

## MACRÓLIDOS

- **PROTOTIPO: ERITROMICINA \_ Bacteriostáticos**
- **INDICACIONES: Infecciones de la comunidad en alérgicos a penicilinas**
- **Infecciones oportunistas en pacientes con SIDA**
- **POPULARIDAD NUEVOS MACRÓLIDOS:**
- **Ventajas Farmacocinéticas??**
- **< toxicidad e interacciones**

Mabel Valsecia

## MACRÓLIDOS

- **Un anillo lactónico macrocíclico al que se unen diversos desoxiazúcares**
- **La familia sigue aumentando....razones???:**
  - a) **Mejorar actividad antibacteriana eritromicina**
  - b) **Mejorar la absorción oral**
  - c) **Prolongar  $t_{1/2}$  y disminuir el intervalo entre dosis**
  - d) **Disminuir RAM G-I (sobre todo)**
  - e) **Disminuir interacciones farmacológicas**

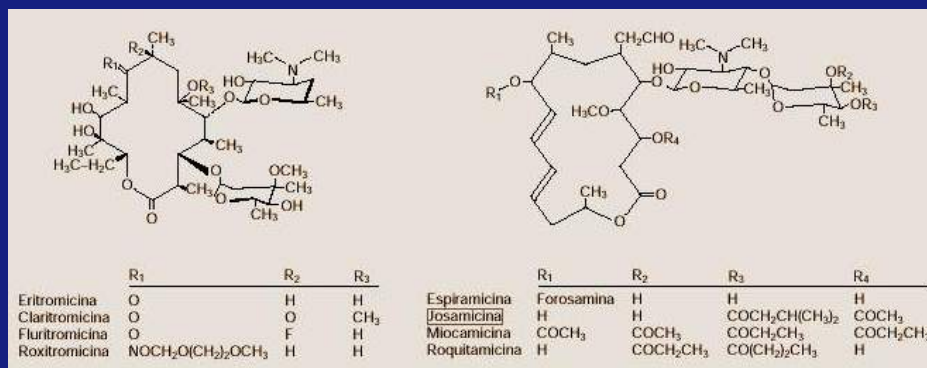
Mabel Valsecia

## Clasificación

- Químicamente hay 3 grupos de macrólidos:
  - Anillo lactónico con 14 átomos:**  
eritromicina, oleandomicina, roxitromicina, claritromicina, diritromicina y fluritromicina
  - Anillo lactónico con 15 átomos:**  
Azitromicina
  - Anillo lactónico con 16 átomos:**  
espiramicina, josamicina, midecamicina y rokitamicina

Mabel Valsecia

## MACRÓLIDOS



Mabel Valsecia

## **MACRÓLIDOS : Mecanismo de acción**

- **Inhiben síntesis proteica por unirse al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano**
- **Los del grupo eritromicina:** Bloquean la traslocación del peptidil-ARNt del ribosoma
- **Los del grupo de la espiramicina:** inhiben la formación del enlace peptídico previo al proceso de traslocación.
- Las diferencias en m. de a. se deben a diferencias en el sitio de fijación: la eritromicina se une a la proteína L22, y la espiramicina a la L27. Ambas estructuras son parte de la compleja estructura de la subunidad 50 S del ribosoma, constituida por 2 moléculas de ARN y 33 proteínas diferentes

Mabel Valsecia

## **MACRÓLIDOS : Mecanismo de acción**

Bacteriostáticos o bactericidas dependiendo de:

- La especie bacteriana sobre la que actúan
- Tamaño del inóculo
- Fase de crecimiento en que se encuentre las bacterias
- Concentración que alcance el antibiótico en el lugar de la infección

Mabel Valsecia

## MACRÓLIDOS

A concentraciones subinhibitorias se mantiene el efecto antibacteriano:

### EFFECTO POSTANTIBIÓTICO

(es variable para los diferentes macrólidos)

Los macrólidos necesitan 3-4 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para conseguir la concentración mínima bactericida (CMB). Esta cct debe mantenerse un tiempo suficiente, ya que el efecto bactericida es tiempo-dependiente.

