemente. Telitromicina (cetólido) y Synercid® (estreptogramina) mantienen la actividad frente a estas cepas. Se metabolizan en el hígado a través de la enzima CYP3A4 y pueden bloquear parcialmente la actividad de ésta, interfiriendo con el metabolismo de otros fármacos que emplean la misma vía metabólica. Apenas se eliminan con la orina (a excepción de claritromicina). Alcanzan concentraciones elevadas en el citoplasma celular, pero no se difunden al líquido cefalorraquídeo. Se incluyen en la categoría B de fármacos empleables durante el embarazo. La tolerancia de los macrólidos y telitromicina es buena y los efectos secundarios son escasos. Su principal indicación clínica es el tratamiento empírico de infecciones de vías respiratorias altas y bajas, de intensidad leve o moderada, adquiridas en la comunidad. Synercid® está indicado en el tratamiento de infecciones producidas por estafilococos resistentes a meticilina y enterococos resistentes a glucopéptidos.

Palabras clave: Macrólidos. Cetólidos. Estreptograminas.

Macrolides, ketolides and streptogramins

Macrolides, ketolides and streptogramins are three families of antibiotics with different chemical structures,

Correspondencia: Dr. J. Mensa.
Instituto de Infecciones e Inmunología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmensa@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 21-01-2003; aceptado el 22-01-2003.

sharing the same mechanism of action. All three bind to distinct bases of the peptidyl transferase center of ARNr 23S. Their antibacterial spectrum practically overlaps, but dissimilarities in affinity and/or number of binding sites determine differences in the intensity of their antibacterial effects (bacteriostatic or bactericidal) and in their activity against strains with acquired resistance mechanisms. These agents are active against the majority of gram-positive microorganisms and many intracellular microorganisms for growth. Over the last five years in our country, the percentage of macrolide-resistant pneumococci and *S. pyogenes* strains has increased substantially. Telithromycin (ketolide) and Synercid® (streptogramin) have shown maintained activity against these strains.

Macrolides, ketolides and streptogramins are metabolized in the liver through CYP 3A4 and they can partially block the activity of the enzyme, interfering with the metabolism of other drugs that use the same metabolic pathway. There is little elimination through the urine, with the exception of clarithromycin. High concentrations are reached in the cellular cytoplasm, but they do not diffuse to the CSF. These agents are included among class B drugs for use during pregnancy.

Tolerance to macrolides and telithromycin is good and they have few associated adverse effects. The main clinical indication for these drugs is in empirical treatment of mild to moderate, community-acquired, upper and lower respiratory tract infections. Synercid® is indicated in the treatment of infections due to methicillin-resistant staphylococci and glycopeptide-resistant enterococci.

Key words: Macrolides. Ketolides. Streptogramins.

Clasificación y estructura química

El término macrólido designa la estructura química constituida por un anillo lactónico de gran tamaño. Actualmente se conocen más de 2.000 compuestos en los que el tamaño del anillo varía desde 8 hasta 62 átomos. En sentido estricto, son macrólidos algunos antifúngicos como los polienos (anfotericina B), antiparasitarios (ivermectina), inmunomoduladores (sirolimus, tacrolimus) y procinéticos (ABT-229)¹; sin embargo, en la práctica, el nombre de macrólidos se reserva para denominar a la familia de antibióticos formada por compuestos con anillo de 14, 15 o 16 átomos de carbono al que se unen, mediante

enlaces glucosídicos, uno o varios azúcares neutros o básicos.

La eritromicina es una base débil (pK de 8,8), de peso molecular elevado (700 Da). En el medio ácido del estómago se degrada rápidamente y origina varios productos sin actividad antimicrobiana, que ejercen un efecto agonista sobre los receptores de la motilina. Con objeto de mejorar la estabilidad de la eritromicina se han desarrollado sales, ésteres, sales de ésteres y tabletas de eritromicina base con protección entérica² y se han sintetizado derivados con modificaciones en los grupos químicos que participan en la degradación (hidroxilo en C6, hidrógeno en C8 y oxígeno en C9). La claritromicina resulta de la sustitución del grupo hidroxilo en posición 6 por un grupo metoxi, la roxitromicina incorpora un radical etiloxima en posición 9 y la azitromicina un radical metilo con un átomo de nitrógeno en la misma posición³. El resultado de esta última sustitución es una estructura nueva, con anillo de 15 átomos, conocida como azárido, que muestra mayor actividad frente a microorganismos gramnegativos. Los macrólidos con anillo de 16 átomos (espiramicina, josamicina y midecamicina) son más estables en medio ácido que la eritromicina. 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 cetólidos⁴ caracterizada, entre otros aspectos, por mantener la actividad frente a la mayoría de cepas de *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* resistentes a los macrólidos y por no ser inductor de resistencia en las cepas con resistencia inducible. Telitromicina, el único cetólido actualmente comercializado, posee un radical carbamato en posiciones C11-C12 que explica en gran medida el aumento de actividad antimicrobiana respecto a los macrólidos clásicos.

Synercid[®] es una estreptogramina⁵, compuesta por la asociación, en proporción 3:7, de dos sustancias químicamente no relacionadas, quinupristina (estreptogramina A) y dalfopristina (estreptogramina B), que actúan de forma sinérgica.

