

---

## SECCION V:

### CAPITULO 32:

#### ANTIBIOTICOS DE AMPLIO ESPECTRO :

### -TETRACICLINAS -CLORAMFENICOL -MACROLIDOS

Malgor - Valsecia

---

#### INTRODUCCIÓN

Estos antibióticos son de amplio espectro, todos son bacteriostáticos, inhiben el desarrollo de gérmenes Gram + y Gram -, inhiben la síntesis proteica bacteriana actuando sobre la subunidad 30 S o 50 S del ribosoma bacteriano. Todos son producidos por Streptomycetes, y aunque tienen mecanismo de acción semejante, difieren en su estructura química.

#### TETRACICLINAS

##### ORIGEN Y QUIMICA :

Las tetraciclinas forman un grupo de agentes con una estructura química y acciones farmacológicas comunes. La **clortetraciclina** aislada de *Streptomyces aureofaciens*, fue introducida en 1948. La **oxitetraciclina** derivada del *St. rimosus*, se introdujo en 1950. La **doxiciclina** se obtiene por desoxigenación de la oxitetraciclina. Existen tetraciclinas naturales, producidas por distintas cepas de *Streptomyces* y otras son semisintéticas.

Químicamente tienen una estructura policíclica común, todas derivan del grupo octahidronaftaceno (hidrocarburo)

Este grupo es anfótero por poseer un grupo OH (ácido) en posición 10 y un grupo amínico terciario (básico) en posición 4, esto hace que formen sales con los ácidos y con las

bases, las bases dan compuestos poco estables, por ello se utilizan las sales ácidas por ejemplo los clorhidratos.

**Clortetraciclina:** Radical en posición 7

**Oxitetraciclina:** OH en posición 5

**Tetraciclina:** no contiene ninguno de los radicales mencionados.

Estos antibióticos son poco solubles en agua, pero forman sales de sodio y clorhidratos muy solubles. Son estables en forma de polvo seco, pero pierden rápidamente su actividad cuando están en solución.

##### CLASIFICACION

Tetraciclina clorhidrato (Ciclotetyl)

Rolitetraciclina (Reverín)

Clortetraciclina (Aureomicina)

Demeclociclina (Iedermicina)

Oxitetraciclina (Terramicina)

Doxiciclina (Vibramicina) @

Minociclina (Minocin) @

\*Prototipo

@ Mejor biodisponibilidad, vida media plasmática más prolongada.

##### MECANISMO DE ACCION:

Las tetraciclinas inhiben la síntesis proteica bacteriana, fijándose a la subunidad 30 S del ribosoma; sin embargo, para los gérmenes Gram - son necesarios dos procesos para que el antibiótico llegue al ribosoma:

1) Difusión pasiva a través de la membrana celular externa. La minociclina y la doxiciclina, son más lipofílicas, esto le permite pasar directamente a través de la capa bilipídica.

2) El segundo proceso es un sistema de transporte activo, dependiente de energía, que bombea las tetraciclinas a través de la membrana plasmática interna. Una vez en el interior de la célula bacteriana, inhiben la síntesis proteica, uniéndose a la fracción 30 S del ribosoma, impidiendo el acceso del aminoacil RNAt, al sitio aceptor del complejo RNAm- ribosoma, esto impide la unión de los aminoácidos a la cadena polipeptídica en formación. Con respecto al pasaje o difusión de las tetraciclinas a través de la pared bacteriana de los gérmenes Gram +, se sabe poco, aunque también es necesario un sistema dependiente de energía. Estos antibióticos, también son capaces de deteriorar la síntesis proteica en células de mamíferos, en altas concentraciones .

### RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia, se establece en forma lenta, y generalmente es cruzada con respecto a las otras tetraciclinas. Es difícil que se instale en el curso de un tratamiento, aunque existen proporciones importantes de las cepas de algunos microorganismos que se han hecho resistentes. La resistencia de E. coli y otras especies está mediada por plásmidos, ésta resistencia es inducible o sea que el germen se hace resistente solo después de su exposición a la droga , los plásmidos poseen información para numerosas proteínas que afectan el transporte de las tetraciclinas al interior celular, siendo este el mecanismo más importante de resistencia.

### ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Las tetraciclinas son el "prototipo " de antibióticos de amplio espectro. Son bacteriostáticos para bacterias Gram +, Gram - y anaerobios. Los Gram + desarrollan resistencia más rápidamente, por lo que su uso es mas restringido en estas infecciones, para las cuales se dispone de agentes superiores o más eficaces.

También actúan contra rickettsias , damidias, Mycoplasma, y formas L y algunos protozoarios como amebas.

Actúan contra:

**Cocos Gram +:** Streptococo beta hemolítico, viridans, faecalis, Enterococo.

**Bacilos Gram +:** Clostridium

**Cocos Gram + :** Meningococo y gonococo ( neisserias).

**Bacilos Gram -:** Brucella, V. cólera.

**Espiroquetas, actinomyces, y protozoarios :** Leptospira, Treponema pallidum, Borrelia, Actinomyces israelii, Entamoeba histolytica.

**Rickettsias :** Prowaseski (tifus exantemático), tiphy, (tifus endémico) rickettsi (fiebre de las montañas rocallosas .