Mabel Valsecia

## MACRÓLIDOS: resistencia

- **Bacterias Gram negativas:** intrínsecamente resistentes a eritromicina (base débil) por dificultad de atravesar la membrana del germen
- **Mutación cromosómica:** (cambia el sitio de fijación en la subud 50S) disminuyendo afinidad (bacilo subtilis, streptococo pyogenes y E.coli)
- Alteraciones en el RNAr 50S por transferencia de **plásmidos** que contienen el gen de una ARN-metilasa capaz de metilar la adenina (reduce la fijación del ATB)
- Además, la **ARN-metilasa es inducible** por cct bajas de eritromicina, en la siguiente exposición es ineficaz (stafilococo aureus, streptococo pyogenes y enterococo faecalis)
- **Inactivación enzimática** de macrólidos por esterases y fosforilasas (E.coli, esterasa inactiva anillo lactónico de 14 atomos) resistencia no siempre cruzada

Mabel Valsecia

## MACRÓLIDOS: espectro

- Cocos Gram positivos
- Algunos bacilos Gram positivos
- Anaerobios (bucales)
- Resistentes: bacilos Gram negativos
- Gran sensibilidad a streptococos (de elección en alérgicos a penicilinas)
- **Gran actividad:** *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *campylobacter*, *toxoplasma*
- Claritromicina: presenta > sensibilidad (in vitro) s/*Chlamydia trachomatis* y *Legionella*
- Azitromicina: > sensibilidad *H.influenzae* y *H.parainfluenzae*
- Claritromicina > actividad micobacterias: *M.avium*, *M.tuberculosis* (se potencia con clofazimina +rifabutina)

### Gran actividad :

- *Campylobacter* (azitromicina) *Helicobacter* (claritromicina)
- *Borrelia burgdorferi* (azitromicina > claritromicina > eritromicina)
- *Toxoplasma gondii*: Espiramicina, azitromicina, claritromicina
- *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* y *Treponema pallidum*

Las más usadas son eritromicina, claritromicina, roxitromicina y azitromicina

- **Eritromicina:** 250-500 mg/6hs oral o 30-40mg/k/d indicada en la mayoría de las infecciones Gram positivos, en alérgicos a penicilina, también neumonía por *Mycoplasma* y *Legionella*
- Claritromicina 250-500mg/12 h/oral o 15 mg/k/d, la azitromicina y la roxitromicina poseen el mismo espectro que claritromicina, con excepción de claritro y azitromicina que cubren mejor el espectro de *H. influenzae*, *Clamidia pneumoniae* y micobacterias atípicas (t ½ + larga 1-2 v. día)
- Espiramicina: mas empleada en odontología

Mabel Valsecia

## MACRÓLIDOS: características farmacocinéticas

- Eritromicina base inactivada por HCl (capsulas cubierta entérica)
- Sales p/mejorar biodisponibilidad oral (+ estables): estolato, estearato, etilsuccinato y propionato
- Etilsuccinato y estarato se absorben más completamente (no se ha demostrado importancia clínica)
- Eritromicina VIV: lactobionato (soluble en agua) alcanza cct mayores (IM muy dolorosa, no se usa)
- Biodisponibilidad oral: claritromicina 2 veces > que eritromicina  
Azitromicina: 1,5 veces >  
Alimento: disminuye h/50% absorción de azitromicina  
Claritromicina, se absorbe mejor con estómago lleno

Mabel Valsecia

## MACRÓLIDOS: características farmacocinéticas

- Cct plasmática max: 1,5-3 hs por vía oral c/cualquiera
- Azitromicina y diritromicina: rápida distribución tisular
- Ccts tisulares superiores a las plasmáticas que persisten por periodos de T prolongados
- Ccts de azitromicina en pulmón, amígdala, hígado, riñon y mucosa gástrica son 10-100 veces > que plasmáticas
- T  $\frac{1}{2}$  : cct de azitromicina en próstata, amígdala y tejido pulmonar se mantiene durante 2-4 días
- Diritromicina y claritromicina se comportan similarmente (aunque la relación tej/plasma no es tan grande para claritromicina)
- Alta cct intracelular: macrófagos alveolares: 9-23 veces > que LEC  
Neutrófilos: 4-24 veces >  
(\* bacterias intracelulares)

Mabel Valsecia

## MACRÓLIDOS: características farmacocinéticas

- LCR: pasan poco (solo se administra VIV en meningitis S. pneumonia, altamente sensible)
- Cct cerebral mucho > que en LCR: útil en toxoplasmosis cerebral
- Pasa placenta y leche materna

- ≠ entre eritromicina y el resto:
- ↑ t ½ de claritromicina= 3,5-7 h
- roxitromicina 13 h
- azitromicina 40 h
- Diritromicina 30-44 h

- Metabolismo : hepático: CYP3A4
- Eritromicina cct en hígado, parcialmente metabolizada x desmetilación, se elimina por bilis, puede reabsorberse y se elimina por heces
- 5% aproximadamente se elimina por orina inalterada
- T ½ de eliminación = 1,5 h (anuria=5 h, aumentar el intervalo entre dosis)
- Ni diálisis ni hemodiálisis disminuyen cct, no se necesitan dosis adicionales

