

MACRÓLIDOS: NOVEDADES DE UN CLÁSICO GRUPO DE ANTIMICROBIANOS

MF Lucas, N Mestorino, JO Errecalde

Cátedra de Farmacología, Farmacotecnia y Terapéutica.
Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de la Plata.

Resumen: Los macrólidos son un grupo de antibacterianos caracterizados por la presencia de un anillo lactona macrocíclico como núcleo de su estructura química. Son agentes bacteriostáticos, aunque en determinados casos pueden tener acción bactericida. Presentan buena actividad frente a cocos aerobios grampositivos, algunos aerobios gramnegativos y ciertos microorganismos anaerobios. Los nuevos compuestos poseen mayor actividad contra bacterias "atípicas" e incluso espiramicina es activa frente a algunos protozoarios. En el pasado la resistencia frente a macrólidos fue poco relevante, sin embargo en la actualidad la situación es diferente y el estudio de mecanismos de resistencia ha cobrado mayor importancia. El perfil farmacocinético de estos compuestos se caracteriza por concentraciones plasmáticas relativamente bajas y tisulares altas. La integración farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) es un pilar fundamental para el diseño de planes terapéuticos racionales y para ello se debe conocer cuales son los parámetros a considerar en cada caso. En este artículo se hace una revisión de la estructura química y clasificación de los diferentes compuestos del grupo, espectro y mecanismo de acción, resistencia antibacteriana, farmacocinética y farmacodinamia, interacciones medicamentosas, toxicidad y efecto antiinflamatorio.

Palabras clave: Macrólidos, Estructura química, Acción antimicrobiana, Farmacocinética-Farmacodinamia, Efecto antiinflamatorio

MACROLIDES: NEWS ABOUT A CLASSIC GROUP OF ANTIMICROBIALS

Abstract: Macrolides are a group of antibacterials characterized by the presence of a macrolide lactone ring, as the center of its chemical structure. They are bacteriostatic antibiotics; but in certain cases they can act as bactericidal compounds. They show good antibacterial activity against aerobic grampositive cocci, some aerobic gramnegative organisms and certain anaerobic microorganisms. New macrolides have a particular action against "atypical" bacteria and in some cases spiramycin acts as an antiprotozoal drug. In the past, resistance was considered almost irrelevant, nevertheless the present situation is different and studies about resistance are very important. The pharmacokinetic profile is characterized by low plasma concentrations but high tissue ones. Pharmacokinetic/pharmacodynamic integration (PK/PD) is the base for the design of rational therapeutic protocols so that is necessary to know the parameters that must be considered in each case. This article presents a revision of the chemical structure and classification of macrolides drugs, spectrum and mechanism of action, antibacterial resistance, pharmacokinetics and pharmacodynamic behaviour, drug interactions, toxicity and anti-inflammatory effect.

Key words: Macrolides, Chemical structure, Antimicrobial activity, Pharmacokinetic-Pharmacodynamic, Antiinflammatory effect.

Fecha de recepción: 01/09/06

Fecha de aprobación: 28/05/07

Dirección para correspondencia: Nora Mestorino, Cátedra de Farmacología. C.C. 296, (B1900AVW) La Plata, ARGENTINA.

E-mail: noram@fcv.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

Los macrólidos son una amplia familia de antibióticos naturales y semisintéticos obtenidos a partir de productos metabólicos del *Streptomyces* spp. (1). Fueron descubiertos en 1942 por Gardner y Chain, quienes describieron el primer compuesto del grupo, la pricomocina (2).

Diez años después, en los Laboratorios Eli Lilly, McGuire y colaboradores obtienen la iloticina, posteriormente llamada eritromicina A (2, 3, 4). Fue aislada a partir de una cepa de *Streptomyces eruthraeus*, proveniente de una muestra de tierra recolectada en el archipiélago de las Filipinas (5). Los mismos investigadores realizaron las primeras observaciones *in vitro*, midieron los límites de toxicidad y demostraron la eficacia del fármaco en infecciones experimentales y causadas por cocos grampositivos (4).

Desde el descubrimiento de la Eritromicina se han sumado a la familia nuevos compuestos, con el objetivo de mejorar algunas deficiencias farmacocinéticas, el perfil de interacción de la droga y la intolerancia gastrointestinal (6). Sin embargo, en la actualidad la eritromicina sigue siendo el antibiótico tipo de la familia de los macrólidos (2, 7).

Modificando ligeramente la definición dada por Woodward en 1957 (8) se podría decir que los macrólidos (*macro*: grande y *olido*: lactona) son moléculas lipofílicas que poseen como centro de su estructura un anillo lactona de 12 a 16 átomos (8,9), pocas o ninguna ligadura doble y carecen de átomos de nitrógeno (9). El anillo lactona se encuentra unido por enlaces glucosídicos a desoxiazúcares aminados (7). La diferencia entre los compuestos de esta familia precisamente está dada por la cantidad de átomos que posee la molécula (10). Los compuestos con máximo potencial son aquellos con anillo 14-, 15- o 16-membrado, la mayoría de los cuales derivan de la eritromicina (1).

Se los considera agentes bacteriostáticos, aunque pueden ejercer efecto bactericida en determinadas condiciones. Actúan sobre la subunidad ribosomal 50S e interfirieren en la síntesis proteica (7). Son particularmente activos contra bacterias grampositivas y micoplasmas (7). Su actividad frente a anaerobios se considera favorable a buena, no siendo así frente a gramnegativos, los cuales generalmente presentan resistencia (1).

La eficacia de este grupo de fármacos contra infecciones humanas de creciente importancia ha estimulado el desarrollo de miembros con superior actividad antibacteriana, ventajas farmacocinéticas con respecto a la eritromicina y escasos efectos colaterales (1).

En medicina veterinaria los macrólidos de origen natural comúnmente utilizados son la eritromicina, la espiramicina y la tilosina (8). En los últimos años han aparecido en el mercado

nuevos macrólidos sintéticos de uso exclusivo en medicina veterinaria, la tilmicosina, sintetizada a partir de la tilosina (11) y la tulatromicina, derivada de los azálidos (12).