**Micoplasmas:** mal llamados grandes vius

**Clamydias:** Psitacosis, tracoma, linfogranuloma venéreo.

**Bacteroidis fragilis:** Es sensible a doxiciclina, aunque con mejor efectividad actúan, la clindamicina o el cloramfenicol.

### FARMACOCINETICA:

Las tetraciclinas se absorben adecuada, pero incompletamente en el tracto gastrointestinal, una parte de la dosis oral queda en la luz intestinal, alterando la flora, y se excreta con las heces. la absorción es mayor si no hay contenido gástrico. **No** deben administrarse con productos lácteos, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, sales de calcio o magnesio, o preparados con hierro, ya que forman quelatos con estos iones., y se dificulta la absorción. En el intestino se absorbe el 30 % de la clortetraciclina, entre un 60 y 80 % la tetraciclina ,oxitetraciclina, y demeclociclina. La doxiciclina y minociclina, se absorben entre un 90 y 100 % principalmente en la parte superior del intestino delgado.

Se distribuyen en todos los tejidos y líquidos del organismo, debido a su liposolubilidad. Se unen a proteínas plasmáticas en grado variable; desde 85 - 95 % para minociclina y doxiciclina, hasta 20 % para la oxitetraciclina.

La minociclina y doxiciclina tienen una vida media prolongada, de 16 - 18 hs.; son las que mejor se absorben por vía oral, ya que los alimentos no interfieren en su absorción, presentando mejor biodisponibilidad .

Las tetraciclinas atraviesan la barrera placentaria y las meninges, aunque éstas no estén inflamadas. También llegan en concentraciones efectivas al líquido sinovial, mucosa del seno maxilar, lágrimas, células del R.E, hueso, dentina, esmalte dentario, también en saliva. ( a ese nivel, se concentra mejor la minociclina y es útil para eliminar el estado de portador meningocócico)

Todas se metabolizan en hígado, y se concentran en bilis 10 veces más que en el plasma, luego se excretan al intestino, donde sufren reabsorción parcial, y circulación enterohepática. Si existe disfunción hepática, aumenta su concentración en sangre, por lo que debe ajustarse la dosis en estos casos.

La excreción se lleva a cabo por riñón, por filtración glomerular, apareciendo el 50 % de la dosis en orina. Otra parte se excreta por bilis , sudor, lágrimas, y leche materna.

#### **EFFECTOS INDESEABLES:**

Las tetraciclinas son antibióticos **tóxicos** y producen efectos adversos a distintos niveles.

**Tracto gastrointestinal:** Cuando el agente se administra por vía oral (vía de elección), aparecen molestias epigástricas, ardor, náuseas, vómitos, estomatitis y glositis. Cuando más elevada la dosis, mayor posibilidad de reacciones irritativas. Con el uso prolongado las tetraciclinas pueden modificar la flora normal pudiendo crecer gérmenes no susceptibles como Pseudomonas, Proteus, estafilococos, Clostridium o candidas; estas alteraciones producirían trastornos funcionales del intestino, prurito anal, candidiasis vaginal o bucal y enterocolitis.

**Fototoxicidad:** Consiste en reacciones leves o graves que pueden aparecer en la piel de individuos expuestos a rayos solares o luz U.V.; son verdaderas de la piel, a veces ocu-

re simultáneamente onicolisis y pigmentación de las uñas. La fototoxicidad ocurre con más frecuencia con la demeclociclina. Estos trastornos remiten al suspender la droga.

**Trastornos hepáticos:** Pueden aparecer con la administración oral o intravenosa y consisten en una degeneración grasa aguda amarilla del hígado; siendo particularmente sensibles las mujeres embarazadas.

**Toxicidad renal:** Las tetraciclinas pueden producir trastornos renales, principalmente albuminuria, además pueden agravar la uremia en pacientes con enfermedad renal previa, generalmente la doxiciclina es la que menos efectos renales produce.

**Tetraciclinas vencidas:** Se ha observado, en pacientes que ingieren tetraciclinas vencidas, un cuadro clínico semejante al síndrome de Fanconi, que consiste en : náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, proteinuria, glucosuria y aminoaciduria. Estas manifestaciones desaparecen en forma gradual 30 días después de suspender la droga.

**Efectos sobre tejidos calcificados:** Los riñones que recibieron tetraciclinas, a corto o largo plazo presentan pigmentación grisácea o pardo oscuro de los dientes, debido a la propiedad de formar quelatos con cationes bivalentes como por ejemplo el calcio, en este caso se forma un complejo tetraciclina-ortofosfato de calcio, que lleva a una hipoplasia de esmalte dentario. El riesgo es mayor cuando se administra a embarazadas a partir del 5to mes y a niños menores de 8 años de edad, debido a que son las etapas de calcificación de dientes temporarios y permanentes.

Las tetraciclinas por su capacidad de formar quelatos se depositan en el esqueleto humano del feto o de niños pequeños, pudiendo producir un retraso hasta de un 40% del crecimiento óseo. Este es otro motivo importante que contraindica el uso de tetraciclinas en el embarazo y en niños pequeños.

**Otros efectos adversos:** Las tetraciclinas pueden producir tromboflebitis cuando se administran por vía intravenosa y gran dolor

en el sitio de aplicación si se administran por vía intramuscular.