Mabel Valsecia

## MACRÓLIDOS: características farmacocinéticas

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

Mabel Valsecia

## Patrón de Reacciones adversas

- G-I: dolor epigástrico intenso, vómitos, diarrea (estimulan motilina) > p/ los de 14 átomos
- Hepáticas: hepatitis Colestasica (luego 10-20 días)
- Vértigos, acúfenos y sordera en dosis altas (reversible)
- Raramente urticaria o hipersensibilidad
- CVC: raras Respiratorias: (2%) disnea, asma
- SN: confusión, paranoia, alucinaciones miedo, pesadillas

Mabel Valsecia

## Frecuencia Reacciones adversas

Fármaco	% G-I	% SNC	% Piel
Eritromicina	27	4	1
Claritromicina	6	2	0
Roxitromicina	3.9	0.4	0.7
Azitromicina	9.6	1.3	0.6
Diritromicina	5.6	4.5	0.4

Mabel Valsecia

## Interacciones farmacocinéticas

### ➤ Principales fármacos inhibidores enzimáticos:

Amiodarona

Diltiazem

Verapamilo

Ketoconazol, itraconazol

Ciprofloxacina y enoxacina

**Eritromicina**

Cloramfenicol

Isoniacida

Cimetidina (ranitidina menos)

Fenilbutazona

**Ac. Valproico** (único antiep. Inhibidor)

**Fluoxetina** (inhibe s/todo otros psicofármacos, capaz de ↑ h/500v la cct pl de otros ATD tricíclicos)

**Alcohol** (Ingesta aguda en gdes cantidades, peligroso con BZ)

**Jugo de pomelo** (se ha usado para ↓ dosis de ciclosporina en trasplantados ya que tiene importante metabolismo de 1º paso y es el que inhibe el jugo)

Son muchos más!!!

Mabel Valsecia

## Interacciones farmacocinéticas

### ➤ Fármacos Objeto de inhibición enzimática

Anticoagulantes orales

Ciclosporina (es muy nefrotóxica)

**Teofilina** (puede dar arritmias graves con eritromicina u otro macrólido, asociación frecuente en Bronquitis crónica descompensada, también con Cimetidina)

Fenitoína

Carbamacepina

Terfenadina

Astemizol

Cisaprida

Estas 3 pueden provocar alargamiento del QT del ECG y al agregar un inhibidor como ketoconazol o itraconazol se pueden producir arritmias graves incluso fatales

Mabel Valsecia

## CYP 3A4 el más importante para metabolizar fármacos

SUSTRATOS	INDUCIDO POR	INHIBIDO POR
Amiodarona, pimozida, haloperidol, midazolam, alprazolam, triazolam	Carbamacepina	Diltiazem, Verapamilo
Ciclosporina, tacrolimo	Dexametasona	Budesonida, Cortisol
Lidocaina, eritromicina, troleandomicina	Rifampicina	Eritromicina, Claritromicina, espiramicina, fosfomicina
Nifedipina, diltiazem, felodipina, nisoldipina, Nitrendipina, Verapamilo	Fenitoina	Gestodeno, 17 b-estradiol, progesterona, testosterona
Lovastatina, Simvastatina, atorvastatina		Itraconazol, Ketoconazol, fluconazol
Docetaxel, Tamoxifeno		Nefazodone
Buprenorfina, sildenafil		Jugo De Pomelo
Terfenadina, astemizol		Ritonavir, saquinavir
Inh. proteasas, Nevirapina		Mibefradil

CYP3A4 altas ccts en intestino delg.

Acetilador lento: distonias con antipsicóticos

Mabel Valsecia

## METABOLISMO DE PRIMER PASO

Fármacos con alto metabolismo de 1º paso puede ↑ marcadamente la cct al administrar un inhibidor del metabolismo

CYP3A4 metabolismo de 1º paso:

**Muy alto:** buspirona, ergotamina, lovastatina, nimodipina, saquinavir, simvastatin

**Alto:** estradiol, atorvastatina, felodipina, indinavir, isradipina, nifedipina, propafenona y tacrolimus

**Intermedio:** amiodarona, carbamazepina, carvedilol, cisaprida, ciclosporina, diltiazem, etinilestradiol, etoposido, losartan, midazolam, nifedipina, nelfinavir, ondansetron, pimozida, sildenafil, triazolam, verapamilo