Entre las ventajas de los macrólidos podemos mencionar las altas concentraciones intracelulares alcanzadas, amplia distribución en el organismo, vida media prolongada y actividad contra importantes patógenos microbianos (1). La acumulación intracelular dentro de células fagocíticas es muy interesante, ya que puede generar un efecto inmunomodulante, observado en la mayoría de los macrólidos (1).

ESTRUCTURA QUÍMICA Y CLASIFICACIÓN

La familia de los antimicrobianos macrólidos se caracteriza por poseer como núcleo molecular un anillo lactona macrocíclica multimembrado al cual se unen desoxiazúcares aminados (1, 3, 7, 8, 9, 10).

Todos los compuestos que poseen buena actividad antibacteriana, con excepción de los ketólidos, están formados por un anillo 14-, 15- o 16- membrado (3,7).

Se los clasifica de acuerdo al número de átomos que conforman el anillo, y cada grupo dentro de la familia posee características químicas y biológicas diferenciales. (3,13). A su vez pueden catalogarse según su origen en naturales y semisintéticos (7,11,13). De acuerdo a las dos clasificaciones mencionadas, se los agrupa de la siguiente manera:

- Ø Macrólidos 14-membrados:
 - o Naturales: Eritromicina, oleandomicina
 - o Semi-sintéticos: Roxitromicina, diritromicina, fluritromicina y claritromicina
- Ø Macrólidos 15-membrados:
 - o Semi-sintéticos: Azitromicina (azálido), tulatromicina (triamilida)
- Ø Macrólidos 16-membrados:
 - o Naturales: Josamicina, espiramicina, kitasamicina, tilosina, midecamicina
 - o Semi-sintéticos: Rokitamicina, miocamicina (derivado de midecamicina) y tilmicosina (derivado de tilosina)

Uno o más desoxiazúcares aminados se encuentran unidos al anillo lactona por medio de enlaces glucosídicos para conformar la molécula (3, 7). La desosamina, uno de los aminoazúcares mencionados, funciona como una amina protonada, brindándole a la molécula carácter catiónico e incidiendo de manera relevante en su comportamiento farmacocinético (3). El otro aminoazúcar es la clanidosa, cuya presencia afecta básicamente al perfil farmacodinámico del compuesto (3).

Los macrólidos son bases débiles altamente liposolubles y por lo tanto poco solubles en agua

(10). Poseen buena absorción desde el intestino, amplia distribución en el cuerpo, capacidad para penetrar barreras celulares y excreción hepática más que renal (7).

El núcleo de la **eritromicina** está constituido por **14 miembros** (Fig. 1) (14) al cual se unen cetonas y aminoazúcares (1, 10). Se caracteriza por ser inestable en medios ácidos como el contenido gástrico (pH 2) (9). En estas condiciones se produce una reacción interna (ketalización) entre los grupos 9-carbonil y 6- o 12- hidroxil que están presentes en la estructura de la molécula, conformando una unión espiroquetal (3, 9). Dicha unión, irreversible en condiciones fisiológicas, resulta en la formación de un derivado inactivo desde el punto de vista antimicrobiano, aunque activo como estimulante del peristaltismo (9).

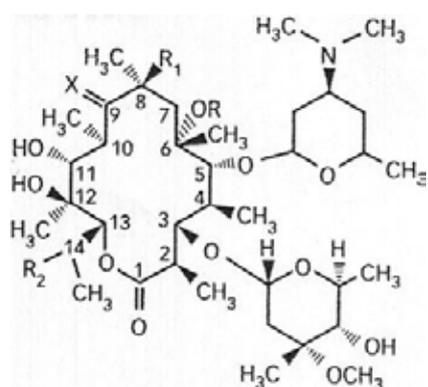


Figura 1: Estructura química del anillo 14-membrado.

Figure 1: Chemical structure of the 14-membered ring.

Muchos grupos de investigación a nivel mundial han trabajado en la síntesis de compuestos que posean similar acción antibacteriana pero mejor perfil farmacocinético con respecto a la eritromicina.

Con el objetivo de prevenir la inactivación, se han propuesto varias modificaciones en su estructura química (Tabla I) (14). Es así que los derivados sintéticos de la eritromicina poseen un anillo de 14 átomos pero carecen del grupo carbonil o son incapaces de formar la unión espiroquetal (3). En la estructura química de la roxitromicina, el grupo cetona fue reemplazado por una cadena lateral N-oxima y la diritromicina

posee en el mismo sitio un grupo amino como reemplazante (3). Por modificaciones químicas y bioconversión se obtuvo la fluritromicina que posee un átomo fluorado en posición 8 (9). En el caso de la claritromicina el grupo 6-hidroxilo fue sometido a una metilación, evitando así la formación del derivado espiroquetal y obteniendo un compuesto mucho más estable en el medio ácido (3, 9).

Azitromicina pertenece a un grupo de antibióticos semi-sintéticos denominados azálidos, obtenidos a partir de la eritromicina por el agregado de un átomo de nitrógeno endocíclico en posición 9 (3, 9). Los azálidos, poseen un anillo 15-membrado (Fig.2) (14) y se diferencian de la eritromicina por ser más estables a pH ácido y activos contra microorganismos gramnegativos, aunque han perdido en parte su actividad contra grampositivos (9). Presentan resistencia cruzada frente a determinados microorganismos como por ejemplo *Staphylococcus aureus* resistentes a la eritromicina (9).

Tulatromicina es un compuesto semi-sintético perteneciente a la subclase triamilida (12). La diferencia básica está en su estructura química, ya que presenta grupos aminos ligados a la misma (12).