Farmacocinética⁶⁻¹²

Los parámetros farmacocinéticos de los diferentes macrólidos, telitromicina y Synercid[®] se detallan en la tabla 1. En general su comportamiento es muy parecido. Con excepción de azitromicina, todos se metabolizan en el

TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos

	Dosis/vía	Biodisponibilidad (%)	Vida media ¹ (h)	Fijación proteica ² (%)	Volumen de distribución (l/kg)	Pico sérico ¹ (mg/l)
Eritromicina (etilsuccinato)	0,25-1 g/6-8 h oral o IV ³	50 ⁴	2	70-90	0,72	1,5 con 500 mg oral 10 con 500 IV ⁵
Roxitromicina	150 mg/12 h 300 mg/24 h oral	80	12	75-95 ⁶	0,44	7,8 con 150 mg oral 10,8 con 300 mg oral
Claritromicina	250-500 mg/12 h oral ⁸ o IV	55 ⁹	5	65	3,5	2,5 con 500 mg oral 5,5 con 500 mg IV 0,9 con 500 mg oral ¹⁰
14 hidroxil-claritromicina ⁷		—	6-7			
Azitromicina	250-500 mg/24 h oral o 500 mg/24 IV ¹¹	37 ¹²	12 ¹³	10-50	23	0,4 con 500 mg oral 3,6 con 500 IV
Josamicina	0,5-1 g/8-12 h oral	—	1-2	15	5	3 con 1 g oral
Miocamicina	600-900 mg/8-12 h oral	—	1-2	45	5	1,3-3 con 600 mg oral
Espiramicina	1 g/12 h oral ¹⁴	35	4	10	—	1,5 con 1 g oral
Telitromicina	800 mg/24 h oral	57	9	70	—	2 con 800 mg oral
Synercid [®]	7,5 mg/kg/8-12 h IV ¹⁵	—	1,4 ¹⁶	30 ¹⁷ 50 ¹⁸	1,3	2,5 con 7,5 mg/kg IV ¹⁷ 6,5 con 7,5 mg/kg IV ¹⁸

¹La vida media y el pico sérico de la mayoría de macrólidos (excepto de azitromicina) aumentan si se aumenta la dosis o se administran dosis múltiples (saturación del metabolismo).

²Unión a la α_1 -glucoproteína.

³Cuando se administra por vía intravenosa (IV) deben evitarse las mezclas con otros fármacos en el mismo frasco de perfusión porque los cambios de pH pueden inactivarla.

⁴Existen ciertas diferencias de biodisponibilidad entre las distintas formulaciones orales (ésterato, estolato, etilsuccinato). El estolato se absorbe mejor y la cantidad de eritromicina base liberada al hidrolizarse es ligeramente superior a la de otras formulaciones. La administración con comida retrasa la absorción de todas las formulaciones excepto la del estolato.

⁵Con 500 mg de lactobionato.

⁶Se satura a concentraciones de 2,5-4 mg/l y aumenta la fracción libre.

⁷Metabolito de la claritromicina microbiológicamente activo.

⁸Se dispone de una formulación de liberación lenta de claritromicina, que permite su administración una vez al día.

⁹Si se administra con comida la biodisponibilidad aumenta en el 20%.

¹⁰La producción de 14-hidroxil-claritromicina es saturable y prácticamente no se modifica a partir de una dosis de claritromicina de 600-800 mg. Disminuye en caso de insuficiencia hepática.

¹¹Durante 3-5 días.

¹²La comida y los preparados que contienen magnesio o aluminio retrasan significativamente la absorción.

¹³La vida media en los tejidos es superior a 2 días.

¹⁴El derivado acetilado (acetil-espiramicina) es más estable en medio ácido y posiblemente tenga una mejor biodisponibilidad.

¹⁵Diluidos en suero glucosado (es incompatible con soluciones salinas) administrados en 1 h.

¹⁶La vida media de cada componente individual es < 1 h pero la presencia de metabolitos activos y la posible saturación del metabolismo hepático originan valores aparentemente más altos, especialmente de quinupristina.

¹⁷Referido a quinupristina.

¹⁸Referido a dalfopristina.

hígado y sufren un efecto de primer paso que puede disminuir de manera significativa su biodisponibilidad. Synercid[®], 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. 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. 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.

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, Synercid[®] 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.

TABLA 2. Actividad antimicrobiana (CIM₉₀ mg/l)* de macrólidos, telitromicina y Synercid[®]

Microorganismos	Eritromicina	Claritromicina	Azitromicina	Telitromicina	Synercid [®]
Cocos grampositivos					
<i>Neumococo</i>	0,06	0,03	0,12	0,03	0,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12	0,06	0,12	0,03	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (SM)	2	1	2	0,12	1
<i>S. epidermidis</i>	128	128	128	0,25	0,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	128	128	64	2	16
<i>E. faecium</i>	64	128	64	8	1
Cocos gramnegativos					
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2	0,5	0,12	0,06	0,25
<i>N. meningitidis</i>	1	–	0,25	0,06	0,5
Bacilos grampositivos					
<i>Clostridium perfringens</i>	1	0,5	0,25	0,12	2
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,5	0,25	1	0,25	1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,12	–	–	0,12	–
<i>C. jeikeium</i>	> 128	> 64	> 64	> 64	0,25
<i>Bacillus anthracis</i>	0,5	–	–	–	–
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,03	–	–	0,004	–
Bacilos gramnegativos					
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5	0,25	0,12	0,12	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	16**	2	4	8
<i>Bordetella pertussis</i>	0,03	0,03	0,06	0,03	–
<i>Campylobacter jejuni</i>	1	2	0,25	–	–
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25	0,03	0,25	–	–
<i>Haemophilus ducreyi</i>	0,06	0,01	0,003	0,003	–
<i>Pasteurella multocida</i>	8	–	–	0,5	–
<i>Eikenella corrodens</i>	4	–	–	0,5	–
Intracelulares					
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0,25	0,12	0,25	–	–
<i>C. pneumoniae</i>	0,12	0,03	0,12	0,25	2
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,01	0,01	0,001	0,001	0,25
<i>Legionella pneumophila</i>	0,5	0,25	0,5	0,06	1
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	4	1	2	2	–
<i>Borrelia burgdorferi</i>	0,1	0,01	0,03	–	–
<i>Coxiella burnetii</i>	0,5	0,5	–	0,5	–

*CIM₉₀ de cepas sin factores de resistencia adquiridos. **La CIM₉₀ del metabolito 14-OH es de 4 mg/l. CIM₉₀: Concentración inhibitoria mínima del 90% de los aislados. SM: sensible a meticilina.