Mabel Valsecia

## Interacciones importancia clínica

**Anticonvulsivantes: carbamacepina, fenitoina inducen CYP3A4 reduciendo concentración de anticonceptivos, ciclosporina, warfarina**

**Inhibidores de CYP3A4: pueden dar toxicidad con carbamacepina.**

**Inmunosupresores: ketoconazol inhibe metab. Ciclosporina y aumenta al doble la concentración**

**Hipérico induce metabolismo ciclosporina(CYP3A4) y ha causado rechazo de injertos**

**Inhibidores de proteasas: Ritonavir (inh CYP3A4) si se da con saquinavir (sustrato) aumenta un 33% la cct de saquinavir. jugo pomelo aumenta el doble la cct de saquinavir. Hiperico (inductor) reduce en 57% la cct de indinavir (sustrato) llevando a fracaso en la terapéutica**

Mabel Valsecia

## MACRÓLIDOS : interacciones

- Eritromicina, troleandomicina: inhiben metabolismo de midazolam, ciclosporina
- Roxitromicina: inhibe metabolismo midazolam
- Eritromicina y claritromicina: incremento niveles plasmáticos de terfenadina, azitromicina no tiene este efecto

Mabel Valsecia

## interacciones

	eritromicina	claritromicina	roxitromicina	azitromicina
Teofilina	++	+	+	-
Metilprednisona	+	No documentada	-	-
Carbamacepina	++	-	++	-
alfentanilo	++	-	-	-
Warfarina	++	-	-	-
Ciclosporina	++	+	No doc.	+
Terfenadina	++	-	++	-

Mabel Valsecia

### How important are gender differences in pharmacokinetics? Clin Pharmacokinet 2002; 41: 329-342

- Los hombres parecen tener > actividad de CYP1A2 y CYP2E1, y también del transportador glucoproteína P, algunas isoformas de glucuroniltransferasas y sulfotransferasas.
- Las mujeres > actividad del CYP2D6.
- No parece haber diferencias en CYP2C19 y el CYP3A.
- Se ha descrito una depuración hepática > en mujeres para los sustratos de: CYP3A y la glucoproteína P, como eritromicina y verapamilo por aumento de la disponibilidad intrahepatocelular de sustrato

Mabel Valsecia

## MACRÓLIDOS : aplicaciones terapéuticas

Primera elección: en escasa infecciones,

- Neumonía por legionella pneumophila y Micoplasma neumonia
- Tos ferina, difteria y gastroenteritis por Campylobacter jejuni

Alternativos a penicilinas en alérgicos

Alternativos a tetraciclinas en infec. Chlamydia trachomatis (niños y embarazadas)

Eficaces: Moraxella catarralis, Eikenella corrodens y Listeria monocitogenes

Mabel Valsecia

## MACRÓLIDOS : diferencias

**Eritromicina:** es la más eficaz como alternativa a penicilina en alérgicos, para la faringoamigdalitis estreptocócicas y en infecciones por neumococos sensibles a penicilina

**Azitromicina,** es la más eficaz en infecciones respiratorias por H.influenzae

**Claritromicina:** de elección en Mycobacterium avium y helicobacter pylori

**Otitis media:** (S.pneumonia, H influenzae, y M.catarralis) son alternativa a amoxicilina la claritromicina y azitromicina

Borrelia Burgdorferi (Lyme): claritro y azitromicina

**Espiramicina:** profilaxis meningitis meningo alternativa a cipro, rifampicina o ceftriaxona

Mabel Valsecia

**Roxithromycin associated with cardiac arrhythmias. WHO Drug Information 1996;10:190**

- Nueva Zelanda: 4 notificaciones de taquicardia y/o palpitaciones en pacientes que eran tratados con roxitromicina, más otra de fibrilación ventricular y paro cardíaco en una mujer de 31 años sin otros factores de riesgo. Se sabe que la eritromicina también puede producir este efecto

Mabel Valsecia

**Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. Circulation 1997;96: 404-407.**

- La Chlamydia pneumoniae, una causa frecuente de infección respiratoria, se ha asociado a riesgo de cardiopatía isquémica (JACC 1996;27:1555). En los pacientes con cardiopatía isquémica se encuentran títulos más elevados de anticuerpos anti-Chlamydia pneumoniae, y el germen ha sido identificado en el interior de muchas lesiones arterioscleróticas.
- **¿Se trata sólo de un comensal inocente que coloniza las lesiones arterioscleróticas cuando ya se han formado o las inicia y perpetúa?**

Mabel Valsecia

**Zithromax fails to reduce CV events. Scrip  
2002;2734/35: 28.**

2 ECC, se ha observado que la azitromicina no reduce la incidencia de acontecimientos cardiovasculares en prevención secundaria del infarto de miocardio (IAM).