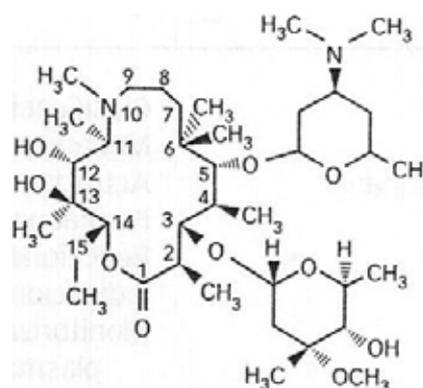


Figura 2: Estructura química del anillo 15-membrado, Azitromicina.

Figure 2: Chemical structure of the 15-membered ring, Azithromycin.

Los macrólidos compuestos por **16 miembros** (Fig.3) (14) son intrínsecamente estables en medio ácido ya que no poseen en su estructura química al grupo carbonilo.

Tabla I: Modificaciones en la estructura química de los macrólidos 14-membrados.

Table I: Chemical structure modifications of the 14-membered macrolides.

	X	R	R ₁	R ₂
Eritromicina	-O	-H	-H	-H
Roxitromicina	-NOH ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-H	-H	-H
Diritromicina	-NHCHCH ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-H	-H	-H
Fluritromicina	-O	-H	-F	-H
Claritromicina	-O	-CH ₃	-O	-H

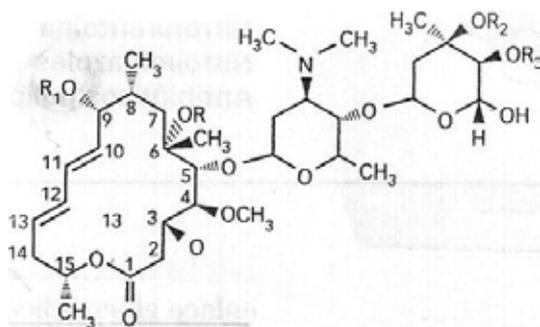


Figura 3: Estructura química del anillo 16-membrado.

Figure 3: Chemical structure of the 16-membered ring.

MECANISMO DE ACCIÓN

En el proceso de síntesis proteica se pueden diferenciar tres etapas: iniciación, elongación de la cadena polipeptídica y terminación (15). La etapa de elongación comprende, a su vez, tres fases: reconocimiento, transferencia y translocación (15). Luego de ser sintetizadas, varias cadenas polipeptídicas se asocian para formar una proteína, que luego atraviesa un proceso de plegamiento por el cual adquiere una configuración espacial determinada (15).

El ribosoma bacteriano tiene una estructura cuya constante de sedimentación es 70S y está constituido por dos subunidades (30S y 50S) (14). Los macrólidos se unen en forma reversible al sitio P, que se encuentra cerca del dominio V del componente 23S de la subunidad 50S (3,9) y del centro que contiene a la enzima peptidil-transferasa (3). Actúan inhibiendo la translocación durante la síntesis proteica bacteriana (3,7,9,15), acción que es específica sobre células procariotas gracias a la ausencia de subunidad 50S en eucariotas (3).

Se han podido determinar las proteínas que participan en la interacción macrólido-ribosoma, comprobando que la proteína L22 es el lugar de fijación para eritromicina, mientras que L27 permite la fijación de espiramicina (2). Estos hallazgos sugieren que diferencias estructurales de los macrólidos se reflejan en dianas ribosomales específicas (2).

Físicamente, los macrólidos se ubican a la salida del túnel por donde el péptido naciente escapa del ribosoma (3). Al interactuar grupos reactivos de la desosamina y el anillo lactona, se forman puentes de hidrógeno y el diámetro del túnel se ve reducido de 15 Å a 10 Å (3). Dicha interacción es determinante de la acción antimicrobiana y se sabe que el impedimento de la misma, sea por dimetilación de la adenina o reemplazo de la adenina por otra base, genera completa resistencia (3).

Como consecuencia de la ubicación de la molécula, se bloquea el pasaje de la cadena peptídica que está atravesando la fase de elongación.

Sin embargo, como el sitio está bastante alejado del centro donde se halla la enzima peptidil-transferasa, algunos polipéptidos cortos logran ser sintetizados (3).

Efectos indirectos de la unión de los macrólidos al ribosoma son: fomento de la disociación del peptidil-ARNt del ribosoma, interferencia en el ensamblaje de la subunidad 50S e impedimento en la formación de la unión peptídica (3). Este último punto es muy importante en el caso de los derivados semisintéticos 16-membrados que poseen una mayor extensión de la desosamina. Dicha extensión puede protruir sobre el sitio donde se ubica la enzima peptidil-transferasa e inhibir la ubicación del sustrato en el sitio P (3).

La interacción de la claudosina con el ribosoma no ha sido estudiada en detalle. Sin embargo se cree que actúa como reforzador de la unión del antibiótico con el sitio target, ya que al ser removida se observa una disminución en la actividad antibacteriana (3).

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Los macrólidos son activos frente a aerobios grampositivos, tales como *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria* spp. y especialmente *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* spp. (1,2,13). Sin embargo presentan resistencia algunas cepas de *Streptococcus* spp. y los *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes (2). Poseen escasa actividad frente a *Staphylococcus coagulans* negativos y *Streptococcus* grupo D, por lo que no son antibióticos de elección en este tipo de infecciones (2).

Entre los aerobios gramnegativos susceptibles se pueden citar los siguientes generos: *Actinobacillus*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Haemophilus* y *Leptospira*. También son sensibles algunos microorganismos anaerobios como: *Actinomyces* spp, *Bacteroides* spp (excepto *B. fragilis*), *Clostridium* spp., algunos *Fusobacterium* y cocos anaerobios (1).

Sin embargo, los Enterococos, *Bordetella* spp, *Legionella* spp., *Ehrlichia* spp. y *Pasteurella* spp. presentan susceptibilidad moderada frente a los macrólidos (1).

Espiramicina consigue buenos resultados incluso frente a algunos protozoos (2). En pacientes humanos, se la emplea en el tratamiento de la toxoplasmosis aguda, por lo que podría ser útil en casos de criptosporidiosis (1).

