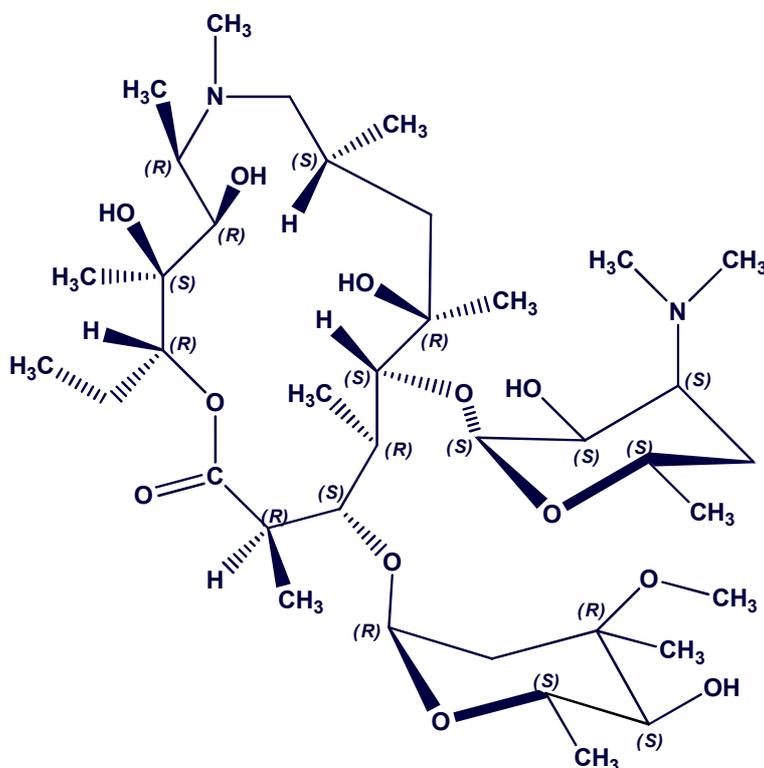


AZITROMICINA: SÍNTESIS QUÍMICA. MECANISMO DE ACCIÓN. FARMACOCINÉTICA.



AZITROMICINA (ZITROMAX®)

(2R,3S,4R,5R,8S,10R,11S,12R,13S,14R)-11-(((2S,3S,4S,6S)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona

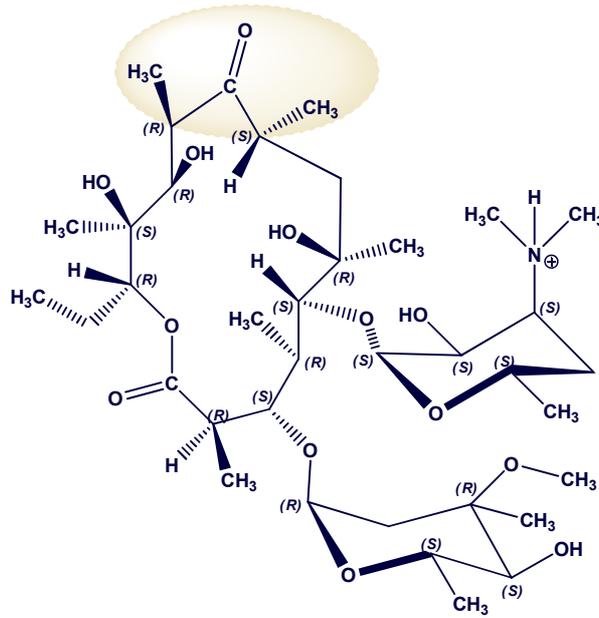
$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$
748,98g/mol

En la *Azitromicina* se ha expandido el anillo de la *Eritromicina*, incorporando un átomo de nitrógeno mediante la reacción de *transposición de Ernst Otto Beckmann* del carbonilo C10 de la oxima intermediaria, con reducción y metilación de la amina resultante.

