



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada

Macrólidos y cetólidos

Nazaret Cobos-Trigueros^a, Oier Ateka^a, Cristina Pitart^b y Jordi Vila^{b,*}

^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de mayo de 2009

Aceptado el 10 de junio de 2009

Palabras clave:

Macrólidos

Cetólidos

Eritromicina

Keywords:

Macrolides

Ketolides

Erythromycin

RESUMEN

Los macrólidos y cetólidos son familias de antibióticos que comparten el mismo mecanismo de acción. Los dos se unen a distintas bases del centro peptidiltransferasa 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 contra cepas con mecanismos de resistencia adquiridos. Son activos contra la mayoría de los microorganismos grampositivos y muchos microorganismos de crecimiento intracelular. En nuestro país, durante los últimos 10 años el porcentaje de cepas de neumococo y *Streptococcus pyogenes* resistentes a los macrólidos ha aumentado sensiblemente. Telitromicina (cetólido) mantiene la actividad contra estas cepas.

Se metabolizan en el hígado a través del CYP 3A4 y pueden inhibir parcialmente la actividad de la enzima, 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 difunden al líquido cefalorraquídeo. Se incluyen en la categoría B de fármacos empleables durante el embarazo.

La tolerancia de los macrólidos 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. Algunos pacientes tratados con telitromicina han presentado cuadros de hepatitis grave, por lo que su empleo se ha limitado al tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, en casos en que no se disponga de otra alternativa.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Macrolides and ketolides

ABSTRACT

Macrolides and ketolides are two families of antibiotics that share the same mechanism of action. They bind to different bases of the peptidyl transferase center of 23S RNA. The antibacterial spectrum of these drugs virtually overlaps, but dissimilarities in the affinity and number of binding sites results in differences in the intensity of their antibacterial effects (bacteriostatic or bactericidal) and their activity against strains with acquired resistance mechanisms. These agents are active against most gram-positive microorganisms and many intracellular microorganisms. Over the last ten years in Spain, the percentage of macrolide-resistant pneumococci and *Streptococcus pyogenes* strains has increased substantially. Telithromycin, a ketolide, has maintained the activity against these strains.

Macrolides and ketolides are metabolized in the liver through CYP3A4 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 cerebrospinal fluid. These agents are included among class B drugs for use during pregnancy.

Tolerance to macrolides 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. Some patients treated with telithromycin developed severe hepatitis; therefore, its use is limited to community-acquired pneumonia in cases with no other available alternative.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jvila@ub.edu (J. Vila).

Tabla 1
Clasificación en relación con el número de átomos del anillo macrolactónico

14 átomos	15 átomos	16 átomos
Eritromicina Claritromicina Roxitromicina Telitromicina (cetólido)	Azitromicina (azálido)	Diacetilmidecamicina Espiramicina Josamicina

algunos antifúngicos como los polienos (anfotericina B), anti-parasitarios (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 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 tienen un efecto agonista en los receptores de la motilidad. 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 azálido, que muestra mayor actividad contra 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 contra la mayoría de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *S. pyogenes* resistentes a los macrólidos y por no ser inductora 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 (tabla 1).

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos⁵⁻¹¹ de los diferentes macrólidos y telitromicina se detallan en la tabla 2. En general, su comportamiento es muy parecido. Con excepción de azitromicina, todos se metabolizan en el hígado y sufren un efecto de primer paso que puede disminuir significativamente su biodisponibilidad, la 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 P450 cuya actividad inhiben en mayor o menor grado. La vida media y el valor sérico máximo 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 Ca. 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 la 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 los 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, lo que permite acortar a 3-5 días la duración del tratamiento. 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, las secreciones bronquiales y 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 producto activo. La concentración biliar es superior a la sérica. La eliminación urinaria de telitromicina, y todos los macrólidos (excepto claritromicina), es inferior al 10%. No es necesario modificar la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática, pero debe evitarse la administración de dosis elevadas. Claritromicina se elimina con la orina en cerca del 30%. La dosis debe reducirse a la mitad a partir de valores de depuración de creatinina inferiores a 30 ml/min, pero no es necesario modificarla en caso de insuficiencia hepática si la función renal es normal. Se eliminan escasamente con la hemodiálisis y con la diálisis peritoneal.