Los nuevos macrólidos son particularmente activos frente a bacterias llamadas "atípicas" como *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp. y *Legionella* spp. (2,13). Azitromicina posee una excelente actividad contra los géneros *Bartonella*, *Borrelia*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Leptospira*, *Mycoplasma*, miembros de *Spirochaetaceae* y *Ureaplasma*. Las micobacterias, como *Mycobacterium avium*, a menudo

tienen susceptibilidad moderada y la actividad contra bacterias anaerobias es variable (1).

Las bacterias resistentes incluyen las enterobacterias, *Pseudomonas* spp., *Nocardia* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamydia psittaci* y *Mycobacterium* spp. (excepto *M. kansasii*) (1).

RESISTENCIA

Cuando un antibiótico no ejerce su acción bactericida en forma rápida y efectiva, existe la posibilidad de que sean seleccionadas subpoblaciones menos susceptibles, bacterias que hayan adquirido mecanismos de resistencia (normalmente provenientes de flora comensal) o que hayan mutado (9).

Los macrólidos en general no son bactericidas y por muchos años la resistencia fue considerada poco importante y solo relevante en el caso de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos (3). Estos microorganismos actuaron como reservorios de determinantes de resistencia, tales como *erm(A)* y *erm(C)*, y colaboraron con la expansión de resistencia entre distintas especies bacterianas (3). La utilización masiva de macrólidos fue la principal causa de diseminación de resistencia entre agentes causales de infecciones rutinariamente tratadas con estos agentes, así como en varios miembros de la familia *Enterobacteriaceae* (3).

La resistencia de los gérmenes frente a los macrólidos se produce por diferentes mecanismos. Algunos bacilos gramnegativos son resistentes por incapacidad del medicamento para penetrar en los sitios receptores (3). En otras oportunidades, en microorganismos sensibles, la resistencia se produce por mutación o determinantes cromosómicos y otras veces es mediado por plásmidos (1,10).

Dentro de los diferentes mecanismos de resistencia a macrólidos, podemos mencionar:

1. Modificación del sitio blanco:
 - Metilación del ARNr
 - Mutación del ARNr 23S
 - Mutación de las r-proteínas
2. Síntesis de pequeños péptidos
3. Inactivación enzimática
4. Eflujo activo

La metilación del ARN ribosómico es actualmente el mecanismo de mayor prevalencia entre microorganismos patógenos (16). Está mediado por la adquisición de un gen *erm* que codifica para la formación de una enzima capaz de metilar la adenina N(6) ubicada en el componente 23S ribosomal (17). Existen más de 30 genes *erm* descriptos y aparentemente todos provienen de un ancestro común (17).

La monometilación confiere baja resistencia a macrólidos pero alta a lincosamidas y estreptograminas; mientras que la dimetilación

confiere alta resistencia a los tres tipos de antibióticos (3).

La expresión de la metilasa puede ser constitutiva o inducible y se sabe que los macrólidos 14-, 15- y 16- membrados actúan como factores inductores (3). Sin embargo, el mecanismo por el cual se produce la inducción no está claro.

La sustitución de la adenina 2058 por guanina es la mutación del componente 23S ribosomal más frecuente entre bacterias patógenas (18). Como consecuencia de esta sustitución se inhibe la unión de la desosamina con el sitio diana, formándose una zona hidrofílica en el túnel que perturba el posicionamiento del macrólido, que es hidrofóbico (3). Este mecanismo define la resistencia ML (macrólidos-lincosamidas), caracterizada por altas concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) frente a eritromicina, azitromicina, macrólidos 16-membrados y lincosamidas; y por susceptibilidad reducida frente a claritromicina, aunque no influye en la acción frente a estreptograminas y ketólidos (3).

Las mutaciones a nivel proteico (L4 y L22) han sido asociadas a la aparición de resistencia clínica en cepas de *Streptococcus* en medicina humana (19). Mutaciones en la proteína L4 perturban la unión del macrólido al sitio diana y confieren resistencia MS_B (macrólidos-estreptograminas), que se caracteriza por CIMs bajas. Mutaciones en la proteína L22, que forma parte del túnel de salida, producen un ensanchamiento del orificio de salida y confieren resistencia de bajo nivel (3).

En el caso de la síntesis de pequeños péptidos, el mecanismo de resistencia propuesto indicaría que el ribosoma produce un péptido corto, aún en presencia de macrólidos, y dicho péptido se une a la molécula antibiótica alejándola del sitio de unión al ribosoma y permitiendo que el mismo continúe con la síntesis proteica (3). Aún no se ha descrito la emergencia de este mecanismo de resistencia en aislamientos clínicos.

La inactivación enzimática afecta solo a antibióticos relacionados estructuralmente, por lo tanto confiere resistencia a macrólidos pero no a lincosamidas y estreptograminas a la vez (3). Han sido reportadas fosforilasas y estererasas capaces de proporcionar resistencia frente a macrólidos de 14-, 15-, y 16-miembros (20). Dichas enzimas fueron halladas en especies de la familia *Enterobacteriaceae* y son poco importantes desde el punto de vista clínico ya que este tipo de bacterias no son dianas de los macrólidos (20). También han sido aisladas cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de fosfotransferasas, lo que sugiere que este mecanismo puede ser una amenaza importante para futuro (21).

Las bombas de eflujo tienen un amplio espectro de sustratos, por lo que frecuentemente están presentes en fenotipos multiresistentes

(22). Es probable que la expresión de bombas transportadoras de macrólidos sea responsable de resistencia constitutiva en varias bacterias gramnegativas (22). En bacterias grampositivas han sido descritos dos tipos de bombas, transportadores ABC ("ATP-Binding Cassette") y MFS ("Major Facilitator Superfamily") (22), que a diferencia de lo que sucede con las de las gramnegativas, son inducibles y de espectro limitado (3).

