

NUEVOS MACROLIDOS ¿SUPERAN A ERITROMICINA?

Giner Almaraz, S.; Canós Cabedo, M.*; Rodilla Calvelo, F.**; Ferrer Gómez, C.***

*Laboratorio de Salud Pública. Dirección Territorial de Sanidad. Castellón.

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico. Valencia. *Centro de Atención Primaria de Lliria. Valencia. Servicio de Microbiología. Hospital La Fe. Valencia.

Palabras clave:

Eritromicina. Macrólidos. Azitromicina.

Resumen:

En este trabajo presentamos una revisión comparativa de los antibióticos macrólidos frente a la molécula tipo del grupo, eritromicina.

Los nuevos macrólidos, a través de modificaciones estructurales, mejoran la actividad antibacteriana y diversos aspectos farmacocinéticos disminuyen los efectos adversos y reducen el número y la importancia de las interacciones farmacológicas. Sin embargo, estos compuestos tienen un coste más elevado que la eritromicina y no existen de momento formas de administración por vía parenteral. Son necesarios estudios más completos que determinen un perfil de utilización claro.

Key words:

Erythromycin. Macrolides. Azythromycin.

Summary:

In this paper we review comparatively the group of macrolides with the main molecule of the group, erythromycin.

The new macrolides, because of some structural modifications, improve antimicrobial activity and several pharmacokinetic aspects, reduce adverse reactions and the number and importance of pharmacological interactions. Nevertheless, these drugs have a higher price than that of erythromycin and they can not be administered through a parenteral way. Further studies are needed in order to determine their use profile.

Farm Hosp 1995; 19: 259-265

INTRODUCCION

Los macrólidos fueron descubiertos en 1942 por Gardner y Chain cuando describieron la pricomocina, primer antibiótico de este grupo. Pero no fue hasta diez años más tarde cuando McGuier et al., a partir de un cultivo de *Streptomyces erythreus* (1) aislado en el atolón de las Filipinas, logran obtener la eritromicina, que será el antibiótico tipo del grupo.

El grupo antimicrobiano de los macrólidos está extendiéndose de forma importante. Durante los últimos años se ha visto estimulado el desarrollo de nuevos derivados por la necesidad de disponer de un tratamiento eficaz que cubra una serie de microorganismos, entre los que cabe destacar los agentes responsables de las neumonías atípicas, cuya participación en las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad es destacable (2, 3) y algunas micobacterias atípicas que infectan a los enfermos inmunodeprimidos (4, 5). Como resultado de este desarrollo, los antibióticos macrólidos han vuelto a jugar un papel importante en el tratamiento de las infecciones y los derivados semisintéticos de la eritromicina han contribuido a este resurgir.

Probablemente la introducción de estos nuevos antibióticos incrementará globalmente la utilización de todo el grupo. Las posibles consecuencias negativas de este uso serán el aumento del coste de los tratamientos antibióticos y sobre todo la aparición de resistencias en patógenos importantes.

ACTIVIDAD Y ESPECTRO ANTIBACTERIANO

El grupo antimicrobiano, conocido como macrólidos, agrupa una serie de antibióticos que se caracterizan por la presencia de un anillo lactónico macrocíclico, al que se unen diversos desoxiazúcares. Las diversas sustituciones en dicho anillo han dado lugar a macrólidos de 14, 15 y 16 átomos de carbono (Tabla 1).

Debido a estas modificaciones estructurales estos fármacos han conseguido mejorar diversos aspectos de

Correspondencia: Francisco Rodilla. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico. Valencia.

Fecha de recepción: 10-7-1995.

Tabla 1. Clasificación de los macrólidos

14 carbonos	15 carbonos	16 carbonos
Eritromicina	Azitromicina	Espiramicina
Oleandomicina		Josamicina
Roxitromicina		Diacetilmedecamicina*
Fluritromicina		Rokitamicina
Claritromicina		Tilosina
Diritromicina		

* Miocamicina.

la farmacocinética: la absorción oral, prolongar la semivida, disminuir los efectos adversos y reducir el número y la importancia de las interacciones farmacológicas.

Los macrólidos actúan a nivel intracelular uniéndose al sitio P de la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos, inhibiendo la síntesis proteica. Se han podido determinar, mediante técnicas de marcaje de afinidad, las proteínas que participan en la interacción macrólidos ribosoma, comprobando que la proteína L22 es el lugar de fijación para eritromicina, mientras que la proteína L27 lo es del grupo espiramicina. Estos hallazgos sugieren que las diferencias en la estructura de los macrólidos se reflejan en las dianas ribosomales específicas (6).