El WIZARD (Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and its Related Disorders), se registró una incidencia un 7% menor entre los tratados, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Estos resultados parecen en contradicción con el hecho de que la infección por *Chlamydia pneumoniae* induce una cascada inflamatoria que asemeja el proceso observado en una placa arteriosclerosa inestable; la *C pneumoniae* raramente se encuentra en tejidos normales, y por el contrario ha sido detectada hasta en un 60% de muestras de placas arteriosclerosas.

El WIZARD fue doble ciego y controlado con placebo; se aleatorizó a 7.700 pacientes que habían padecido un IAM por lo menos seis semanas antes y habían sido expuestos a *C pneumoniae* (título de anticuerpo >1/16). La azitromicina a dosis de 600 mg una vez al día durante los tres primeros días, seguidos de 600 mg una vez por semana durante tres meses

Mabel Valsecia

**Azithromycin compared with penicillin G benzathine for  
treatment of incubating syphilis. Ann Intern Med 1999; 131:  
434-437.**

Ensayo clínico abierto unicéntrico

se comparó 1 dosis única de 1 g de azitromicina con "inyecciones i.m." de 2,4 mill.Ul de penicilina Bz

La variable principal fue positivización de pruebas serológicas en los 3 meses siguientes.

96 participantes: ninguna de las 40 personas evaluables incluidas en el grupo azitromicina y ninguna de las 23 evaluables incluidas en el grupo penicilina benzatrina presentó ningún signo de sífilis.

Mabel Valsecia

**Una sugerencia racional para el tratamiento erradicador de la infección por Helicobacter pylori. Med Clin (Barc)1999; 113: 334-336**

- Tratamiento triple con omeprazol (20 mg cada 12 h), claritromicina (500 mg cada 12 h) y amoxicilina (1 g cada 12 h) durante una semana pauta más aceptada en España

Mabel Valsecia

**Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication. Arch Intern Med, 2002; 162:153-160**

Evaluar la eficacia de una pauta corta de tratamiento erradicador en 243 pacientes infectados por Helicobacter pylori.

3 grupos de tratamiento, según la edad, el hábito tabáquico y el diagnóstico:

- a) 5 días con 3 antibióticos (amoxicilina 1 g cada 12 h, claritromicina 250 mg cada 12 h, y metronidazol 400 mg cada 12 h) y lansoprazol (L5),
- b) la misma combinación con ranitidina 300 mg cada 12 h (R5), y
- c) la misma combinación antibiótica con lansoprazol durante 3 días con 2 días de pretratamiento con lansoprazol (L3).

Completaron el ensayo 234 pacientes.

se confirmó erradicación en un 86,4% de los casos: un 89,2% en el grupo L5 frente a un 81,2% en el grupo L3, frente a un 88,8% en el grupo R5; las diferencias no fueron significativas.

una menor edad (<55 años,  $p=0,03$ ), una historia de úlcera péptica ( $p=0,04$ ), el tabaco ( $p=0,03$ ), la resistencia al metronidazol ( $p=0,003$ ), unas concentraciones bajas de ranitidina ( $p=0,005$ ), y determinadas cepas, se asociaron a un fracaso en la erradicación.

La pauta cuádruple es una opción terapéutica eficaz, segura

Mabel Valsecia

**Guidelines for managing community acquired pneumonia in adults. BMJ 2002; 324:436-437.**

- Sociedad Británica Torácica: nuevas recomendaciones para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos
- El fármaco de primera elección sigue siendo amoxicilina, entre 500 mg y 1 g tres veces al día.
- Alternativos: eritromicina (500 mg 4 tomas) y claritromicina (2 tomas de 500 mg)>

Mabel Valsecia

**Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2002; 359:1648-1654.**

**Trial shows azithromycin is no better than vitamin C for bronchitis. BMJ 2002; 324: 1175**

- La Azxitromicina se prescribe con frecuencia en bronquitis aguda(BA), se desconoce su eficacia
- ECC (doble ciego) pacientes adultos con BA sin neumatía de base fueron asignados al azar a: Azitromicina o Vitamina C durante 5 días (dosis total c/u 1,5g) (también recibieron dextrometorfan y salbutamol aerosol)
- El estudio fue detenido porque el día 7 habían vuelto a sus actividades normales 89% de los asignados a azitromicina y 89% de los asignados a vitamina C.
- La azitromicina no es superior a la vitamina C (ambas son ineficaces en estos pacientes)

Mabel Valsecia