FARMACOCINÉTICA

Los macrólidos difunden fácilmente y se absorben bien por vía oral (3). La eritromicina base es altamente susceptible a la degradación por el ácido gástrico y por ello requiere de una cobertura entérica protectora (1). Además, la presencia de alimento en el tracto gastrointestinal puede modificar la absorción, en mayor o menor grado, dependiendo de la formulación antibiótica (3).

Una de las propiedades más relevantes de los macrólidos es su gran volumen de distribución (1,3). Se concentran en tejidos y son capaces de acumularse dentro de células eucariotas (1,3). El mecanismo de acumulación probablemente consista en la difusión de la forma no protonada a través de la membrana y el atrapamiento de la forma protonada (menos difusible) dentro de compartimientos celulares con pH ácido, tales como los lisosomas (3). Esto explica por qué una molécula dibásica como la azitromicina tiene una capacidad de acumulación aún mayor (3). Como consecuencia del gran volumen de distribución, las concentraciones halladas en plasma sanguíneo son generalmente bajas, pudiendo limitar la eficacia antimicrobiana. Por el contrario, las concentraciones tisulares y celulares alcanzadas son altas, siendo una gran ventaja para el tratamiento de infecciones localizadas a este nivel (3).

La penetración de estos compuestos en el sistema nervioso central es limitada y solo se alcanzan concentraciones bajas que no superan los valores terapéuticos (1,3).

Los macrólidos son metabolizados a nivel hepático por el sistema de citocromo P450 (3). Por este motivo existen numerosas interacciones medicamentosas en las que están involucrados estos compuestos.

La eliminación es principalmente biliar (1,3), aunque también hay pérdida por materia fecal y orina (1). En el caso de eritromicina, la excreción urinaria es muy baja (1), pero claritromicina tiene un porcentaje significativamente mayor (3). Azitromicina es eliminada muy lentamente, probablemente por la retención a nivel celular o la unión estrecha a fosfolípidos (3).

FARMACODINAMIA

Desde el punto de vista farmacodinámico, los agentes antimicrobianos pueden ser divididos

en tres grupos: a) antibióticos bactericidas que dependen de la concentración; b) bactericidas dependientes del tiempo y c) bacteriostáticos (3). Andes & Craig (1998) los divide en acción a) concentración dependientes, b) tiempo dependientes con mínima persistencia y c) tiempo dependientes con persistencia prolongada (23).

Los macrólidos tienen la particularidad de no pertenecer a una sola categoría (24). En principio se consideran tiempo-dependientes, es decir que su eficacia clínica depende del intervalo de tiempo durante el cual la concentración en el sitio de acción esté por encima de la concentración inhibitoria mínima calculada para el agente infeccioso (3,23). Esto implica que el diseño de planes terapéuticos racionales se debe hacer en base al parámetro $T > CIM$, y que el principal objetivo es evitar que la concentración caiga por debajo de la CIM durante el intervalo entre dosis. Esta situación quedó demostrada en el caso de eritromicina (24,25) y puede ser justificada por la acción esencialmente bacteriostática y porque la actividad será mantenida en la medida que las moléculas antibióticas estén unidas al ribosoma (3). Estudios realizados en animales sugieren que un $T > CIM$ aproximado al 50% del intervalo entre dosis, es suficiente para alcanzar la máxima actividad antimicrobiana (9).

Sin embargo estudios experimentales han demostrado que para la eficacia clínica de claritromicina y azitromicina, no solo influye la relación $T > CIM$, sino que se debe considerar también la relación ABC_{24hs} / CIM (área bajo la curva concentración en función del tiempo/ CIM) (24,25), parámetro directamente gobernado por la dosis diaria total administrada (24). Incluso algunos autores consideran que tanto azitromicina como claritromicina, presentan acción dependiente de la concentración y que C_{max} / CIM es el parámetro que mejor predice su comportamiento (26).

Se sabe que los macrólidos actúan como bacteriostáticos. Sin embargo, pueden actuar como bactericidas dependiendo de su concentración, de la densidad microbiana a la que se enfrentan, de la fase de proliferación y de la susceptibilidad de la cepa involucrada (3,4). En términos generales son antimicrobianos considerablemente lentos para producir efecto bactericida, en caso de que logren ejercerlo.

Además del efecto directo sobre el agente patógeno, algunos compuestos han demostrado poseer efectos prolongados sobre el crecimiento bacteriano. Así podemos hablar de:

1) efecto post-antibiótico (EPA): Es el tiempo necesario para que un cultivo bacteriano que estuvo en contacto con concentraciones antibióticas superiores a la CIM determinada para dicho microorganismo, reinicie su crecimiento una vez que deja de contactar con el antimicrobiano (23).

2) efecto post-antibiótico de concentración-

nes subinhibitorias (EPACS): Está demostrado que concentraciones de antibiótico que no superan la CIM pueden comprometer el crecimiento bacteriano, modificar los factores de virulencia y afectar la capacidad del patógeno de producir enfermedad (13).

3) efecto post-antibiótico leucocitario (EPAL): Se describe como el incremento de la susceptibilidad bacteriana a la fagocitosis y destrucción intracelular luego de la exposición al fármaco (27).

El EPA es uno de los parámetros farmacodinámicos más importantes y más estudiados. Puede ser resultado de los daños bacterianos no letales causados por el antibiótico que se encuentra persistentemente unido al sitio blanco o que va siendo liberado de sitios de unión tisulares (24). Los macrólidos, en general, poseen un EPA corto que puede extenderse desde unos pocos minutos a un máximo de dos horas *in vitro* (3). El tiempo requerido va a depender de la concentración del antibiótico, de su mecanismo de acción y del microorganismo involucrado (24).

La principal pauta a tener en cuenta al idear un protocolo terapéutico racional basado en el uso de macrólidos es repetir las dosis a intervalos cortos con el objetivo de mantener las concentraciones por encima de la CIM durante la mayor cantidad de tiempo posible (24,28).

La azitromicina posee un perfil farmacocinético particular y un prolongado efecto persistente (20). Su actividad se correlaciona mejor con la relación ABC_{24hs}/CIM que con el $T > CIM$, ya que a diferencia de los otros macrólidos presenta un marcado EPA *in vivo* (24).