A nivel sanguíneo fue observado en algunos casos, leucocitosis y púrpura trombocitopénica.

En niños pequeños pueden producir aumento de la presión intracraneana, aún en dosis adecuadas.

**Reacciones de hipersensibilidad:** Son ,muy variadas, pueden aparecer desde rash morbiliforme, urticaria, erupciones, dermatitis, angioedema o anafilaxia.

**Superinfección:** Es otro efecto colateral a tener en cuenta, ocurre por el desarrollo de cepas bacterianas resistentes o levaduras de hongos oportunistas. Puede ocurrir tanto con administración oral como parenteral. El aparato más afectado es el gastrointestinal y la infección más común es la **candidiasis**.

Por todo lo expresado hasta aquí, para administrar tetraciclinas se debe tener en cuenta lo siguiente: a) No deben indicarse a mujeres embarazadas; b) No deben administrarse a niños menores de doce años, para infecciones comunes ; c) Asegurarse la fecha de vencimiento de la droga.

#### **Interacciones de las tetraciclinas con otras drogas**

1) Prolongan el tiempo de protrombina, por disminuir la producción de vitamina K por bacterias intestinales, al abolir la flora, de este modo son capaces de incrementar el efecto de los anticoagulantes.

2) Los antiácidos que contienen cationes bivalentes o trivalentes, como calcio, magnesio, o aluminio, forman quelatos con las tetraciclinas impidiendo su absorción .

3) El bicarbonato de sodio, disminuye su acción, debido a que las tetraciclinas precipitan a PH alcalino.

4) El uso de metoxiflurano (anestésico general), con tetraciclinas aumenta la posibilidad de nefrotoxicidad de ambos agentes.

5) No se deben asociar tetraciclinas con penicilinas, debido a que las tetraciclinas son bacteriostáticas, es decir que inhiben el desarrollo bacteriano, y las penicilinas para poder actuar sobre la pared del germen, necesitan de una fase de crecimiento logarítmico.

#### **USOS TERAPEUTICOS:**

La utilización de tetraciclinas, es bastante limitada en medicina, debido a sus efectos tóxicos . En líneas generales podemos decir que son de primera elección para:

a) Brucelosis; tanto para formas agudas, crónicas , como para recurrencias; b) Infecciones por Clamidias : linfogranuloma venéreo, psitacosis, tracoma, conjuntivitis de inclusión. c) Infecciones por Mycoplasma: se producen mejores resultados, cuando se asocian con eritromicina; d) Infecciones por Rickettsias; e) También son de primera elección en nocardiosis, y en infecciones causadas por Coxiella.

Las tetraciclinas, son de 2a. o 3a. elección, para sífilis, chancro blando, gonorrea, actinomicosis, carbunco, shigelosis.

En dermatología, se utilizan con bastante éxito para tratar el acné, debido a su efecto bacteriostático y amplio, y a la disminución de la cantidad de ácidos grasos de la piel.

#### **CLORAMFENICOL**

El cloramfenicol, es un antibiótico de amplio espectro, que fue aislado por primera vez del *Streptomyces Venezuelae* en 1947. Actualmente se lo sintetiza en el laboratorio, y es el único representante existente en su tipo químico.

#### **QUIMICA ;**

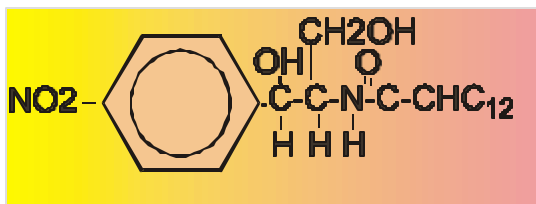
El cloramfenicol cristalino es un componente estable, neutro, con la siguiente estructura :

#### **CLORAMFENICOL**

**Palmitato de cloramfenicol oral.**  
**Succinato de cloramfenicol parenteral.**

El cloramfenicol, está formado por un resto de nitrobenzenu y es un derivado del ácido dicloroacético. Consiste en cristales incoloros de sabor amargo, altamente solubles en alcohol, y muy poco solubles en agua. Las soluciones acuosas saturadas (0.25%), conservan su actividad durante muchos meses si se protege de la luz.

El succinato de cloramfenicol es soluble en agua y se hidroliza en los tejidos con liberación de cloramfenicol libre, se usa para administración parenteral.



### MECANISMO DE ACCION

El cloramfenicol, inhibe la síntesis proteica, uniéndose a la fracción ribosomal 50 S (cerca del sitio de acción de la eritromicina y clindamicina, a las cuales inhibe competitivamente). El cloramfenicol penetra fácilmente a las bacterias, por difusión facilitada, impidiendo que el extremo que contiene aminoácidos del RNAt, se ligue a los sitios de unión. El cloramfenicol es un inhibidor enzimático, inhibe a la peptidiltransferasa, y de esta manera, se impide la unión de cadenas peptídicas mientras la droga permanece ligada a los ribosomas. El cloramfenicol también puede inhibir la síntesis de enzimas mitocondriales de las células de mamífero, ya que los ribosomas mitocondriales son semejantes a los bacterianos (ambos son 70 S), en cambio los ribosomas citoplasmáticos son 80 S. Las enzimas microsomales hepáticas, son sensibles al cloramfenicol, esto trae como consecuencia inhibición enzimática hepática, con la consiguiente interacción con numerosas drogas que se metabolizan a este nivel.