Espectro antibacteriano (tabla 2)¹³⁻¹⁸

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.

Clarithromicina es el macrólido más activo frente a *Mycobacterium avium-complex* y *M. chelonae* (concentración inhibitoria mínima del 90% de los aislados [CIM₉₀] de 2-8 mg/l), *M. kansasii* (CIM de 0,25 mg/l), *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*. 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*. 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. 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.

Es posible que la actividad *in vivo* de los macrólidos y en particular la de azitromicina, en infecciones localizadas esté subestimada¹⁹. Los siguientes factores pueden explicar este fenómeno:

1. La concentración de los macrólidos en el citoplasma de las células fagocíticas es varias veces superior a la sérica y el transporte de azitromicina por los leucocitos, al lugar de la infección es un fenómeno bien conocido aunque difícil de cuantificar.

2. La adición de suero humano al medio de cultivo disminuye la CIM de claritromicina frente al neumococo en 2 diluciones y la de azitromicina en 2 a 6 diluciones.

3. La actividad y/o eficacia de claritromicina puede aumentar por efecto de su metabolito 14-hidroxi. Estos puntos pueden explicar la eventual eficacia de los macrólidos en el tratamiento de infecciones localizadas con un componente inflamatorio agudo (infiltrado polimorfonuclear), en situaciones en las que la CIM del macrólido frente al microorganismo causal es superior al punto de corte aceptado para definir a la cepa como resistente; sin embargo, si la infección cursa con bacteriemia o existe riesgo de extensión local o sistémica, la decisión de tratamiento con un macrólido debe supeditarse estrictamente al resultado de las pruebas de sensibilidad *in vitro*.

Telitromicina es de 2 a 8 veces más activa que eritromicina frente a microorganismos grampositivos y tan activa como azitromicina frente a gramnegativos²⁰. 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.

Synercid® es activo frente a cocos grampositivos (estafilococos, neumococo estreptococos y *E. faecium*), incluyendo cepas resistentes a penicilina, meticilina y vancomicina, así como cepas de neumococo resistentes a los macrólidos^{21,22}. *E. faecalis* es resistente (CIM₉₀, 32 µg/ml). Es activo frente a bacilos grampositivos como *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium* y *Listeria* y en menor grado frente a *Leuconostoc* y *Pediococcus*. Algunos patógenos respiratorios (*Legionella* spp., *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *M. catarrhalis*) y algunas cepas de *H. influenzae*) o patógenos genitourinarios (*Neisseria* spp., *Ureaplasma* spp. y *M. hominis*) y *T. gondii* es también sensible. Las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes.

Mecanismo de acción y resistencias²³⁻²⁵

Los macrólidos se unen 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 (especialmente entre el OH en posición 2' del azúcar desosamina) y determinadas bases del ARNr (especialmente A2058 y A2059)*. Probablemente se produce además una interacción débil

*Numeración referida a *E. coli*. El número de la base varía en cada especie bacteriana.

entre la cladinosa y el dominio II del ARNr 23S. Telitromicina establece el mismo tipo de uniones, pero la interacción con el dominio II (adenina 752)* a través del radical carbamato de C11-C12, es mas fuerte. La afinidad de telitromicina por el ribosoma es 10 veces mayor que la de eritromicina y seis superior a la de claritromicina. Tanto los macrólidos como los cetólidos bloquean el orificio de entrada al canal por donde sale la proteína del ribosoma.

Los dos componentes de Synercid® actúan de forma sinérgica. Dalfopristina se une al ARNr 23S y modifica su estructura terciaria de tal forma que facilita la fijación de quinupristina. Cada componente por separado tiene actividad bacteriostática, pero la combinación es bactericida.

Los macrólidos desarrollan una actividad antibacteriana lenta, predominantemente tiempo dependiente y con efecto postantibiótico (EPA). La actividad se considera bacteriostática frente a la mayoría de microorganismos. Sin embargo, a concentraciones elevadas, en medio alcalino y/o frente a determinados microorganismos como *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, especialmente cuando se hallan en fase de crecimiento logarítmico, pueden comportarse como bactericidas. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) son sensiblemente inferiores a pH alcalino (≥ 8) porque la forma no ionizada difunde mejor a través de la membrana citoplasmática²⁶. La adición de suero reduce la CIM (aumenta la actividad) de algunos macrólidos, particularmente la de azitromicina y espiramicina y, en menor grado, la de claritromicina. La actividad de telitromicina es concentración-dependiente (entre 2 y 10 veces el valor de la CIM). Telitromicina es bactericida frente a *S. pneumoniae*²⁷ y EPA es más prolongado que el de los macrólidos, probablemente en relación con la tasa de disociación más lenta del complejo cetólido-ribosoma producto de su mayor afinidad por el ARNr. Frente a *S. pyogenes* el efecto bactericida es lento y la actividad tiempo-dependiente. Synercid® es bactericida (excepto frente a *E. faecium*) y tiene un EPA de unas 5 h frente a la mayoría de microorganismos grampositivos.

El parámetro farmacodinámico de los macrólidos (excepto azitromicina) que se correlaciona mejor con la curación de la infección es el tiempo que éstos permanecen por encima de la CIM. En cambio, para azitromicina, telitromicina y Synercid® el parámetro que mejor predice la curación es el valor del área bajo la curva por encima de la CIM a lo largo de 24 h.

Macrólidos y cetólidos tienen efecto antiinflamatorio independiente de su actividad antimicrobiana. Se han descrito varios lugares de acción (reducción de la liberación de citocinas proinflamatorias o de oxidantes, aceleración de la apoptosis de los neutrófilos) que al parecer no interfieren con la actividad antibacteriana de los leucocitos²⁸. Otro efecto potencialmente beneficioso es la interferencia con la síntesis de alginato en cepas de *P. aeruginosa*^{29,30}.