Este grupo de antibióticos se comportan como bacteriostáticos o bactericidas, según las diferentes especies bacterianas sobre las que actúan, la fase de crecimiento en que se encuentran las bacterias, la densidad de la población bacteriana y la concentración que alcanza el antibiótico en el lugar de la infección.

En la **Tabla 2** se detalla la actividad antibacteriana de los nuevos macrólidos y azitromicina frente a especies bacterianas sensibles, utilizando eritromicina como punto de comparación. Entre los distintos antimicrobianos sólo existen pequeñas diferencias que son clínicamente poco significativas. Una excepción es el caso de *Haemophilus influenzae*, que es más sensible a azitromicina que al resto de macrólidos. Se ha demostrado que el metabolito hidroxilado de claritromicina (claritromicina-OH) generalmente es tan activo como la molécula madre frente a cepas sensibles, pero a veces es

más activo que el compuesto original frente a cepas menos sensibles de *Haemophilus influenzae* (8), además de actuar «in vitro» y en modelos experimentales de forma sinérgica con el compuesto original frente a este germen (9).

Por otra parte, los nuevos macrólidos son particularmente activos frente a las bacterias llamadas «atípicas», como *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp. y *Legionella* spp. *Mycoplasma pneumoniae* se inhibe a concentraciones menores a 0,05 µg/ml por la mayoría de macrólidos, en algunos estudios «in vitro» azitromicina parece ser algo más activa que eritromicina y claritromicina, aunque en la práctica esta diferencia tiene poca importancia (11, 12). *Ureaplasma urealyticum* se inhibe con menos de 2 µg/ml de eritromicina, claritromicina, roxitromicina y azitromicina y con menos de 4 µg/ml de diritromicina, mientras que *Mycoplasma hominis* es considerablemente menos sensible, siendo las CMI de estos tres antibióticos de al menos 2 µg/ml o superiores para este microorganismo (10, 13). Frente a especies de *Chlamydia*, diritromicina y josamicina parecen ser menos eficaces que eritromicina, claritromicina, roxitromicina y azitromicina, aunque «in vitro» claritromicina sería la más activa (10, 14). Las especies de *Legionella* son muy sensibles a todos estos compuestos con CMI inferiores a 1 µg/ml (salvo espiramicina y diritromicina) (12), a pesar de ello eritromicina permanece como tratamiento de elección de la neumonía por *Legionella* (15).

Con pequeñas variaciones entre ellos son activos frente a los cocos grampositivos, excepto las cepas resistentes de *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* meticilin resistentes (10, 16). Por su escasa actividad no están indicados en infecciones por *S. viridans*, *Staphylococcus* coagulasa negativo, cuya resistencia es elevada, ni en *Streptococcus* grupo D; todos los *E. faecalis* son resistentes a los macrólidos (10).

Son también activos frente a *C. jejuni* y *C. coli*. La claritromicina se puede usar para el tratamiento de la úlcera péptica asociado con *H. pylori*, tanto asociada al omeprazol como en monoterapia, aunque en este último régimen el número de recidivas es mucho mayor (17, 18, 19). Los macrólidos presentan actividad frente a *B. pertussis* y frente algunos protozoos: la espiramicina

Tabla 2. Concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de macrólidos frente a cepas bacterianas sensibles (7, 10)

	CMI (mg/l)				
	Eritromicina	Claritromicina	Diritromicina	Roxitromicina	Azitromicina
<i>S. aureus</i> MS	0,06-0,25	0,03-0,25	0,06-0,25	0,06-0,25	0,06-0,5
<i>S. pneumoniae</i>	0,01-0,06	< 0,01-0,03	0,01-0,06	0,03-0,06	0,03-0,12
<i>S. pyogenes</i>	0,01-0,03	< 0,01-0,03	0,03-0,1	0,03-0,1	0,03-0,12
<i>H. influenzae</i>	0,5-4	1-8	2-8	1-8	0,25-1
<i>B. catarrhalis</i>	0,03-0,25	0,03-0,25	0,12-0,25	0,12-1	0,03-0,06
<i>B. pertussis</i>	0,01-0,03	0,01-0,03	0,03	0,01-0,03	0,01-0,03
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,06-1	0,06-0,5	0,5-4	0,12-1	0,03-0,06
<i>C. jejuni</i>	0,06-1	0,12-1	0,12-1	0,25-4	0,03-0,5
<i>H. pylori</i>	0,12-0,25	0,03-0,06	0,25-0,5	0,12-0,25	0,25
<i>B. burgdoferi</i>	0,03-0,16	0,02-0,06	ND	0,02-0,12	0,02-0,04
<i>Listeria</i> spp.	0,13-0,25	0,03-0,13	1-8	0,13-0,5	0,25-1