### ESPECTRO ANTIBACTERIANO;

El cloramfenicol es un antibiótico de amplio espectro. Es bacteriostático. Pudiendo ser

bactericida para Haemophilus influenzae. Actúa contra:

**Bacterias Gram -:** Salmonella thphy y paratiphy, Haemophilus influenzae, Shigella, Brucella, Bordetella pertussi, Neisseria meningitidis, N. gonorreae.

**Bacterias anaerobias:** Como el Clostridium difficile. Incluso cocos Gram +.

**Bacilos Gram-:** Bacteroides fragilis.

**Cocos aerobios Gram+:** Streptococos piogenes, agalactie (grupo B), neumoniae. Actúa también contra E. coli, Klebsiella neumoniae, Enterobacter, Serratia, Proteus mirabilis, Pseudomona pseudomallei.

El cloramfenicol también actúa sobre Chlamydia y Mycoplasma.

Con menor actividad que las tetraciclinas actúa sobre espiroquetas, actinomicetes y rickettsias.

Con menor actividad que la eritromicina actúa también sobre la Legionella pneumophila.

**Por su especial actividad antimicrobiana sobre la salmonella tifoidea, constituye el tratamiento de elección para la fiebre tifoidea; la tendencia actual es utilizarlo en esta afección y no en otras, por lo tanto debe ser considerado un antibiótico específico. Por su acción bactericida frente a Haemophilus influenzae, está indicado en infecciones meningo-encefálicas producidas por este germen.**

### RESISTENCIA AL CLORAMFENICOL:

La resistencia que presentan los microorganismos Gram + y Gram - aumenta día a día. La resistencia en los Gram - se debe a la presencia de un factor específico de resistencia (R), adquirido por conjugación. Estas cepas tienen una cloramfenicol - acetiltransferasa específica, que inactiva la droga, utilizando acetilcoenzima A como dador de grupos acetilos. La producción de esta enzima se halla bajo control de un plásmido. Además puede transmitirse de una especie a

otra, por ej.: H. influenzae contiene factor R que puede transmitir a E. coli. Aparentemente los enfermos que padecen de fiebre tifoidea o paratifoidea desarrollan poca resistencia, puesto que estos pacientes ante reinfecciones vuelven a ser tratados eficazmente con la misma droga.

### **PROPIEDADES FARMACOCINETICAS:**

Este antibiótico por su bajo peso molecular, se absorbe rápido y completamente por vía oral, presentando por ésta vía mejor biodisponibilidad. No se modifica con la ingestión de alimentos. Por esta vía se utiliza el palmitato de cloramfenicol, que es una prodroga que en el organismo se transforma en cloramfenicol. La vía parenteral, se reserva para pacientes en los cuales la vía oral está contraindicada, prefiriéndose en este caso la vía intravenosa, ya que la absorción por vía intramuscular es irregular e imprevisible. Para administración parenteral se utiliza el succinato sódico de cloramfenicol.

La droga se fija a la albúmina en un 60 %, se distribuye en todos los tejidos y líquidos del organismo, incluso SNC, y LCR, atraviesa la placenta.

El cloramfenicol se metaboliza en el hígado por medio de la enzima glucuroniltransferasa, y se elimina rápidamente por orina (80 a 90 %), por filtración glomerular y por secreción tubular. Cerca del 10 % de la dosis, se elimina como cloramfenicol activo (por filtración glomerular). Los metabolitos inactivos (aproximadamente el 90 % de la dosis), se eliminan por secreción tubular, principalmente. Solo pequeñas cantidades de droga activa son eliminadas por la bilis y las heces. En pacientes con trastornos hepáticos, existe menor metabolización, por lo que debe ajustarse la dosis.

### **EFFECTOS INDESEABLES**

El cloramfenicol es una droga potencialmente tóxica, pero cuando está bien indicada es sumamente útil. Es un inhibidor enzimático, inhibe las enzimas de la membrana mitocondrial interna, probablemente a través de la inhibición de la peptidiltransferasa ribosómica. También inhibe la citocromooxidasa,

ATPasa, y a la ferroquelatasa. Se piensa que gran parte de los efectos tóxicos, se deben a estas acciones.

**Trastornos gastrointestinales:** La administración a los adultos de 1.5 a 3 g/día de cloramfenicol, ocasionalmente produce náuseas, vómitos, y diarrea. Esto es raro en los niños. Como resultado de la alteración de la flora, se puede producir candidiasis bucal o vaginal.

**Alteraciones de la médula ósea:** La toxicidad hematológica, se manifiesta por una acción depresora de la médula ósea, puede ocurrir leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, o aplasia medular, siendo éste el trastorno más grave. Esta reacción se puede presentar en un caso cada 30.000, no se relaciona con la dosis, ni el tiempo de administración, aunque se observa mayor incidencia con el uso prolongado. La aplasia medular puede representar una reacción idiosincrática a la droga, y probablemente exista una predisposición genética.

Cuando la aplasia es total, el índice de mortalidad es alto, y en caso de recuperación pueden desencadenarse leucemias de varios tipos.