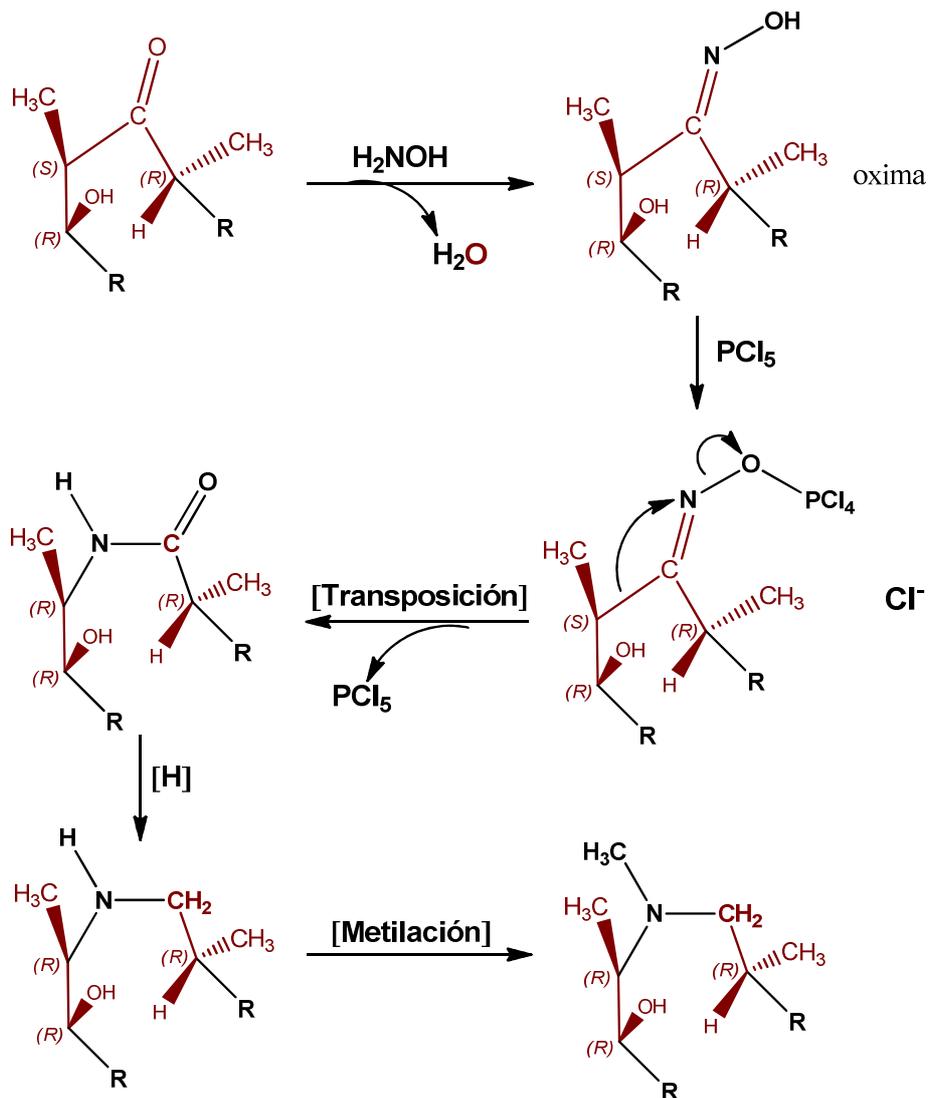
Así, partiendo de la *Eritromicina*, la secuencia de etapas que conducen a la síntesis de *Azitromicina* son las siguientes:

- 1) Formación de la *oxima*.
- 2) *Transposición de Beckmann*.
- 3) Reducción.
- 4) N-metilación.

AZITROMICINA. FARMACOCINÉTICA.



ERITROMICINA



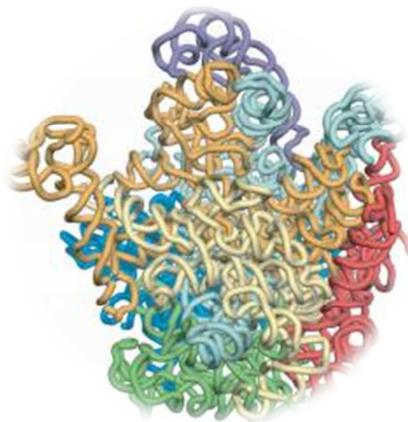
AZITROMICINA. FARMACOCINÉTICA.

Azitromicina es una *lactona* de 14 átomos, más estable químicamente que la *Eritromicina*; y con una Vida Plasmática Media ($T_{1/2}$) superior debido a su mayor lipofilia.

Mantiene el espectro de actividad de los antibióticos *macrólidos*, pero expandido hacia *Gram* negativos, sobre todo *Haemophilus influenzae*.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA AZITROMICINA (POR EXTENSIÓN DE TODOS LOS ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS)

Los antibióticos *macrólidos* (*Eritromicina*, *Claritromicina* y *Azitromicina*) son antibióticos bacteriostáticos; y solo a concentraciones elevadas son bactericidas frente a algunos microorganismos.



Se unen de manera reversible a la subunidad ribosómica 50S (S, de *Svedberg*, una medida de la velocidad de sedimentación), de los procariontes, bloqueando la translocación de aminoácidos desde el *acil-ARNt* a la cadena peptídica en crecimiento. Los *macrólidos* no inhiben la formación de los enlaces peptídicos de la cadena que se está sintetizando. Más precisamente, bloquean la translocación del *acil-ARNt* (transportador de aminoácido) desde el sitio de unión del ribosoma a la posición desde donde ceden el aminoácido para la formación de un nuevo enlace peptídico.