Tabla 3. Actividad de los macrólidos frente a cepas patrón de micobacterias (MIC/MCB, mg/l) (21)

		ERI	CLA	AZI
<i>M. tuberculosis</i>	ATCC 35820	>8/>8	>8/>8	>8/>8
<i>M. kansasii</i>	ATCC 12478	ND	1/2	>8/>8
<i>M. scrofulaceum</i>	ATCC 19981	ND	1/2	>8/>8
<i>M. avium/intracellulare</i> .	ATCC 35718	ND	1/2	>8/>8
<i>M. chelonae</i>	ATCC 14472	>8/>8	>8/>8	>8/>8
<i>M. fortuitum</i>	ATCC 6841	>8/>8	>8/>8	>8/>8

na consigue buenos resultados en las infecciones por *Toxoplasma gondii* (20).

Con respecto a los cocos gramnegativos la azitromicina es la de mayor actividad, mostrando mayor potencia frente a *N. gonorrhoeae*. No son útiles frente a *N. meningitidis*, ya que no atraviesan la barrera hematoencefálica.

Un campo en el que se observan diferencias considerables en cuanto a actividad antibacteriana es el de las micobacterias. Claritromicina parece ser más eficaz que los otros compuestos frente a micobacterias atípicas, especialmente el complejo *Mycobacterium avium-intracellulae* (21, 22, 23). También son sensibles otras micobacterias atípicas y *Mycobacterium leprae*.

FARMACOCINETICA

Aunque las diferencias entre macrólidos, en cuanto a la actividad antibacteriana son pequeñas, las diferencias farmacocinéticas sí son importantes (24, 25). En primer lugar todos los nuevos compuestos han superado el principal problema de la eritromicina base: su inestabilidad en el medio ácido del estómago, debido a lo cual se comercializó en cápsulas de cubierta entérica o en forma de sales (estolato, estearato, etilsuccinato), siendo el estearato el más sensible al pH ácido.

La baja biodisponibilidad por vía oral de la eritromicina base es mejorada por los nuevos compuestos. Es del 6-14 por 100 en el caso de diritromicina, del 37 por 100 con azitromicina, del 30-60 por 100 con eritromicina (dependiendo del éster y de la ingesta de alimento), del 40 por 100 con azitromicina, del 55 por 100 con claritromicina y más del 80 por 100 con roxitromicina (26, 27, 28). En la **Tabla 4** se reflejan los parámetros cinéticos de los principales macrólidos. Los macrólidos de 14 y 16 átomos de carbono proporcionan generalmente mayores concentraciones tisulares que concentraciones en plasma y los niveles en los tejidos persisten durante largo tiempo. Sin embargo, los diferentes macrólidos muestran marcadas diferencias en la distribución tisular y en la concentración sérica.

Mientras la concentración tisular de eritromicina puede ser 5-10 veces la obtenida en suero (29), las concentraciones tisulares de azitromicina pueden ser de 10 a 100 veces las obtenidas en sangre (30). Esta alta afinidad de la azitromicina por los tejidos puede deberse a la presencia de dos grupos aminos terciarios en su estructura (31).

Tabla 4. Características farmacocinéticas de los macrólidos (24, 25)

	Dosis (mg)	T _{máx} (h)	C _{máx} (mg/l)	T _{1/2} (h)	AUC (mg/h/l)
Estearato de eritromicina	500	1,2	2,1	1,6	7,3
Roxitromicina	150	1,9	7,9	10,5	81
Claritromicina	400	1,9	1,1	3,6	ND
Azitromicina	500	1,7	0,4	11-14	3,4
Espiramicina	2.000	3,3	3,1	3,8	8,5
Josamicina	1.000	0,72	3,7	1,2	7,9
Miocamicina	600	1	1,3	0,7	2,3
Oleandomicina	500	ND	0,8	1	ND