Se presume que el grupo químico nitro del cloramfenicol, que puede ser metabolizado a un tóxico intermedio, sería el responsable de la anemia aplásica, sin embargo el mecanismo bioquímico preciso, aún no se conoce.

Otro efecto hematológico que puede ocurrir es la aparición de trastornos de maduración de la serie roja y blanca (anemia, leucopenia, etc.). Estos trastornos se relacionan con la dosis y ocurren principalmente en tratamientos prolongados (más de 2 semanas), y desaparecen al suspender la droga.

**Reacciones de hipersensibilidad:** Son poco frecuentes. Pueden aparecer: rash cutáneo, fiebre y angioedema. También puede aparecer la reacción de Herxheimer, cuando se trata con cloramfenicol a pacientes con sífilis, brucelosis, o fiebre tifoidea.

**Efectos tóxicos en el recién nacido** En los neonatos, sobre todo los prematuros, la utilización del cloramfenicol, produce una enfermedad que se conoce con el nombre de **Síndrome gris del recién nacido**, que comienza el 2o y 9o día de iniciado el tratamiento, con vómitos, eliminación de materias fecales verdes y blandas, distensión abdominal, anorexia, respiración irregular y rápida, cianosis. Luego se ponen flácidos, con hipotermia, y coloración grisácea en la piel.

La muerte se produce en un 40 %, y ocurre generalmente al 5o día. Los que se recuperan, no presentan secuelas. Todo este cuadro clínico, se explica por la inmadurez hepatorenal de los lactantes, que se hallan incapacitados para metabolizar y excretar la droga. Las dosis en estos pacientes no debe pasar los 25 mg./Kg./día

#### INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

El cloramfenicol, inhibe las enzimas microsomales hepáticas del complejo citocromo P 450 en forma irreversible, pudiendo prolongar la vida media plasmática de numerosas drogas metabolizadas por este sistema, como por ej.: dicumarol, clorpropamida, fenitoína, tolbutamida, barbitúricos, etc.

#### USOS TERAPEUTICOS:

Es un antibiótico de elección en muy pocas infecciones, debido a su potencial tóxico a nivel medular.

1) Infecciones por Salmonellas: por ej: **fiebre tifoidea o paratifoidea** (actualmente algunas cepas han desarrollado resistencia en Sudamérica).

2) Infecciones graves por H. influenzae productor de betalactamasa, por ej. **meningitis, neumonía, laringotraqueítis**, en este caso el cloramfenicol es un agente bactericida

3) Infecciones **meningocócicas** en pacientes alérgicos a penicilina.

4) Infecciones **anaerobias cerebrales** por Bacteroides fragilis, debido a que el cloram-

fenicol atraviesa mejor la barrera hematoencefálica que el antibiótico clindamicina.

5) Infecciones graves por **rickettsias** aunque de primera elección son las tetraciclinas, en algunas circunstancias como en la embarazada o en hipersensibilidad a las mismas, no se pueden utilizar.

6) En la **brucelosis** son de segunda elección, pero en algunos casos pueden reemplazar a las tetraciclinas.

7) Pueden emplearse en forma **tópica** sobre todo en infecciones oculares, debido a su amplio espectro y a su facilidad de penetración a los tejidos oculares y humor acuoso.

8) en la **Legionellosis**, es un antibiótico de segunda elección.

**SALMONELLOSIS:** El cloramfenicol, es un medicamento de elección, se ha visto que durante algunas epidemias aparecen cepas resistentes, en este caso se pueden utilizar otros agentes como: ampicilina, amoxicilina, o sulfas - trimetoprima.

En la fiebre tifoidea o paratifoidea, se deben administrar 2-4 g./día por vía oral, durante 14- 21 días. En niños, la dosis es de 30-50 mg./Kg/día por vía oral durante 14- 21 días. El tratamiento prolongado disminuye la frecuencia de recaídas.

#### Implicancias médicas y sociales del abuso:

Debido a su amplio espectro y a su aparente falta de toxicidad fue utilizado indiscriminadamente y sin indicaciones específicas (por ej: enfermedades de las vías respiratorias, usualmente virales). Esto condujo a la aparición de numerosos casos de anemia aplásica o diferentes grados de iatrogenia medicamentosa, por su mala utilización, siendo un medicamento sumamente efectivo cuando está bien indicado.

## ANTIBIOTICOS MACROLIDOS

Los macrólidos son antibióticos de amplio espectro, aunque no tan amplio como el de

las tetraciclinas y el cloramfenicol. Son esencialmente bacteriostáticos.

#### **ORIGEN Y QUIMICA:**

El prototipo es la eritromicina. Este agente se extrae de cultivos de *Streptomyces erythraeus* (actinomyceta); la oleandomicina se extrae de *Streptomyces antibioticus*.

Desde el punto de vista químico los macrólidos poseen un anillo macrólido grande (de allí su nombre), dicho grupo está unido a dos azúcares: desamina y cladinosa. Para la eritromicina, la lactona es el eritronólido (anillo lactónico saturado), con 13 átomos de carbono, unido a dos azúcares, la desosamina en el C5 y la cladinosa en el C3.