El valor de ABC_{24hs} es proporcional a la dosis diaria total administrada, y cuando corresponde, a la biodisponibilidad de la molécula (24). Por lo tanto, en el caso particular de azitromicina, la premisa sería incrementar la cantidad de fármaco administrado diariamente, ya sea por aumento de la dosis o el número de dosis diarias (24).

El efecto sub-CIM es aquel que se da cuando las concentraciones de antibióticos que se encuentran por debajo de la CIM pueden afectar el crecimiento y la expresión de una variedad de factores de virulencia que comprometen la capacidad del patógeno de causar la enfermedad (13). Es un factor difícil de integrar en el diseño de los planes terapéuticos, ya que favorece la exposición de microorganismos a concentraciones subóptimas y puede actuar en pro del desarrollo de resistencia (3). Sin embargo, se debe tener en cuenta, pues a la vez que las concentraciones en distintos compartimentos del organismo van disminuyendo, puede cobrar importancia el efecto sub-CIM.

Existen estudios que demuestran que concentraciones de macrólidos menores a la CIM afectan mecanismos bacterianos tales como: ad-

herencia a las células epiteliales, elaboración de toxinas, producción de exoenzimas, movilidad y sensibilidad a componentes séricos (13). Además los macrólidos causan daños a nivel ultraestructural en las bacterias y actúan conjuntamente con los leucocitos para lograr eficacia clínica (13). El mecanismo por el cual se dan todos estos eventos es, en mayor o menor medida, la acción inhibitoria sobre la síntesis proteica bacteriana (13).

Los macrólidos tienen la capacidad de concentrarse a nivel intracelular, principalmente dentro de macrófagos y leucocitos polimorfonucleares (14)

En el interior de las células se ubican en los lisosomas, dentro de los cuales se concentran por atrapamiento iónico (3). La forma no ionizada es la única que posee actividad antibacteriana (13), por lo tanto la alta concentración de antibiótico intralisosomal no es garantía de actividad antibacteriana. Probablemente existan factores moduladores capaces de incrementar o disminuir la actividad antibiótica a ese nivel. Estos factores posiblemente se deban a la alteración de la susceptibilidad bacteriana, modificaciones en la actividad o diferente biodisponibilidad del fármaco en los distintos compartimentos subcelulares (13). Por ejemplo, puede darse la ausencia de actividad debido a cambios en el pH cuando los macrólidos ingresan al lisosoma cuyo pH interno es ácido (13). Se sabe que estos antibióticos pierden aproximadamente 90% de su actividad por cada unidad de pH que disminuye (13).

También se cree que el acúmulo de macrólidos dentro de leucocitos puede incrementar el rendimiento de los mecanismos asociados a la inmunidad celular. Los glóbulos blancos, principalmente neutrófilos, macrófagos y monocitos, acumulan moléculas de antibiótico en sus lisosomas y los transportan por respuesta quimiotáctica, al sitio de la infección (13,29).

Por lo tanto, los antibióticos no solo necesitan penetrar la célula eucariota y alcanzar dentro de esta al microorganismo patógeno, también necesitan conservar su actividad a dicho nivel.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El principal mecanismo involucrado en la interacción medicamentosa es la habilidad de los macrólidos de unirse a la enzima citocromo P450, interfiriendo en el normal metabolismo de otros fármacos y sustancias (3). De esta manera generan un riesgo potencial de toxicidad por el acúmulo de los fármacos co-administrados que no serán normalmente metabolizados. Por el contrario, la co-administración de macrólidos con inductores del citocromo P450 puede provocar reducción en las concentraciones plasmáticas del antibiótico y desembocar en falla terapéutica o selección de cepas resistentes (3).

Otros antibióticos que inhiben la síntesis proteica a nivel de la subunidad 50S son el cloramfenicol y la lincomicina (9,15). Dado que los sitios de unión se superponen entre sí, existe antagonismo farmacológico (1,3) y resistencia cruzada entre compuestos pertenecientes a cualquiera de estos tres grupos (3).

Actualmente se sabe que los macrólidos son inhibidores de la glicoproteína P. Esta glicoproteína es una bomba de flujo presente en células eucariotas que regula y limita la resorción intestinal de algunos fármacos (3). Este mecanismo explica porque los macrólidos pueden producir incremento en el nivel sérico de algunos fármacos, por ejemplo digoxina (3).

TOXICIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

Por muchos años los macrólidos han sido considerados antibióticos relativamente seguros (1,3). Sin embargo, en la actualidad el perfil de toxicidad parece ser menos favorable de lo que se creía originalmente.

Pueden generar trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor intestinal) relacionados con la dosis en la mayoría de los animales y en el hombre (1,3). Probablemente sean causados por estimulación del músculo liso gastrointestinal, ya que la eritromicina actúa como agonista de la motilina (3). Estos efectos no son preocupantes en medicina veterinaria, excepto en el equino en donde los macrólidos podrían generar una diarrea grave (1).

En medicina humana se han dado casos de hepatitis colestásica por el uso de eritromicina. Sin embargo, la hepatotoxicidad es un efecto adverso muy serio, pero raramente observado y se da en adultos que han recibido tratamiento durante una a dos semanas (3).

Eventualmente pueden darse casos de ototoxicidad, aunque se cree que este efecto está subestimado en el hombre (3). Es lógico pensar que en medicina veterinaria no será detectado a menos que los daños causados sean realmente severos.

Se han documentado efectos adversos de varios macrólidos sobre el sistema cardiovascular (3), pero con dosis muy superiores a las terapéuticas y en sujetos con compromiso cardíaco o con función renal alterada.

Raramente se reportan casos de reacciones alérgicas en el hombre. Los signos (eosinofilia, fiebre y erupción cutánea), desaparecen con la suspensión del tratamiento antibiótico (3). En medicina veterinaria se debe tener especial cuidado al administrar antibióticos macrólidos en forma intramuscular debido a que son irritantes y pueden producir inflamación con intenso dolor (1). También se da el caso de tromboflebitis y periflebitis después de una inyección intravenosa, y reacción inflamatoria después de la adminis-

tración intramamaria (1).