Las concentraciones máximas en plasma de azitromicina, claritromicina y diritromicina frecuentemente son cercanas a los valores máximos de CMI frente a patógenos importantes. Esta desventaja parece equilibrarse por una rápida captación en el compartimento intracelular, así como por una lenta liberación, siendo este efecto más marcado en la azitromicina, donde una pérdida de la lipofilia a nivel de las vesículas de almacenaje hacen que su liberación por difusión pasiva al citoplasma celular sea más lenta (32). Una consecuencia de todo esto es que se puede acortar el período de tratamiento, por ejemplo, tres-cinco días cuando se utiliza azitromicina en el tratamiento de infecciones del aparato respiratorio, debido a una exposición más larga de los patógenos a la actividad antibacteriana después de terminar de administrar el medicamento.

Los macrólidos se excretan fundamentalmente por el tracto biliar. La reabsorción y la circulación enterohepática dan biodisponibilidades difíciles de valorar. Los niveles altos en sangre parecen estar asociados con un incremento de su excreción renal (24). La claritromicina es la única excepción y tiene como principal vía de eliminación la renal, por lo que en pacientes con insuficiencia renal hay que ajustar la dosis o aumentar el intervalo de administración (33).

La azitromicina aparece ampliamente distribuida por todos los tejidos incluso en los fagocitos circulantes (**Tabla 5**). Los macrólidos penetran poco en el LCR y en el tejido cerebral y esto los incapacita para tratar infecciones del SNC.

Tabla 5. Concentraciones que alcanzan los nuevos macrólidos en tejidos y PMN en relación a la concentración en suero (34)

Macrólidos (dosis)	C _{máx} (mg/l)	Tejido/ suero	Tejido/ PMN	Vida media (h)
Eritromicina (1 g)	3-4	≤ 1	4-8	1,5-3
Roxitromicina (0,3 g)	9,1	<1	10-25	8,5-13
Claritromicina (0,25-0,5 g) .	1,4-3	5-10	> 15	3,8
Azitromicina	0,4	> 7	25-50	11-14

Tabla 6. Interacciones entre macrólidos y diversos fármacos

Interacción	Efectos
Bromocriptina	Aumenta la biodisponibilidad
Carbamazepina	Descenso del metabolismo
Ciclosporina	Descenso del metabolismo
Digoxina	Aumento de la absorción
Alcaloides ergotínicos	Descenso del metabolismo
Metilprednisolona	Descenso del metabolismo
Teofilina	Descenso del metabolismo
Warfarina	Descenso del metabolismo

EFFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES

El grupo terapéutico de los macrólidos se caracteriza por la escasez de efectos adversos, pese a ello, en tratamientos con macrólidos de 14 átomos, en particular eritromicina, la estimulación de la motilidad intestinal puede provocar dolor abdominal, náuseas y vómitos, efectos que se producen tanto por administración oral como intravenosa (35). Los efectos gastrointestinales son muy comunes cuando el antibiótico se usa a altas dosis (24).

También pueden producir colestasis hepática, que se manifiesta por dolor en hipocondrio derecho, náuseas y vómitos, seguidos de ictericia, fiebre, que se puede acompañar de eritema y eosinofilia. Bioquímicamente hay aumento de bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas (36). Este efecto se consideró exclusivo del estolato de eritromicina, pero se ha observado también en pacientes que tomaron el antibiótico en forma de etil-succinato u otros ésteres. La hepatotoxicidad no aparece en niños y revierte con la suspensión del tratamiento en pocos días. La aparición de ototoxicidad reversible es posible cuando se administran dosis altas (4 g/día) tanto por vía oral como intravenosa.

En general los macrólidos de 16 átomos son mejor tolerados que la eritromicina. La josamicina y la espiramicina producen menor porcentaje de alteraciones gastrointestinales y su tolerancia gástrica es mayor que la de la eritromicina (24, 37). También la azitromicina provoca menos intolerancia gastrointestinal; es destacable que aparece en el 5-10 por 100 de los pacientes, en

comparación con el 20 por 100 que aparece con eritromicina (28).

El riesgo de interacciones con otros fármacos es otro aspecto importante a tener en cuenta. El mecanismo por el que los macrólidos alteran la biotransformación de otros fármacos es inactivando la isoenzima IIIA del citocromo P450 a nivel microsomal (CYP3A4) (38), que parece ser la enzima más frecuente en el hígado humano y que está relacionada con el metabolismo de numerosos fármacos, incluyendo ciclosporina, warfarina y terfenadina (Tabla 6).