Por su grupo amino, la eritromicina es una base. La oleandomicina es semejante, contiene dos azúcares: la desosamina y la oleandrosa.

La eritromicina es poco soluble en agua (0.1%), se disuelve fácilmente en solventes orgánicos. Las soluciones son bastantes estables a 4° C, pero pierden actividad a 20° C y a pH ácido. Se expenden como ésteres y sales.

#### **CLASIFICACION**

##### **Eritromicina**

-Esterato(Pantomicina) oral

-Estolato (Ilosone) oral

-Etilsuccinato (Pantomicina) im

-Lactobionato (Pantomicina) iv

##### **Oleandomicina (Sigmamicina)**

Espiramicina (Rovamicina)

Midecamicina (Aboren)

Roxitromicina (Rulid)

Claritromicina (Klaricid)

Azitromicina

#### **MECANISMO DE ACCION**

El mecanismo de acción de los macrólidos es similar al del cloramfenicol, se unen a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, y pueden competir con la lincomicina y el cloramfenicol por el mismo receptor que es el RNAr 23S, ubicado sobre la fracción 50S. Estos antibióticos, pueden interferir con la formación de los complejos de iniciación pa-

ra la síntesis de la cadena polipeptídica o pueden interferir con las reacciones de traslocación de los aminoacilos. Algunas bacterias resistentes a la eritromicina, carecen de receptor propio en el ribosoma, al producir la metilación del receptor RNAr 23S. Estos pueden hallarse bajo el control de los plásmidos o de los cromosomas.

#### **ESPECTRO ANTIBACTERIANO**

Los macrólidos, son antibióticos, cuyo espectro se encuentra entre las tetraciclinas y el cloramfenicol, por un lado, y las penicilinas por otro. Son antibióticos de amplio espectro, activos contra bacterias Gram positivas y negativas, micoplasmas, clamidias, treponemas y rickettsias. Aunque están clasificados como antibióticos de amplio espectro, debemos tener presente que ese espectro es pequeño con respecto a las bacterias Gram -. Las bacterias Gram +, pueden acumular aproximadamente 100 veces más eritromicina que las Gram -. Pudiendo ser esta una de las causas de las diferencias observadas en la sensibilidad bacteriana. Pueden ser bacteriostáticos o bactericidas según el microorganismo y la concentración de la droga.

#### **Bacterias susceptibles:**

##### **Aerobios Gram +:**

La eritromicina es activa contra esptreptococo grupo A, B, C y G, así como *S. pneumoniae*. Es un antibiótico alternativo para estos gérmenes.

El estafilococo aureus es susceptible, pero puede desarrollar resistencia intratratamiento.

La eritromicina es la droga de elección para *Corynebacterium diphtheriae* y es un agente alternativo para *Bacillus anthracis* (antrax). También es activa contra *B.haemoliticum*, que puede causar faringitis.

##### **Aerobios Gram-:**

Eritromicina es un agente activo contra *Branhamella catarrhalis* (Moraxella) y también contra *Neisseria gonorrhoeae*. Es el agente de **primera elección** para: *Campylobacter yeyuni*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus ducreyi*, *Legionella micdadei* y *Legionella pneumophila*. Es un agente activo y alternativo para *Eikenella corrodens*. Las ente-

robacteriaceas son resistentes (E.coli, Klebsiella, Enterobacter). Aproximadamente el 40% de las cepas de Haemophilus influenzae son resistentes.

#### **Anaerobios:**

La eritromicina tiene actividad contra algunas especies de anaerobios Gram -, pero las cepas de Bacteroides fragilis son usualmente resistentes.

#### **Patógenos no-bacterianos susceptibles:**

**1.Micoplasmas:** Es muy activa contra Mycoplasma pneumoniae y es la droga de elección. También para Ureaplasma urealyticum.

**2.Clamidias:** Es activa contra Chlamydiae trachomatis y C.pneumoniae.

**3.Espiroquetas:** La eritromicina es activa contra Borrelia burgdorferi, productor de la enfermedad de Lyme, es un agente alternativo para este patógeno. También la eritromicina es activa contra Treponema pallidum.

#### **RESISTENCIA BACTERIANA**

Es más frecuente en infecciones producidas por estafilococos, y sobre todo en tratamientos prolongados. Es menos frecuente el desarrollo de resistencia por neumococos y estreptococos. Existe resistencia cruzada con todos los macrólidos, parecería que es debida a una alteración del receptor en la subunidad 50S del ribosoma. También puede haber cierta resistencia cruzada con la lincomicina.

#### **FARMACOCINETICA**

La eritromicina base, se absorbe bien en la parte superior del intestino delgado. Es destruída por el jugo gástrico por lo que es común la administración de cápsulas con revestimiento entérico. La presencia de contenido gástrico, en general, demora la absorción de eritromicina.

El estearato y succinato, son ácido resistentes, y se absorben adecuadamente por vía oral, particularmente si se administra con el estómago vacío, preferentemente 1 hora antes de las comidas .

El estolato es menos susceptible a la degradación ácida y como consecuencia se

absorbe mejor, aunque su administración no se recomienda, sobre todo en tratamientos prolongados, debido al mayor riesgo de hepatotoxicidad.