Espectro antibacteriano¹²⁻¹⁷ (tabla 3)

En líneas generales, los macrólidos y los cetólidos son activos contra distintos microorganismos y protozoos: a) microorganismos grampositivos tanto cocos (excepto estafilococos resistentes a metilicina y *Enterococcus* spp.) como bacilos (*Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium diptheriae*, *Bacillus anthracis*, *Listeria*, *Rhodococcus equi*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc* y *Pediococcus*); b) algunos microorganismos gramnegativos (*Moraxella* spp., *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria* spp., *Haemophilus ducreyi*, *Gardnerella vaginalis*); c) microorganismos de crecimiento intracelular o yuxtacelular (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*), y d) algunos protozoos son moderadamente sensibles (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y *Plasmodium*). La mayoría de los bacilos gramnegativos (BGN), incluidos 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.

Claritromicina es el macrólido más activo contra *Mycobacterium avium complex* y *M. chelonae* (CIM₉₀ de 2-8 mg/l), *M. kansasii* (CIM de 0,25 mg/l), *M. leprae* y *Helicobacter pylori*. Frente a la mayoría de los cocos grampositivos es algo más activa que la eritromicina. Un metabolito de claritromicina (14-hidroxi-claritromicina) es más activo que el producto original contra *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Roxitromicina tiene una actividad similar o algo inferior a la de eritromicina. Inhibe muchas cepas de *M. tuberculosis* a concentraciones de 4 mg/l. Es tan activa o más que espiramicina contra *Toxoplasma*. Azitromicina es algo menos activa que eritromicina contra microorganismos grampositivos, pero es varias veces más activa contra microorganismos gramnegativos, incluidos *Vibrio cholerae*, *Campylobacter* spp., *Neisseria*

Tabla 2
Parámetros farmacocinéticos

	Dosis/vía	Biodisponibilidad (%)	Vida media ^a (h)	Fijación proteica ^b (%)	Volumen de distribución (l/kg)	Pico sérico ^a (mg/l)
Eritromicina (etilsuccinato)	0,25–1 g/6–8 h oral o i.v. ^c	50 ^d	2	70–90	0,72	1,5 con 500 mg oral, 10 con 500 i.v. ^e
Roxitromicina	150 mg/12 h, 300 mg/24 h oral	80	12	75–95 ^f	0,44	7,8 con 150 mg oral, 10,8 con 300 mg oral
Claritromicina	250–500 mg/12 h oral ^h o i.v.	55 ⁱ	5	65	3,5	2,5 con 500 mg oral
14-hidroxi-claritromicina ^g		–	6–7			5,5 con 500 mg i.v.
Azitromicina	250–500 mg/24 h oral o 500 mg/24 i.v. ^k	37 ^l	12 ^m	10–50	23	0,9 con 500 mg oral ^l
Josamicina	0,5–1 g/8–12 h oral	–	1–2	15	5	0,4 con 500 mg oral, 3,6 con 500 i.v.
Miocamicina	600–900 mg/8–12 h oral	–	1–2	45	5	3 con 1 g oral
Espiramicina	1 g/12 h oral ⁿ	35	4	10	–	1,3–3 con 600 mg oral
Telitromicina	800 mg/24 h oral	57	9	70	–	1,5 con 1 g oral
						2 con 800 mg oral

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

^b Unión a la α 1-glucoproteína.

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

^d Hay 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.

^e Con 500 mg de lactobionato.

^f Se satura a concentraciones de 2,5–4 mg/l y aumenta la fracción libre.

^g Metabolito de la claritromicina microbiológicamente activo.

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

ⁱ Si se administra con comida, la biodisponibilidad aumenta en un 20%.

^j La producción de 14-hidroxi-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.

^k Durante 3–5 días.

^l La comida y los preparados que contienen Mg o Al retrasan significativamente la absorción.

^m La vida media en los tejidos es mayor de 2 días.