Los nuevos macrólidos en general producen menor número de interacciones que la eritromicina, siendo otra de sus posibles ventajas. En la Tabla 7 se relacionan las interacciones más relevantes de los nuevos macrólidos con distintos fármacos.

RESISTENCIA

La resistencia de los microorganismos a los macrólidos se debe a la alteración del punto de actuación de éstos en los ribosomas, producción de enzimas inactivantes o secreción activa del fármaco hacia el exterior de la bacteria. Esta resistencia puede ser natural o inducible y localizarse en un plásmido o en el cromosoma bacteriano. El sistema enzimático responsable de la resistencia cruzada es constitutivo, mientras que el que confiere resistencia disociada es inducible. Las bacterias con resistencia inducible lo son a los macrólidos de 14 átomos (eritromicina, oleandomicina, claritromicina, diritromicina, fluoritromicina...), y al de 15 átomos, azitromicina. Las cepas se mantienen sensibles a los macrólidos de 16 miembros, como espiramicina, josamicina, diacetilmidecamicina, rokitamicina y tilosina.

La resistencia a macrólidos se describió por primera vez como problema clínico con *Staphylococcus aureus* a mediados de los años cincuenta, poco después del desarrollo de la eritromicina. Desde entonces la resistencia de los estafilococos (*S. aureus* y coagulasa negativos) oscila del 1 al 25 por 100 o más, especialmente en cepas resistentes a meticilina (39).

La aparición de resistencias en otras especies puede reducir de forma importante la utilidad clínica de este grupo de antibióticos. Las primeras resistencias a eritromicina por parte de estreptococos β-hemolíticos del grupo A fueron descritas en Japón (40). En Finlandia,

Tabla 7. Interacciones de los nuevos macrólidos

	Teofilina	Carbamazepina	Anticoagulantes	Zidovudina	Digoxina	Anovulatorios	Ciclosporina
Claritromicina	—*	+	+	+	+	—	?
Roxitrocina	+	—	—	?	?	?	?
Azitromicina	—	—	—	—	+	?	+
Miocamicina	—	+	—	—	?	?	+
Diritromicina	—	?	?	?	?	?	—
Oleandomicina	+	+	+	?	—	+	+
Eritromicina	+	+	+	?	?	+	+

—: No existe interferencia. +: Existe interferencia, vigilar niveles. *: La toma simultánea de macrólidos y derivados de la ergotamina aumenta la toxicidad de la ergotamina.

desde 1989 se está describiendo un aumento progresivo de cepas de *S. pyogenes* resistente a la eritromicina (4 por 100 en 1988 versus 24 por 100 en 1990) (41).

También los neumococos han incrementado su resistencia a la eritromicina; en Francia, un país con un alto consumo de macrólidos, se han descrito resistencias en el 29 por 100 de las cepas, en Gran Bretaña de un 6,5 por 100, mientras que en España los porcentajes de resistencia dependen de la población considerada, siendo más altos en la población infantil (20-30 por 100) que en la adulta (15-20 por 100) (42).

También se han desarrollado resistencias en especies de *Campylobacter*. En algunos países, Canadá y el Reino Unido, esta resistencia es muy limitada y está alrededor del 1 por 100. En otros países la resistencia es más elevada, prevaleciendo *C. coli* más que *C. jejuni*. Parece que el empleo de tilosina y virginiamicina como promotores del crecimiento en el cerdo ha influido en la propagación de la resistencia a macrólidos en *C. coli* (43).

Un aspecto de especial controversia está en relación con la actividad de los macrólidos frente a *Haemophilus influenzae*, dado que un número importante de cepas presentan una resistencia parcial constitutiva. Es posible que estemos asistiendo a un aumento de la resistencia de eritromicina en relación con su uso, como algunos autores han sugerido. En concreto, de una tasa de resistencia a la eritromicina del 4,6 por 100 en 1980 se pasó, en Suecia, al 67 por 100 en 1984, muy probablemente en relación con el aumento de consumo de este antibiótico (44). De los nuevos macrólidos, la azitromicina es la más activa frente a *Haemophilus influenzae* (CMI₉₀ de 0,5 µg/ml) y con la particularidad de que las concentraciones tisulares son más altas (42).