EFECTO ANTIINFLAMATORIO

Los primeros cuestionamientos sobre la posibilidad de que los macrólidos pudiesen atenuar la respuesta inflamatoria surgieron en los años 70 (29). Actualmente existe creciente evidencia de que, además de su actividad antibacteriana, los macrólidos de 14 y 15 miembros pueden actuar como agentes antiinflamatorios e inhibidores de determinados factores de virulencia bacterianos (3).

El mecanismo de acción por el cual ejercen estos efectos está aún bajo investigación. Sin embargo, por su efecto antiinflamatorio sustancial, la eritromicina ya se emplea en medicina humana para tratar enfermedades respiratorias crónicas (1).

Los datos recolectados de ensayos *in vitro* refuerzan la hipótesis de una acción directa de los macrólidos sobre la función de los neutrófilos y de que son capaces de reducir la producción y/o secreción de citoquinas por parte de neutrófilos y células epiteliales (29). Además, este grupo de antimicrobianos produce inhibición de las reacciones oxidativas en macrófagos y neutrófilos, reducción de la adhesión de neutrófilos a la superficie epitelial, e inhibición de su degranulación y muerte apoptótica (1,29).

La reducción en la producción de citoquinas esta relacionada con la inhibición de la activación del factor de transcripción NF[°]B, esencial para la síntesis de interleucina tipo 8 (IL-8) por parte del epitelio bronquial y determinante de la expresión de otras citoquinas que influyen en la migración de neutrófilos hacia el sitio de la infección (IL-1, IL-6 y TNF) (3,29). Por el contrario, la producción de IL-10 y probablemente también de IL-4, se ven aumentadas (29).

De los ensayos *in vivo* reportados, se podría especular con una acción de potenciación de la respuesta inmune cuando se administran macrólidos durante un tiempo relativamente corto; mientras que tratamientos a largo plazo derivarían en inmunosupresión (29).

Aunque no todos los macrólidos fueron evaluados, solo eritromicina A y sus derivados han demostrado poseer estas propiedades antiinflamatorias (29).

CONCLUSIONES

Desde el descubrimiento de la Eritromicina en 1942, numerosos compuestos han aparecido en el mercado. Antibióticos como tilmicosina y tulatromicina, fueron desarrollados para uso exclusivo en medicina veterinaria.

El comportamiento farmacocinético del grupo y su espectro de acción han sido características muy valoradas, tanto por los veterinarios clínicos como por la comunidad científica. La

penetración intracelular y las posibles ventajas de la misma, han incrementado el interés sobre estas moléculas, principalmente apuntando al tratamiento de microorganismos de supervivencia intracelular.

Debido al aumento en el uso de macrólidos para el tratamiento de enfermedades infecciosas en medicina humana y veterinaria, ha cobrado importancia la resistencia de algunas especies bacterianas a estos antibióticos. Por lo tanto, debemos apuntar al estudio de la relación farmacocinética/farmacodinámica para lograr una óptima utilización de estos antibióticos en pro de mejorar la eficacia clínica y reducir al mínimo la presión de selección de cepas resistentes.

Con respecto al perfil farmacocinético, los macrólidos presentan un gran volumen de distribución, se concentran a nivel tisular y son capaces de acumularse dentro de células eucariotas. El sitio específico de ubicación de los macrólidos en las células es el interior de los lisosomas. Sin embargo, no existe un conocimiento acabado de la cinética intracelular de estos compuestos y se discute si conservan su acción antibacteriana a pH intralisosomal.

Son considerados antibióticos tiempo dependientes y por ello el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia clínica es el porcentaje de tiempo, del intervalo entre las dosis, durante el cual la concentración se encuentra por encima de la CIM. Sin embargo, algunos compuestos del grupo (ej: claritromicina) han demostrado que el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia clínica es la relación ABC_{24hs}/CIM , e incluso se llegó a considerar a estos antibióticos como concentración dependientes.

Por lo expuesto en la presente revisión, es muy difícil agrupar a todos los compuestos de la familia bajo un mismo comportamiento PK/PD. Si a ello añadimos la problemática del desconocimiento acerca del comportamiento intracelular, llegamos a la conclusión de que las recomendaciones para el uso de los mismos deberán realizarse individualmente para cada compuesto y para cada situación.

El descubrimiento del efecto antiinflamatorio y de la capacidad de modular la virulencia bacteriana agrega mayor complejidad al estudio de los mecanismos de acción. Actualmente numerosas investigaciones apuntan a esclarecer la función antiinflamatoria de los macrólidos. Es probable que, conociendo la estructura molecular involucrada, se descubran nuevas moléculas que conserven dicha función sin poseer actividad antibiótica y viceversa. Sin embargo, se deberá evaluar cuál es la interacción, si existe, entre el efecto antibacteriano y el antiinflamatorio.

Si bien seguimos considerando a los macrólidos herramientas sumamente útiles para la terapia antibacteriana, creemos que aún queda