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

Tabla 3
Porcentaje de resistencias a eritromicina

Microorganismos	Cepas resistentes a eritromicina, % (cepas resistentes, n/ cepas totales, n)
<i>S. pneumoniae</i>	26,25% (63/240)
<i>S. agalactiae</i>	24,48% (12/49)
<i>S. pyogenes</i>	6,25% (2/32)
<i>S. aureus</i> sensible a oxacilina	16,73% (83/496)
<i>S. aureus</i> resistente a oxacilina	73,65% (123/176)

Aislados clínicos (2008), Servicio de Microbiología. Hospital Clínic, Barcelona. Comunicación personal del Dr. F. Marcos.

spp., *Moraxella* spp., *H. influenzae*, *Brucella* spp., *Pasteurella* spp., *Eikenella* y algunas enterobacterias (*E. 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 los macrólidos en infecciones producidas por microorganismos de crecimiento intracelular. Espiramicina tiene una actividad antibacteriana sensiblemente inferior a la de eritromicina, pero es activa contra protozoos como *Toxoplasma* y *Cryptosporidium*. Josamicina y miocamicina, derivados diacetilados de la midecamicina, son entre 2 y 4 veces menos activas que eritromicina contra cocos grampositivos y algo más activas contra *M. hominis* y *U. 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, puesto que la resistencia a éstos suele ser 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 subestimada¹⁸. Los siguientes factores pueden explicar este fenómeno: a) la concentración de los macrólidos en el citoplasma de las células fagocíticas es varias veces mayor que la sérica y el transporte de azitromicina por los leucocitos al lugar de la infección es un fenómeno bien conocido, aunque difícil de cuantificar; b) 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, y c) la actividad y/o eficacia de claritromicina pueden 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 mayor que el punto de corte aceptado para definir a la cepa como resistente; sin embargo, si la infección cursa con bacteriemia o hay 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 contra microorganismos grampositivos y tan activa como azitromicina contra gramnegativos¹⁹. Es menos activa que claritromicina frente a micobacterias. Los neumococos y la mayoría de los estreptococos con mecanismos de resistencia a los macrólidos son sensibles a telitromicina.

Mecanismo de acción y resistencias^{20,21}

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) (numeración referida a *E. coli*. El número de la base varía en cada especie bacteriana). Probablemente, se produce además una interacción débil 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 más fuerte. La afinidad de telitromicina por el ribosoma es 10 veces mayor que la de eritromicina y 6 veces que la de claritromicina. Tanto los macrólidos como los cetólidos inhiben el orificio de entrada al canal por donde sale la proteína del ribosoma.

Los macrólidos desarrollan una actividad antibacteriana lenta, predominantemente dependiente del tiempo y con efecto postantibiótico (EPA). La actividad se considera bacteriostática contra la mayoría de los 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 CIM son sensiblemente inferiores a pH alcalino (> 8) porque la forma no ionizada difunde mejor a través de la membrana citoplasmática²². 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 dependiente de la concentración (entre 2 y 10 veces el valor de la CIM). Telitromicina es bactericida frente a *S. pneumoniae*²³ y su 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, dependiente del tiempo.

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 y telitromicina el parámetro que mejor predice la curación es el valor del área bajo la curva por encima de la CIM durante 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 leucocitos²⁴. Otro efecto potencialmente beneficioso es la interferencia con la síntesis de alginato en cepas de *P. aeruginosa*^{25,26}.

Se han identificado los siguientes mecanismos de resistencia adquirida a los macrólidos, cetólidos²⁷: a) aparición de cambios estructurales del lugar de unión del macrólido al ribosoma; b) existencia de bombas de expulsión activa, y c) 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 L4²⁸. La metilación del ARNr 23S obedece a la presencia de una enzima (metilasa) codificada 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 por que 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 nucleótido²⁹. La monometilación origina resistencia cruzada a todos los macrólidos y la clindamicina. 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.

Las mutaciones cromosómicas que generan cambios de la proteína L4 o de la secuencia de bases del ARNr 23S son muy raras, probablemente porque hay múltiples copias del operón *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*.

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 ATP) que puede observarse en *S. aureus* y es activa frente a macrólidos. 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 grado 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).