INDICACIONES

Los nuevos macrólidos son activos, al igual que la eritromicina, frente a las bacterias atípicas responsables de las infecciones respiratorias no complicadas adquiridas en la comunidad (*M. pneumoniae*, *Legionella* spp. y *Chlamydia* spp.). Se consideran de primera elección frente a estos cuadros clínicos y en aquellos casos de pacientes alérgicos a los β-lactámicos (42). Las dosis habituales que suelen utilizarse vienen reflejadas en la **Tabla 8**.

En los casos de neumonía grave producida por *Legionella* se requieren dosis elevadas de antibiótico por vía intravenosa. La eritromicina sigue siendo el tratamiento de elección, ya que era el único macrólido que podía administrarse de forma intravenosa a dosis de 1 g

cada seis horas por vía intravenosa. En la actualidad están a punto de comercializarse preparados intravenosos de claritromicina y azitromicina que podrían ayudar al tratamiento de las neumonías por *Legionella*.

Los nuevos macrólidos, al igual que la eritromicina, también son de elección para el tratamiento de las infecciones producidas por *Bordetella pertussis*. La uretritis y cervicitis gonocócicas y no gonocócicas producidas por *C. trachomatis*, *U. urealyticum* y *H. ducreyi* son una clara indicación de azitromicina considerada como de primera elección en formas farmacéuticas de 1 g a dosis única (12, 28).

Para el tratamiento de las infecciones producidas por *Mycobacterium avium* en enfermos HIV+ los nuevos macrólidos resultan un arma muy eficaz. Se ha demostrado una mayor actividad en los de 14 carbonos y de ellos la claritromicina es considerada de primera elección en combinación con el etambutol (1 g/veinticuatro horas + etambutol 15-25 mg/kg/día) (45, 46).

La claritromicina se está usando en la actualidad para el tratamiento de la úlcera péptica relacionada con el *H. pylori*. Las dosis recomendadas es de 500 mg/doce horas durante una-dos semanas asociada a omeprazol y sulfato de bismuto (17).

Los nuevos macrólidos pueden considerarse como de indicación relativa para el tratamiento de las faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes* y de las infecciones de la piel, como el impétigo y erisipela. Su uso no se recomienda para el tratamiento de las infecciones producidas por neumococos y *Haemophilus influenzae* (36).

DISCUSION

La eritromicina permanece como el macrólido de referencia para el tratamiento de la mayoría de las infecciones no complicadas adquiridas en la comunidad, pero las desventajas de su dosificación frecuente, su posible inestabilidad en medio ácido y la intolerancia gastrointestinal, han estimulado la búsqueda de nuevos macrólidos. Pese a todo ello, la eritromicina es considerada como tratamiento de primera elección en las neumonías bacterianas atípicas.

Los nuevos compuestos han conseguido escasos progresos en cuanto a la actividad y espectro antimicrobiano. De hecho, los nuevos compuestos sólo han ampliado el espectro respecto algunos patógenos, como las micobacterias atípicas y *Toxoplasma gondii*.

Las mayores ventajas de los nuevos macrólidos sobre la eritromicina las podemos encontrar en sus características farmacocinéticas. La mayor penetración tisular, su estabilidad al pH gástrico, una mayor semivida, una mejor tolerancia tras la administración por vía oral, escasas interacciones farmacológicas y un mayor efecto postantibiótico son todas ellas características de los nuevos macrólidos, que mejoran las propiedades de la eritromicina.

Las vidas medias más largas y el aumento de las concentraciones en los tejidos permiten pautar dosis menores al día y en el caso de la azitromicina los períodos de tratamiento serán más cortos, todo ello factores que favorecen el cumplimiento del tratamiento por el paciente.

Tabla 8. Dosis habituales de los nuevos macrólidos para tratar las infecciones respiratorias producidas por «bacterias atípicas»

Claritromicina: 250-500 mg/12 horas.
Roxitromicina: 150 mg/12 horas.
Diritromicina: 500 mg/24 horas.
Azitromicina: 500 mg el primer día; 250 mg/24 horas durante 4 días.
Midecamicina: 600 mg/12 horas (1-2 semanas).

Por otro lado, la azitromicina tiene como posible inconveniente el elevado cociente concentración intracelular/concentración intersticial, hecho que podría ser la causa del mal comportamiento «in vivo» frente a los microorganismos no intracelulares, pese a su excelente acción «in vitro» (42).