Se han identificado los siguientes mecanismos de resistencia adquirida a los macrólidos, cetólidos y estreptograminas³¹:

1. Aparición de cambios estructurales del lugar de unión del macrólido al ribosoma.

2. Existencia de bombas de expulsión activa.
3. Presencia de enzimas inactivantes.

Las modificaciones del lugar de unión al ribosoma pueden consistir en: metilación de un residuo de adenina o cambios en la secuencia de bases del ARNr 23S o alteraciones de la proteína ribosómica L4³². La metilación del ARNr 23S obedece a la presencia de una enzima (metilasa) codificado por genes denominados *erm* que pueden expresarse de forma constitutiva o inducible. La inducción se ha relacionado con la presencia de cladinosa en los macrólidos de 14 y 15 átomos. Los macrólidos de 16 átomos, clindamicina y telitromicina no inducen la actividad de la metilasa porque carecen de este azúcar. Se han identificado 21 clases de genes *erm*. En neumococo la resistencia está mediada por *erm(B)*, en *S. pyogenes* por *erm(B)* o *erm(A)* y en *S. aureus* por *erm(A)* o *erm(C)*. En función del gen que codifica la metilasa ésta incorpora uno o dos grupos metilos en el nucleótido³³. La monometilación origina resistencia cruzada a todos los macrólidos, la clindamicina y la estreptogramina B (quinupristina). El fenotipo de resistencia resultante se conoce como fenotipo MLS_B. La dimetilación confiere resistencia además a telitromicina. Telitromicina es activa frente a cepas de neumococo resistentes a los macrólidos por presencia de *erm(B)* y frente a cepas de *S. pyogenes* con resistencia inducible, pero no lo es frente a *S. pyogenes* con resistencia constitutiva ni frente a *S. aureus* con resistencia inducible o constitutiva. Synercid® es activo frente a cepas de *S. aureus* con el fenotipo de resistencia MLS_B. Si bien estas cepas son resistentes a quinupristina, la resistencia no es cruzada con dalfopristina y la sinergia de la asociación se mantiene; sin embargo, el efecto suele ser bacteriostático.

Las mutaciones cromosómicas que generan cambios de la proteína L4 o de la secuencia de bases del ARNr 23S son muy raras, probablemente porque existen numerosas copias del operon *rrn* que codifica el ARNr 23S. La mutación de la proteína L4 altera la estructura terciaria del ARNr 23S en el dominio V e influye indirectamente en la afinidad por el macrólido. Las mutaciones se seleccionan durante el tratamiento y pueden observarse cuando se emplea un macrólido en monoterapia de una infección por *S. aureus* o por *H. pylori*. Se han descrito mutaciones de las proteínas L22 y L4 que confieren resistencia a quinupristina.

Algunas cepas de neumococo y *S. pyogenes* tienen una proteína de membrana (Mef) que extrae específicamente macrólidos de anillo de 14 o 15 átomos y es poco o nada activa frente a los de 16 átomos, telitromicina y clindamicina (fenotipo de resistencia M). Msr(A) es una bomba de expulsión activa (dependiente de adenosintrifosfato [ATP]) que puede observarse en *S. aureus* y es activa frente a macrólidos y quinupristina.

Los fenotipos de resistencia MLS_B (mediado por la presencia de metilasa) y M (debido a una bomba de expulsión) son transferibles mediante transposones. En general, el fenotipo MLS_B origina un nivel de resistencia a macrólidos mayor (CIM > 16 mg/l) que el fenotipo M (CIM 1-16 mg/l).

En enterobacterias se ha descrito la presencia de enzimas capaces de hidrolizar el anillo lactónico o modificar (fosforilación, glucosilación) la posición C 2'

(lugar de unión del azúcar desosamina al ARNr 23S). Asimismo, se ha observado la existencia de enzimas inactivantes, específicas para cada uno de los componentes de Synercid®, en *E. faecium* y en *S. aureus*.

El porcentaje de cepas resistentes y los mecanismos de resistencia varían ampliamente según el país considerado³⁴. En España, más del 30% de cepas de neumococos y en torno al 25% de *S. pyogenes* son resistentes a eritromicina³⁵. Más del 95% de los neumococos resistentes poseen una metilasa codificada por *erm*(B) (fenotipo MLS_B). En cambio, el 85% de *S. pyogenes* resistentes poseen la proteína Mef (fenotipo M) y el 15% restante son resistentes por presencia de una metilasa inducible o constitutiva³⁶. El porcentaje de neumococos resistentes a los macrólidos es significativamente superior entre las cepas resistentes a la penicilina. Telitromicina y Synercid® son activos frente a la práctica totalidad de cepas de neumococo y frente a la mayoría de cepas de *S. pyogenes* resistentes a macrólidos. En cambio, las cepas de estafilococo resistentes a eritromicina suelen serlo también a telitromicina.

Indicaciones clínicas

Los macrólidos están indicados en pautas de tratamiento empírico de infecciones respiratorias, del área otorrinolaringológica y de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada, adquiridas en la comunidad, en las que neumococo, *S. pyogenes* o *S. aureus* son los microorganismos causales más probables³⁷⁻³⁹. En muchas de estas situaciones constituyen el tratamiento de elección y en otras se incluyen entre las alternativas a la penicilina en pacientes alérgicos a ésta. La creciente tasa de resistencia observada en cepas de neumococo y de *S. pyogenes* frente a los macrólidos ha convertido a telitromicina en el antibiótico de elección en la mayoría de indicaciones de utilización empírica de un macrólido.