El porcentaje de cepas resistentes y los mecanismos de resistencia varían ampliamente según el país considerado³⁰. En España, alrededor del 30% de las cepas de neumococos y en torno al 25% de *S. pyogenes* son resistentes a eritromicina³¹. Mas 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 presentar una metilasa, inducible o constitutiva³². El porcentaje de neumococos resistentes a los macrólidos es significativamente superior entre las cepas resistentes a la penicilina. Telitromicina es activo frente a la práctica totalidad de cepas de neumococo y frente a la mayoría de las 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, otorrinolaringeas 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 probables³³⁻³⁵. En muchas de estas situaciones son el tratamiento de elección y en otras se incluyen entre las alternativas a la penicilina en pacientes alérgicos a ésta. 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 combinación 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. Varios estudios recientes indican que el pronóstico de la NAC mejora cuando se añade un macrólido a una cefalosporina, sobre todo en pacientes graves y en neumonía neumocócica bacteriémica³⁶⁻⁵¹. Los macrólidos son el tratamiento de elección de la neumonía por *Mycoplasma 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 los episodios de bronquitis aguda no requieren tratamiento antibiótico; no obstante, si éste se considera indicado (infección por *M. pneumoniae*, *Bordetella 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. Los macrólidos ofrecen ciertas ventajas frente a los betalactámicos en el tratamiento empírico de la faringitis, entre éstas destacan: a) 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 *Archaeobacterium haemolyticum*, y b) la actividad contra *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-clavulánico y a las fluoroquinolonas (levofloxacino y moxifloxacino), en casos no complicados o sin factores de riesgo de bacilos gramnegativos.

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 pueden hacerse también con un macrólido. Eritromicina se ha empleado en el tratamiento del acné vulgar, el eritrasma (infección por *Corynebacterium minutissimum*), en pautas de prevención de la fiebre reumática y como medida de prevención de la infección en cirugía colorrectal.

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, en combinación 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 el tracoma. Esta dosis es eficaz frente a la sífilis en periodo de incubación y en caso de uretritis gonocócica elimina *N. gonorrhoeae* en más del 90% de los pacientes⁵². Con una dosis de 2 g el resultado es similar al obtenido con ceftriaxona (cerca del 100% de curaciones), pero hasta el 35% de los 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 tifoidea⁵³.

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^{54,55} ha reducido la tasa de complicaciones que conlleva 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 NAC⁵⁶.

Efectos adversos

Los efectos secundarios más frecuentes de los macrólidos, y especialmente de eritromicina, son las molestias gastrointestinales⁵⁷ (dolor abdominal, náuseas y vómitos) debidas a la actividad procinética de la misma eritromicina y especialmente 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 los macrólidos es superior a la de eritromicina. La administración de eritromicina a neonatos 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 apuntado a una posible relación con la producción de un espasmo del esfínter de Oddi. Roxitromicina se ha implicado también en algún caso de pancreatitis.

Eritromicina administrada 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 tinitus 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 Ia (quinidina, procainamida, disopiramida) y III, la terfenadina y el astemizol y con la hipomagnesemia e hipopotasemia. Por otro lado, se han descrito 3 casos, en una cohorte retrospectiva, de muerte súbita cardíaca en pacientes que tomaban de forma concomitante eritromicina oral e inhibidores del citocromo P450, específicamente la isoenzima 3A (CYP3A). Ejemplos más comunes de estos fármacos son los antifúngicos azólicos y los bloqueadores del calcio diltiazem y verapamilo, por lo que a pesar de que el riesgo absoluto de muerte súbita es muy bajo, se recomienda evitar eritromicina en estos pacientes, puesto que se dispone de otras alternativas igualmente eficaces⁵⁸.

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). En febrero de 2007 la FDA limitó la indicación de telitromicina a neumonía adquirida en la comunidad, eliminando la indicación en sinusitis aguda y exacerbaciones de bronquitis crónica debido a la descripción de varios casos de insuficiencia hepática fulminante, así como anomalías visuales, prolongación del QT con taquicardia ventricular polimórfica, pérdida de conciencia y exacerbaciones severas de miastenia grave^{59,60}.

Los macrólidos y telitromicina 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) y telitromicina se metabolizan en el sistema enzimático del citocromo P450, fundamentalmente a través de la isoenzima 3A4. Los metabolitos resultantes de la oxidación forman complejos inactivos con el 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: carbamazepina, ácido valproico, ciclosporina, tacrolimus, teofilina, benzodiacepinas, estatinas, bloqueadores de canales de calcio, warfarina, alcaloides de la ergotamina, metilprednisolona e inhibidores de la proteasa. La administración conjunta de 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 peptidiltransferasa) donde se fijan los macrólidos y la asociación puede ser antagónica. 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.