Los nuevos macrólidos comparten el alto grado de inocuidad típico de eritromicina y parecen producir menos reacciones adversas a nivel gastrointestinal.

En conclusión, los nuevos macrólidos no creemos que deban ser considerados como antibióticos revolucionarios en el arsenal terapéutico pese a sus ventajas farmacocinéticas y de tolerancia. Por otro lado, estos compuestos tienen un coste más elevado que la eritromicina y de momento no existen formas de administración por vía parenteral. El abuso en la utilización de macrólidos producirá, sin lugar a dudas, un aumento de resistencias en cepas de *Streptococcus pyogenes* y neumococos. Además son necesarios estudios más completos para investigar la eficacia y perfil de tolerancia de los nuevos macrólidos en el tratamiento de infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos.

BIBLIOGRAFIA

- McGuire J M, Bunch R L, Anderson R C et al. *Antibiot Chemother* 1952; 2: 281.
- Mycoplasma pneumoniae*. *Lancet* 1991; 337: 651-2.
- Grayston J T, Campbell L A, Kuo C C et al. *A new respiratory tract pathogen: Chlamydia pneumoniae strain TWAR*. *J Infect Dis* 1990; 161: 618-25.
- Yajko D, Nassos P, Sanders P et al. *Comparison of the intracellular activities of clarithromycin and erythromycin against Mycobacterium avium complex strains in 774 cells and in alveolar macrophages from human immunodeficiency virus type I infected individuals*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1163-5.
- Inderlied C. «*In vitro*» and «*in vivo*» activity of azithromycin against the Mycobacterium avium complex. *J Infect Dis* 1989; 159: 994-7.
- Arévalo M A, Tejedor F, Polo F et al. *Modo de acción de los macrólidos a nivel molecular. Estructura de su sitio de interacción en el ribosoma*. Encuentro macrólidos 90. IDEPSA 1988; 5-13.
- Acar J F y Goldstein F W. «*In vitro*» activity against gram-positive and gram-negative bacteria. En: Neu H C, Young L S y Zinner S H (eds). «The new macrolides, azalides and streptogramins. Pharmacology and clinical applications». Marcel Dekker. New York, 1993; 13-24.
- Phillips I, Acar J, Baquero F et al. *Clarithromycin: A report of ESGAB (European Study Group on Antibiotic Breakpoints)*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 993-4.
- Hardy D J, Swanson R N, Rode R A et al. *Enhancement of the «in vitro» and «in vivo» activities of clarithromycin against Haemophilus influenzae by 14-hydroxy-clarithromycin, its major metabolite in humans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1407-13.
- Bauerfeind A. «*In vitro*» activity of dirithromycin in comparison with other new and established macrolides. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (suppl. C): 39-49.
- Waites K B, Casell G H, Canupp K C et al. «*In vitro*» susceptibilities of mycoplasmas and ureaplasmas to new macrolides and aryl-fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1500-2.
- Piscitelli S A, Danziger L H y Roduold K A. *Clarithromycin and azithromycin: New macrolide antibiotics*. *Drug Rev* 1992; 11: 137-52.
- Ridgway G L. «*In vitro*» activity against Mycoplasma spp. and intracellular organisms. En: Neu H C, Young L S y Zinner S H (eds). «The new macrolides, azalides and streptogramins. Pharmacology and clinical applications». Marcel Dekker. New York, 1993; 25-30.
- Chirgwin K, Roblin P M y Hammerschlag M R. «*In vitro*» susceptibilities of Chlamydia pneumoniae (Chlamydia spp. strain TWAR). *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1634-5.
- Roig J, Carreres A y Domingo C. *Treatment of Legionnaires disease. Current recommendations*. *Drug* 1993; 46: 63-79.
- Seppala H, Nissinen A, Jarvinen H et al. *Resistance to erythromycin in group A streptococci*. *N Engl J Med* 1992; 326: 292-7.
- Forne M, Viver J M, Espinos J C et al. *Tratamiento corto con claritromicina, subcitrate de bismuto coloidal y omeprazol en la úlcera duodenal con H. pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 1993; 16: 58.
- Logan R P, Gummert P A, Schaufelberger H D et al. *Erradication of Helicobacter pylori with clarithromycin and omeprazole*. *Gut* 1994; 35: 323-6.
- Peterson W L, Graham D Y, Marshall B et al. *Clarithromycin as monotherapy for eradication of Helicobacter pylori: A randomized, double blind trial*. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1860-4.
- McCabe R E y Remington J S. *Toxoplasma gondii*. En: Mandell G L, Gordon Douglas R y Bennett J E (eds.). «Enfermedades infecciosas, principio y práctica». Editorial Panamericana, 3.^a edición. Argentina, 1991; 2219-31.
- Yew W W et al. «*In vitro*» activity of quinolones and macrolides against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 343-51.
- Rapp R, McCraney S A, Goodman N L et al. *New macrolide antibiotics: Usefulness in infections caused by mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1255-63.
- Yajko D, Nassos P, Sanders P et al. *Comparison of the intracellular activities of clarithromycin and erythromycin against Mycobacterium avium complex strains in 774 cells and in alveolar macrophages from human immunodeficiency virus type I-infected individuals*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1163-5.
- Williams J D y Sefton A M. *Comparison of macrolide antibiotics*. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (suppl. C): 11-26.
- Stephen M, Faulds H y Faulds D. *Miocamycin: A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential*. *Drugs* 1993; 46: 720-45.
- Boeckh M, Daeschlein S, Borner K, Koeppe P y Lode H. *Pharmacokinetic der makrolide*. *Fortschritt Arzneimittelforschung* 1990; 9: S75-83.