La eritromicina, se une a las proteínas plasmáticas en un 70- 90 %, difunde fácilmente al interior de las células. La concentración en LCR, es del 10 % aproximadamente de la concentración plasmática, difunde también al líquido prostático donde alcanza una concentración del 40 % de la plasmática. La concentración en leche materna es del alrededor del 50 % de la sérica, y en el feto es del 10 % de la materna.

La eritromicina, se concentra en el hígado, y un 30 % aproximadamente se excreta en forma inalterada por la bilis, aunque un 15 % se excreta por orina, no es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es excretada primariamente por el hígado su uso estaría contraindicado o **debe ser muy cuidadoso en pacientes con enfermedad hepática.**

#### **Efectos colaterales y toxicidad:**

La eritromicina, en general es considerada como uno de los antibióticos menos tóxicos, comúnmente usados.

**Trastornos gastrointestinales:** La utilización oral puede producir con cierta frecuencia distress epigástrico y diarrea. La eritromicina imita los efectos del polipéptido gastrointestinal motilina sobre la motilidad gastrointestinal, probablemente por unirse al receptor de motilina y ser agonista del mismo. Datos preliminares sugieren que la eritromicina puede ser de utilidad terapéutica en pacientes con severa gastroparesis diabética.

**Trastornos hepáticos;** Consiste en el desarrollo de hepatitis colestásica, que es el efecto adverso más importante, ocurre principalmente con el estolato de eritromicina y su riesgo es mayor en adultos y con tratamientos prolongados (después de 10 días de terapia). Habitualmente la hepatitis colestásica, cede al suspender la droga, y en general representa una reacción de hipersensibilidad.

**Reacciones alérgicas:** Son poco frecuentes, pueden producir fiebre, eosinofilia y reacciones cutáneas.

La eritromicina cruza la placenta, no se han descrito efectos teratogénicos, también pasa la leche materna.

## USOS TERAPEUTICOS

Se debe evitar la administración conjunta con cloramfenicol, lincomicina y clindamicina porque el mecanismo de acción es parecido y no se obtienen efectos adicionales.

Las eritromicinas son de **primera elección** en las siguientes infecciones:

-Neumonía por **Mycoplasma pneumoniae** (la eritromicina es 50 veces más potente que la tetraciclina en este tipo de infección).

- Neumonías atípicas producidas por Legionella pneumophila (enfermedad de los legionarios, así como otras neumonías debidas a L.micdadei.

-Neumonías por Chlamidias trachomatis, que son más frecuentes en niños que en adultos. La eritromicina es también usada en infecciones de vías urinarias, genitales y conjuntivales producidas por Clamydias, especialmente durante el embarazo.

-En la Coqueluche, administradas al comienzo de la enfermedad, disminuyen su duración, siendo la eritromicina capaz de eliminar los microorganismos de nasofaringe. Se utilizan tanto en la terapia de la enfermedad como en la profilaxis de los contactos.

-Infecciones a Campylobacter jejuni.

-Infecciones faríngeas no estreptocócicas producidas por Corynebacterium haemolyticus, que se producen en personas jóvenes.

-Infecciones por Corynebacterium diphtheriae y para el estado de portador.

-La eritromicina es valiosa como **sustituta de la penicilina en pacientes hipersensibles** a las misma, en las siguientes infecciones:

-Infecciones de vías aéreas superiores por Streptococos grupo A.

-Profilaxis en procedimientos dentarios de endocarditis bacteriana.

-Infecciones estafilococcicas superficiales de piel.

-Profilaxis de la fiebre reumática.

-Raramente es alternativa para el tratamiento de la sífilis.

-También se utiliza en la **terapia empírica de neumonía o bronquitis** adquirida en la comunidad. La eritromicina es comunmente usada en estas situaciones, siempre y cuando el paciente no padezca una severa enfermedad subyacente (alcoholismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y no esté debilitado o inmunocomprometido. Se puede elegir este agente debido a que es activo contra la mayoría de los gérmenes que comunmente causan neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo S.pneumoniae, M.pneumoniae y también especies de Legionella.

La eritromicina no se recomienda para meningitis o endocarditis.

## Dosis

VIA ORAL (preferiblemente en ayunas) :

-Adultos: 250-500 mg c/6 hs.

-Niños: 30-50 mg/kg/día repartidos en 4 tomas diarias.

-Infantes menores de 4 meses: 20-40 mg/kg/día dividido en 4 tomas diarias.

VIA PARENTERAL: El lactobionato y gluceptato de eritromicina generalmente se asocian a tromboflebitis. Puede evitarse parcialmente diluyendo en al menos 250 ml de líquido intravenoso y haciendo una cuidadosa infusión por 40-60 minutos. La dosis usual de adultos es de 1-4 g/día.

Niños: se recomienda una dosis de 50/mg/kg/día administrada en forma dividida cada 6 horas, en infusión lenta. Se debe evitar la vía i.m. Las dosis altas son generalmente utilizadas en legionelosis.

## Interacciones entre drogas

**Teofilina:** el uso de dosis altas de teofilina y eritromicina se asocia generalmente con incremento de los niveles de teofilina, debido a que la eritromicina inhibe el metabolismo

de teofilina. Se debe reducir la dosis de teofilina en 15-40%, o monitorear cuidadosamente los niveles plasmáticos de la misma.