Las recomendaciones para el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) incluyen la monoterapia con un macrólido, entre las opciones de tratamiento en régimen domiciliario, y la asociación de un betalactámico (amoxicilina-ácido clavulánico o una cefalosporina de tercera generación) con un macrólido, entre las pautas de tratamiento de los pacientes que requieren ingreso hospitalario. Algunos estudios recientes sugieren que el pronóstico de la NAC mejora cuando se añade un macrólido a una cefalosporina^{40,41}. En áreas donde el porcentaje de cepas de neumococo resistentes a los macrólidos es elevado, telitromicina sustituye al macrólido como pauta de monoterapia del paciente que puede recibir tratamiento domiciliario. Los macrólidos son el tratamiento de elección de la neumonía por *M. pneumoniae* y por *Chlamydia* spp. Azitromicina se incluye entre los antibióticos de elección en el tratamiento de la neumonía por *Legionella* de gravedad moderada o leve.

La mayoría de episodios de bronquitis aguda no requieren tratamiento antibiótico; no obstante, si éste se considera indicado (infección por *M. pneumoniae*, *B. pertussis* o *C. pneumoniae*) puede prescribirse un macrólido.

La faringitis aguda de etiología estreptocócica debe tratarse con una penicilina. Los macrólidos son la alternativa en caso de alergia a los betalactámicos. Telitromicina sustituye al macrólido si la tasa de resistencia de *S. pyogenes* a éstos es elevada. Los macrólidos y telitromicina ofrecen ciertas ventajas frente a los betalactámicos en el tratamiento empírico de la faringitis; entre estas destacan:

1. Su espectro antibacteriano, más amplio que el de una penicilina, abarca a la mayoría de microorganismos causantes de faringitis, entre los que se incluye *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *Archanobacterium haemolyticum*.

2. La actividad frente a *S. pyogenes* que sobreviven en el citoplasma celular. Una de las posibles explicaciones del fracaso de la penicilina para erradicar *S. pyogenes* de la faringe es la potencial persistencia del microorganismo en el citoplasma de las células epiteliales.

En la otitis media aguda los macrólidos son una alternativa a la amoxicilina en caso de alergia o intolerancia a ésta. En la sinusitis y en exacerbaciones de la bronquitis crónica se consideran asimismo alternativas a la amoxicilina ácido clavulánico y a las fluorquinolonas (levofloxacin y moxifloxacin), en casos no complicados o sin factores de riesgo de existencia de bacilos gramnegativos. En las tres situaciones mencionadas telitromicina puede incluirse entre las pautas de elección, por su actividad bactericida frente a neumococo y la ausencia de resistencias.

Otras indicaciones de tratamiento con un macrólido son la difteria, la tos ferina, la enfermedad de Lyme, la angiomatosis bacilar en pacientes con sida y la panbronquiolitis difusa. La profilaxis de la endocarditis infecciosa y la prevención de la tos ferina 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 eritema (infección por *Corynebacterium minutissimum*), en pautas de prevención de la fiebre reumática y como medida de prevención de la infección en cirugía colorrectal.

Claritromicina y azitromicina, asociadas a etambutol, se han utilizado en pautas de tratamiento y profilaxis de la infección por *M. avium* en pacientes con sida. Claritromicina es una alternativa en el tratamiento de la lepra.

Claritromicina a dosis de 500 mg/12 h, asociada con amoxicilina o metronidazol y con un inhibidor de la bomba de protones, administrados durante 1 semana, obtiene tasas de erradicación de *H. pylori* cercanas al 90%. 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. Esta dosis es eficaz frente a la sífilis en período de incubación y en caso de uretritis gonocócica elimina *N. gonorrhoeae* en más del 90% de pacientes⁴². Con una dosis de 2 g el resultado es similar al obtenido con ceftriaxona (cerca del 100% de curaciones) pero hasta el 35% de pacientes presentan molestias gastrointestinales menores. Asimismo, una dosis de 2 g se ha empleado con éxito en el tratamiento de la sífilis precoz (primer año tras el contagio). Azitromicina

es el macrólido de elección en el tratamiento de la enteritis por *Campylobacter* y en estudios comparativos ha mostrado una eficacia similar a la de ciprofloxacino en el tratamiento de la enteritis por *Shigella* y en la fiebre tifoidea⁴³.

En pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio y tienen una serología (IgG) positiva frente a *C. pneumoniae*, el tratamiento con roxitromicina o con azitromicina^{44,45} ha reducido la tasa de complicaciones asociadas a la evolución de la cardiopatía isquémica.

Telitromicina en dosis de 800 mg una vez al día, administradas durante 7-10 días, ha resultado eficaz en el tratamiento de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y en pautas de 5 días se ha empleado con éxito en el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis crónica, la sinusitis maxilar aguda y la faringoamigdalitis⁴⁶.

La experiencia con la administración de Synercid® indica que su eficacia clínica en el tratamiento de pacientes con neumonía nosocomial⁴⁷ o con infecciones complicadas de piel y partes blandas⁴⁸⁻⁵⁰, producidas por microorganismos grampositivos es superponible a la obtenida con las pautas clásicas que incluyen un antibiótico betalactámico. Synercid® debe reservarse para el tratamiento de infecciones debidas a:

1. *S. aureus* resistente a vancomicina.
2. *S. aureus* resistente a meticilina en pacientes que por alergia u otro motivo no puedan recibir un glucopéptido o linezolid.
3. Infecciones por *E. faecium* resistente a glucopéptidos⁵¹.

Efectos adversos

Los efectos secundarios más frecuentes de los macrólidos y especialmente de eritromicina son las molestias gastrointestinales⁵² (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. Se observan con mayor frecuencia en la población menor de 40 años, especialmente cuando el antibiótico se administra por vía intravenosa en perfusión rápida. La tolerancia digestiva del resto de macrólidos es superior a la de eritromicina. La administración de eritromicina a recién nacidos puede producir estenosis hipertrófica del píloro (revierte al retirar la medicación). Se han descrito casos de pancreatitis con el empleo de eritromicina y se ha sugerido una posible relación con la producción de un espasmo del esfínter de Oddi. Roxitromicina se ha implicado también en algún caso de pancreatitis.