27. Sides G D, Cerimele B J, Black H R et al. *Pharmacokinetics of dirithromycin*. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (suppl. C): 65-75.
28. *Azitromicina*. Enferm Infec Microbiol Clin 1995; 13: 327-9.
29. Dette G A. *Vergleich der gewebebegängigkeit von erythromycin*. Infection 1979; 7: 129-45.
30. Foulds G, Shepard R M y Johnson R B. *The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues*. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (suppl. A): 73-82.
31. Glauder R P, Bright G M, Isaacson T E y Newborg M F. *«In vitro» and «in vivo» uptake of azithromycin (CP-62993) phagocytic cells: Possible mechanisms of delivery and release at sites of infection*. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 277-82.
32. Sciaivolino F C. *Azithromycin —a predical profile*. Fortschritt Arzneimittelforschung 1990; S29-40.
33. Kirst H A y Sides G D. *New directions for macrolide antibiotics: Pharmacokinetics and clinical efficacy*. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 89-92.
34. Ball A P. *Therapeutic considerations for the management of respiratory tract infections. The role of new macrolides and fluorquinolones*. Infect Med 1991; 8 (suppl. A): 7-17.
35. Putzi R, Blaser J, Lüthy R et al. *Side effects due to the intravenous infusion of erythromycinlactobionate*. Infection 1983; 11: 161-3.
36. Amato E y Vivanco J. *Nuevos macrólidos*. Información Terapéutica 1994; 18: 221-7.
37. Sefton A M, Maskell J P, Kerawala C et al. *Comparative efficacy and tolerance of erythromycin and josamycin in the prevention of bacteraemia following dental extraction*. J Antimicrob Chemother 1990; 25: 975-84.
38. Gillum J G, Israel D S y Polk R E. *Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents*. Clin Pharmacokinet 1993; 25: 450-82.
39. Neu H C. *The development of macrolides: Clarithromycin in perspective*. J Antimicrob Chemother 1991; 27 (suppl. A): 1-9.
40. Maruyama S, Yoshiko H, Fujita et al. *Sensitivity of group A streptococci to antibiotics*. Am J Dis Child 1979; 133: 1143-8.
41. Seppala H, Nissinen A, Jarvinen H et al. *Resistance to erythromycin in group A streptococci*. N Engl J Med 1992; 326: 292-7.
42. Pahissa A. *Los macrólidos en el tratamiento de la infección respiratoria*. Enferm Infec Microbiol Clin 1994; 12: 423-5.
43. Taylor D E y Courvalin P. *Mechanisms of antibiotic resistance in Campylobacter species*. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1107-12.
44. Ringertz S y Kronvall G. *Increased use of erythromycin causes resistance in Haemophilus influenzae*. Scand J Infect Dis 1987; 19: 247-56.
45. Bartlett J G y Feinberg J. *Control de las infecciones oportunistas en pacientes infectados por HIV: Actualización*. Infect Dis Clin Pract (ed. española) 1995; 2: 99-106.
46. Benson C A. *Treatment of disseminated disease due to the Mycobacterium avium complex in patients with AIDS*. Clin Infect Dis 1994; 18 (suppl. 3): 237-42.