mucho por descubrir acerca de su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico. En la medida en que se avance en el estudio de los parámetros que describen estas características, podrá optimizarse el uso de los mismos y limitar el avance de la resistencia antibacteriana.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Prescott JF. (2002) Lincosamidas, macrólidos y pleuromutilinas. En: Prescott JF, Baggot JD, Walter RD (eds): *Terapéutica Antimicrobiana en Medicina Veterinaria* (3ª Ed) Argentina, Ed. Intermédica, p. 204-232.
- 2- Giner Almaraz S, Canós Cabedo M, Rodilla Calvelo F, Ferrer Gómez C. (1995) Nuevos macrólidos ¿Superan a la Eritromicina?. *Farm Hosp* 19 (5): 59-265.
- 3- Mulazimoglu L, Tulkens PM, Van Bambeke F. (2005) Macrolides. In: Yu VL, Edwards G, McKinnon PS, Peloquin C and Morse GD (eds), *Antimicrobial Therapy and Vaccines, Volume II: Antimicrobial Agents* (2nd Ed) Pittsburg, ESun Technologies, p. 243-280.
- 4- Kapusnik-Uner JE, Sande MA, Chambers, HF. (1996) Fármacos antimicrobianos: Tetraciclinas, clo-ranfenicol, eritromicina y diversos antibacterianos. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A (eds): *Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol II* (9ª Ed) México, Ed. McGraw-Hill Interamericana, p. 1205-1211.
- 5- McGuire JM, Bunch RL, Anderson RC, Boaz HE, Flynn EH, Powell HN, Smith JW. (1952) Ilotycin, a new antibiotic. *Antibiot Chemother.* 2; 281-283.
- 6- McConnell SA (1999) Review and Comparison of Advanced-Generation Macrolides Clarithromycin and Dirithromycin. *Pharmacotherapy Publications.* 19(4):404-415.
- 7- Sádaba B, Azanza JR. (2005) Antibióticos macrólidos y otros antibióticos. En: Leza Cerro JC, Lizasoain Hernández I, Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Moro Sánchez MA (eds): *Velásquez Farmacología básica y clínica* (20ª Ed) Buenos Aires, Ed. Panamericana, p. 825-839.
- 8- Renard L. (1994) Modelisation de la relation pharmacocinetique-pharmacodynamie en antibiotherapie veterinaire (these pour le diplôme d Docteur de L'Universite de Limonges, specialite : Sciences pharmaceutiques) ; Faculte de Pharmacie, Universidad de Limonges.
- 9- Bryskier A, Agouridas C, Chantot JF. (1993) Structure and activity. In: Neu HC, Young LS, Zinner SH (eds): *The new macrolides, azalides and streptogramins, pharmacology and clinicals applications.* USA, Ed. Marcel Dekker, p. 3-8.
- 10- González-Piñera J, Barreto Penié J, Rodríguez Rodríguez MA, Pino Alfonso PP, Lim Alonso N. (1998) Macrólidos. *Acta Médica.* 8 (1): 71-74.
- 11- Mestorino ON, Errecalde JO. (2004) Tilmicosina: un nuevo antibiótico macrólido de uso veterinario. *Analecta Veterinaria,* 24 (2): 21-28.
- 12- Letavic MA, Bronk BS, Bertsche CD. (2002) Synthesis and activity of a novel class of tribasic macrocyclic antibiotics: the triamilides. *Bioorg Med Chem Lett,*

12:2771-2774.

13- Shryock TR, Mortensen JE, Baumholtz M. (1998) The effects of macrolides on the expression of bactericidal virulence mechanisms. *J Antimicrob Chemother.* 41:505-512.

14- Gómez-Lus ML, Calvo A, Bouza E, Prieto J. (2005) Quimioterapia antiinfecciosa y antitumoral: Antibióticos y quimioterápicos. Generalidades. En: Leza Cerro JC, Lizasoain Hernández I, Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Moro Sánchez MA (eds): *Velásquez Farmacología básica y clínica* (20ª Ed) Buenos Aires, Ed. Panamericana, p. 825-839.

15- Willett HP. (1994) Agentes antimicrobianos. En: Wolfgang KJ, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM (eds): *Zinsser Microbiología* (2ª Ed) Buenos Aires, Ed. Panamericana, p. 221-283.

16- Farell DJ, Morrissey I, Bakker S, Felmingham D. (2002) Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999-2000 study. *J Antimicrob Chemother.* 50, S1:39-47.

17- Weisblum B. (1995) Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother.* 39:577-585.

18- Vester B, Douthwaite S. (2001) Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother.* 45:1-12.

19- Farell DJ, Douthwaite S, Morrissey I, Bakker S, Poehlsgaard J, Jakobsen L, Felmingham D. (2003) Macrolide resistance by ribosomal mutation in clinical isolate of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT 1999-2000 study. *Antimicrob Agents Chemother.* 47:1777-1783.

20- Biskri AL, Mazel D. (2003) Erythromycin esterase gene *ere(A)* is located in a functional gene cassette in an unusual class 2 integron. *Antimicrob Agents Chemother.* 47:3326-3331.

21- Wondrack L, Massa M, Yang BV, Sutcliffe J. (1996) Clinical strain of *Staphylococcus aureus* inactivates and causes efflux of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 40: 992-998.

22- Van Bambeke F, Glupczynski Y, Plesiat P, Peche JC, Tulkens PM. (2003) Antibiotic efflux pumps in prokaryotic cells: occurrence, impact on resistance and strategies for the future of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother.* 51:1055-1065.

23- Andes D, Craig W. (1998) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of outpatient intravenous antimicrobial therapy. *Infect Dis Clin North Am.* 112:849-860.

24- Van Bambeke F, Tulkens PM. (2001) Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int. J Antimicrob Agents.* 18 Suppl 1:S17-S23.

25- Novelli A, Fallan S, Cassette MI, Arrigucci S, Mazzei T. (2002) In vivo pharmacodynamic evaluation of clarithromycin in comparison to erythromycin. *J Chemother.* 14:584-590.

26- Mazzei T, Novelli A. (1999) How macrolide pharmacodynamics affect bacterial killing. *Infect Med.*

16:22-28.

27- Mestorino, N. (2003) Uso racional de antimicrobianos en animales de compañía. X Jornadas Latinoamericanas de fármaco-toxicología veterinarias. UNLP. La Plata, Buenos Aires, Argentina.

28- Craig WA. (1997). Postantibiotic effects and the dosing of macrolides, azalides, and streptogramins. In: Zinner SH, Young LS, Acar JF, Neu HC (eds): *Expanding indications for the new macrolides, azalides, and streptogramins.* New York, Ed. Marcel Dekker, p. 27-38.

29- Labro MT. (1998) Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential?. *J Antimicrob Chemother.* 41, SB:37-46.