Eritromicina por vía intravenosa puede producir flebitis. Debe perfundirse a través de una vena de gran calibre, lentamente (en 1 h) y diluida (250 ml de solución salina).

Una complicación rara del uso de eritromicina es la hepatotoxicidad. Se observa en adultos, especialmente en la mujer embarazada y se manifiesta hacia la segunda semana de tratamiento en forma de hepatitis colostásica con fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y a veces eosinofilia. El cuadro cede al retirar el tratamiento. Puede presentarse con el empleo de cualquier formulación de eritromicina, aunque parece más frecuente con el estolato.

Se ha observado ototoxicidad en forma de sordera y acufenos con el empleo de dosis altas de eritromicina, especialmente en la población anciana o con insuficiencia renal o hepática o con la administración concomitante de otros fármacos potencialmente ototóxicos. Se han descrito asimismo casos de ototoxicidad con el empleo de dosis altas de claritromicina y de azitromicina en el tratamiento de la infección por *M. avium* en pacientes con sida.

Eritromicina (especialmente cuando se administra por vía intravenosa) y en menor grado claritromicina, pueden ocasionar un alargamiento del intervalo QT. Se han descrito casos excepcionales de episodios de taquicardia ventricular polimórfica. El efecto puede potenciarse con los antiarrítmicos de clase I (quinidina, procainamida, disopiramida), la terfenadina y el astemizol y con la hipomagnesemia e hipopotasemia.

Las reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, eosinofilia) y el desarrollo de candidiasis o de colitis por *C. difficile* son complicaciones raras, aunque posibles como con cualquier otro antibiótico.

Los efectos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con telitromicina son los gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos). Se han descrito casos de ictericia colestásica.

Los efectos adversos más frecuentes del Synercid® son las alteraciones gastrointestinales, la aparición de artromialgias, el aumento de concentración de bilirrubina conjugada y especialmente el desarrollo de flebitis en el lugar de perfusión. Ha de administrarse a través de una vía venosa central, diluida en no menos 500 ml de suero glucosado (es incompatible con solución salina). Al finalizar la perfusión la vía ha de lavarse con suero glucosado⁵³.

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

Interacciones con otros fármacos

Algunos macrólidos (eritromicina y en menor grado claritromicina y roxitromicina), telitromicina y Synercid®, se metabolizan en el sistema enzimático del citocromo P-450, fundamentalmente a través de la isoenzima 3A4. Los metabolitos resultantes de la oxidación forman complejos inactivos con la CYP3A4. La depuración de otros fármacos que utilizan la misma vía metabólica se reduce en mayor o menor grado, con el consecuente aumento de su concentración sérica. Entre estos fármacos se incluyen: carbamacepina, ácido valproico, ciclosporina, tacrolimus, teofilina, benzodiacepinas, estatinas, bloqueadores de los canales del calcio, warfarina, alcaloides de la ergotamina, metilprednisolona e inhibidores de la proteasa. La administración conjunta de Synercid®, eritromicina y en menor grado de claritromicina o telitromicina con alguno de estos fármacos ha de evitarse o bien han de administrarse a dosis más bajas o ajustadas a los controles de concentración sérica.

Eritromicina puede aumentar la concentración sérica de digoxina. El efecto se ha atribuido al aumento de biodisponibilidad de la digoxina como resultado de la eliminación de la flora colónica (*Eubacterium lentum*) que habitualmente la metaboliza. Probablemente todos los macrólidos tienen el mismo efecto.

Lincosaminas y cloranfenicol se unen a la misma región del ARNr 23S (centro peptidil-transferasa) donde se fijan los macrólidos y la asociación puede ser antagonista. La eritromicina puede antagonizar el efecto bactericida de la penicilina. El antagonismo puede reducirse o evitarse si se administra en primer lugar la penicilina y 2-3 h después la eritromicina. Las asociaciones de Synercid® con glucopeptidos, betalactámicos, aminoglucósidos o cloranfenicol pueden ser sinérgicas frente a *E. faecium* y *S. aureus*.