CONSIDERACIONES SOBRE EL RIBOSOMA

Los ribosomas son los complejos ribonucleoprotéicos donde se sintetizan las proteínas. Una bacteria tiene aproximadamente 20.000 ribosomas, cada uno de los cuales funciona a una notable velocidad

(ensamblando unos 40 aminoácidos por segundo) y con un error (inserción de un aminoácido equivocado) estimado en 10^{-4} (un aminoácido por cada 10.000 insertados).

Un ribosoma de la bacteria *Escherichia coli* tiene un peso molecular aproximado de 2.700kd (quilodaltons o unidades de masa atómica), un diámetro aproximado de 200Å (Å, de Åmstrong, longitud promedio de un enlace químico); y un coeficiente de sedimentación de 70S (S, de Svedberg, unidad estándar de la velocidad de sedimentación).

Cada ribosoma (70S) se puede disociar en dos subunidades: 50S y 30S.

La subunidad 30S está constituida por 21 proteínas (numeradas de S1 a S21, S, por ser la subunidad pequeña [*small*, en inglés] del ribosoma).

La subunidad ribosómica 50S está compuesta por 34 proteínas, numeradas de L1 a L34 (L, de *large*, grande en inglés); junto con dos moléculas de ARN. Las proteínas L7 y L12 tienen dos copias; el resto de las proteínas L solo tienen una copia.

Las proteínas de ambas subunidades son distintas, excepto una: la S20 de la subunidad 30S es idéntica a la L26 de la subunidad 50S. Además la L7 solo difiere de la L12 (ambas en la subunidad ribosómica 50S) en que una ellas está acetilada en el extremo H₂N-terminal.

Masayasu Nomura logró reconstruir ya en el año 1968 subunidades ribosómicas funcionales a partir de todas las proteínas y ARN constituyentes. No solo constituyó un notable logro científico, sino la demostración de un principio más general, cual es que los complejos macromoleculares pueden auto-ensamblarse a partir de sus componentes individuales.

En el año 2000 se consiguió determinar la estructura cuasi-atómica precisa del ribosoma completo (70S), esto es, el posicionamiento preciso de más de 100.000 (resolución a escala de 5,5Å en trabajos de *Ramankrishnan* y *Moore*, año 2001). Antes se habían establecido las estructuras tridimensionales a escala atómica de las subunidades 30S y 50S (consultar: *F. Schluenzen et al.* Cell 2000; **102**: 615; y: *N. Ban et al.* Science 2000; **289**:905). Los primeros estudios de análisis cristalográfico de la subunidad ribosómica de mayor tamaño (50S) fue publicada por *Yonath* y sus colaboradores en el año 1980.

Los ribosomas tienen tres sitios designados por las letras: **A**, **P** y **E**. En el sitio **A** (**A**, de **A**minoacil) se sitúa el aminoacil-ARNt. Éste se desplaza (translocación) desde el sitio **A** al sitio **P** (**P**, de Peptidil) donde se une al péptido que se está sintetizando, formándose un nuevo enlace peptídico (adición de un nuevo aminoácido). Una vez desligado del aminoácido, el ARNt se desplaza al sitio **E** (**E**, de *exit*, salida en inglés), desde donde abandona el ribosoma.

FUNCIÓN DE LOS ARN RIBOSÓMICOS (ARN_r)

La denominación de ribosoma es oportuna porque el ARN representa alrededor de dos terceras partes de los aproximadamente 2.700kd de su peso molecular. La centrifugación del ácido ribonucleico ribosómico permite obtener tres fracciones, con velocidades de sedimentación de 5S, 16S y 23S. A partir de análisis cristalográficos se ha deducido que los ARN ribosómicos se hallan plegados en estructuras bien definidas con regiones dúplex muy cortas.

Durante años se dio erróneamente por sentado que los ARN ribosómicos eran poco más que el andamiaje de estos complejos supramoleculares, siendo las proteínas del ribosoma quienes dirigían la síntesis de proteínas. Hoy se puede afirmar que es justo lo contrario: las proteínas constituyen el armazón del ribosoma, y los ácidos ribonucleicos guían la síntesis proteica. Cabe inferir que, desde

un punto de vista evolutivo, los ribosomas ancestrales estaban integrados casi de modo exclusivo por ARN; y, de alguna manera, las proteínas añadieron "eficiencia" a la sofisticada maquinaria de síntesis proteica.

BIODISPONIBILIDAD

Transcurridas entre 2 horas y 4 horas tras la administración *per os* de 500mg de *Azitromicina*, las concentraciones plasmáticas son de 0,4mcg/ml.