Bibliografía

- Shiomi K, Omura S. Discovery of new macrolides. En: Omura S, editor. Macrolide antibiotics. 2.^a ed. Amsterdam: Academic Press; 2002. p. 1-56.
- Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy JF, editors. The Use of Antibiotics. 5.^a ed. Oxford: Butterworth Heinemann; 1997.
- Zhanell 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 D. Telithromycin. *Drugs*. 2001;61:815-29.
- Namoun 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.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JA, Letang E, López Suñé E, editors. Guía de terapéutica antimicrobiana. 19.^a ed. Barcelona: Antares; 2009.
- 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.
- Girard D, Finegan SM, Dunne MW, et al. Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in preclinical infection models. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:365-71.
- 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. p. 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.
- Landinez 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, Zhanell G, Hoban D. Activity of the ketolide antibacterial telithromycin against typical community-acquired respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:33-42.
- 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.
- 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 exoenzyme-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.
- Díaz A, Ochoa C, Brezmes MF, López-Urrutia L. Correlación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Zamora. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:153-9.
- Betriu C, Culebras E, Redondo M, Rodríguez-Avil I, Gómez M, Boloix 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, Skerf V, Petricevic I, Car V, Misic 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, Desjardins J, Martin 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.
- Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a β -lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:389-95.
- García E, Mensa J, Martínez JA, Marcos MA, Puig J, Ortega M, et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a β -lactam agent versus a β -lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:190-5.
- Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:440-4.
- Waterer GW. Monotherapy versus combination antimicrobial therapy for pneumococcal pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:157-63.
- Rodríguez A, Mendia A, Sirvent JM, Barcenilla F, De la Torre-Prados MV, Solé-Violán J, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med*. 2007;35:1493-8.

43. Dudas V, Hopefl A, Jacobs R, Guglielmo BJ. Antimicrobial selection for hospitalized patients with presumed community-acquired pneumonia: a survey of nonteaching US community hospitals. *Ann Pharmacother.* 2000;34:446–52.
44. Metersky ML, Ma A, Houck PM, Bratzler DW. Antibiotics for bacteremic pneumonia: improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest.* 2007;131:466–73.
45. Houck PM, MacLehose Rf, Niederman MS, Lowery JK. Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 western states: 1993, 1995 and 1997. *Chest.* 2001;119:1420–6.
46. Brown RB, Iannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest.* 2003;123:1503–11.
47. Lodise TP, Kwa A, Cosler L, Gupta R, Smith RP. Comparison of β -lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3977–82.
48. Reyes Calzada S, Martínez Tomas R, Cremades Romero MJ, Martínez Moragón E, Soler Cataluña JJ, Menéndez Villanueva R. Empiric treatment in hospitalized community-acquired pneumonia. Impact on mortality, length of stay and readmission. *Repir Med.* 2007;101:1909–15.
49. Charles PG, Whitby M, Fuller AJ, Stirling R, Wright AA, Korman TM, et al. The etiology of community-acquired pneumonia in Australia: why penicillin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1513–21.
50. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J.* 2009;33:153–9.
51. Tessmer A, Welte T, Martus P, Schnoor M, Marre R, Suttorp N. Impact of intravenous β -lactam/macrolide versus β -lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1025–33.
52. Handsfield 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. *Sexually Transmitted Dis.* 1994;21:107–11.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Yassim H, Dever L. Telithromycin: a new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. *Exp Opin Invest Drugs.* 2001;10:353–67.
57. Catnach S, Fairclough P. Erythromycin and the gut. *Gut.* 1992;33:397–401.
58. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *NEJM.* 2004;351:1089–96.
59. Ross DB. The FDA and the case of Ketek. 1. *N Engl J Med.* 2007;356:1601–4.
60. Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum 3rd PP, Banks PM. Brief communication: Severe hepatotoxicity of telithromycin: Three case reports and literature review. *Ann Intern Med.* 2006;144:415–20.