Bibliografía

- Shiomi K, Omura S. Discovery of new macrolides. En: Omura S, editor. Macrolide antibiotics. 2nd ed. Amsterdam: Academic Press, 2002; p. 1-56.
- Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy JF, editors. The use of antibiotics. 5th ed. Oxford: Butterworth Heinemann, 1997.
- Zhanel G, Dueck M, Hoban DJ, Vercaigne LV, Embil JM, Gin AS, et al. Review of macrolides and ketolides. *Drugs* 2001;61:443-98.
- Balfour JA, Figgitt DP. Telithromycin. *Drugs* 2001;61:815-29.
- Nadler H, Dowzicky M, Feger C, Pease MR, Prokocimer P. Quinupristin/dalfopristin: A novel selective-spectrum antibiotic for the treatment of multi-resistant and other Gram-positive pathogens. *Clin Microbiol Newsletter* 1999; 21:103-12.
- Namour F, Wessels D, Reynolds P, Sultan E, Lenfant B. Pharmacokinetics of the new ketolide telithromycin (HMR 3647) administered in ascending single and multiples doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:170-5.
- Carbon C. Pharmacodynamics of macrolides, azalides and streptogramins: Effect on extracellular pathogens. *Clin Infect Dis* 1998;27:28-32.
- Carbon C. Clinical relevance on intracellular and extracellular concentrations of macrolides. *Infection* 1995;23(Suppl 1):10-4.
- Morris D, De Souza A, Jones A, Morgan W. High and prolonged pulmonary tissue concentrations of azithromycin following a single oral dose. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;10:859-61.
- Bergeron M, Montay G. The pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristin in laboratory animals and in humans. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:129-38.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, editores. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 10^ª ed. Barcelona: Masson, 2000.
- 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.
- Williams J, Sefton A. Comparison of macrolides antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl C):11-26.
- Eisenberg E, Barza M. Azithromycin and clarithromycin. En: Remington J, Swartz M, editors. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Boston: Blackwell, 1994;14:52-79.
- Schlossberg D. Azithromycin and clarithromycin. *Med Clin North Am* 1995; 79:803-15.
- Dever L, Jorgensen J, Barbour A. Comparative *in vitro* activities of clarithromycin, azithromycin, and erythromycin against *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1704-6.
- Hamilton-Miller J. *In vitro* activities of 14, 15 and 16 membered macrolides against gram-positive cocci. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:141-4.
- Landínez R, Liñares J, Loza E, Martínez-Beltrán J, Martín R, Baquero F. *In vitro* activity of azithromycin and tetracycline against 358 clinical isolates of *Brucella melitensis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:265-7.
- Amsden GW. Pneumococcal macrolide resistance-myth or reality? *J Antimicrob Chemother* 1999;44:1-6.
- Felmingham D, Zhanel G, Hoban D. Activity of the ketolide antibacterial telithromycin against typical community-acquired respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:33-42.
- Archer G, Auger P, Doern G, Ferraro MJ, Fuchs PC, Jorgensen JH, et al. RP59500, a new streptogramin highly active against recent isolates of North America staphylococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:223-6.
- Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Provisional interpretive criteria for quinupristin/dalfopristin susceptibility test. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39(Suppl A):87-92.
- 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.
- Douthwaite S. Structure-activity relationships of ketolides vs. macrolides. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 3):11-7.
- Canu A, Leclercq R. Overcoming bacterial resistance by dual target inhibition: The case of streptogramins. *Current Drug Targets* 2001;1:215-25.
- Goldman R, Fesik S, Doran C. Role of protonated and neutral forms of macrolides in binding to ribosomes from gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:426-31.
- Odenholt I, Lowdin E, Cars O. Pharmacodynamics of telithromycin *in vitro* against respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45: 23-9.
- Labro M, Benna J, Abdelghaffar H. Modulation of human polymorphonuclear neutrophil function by macrolides: Preliminary data concerning dirithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl C):51-64.
- Mizukane R, Hirakata Y, Kaku M, Ishii Y, Furuya N, Ishida K, et al. Comparative *in vitro* coenzyme-suppressing activities of azithromycin and other macrolide antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:528-33.
- Howe R, Spencer R. Macrolides for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections? *J Antimicrob Chemother* 1997;40:153-5.
- Leclercq R. Overcoming antimicrobial resistance: Profile of a new ketolide antibacterial, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:9-23.
- Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1267-72.
- Liu M, Douthwaite S. Activity of the ketolide telithromycin is refractory to *erm* monomethylation of bacterial rRNA. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1629-33.
- Gay K, Baughman W, Miller Y, Jackson D, Whitney C, Schuchat A, et al. The emergence of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolide antimicrobial agents: A 6-year population-based assessment. *J Infect Dis* 2000; 182:1417-24.
- Baquero F, García JA, García de Lomas. Antimicrobial resistance of 914 beta-hemolytic streptococci isolated from pharyngeal swabs in Spain: Results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:178-80.
- Betriu C, Culebras E, Redondo M, Rodríguez-Avil I, Gómez M, Bolóix A, et al. Prevalence of macrolide and tetracycline resistance mechanisms in *Streptococcus pyogenes* isolates and *in vitro* susceptibility to telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:436.
- Neu H, Young L, Zinner S, Acar J, editors. *New macrolides, azalides, and streptogramins in clinical practice*. New York: Marcel Dekker, 1995.
- Zinner S, Young L, Acar J, Neu H, editors. *Expanding indications for the new macrolides, azalides, and streptogramins*. New York: Marcel Dekker, 1997.
- Schonwald S, Skerk V, Petricevic I, Car V, Mistic M, Gunjaka M. Comparison of three-day and five-day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:877-80.
- Gleason P, Meehan T, Fine J, Galusha D, Fine M. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2562-72.
- Stahl J, Barza M, Desjardín J, Martín R, Eckman M. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2576-80.
- Handfield H, Dalu Z, Martin D, Douglas J, McCarty J, Schlossberg D, et al. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. *Sex Transm Dis* 1994;21:107-11.
- Girgis N, Butler T, Frenck R, Sultan Y, Brown F, Tribble D, et al. Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that included patients with multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1441-4.
- Jackson L, Stewart D, Wang S, Cooke D, Cantrell T, Grayston T. Safety effect on anti-*Chlamydia pneumoniae* antibody titres of a 1 month course of daily azithromycin in adults with coronary artery disease. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:411-4.
- Stone A, Mendall M, Kaski JC, Edger T, Risley P, Poloniecki J, et al. Effect of treatment for *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames trial of antibiotics in myocardial infarction and unstable angina (STAMINA). *Circulation* 2002;106:1219-23.
- Yassin H, Dever L. Telithromycin: A new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10: 353-67.
- Fagon JY for the Global Synercid® NP Study Group. Randomized, comparative, multicenter, open study of quinupristin/dalfopristin plus aztreonam versus vancomycin plus aztreonam in the treatment of Gram-positive nosocomial pneumonia. Proceedings of the 20th International Congress of Chemotherapy (ICC); 1997 June 29-July 3; Sydney, Australia.
- Nichols R for the Global Quinupristin/Dalfopristin SSSI Study Group. Randomized, comparative, multicenter, open study of quinupristin/dalfopristin in the treatment of complicated Gram-positive skin and skin structure infections (C-SSSI). Proceedings of the 20th International Congress of Chemotherapy (ICC); 1997 June 29-July 3; Sydney, Australia.
- Nichols RL, Graham DR, Barriere SL, Rodgers A, Wilson SE, Zervos M, et al. Treatment of hospitalized patients with complicated Gram-positive skin and skin structure infection: Two randomized, multicentre studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:263-73.
- Moellering RC. Quinupristin/dalfopristin: Therapeutic potential for vancomycin-resistant enterococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 1999; 25-30.
- Péchère JC. Current and future management of infections due to methicillin-resistant staphylococci infections: The role of quinupristin/dalfopristin. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:11-8.
- Catnach S, Fairclough P. Erythromycin and the gut. *Gut* 1992;33:397-401.
- Rubinstein E, Prokocimer P, Talbot GH. Safety and tolerability of quinupristin/dalfopristin: Administration guidelines. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:37-46.