**Warfarina:** la eritromicina por un mecanismo desconocido puede aumentar la acción hipoprotrombinémica de warfarina.

**Carbamacepina:** La eritromicina inhibe el metabolismo hepático de carbamacepina, se deben reducir las dosis de carbamacepina en un 50%.

**Digoxina:** La eritromicina puede dificultar la absorción de la digoxina en algunos pacientes, aparentemente por inhibición de algunos gérmenes intestinales que metabolizan a la digoxina antes de la absorción.

**Ciclosporina:** El uso de este agente con eritromicina se asocia con mayor toxicidad de la ciclosporina (dolor abdominal, náuseas, y elevados niveles de ciclosporina).

## NUEVOS MACROLIDOS:

### CLARITROMICINA Y AZITROMICINA

Estos nuevos macrólidos poseen algunas ventajas microbiológicas y farmacológicas y pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones específicas.

Los cambios químicos que se hicieron a estos agentes, los hace resistentes a su degradación a metabolitos inactivos como ocurre con la eritromicina.

Las actividades microbiológicas de claritromicina y azitromicina son similares a la eritromicina, aunque tienen algunas diferencias que las hace útiles.

Estas drogas inhiben los Streptococos grupo A, *S.pneumoniae* y *S.viridans* en concentraciones semejantes a las utilizadas con eritromicina. Ellos inhiben la *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, y *Chlamydiae* a concentraciones más bajas que eritromicina. La azitromicina es activa también contra *Chlamydiae trachomatis* y *Haemophilus ducreyi*. De todos modos las especies Gram positivas resistentes a eritromicina lo son también a los 2 nuevos macrólidos.

La azitromicina es 48 veces más potente que la eritromicina contra *Haemophilus influenzae*. La claritromicina posee un metabolito activo, el 14-hidroxiclaritromicina, que actúa en forma sinérgica con la claritromicina contra *Haemophilus*.

Lo más interesante de estos nuevos agentes es su actividad contra patógenos inusuales. La azitromicina inhibe al *Mycobacterium avium*, dentro de los macrófagos alveolares de pulmón. También inhibe micobacterias atípicas como *M.chelonae*, *fortuitum*, etc. Azitromicina tiene potente actividad contra *Toxoplasma gondii*, también destruye los quistes. Ambos agentes tiene actividad contra *Borrelia burgdorferi*, productora de la enfermedad de Lyme.

**Farmacocinética:** La claritromicina y azitromicina se absorben bien en el tracto G-I y alcanzan concentraciones tisulares e intracelulares mucho más altas que la eritromicina. La azitromicina es la única que permanece por más de 4 días dentro de los tejidos después de una dosis y la exposición de la bacteria a fagocitos que tienen acumulada azitromicina causa liberación de esta.

La FDA ha aprobado estas drogas para faringitis estreptocócica, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones respiratorias y la azitromicina para infecciones genitales por *Chlamydiae*. La penicilina sigue siendo la droga de primera elección para faringitis estreptocócica e infecciones estreptocócicas de piel. La eritromicina es la alternativa costo-efectividad en pacientes alérgicos a penicilina.

Muchos agentes son aprobados para el tratamiento de exacerbaciones de bronquitis crónicas. La azitromicina y claritromicina son superiores a eritromicina cuando el agente causal es el *Haemophilus influenzae*. La mejor tolerancia G-I debería ser balanceada con el incremento del costo de estos nuevos agentes.

Estos nuevos macrólidos son efectivos en neumonías por *Streptococo pneumoniae*.

Una sola dosis de azitromicina es suficiente para el tratamiento de infecciones genitales

por Chlamidiae. Aunque puede ser mas costosa que una semana de tratamiento con doxiciclina, la comodidad de una única dosis a veces lo justifica.

**Efectos adversos:**

La gran tolerancia GI y su espectro antimicrobiano han hecho que estos agentes sean una buena alternativa para muchos esquemas terapéuticos.

La claritromicina es bien tolerada, los efectos adversos más serios solo ocurren en 1% de los pacientes. Al igual que eritromicina el efecto adverso más común es a nivel G-I. Diarrea, náuseas, vómitos y trastornos del gusto, aunque con menor frecuencia que la eritromicina. También pueden aumentar las transaminasas(1% de pacientes).

Otros efectos adversos de claritromicina son aumento del tiempo de protrombina, cefaleas, hipoacusia reversible (en dosis altas y pacientes con M.avium y SIDA).

**Precauciones en pediatría:**

Los fabricantes aconsejan utilizar la claritromicina en niños mayores de 12 años, aunque niños de 6 meses de edad han recibido la droga para el tratamiento de faringitis estreptococcica o infecciones de piel y tejidos blandos, sin aparentes efectos adversos.

En animales de experimentación ha ocurrido atrofia testicular en dosis 3-8 veces más altas que las usuales.

**Interacciones farmacológicas:** La claritromicina interacciona con teofilina aumentando los niveles plasmáticos de esta última, pero en menor proporción que eritromicina u oleandomicina. La claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina, probablemente inhibiendo su metabolismo hepático (citocromo P450). También se vio que puede aumentar los niveles plasmáticos de AZT en pacientes con SIDA.