ANEXO 1. Macrólidos, cetólidos y estreptograminas

- 1. Respecto a la farmacocinética de los macrólidos:**
 - a) La mayor parte del antibiótico se acumula en los fagolisosomas.
 - b) Su metabolismo es fundamentalmente hepático.
 - c) La concentración sérica es superior a la intracelular.
 - d) Difunden al líquido ceforraquídeo (LCR).
 - e) Las dos primeras son correctas.
- 2. Señale cuál de las siguientes afirmaciones es correcta:**
 - a) La telitromicina es un macrólido de 15 átomos.
 - b) Los cetólidos sólo se pueden administrar por vía intravenosa.
 - c) No hay que modificar la dosis de telitromicina en caso de insuficiencia renal ni hepática.
 - d) El espectro antibacteriano de los cetólidos incluye las enterobacterias.
 - e) Telitromicina se degrada al pH ácido del estómago.
- 3. Señale cuál de las siguientes afirmaciones es correcta:**
 - a) Azitromicina es algo más activa que eritromicina frente a microorganismos grampositivos.
 - b) Azitromicina es el único macrólido que tiene actividad bactericida frente a *Legionella*.
 - c) Telitromicina es activa frente a neumococo pero no frente a *Legionella*.
 - d) Synercid® es activo frente a *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible pero no si la cepa es meticilín-resistente.
 - e) Synercid® es muy activo frente a *Enterococcus faecalis*.
- 4. Señale la afirmación incorrecta:**
 - a) Macrólidos, cetólidos y estreptograminas bloquean la síntesis proteica en el ribosoma.
 - b) Azitromicina asocia a su actividad antimicrobiana una acción antiinflamatoria.
 - c) Aunque los macrólidos son considerados bacteriostáticos, bajo determinadas circunstancias pueden tener actividad bactericida.
 - d) Telitromicina se une a la subunidad 30S del ribosoma.
 - e) Synercid® es un antibiótico bacteriostático.
- 5. Respecto a los mecanismos de resistencia frente a macrólidos ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?**
 - a) El empleo de un macrólido en monoterapia para el tratamiento de una infección por neumococo selecciona mutaciones cromosómicas con alto nivel de resistencia.
 - b) La resistencia a macrólidos suele deberse a la existencia de enzimas inactivantes.
 - c) La resistencia del neumococo a macrólidos es cruzada con la de penicilina.
 - d) En España, las cepas de neumococos resistentes a macrólidos suelen poseer una bomba de expulsión activa.
 - e) En España la mayoría de cepas de *Streptococcus pyogenes* resistentes a macrólidos poseen una bomba de expulsión activa.
- 6. Señale la respuesta correcta:**
 - a) Los neumococos resistentes a eritromicina lo son también a telitromicina.
 - b) Los estafilococos resistentes a eritromicina son sensibles a telitromicina.
 - c) La mayoría de cepas de *Enterococcus* spp. son sensibles a los macrólidos.
 - d) Las cepas resistentes a eritromicina con el fenotipo MLS_B son resistentes a Synercid®.
 - e) Los bacilos gramnegativos son resistentes a los macrólidos por impermeabilidad de la pared bacteriana.
- 7. ¿Cuál de las siguientes no es una indicación de tratamiento con claritromicina?**
 - a) Infección por *Mycobacterium avium* en pacientes con sida.
 - b) Tratamiento de la lepra.
 - c) Tratamiento empírico de la infección urinaria.
 - d) Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*.
 - e) Erradicación de *Helicobacter pylori*.
- 8. Señale cuál de las siguientes afirmaciones es falsa:**
 - a) Azitromicina en dosis única de 1 g ha resultado eficaz en el tratamiento de la uretritis y cervicitis por *Chlamydia trachomatis*.
 - b) Azitromicina está indicada en el tratamiento de la diarrea por *Campylobacter*.
 - c) Telitromicina está indicada en el tratamiento empírico de infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad.
 - d) El tratamiento de la infección por *Legionella* puede realizarse con azitromicina.
 - e) Synercid® es el antibiótico de primera elección en el tratamiento de infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
- 9. Señale cuál de las siguientes afirmaciones es falsa:**
 - a) Los efectos adversos gastrointestinales son más frecuentes con azitromicina que con eritromicina.
 - b) Entre los efectos adversos de la eritromicina se incluye la pancreatitis.
 - c) La hepatotoxicidad de la eritromicina es más frecuente en la mujer embarazada.
 - d) En pacientes ancianos los macrólidos pueden ser ototóxicos.
 - e) La administración de eritromicina por vía intravenosa puede producir flebitis.
- 10. Señale cuál de las siguientes afirmaciones no es correcta:**
 - a) Eritromicina es un inductor de la actividad enzimática del CYP3A4.
 - b) Algunos macrólidos pueden alargar el intervalo QT.
 - c) Los macrólidos se incluyen en la categoría B de fármacos utilizables durante el embarazo.
 - d) Synercid® puede ocasionar artralgias y mialgias.
 - e) La administración intravenosa de eritromicina y Synercid® debe hacerse a través de una vena de gran calibre.

Nota. Las respuestas de las preguntas están en la página 219.