Se logra idéntica concentración plasmática (0,4mcg/ml) cuando se administra a niños según el siguiente protocolo: 10mg/Kg (1^{er} día); y 5mg/Kg, día, los 4 días siguientes.

La biodisponibilidad oral de *Azitromicina* es del 38%.

AUC (Area Under Curve) es independiente de la toma del medicamento junto con alimento, aun cuando $C_{MÁX} \uparrow 56\%$.

En los países donde se comercializa una formulación galénica de liberación prolongada conteniendo 2g del antibiótico, tanto la $C_{MÁX}$ como la AUC son entre 3 veces y 4 veces más altas que siguiendo la administración de una dosis convencional (500mg).

Con la dosis de 2g, la concentración en suero es >1mcg/ml durante 120 horas (5 días); hecho que también se produce tras la toma de la dosis convencional (500mg) durante tres días consecutivos.

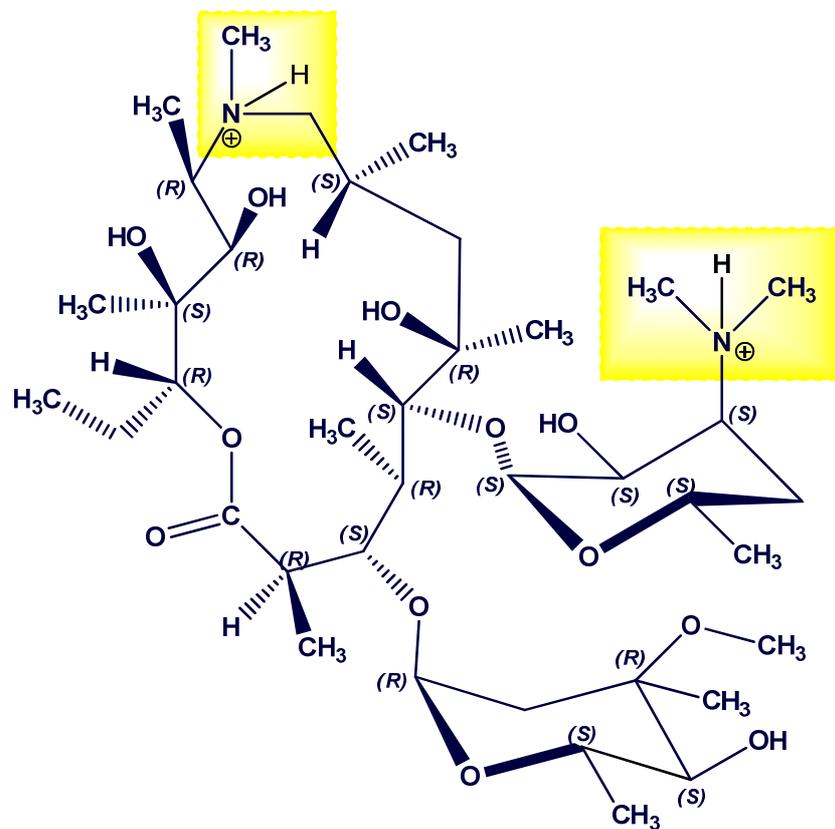
Sin embargo, la dosis de liberación prolongada muestra mucha mejor biodisponibilidad (83%) [Compárese con 38% tras una dosis de 500mg].

DISTRIBUCIÓN

Una vez alcanzada la $C_{MÁX}$ las concentraciones en el plasma comienzan a declinar llegando a 0,1mcg/ml al cabo de 6 horas; y

0,04mcg/ml cuando han transcurrido 12 horas desde el pico de concentración plasmática. La rápida desaparición del plasma es consecuencia de la distribución tisular del fármaco, no de la eliminación.

El parámetro más llamativo de la *Azitromicina* es su Volumen Aparente de Distribución, relacionado a la **excepcional capacidad de acumularse en las células eucariotas**. Esto es debido a que *Azitromicina* posee dos grupos amino "protonables" (convertibles en grupos amonio); y éstos se retienen en el compartimento ácido del *citósol* durante más tiempo que los otros *macrólidos* mono-catiónicos.



Se encuadran en fondo de color amarillo los dos átomos de nitrógenos con carga positiva neta («nitrógenos protonables»).

La consecuencia de su gran Volumen Aparente de Distribución (V_D) es que la concentración del antibiótico en plasma es muy baja, lo cual es un oxímoron farmacológico: se puede ver limitada la eficacia del

antibiótico, a la vez que representa una ventaja en el tratamiento de las infecciones de diversos tejidos.

El cociente entre las concentraciones tisulares y séricas son superiores a dos órdenes de magnitud ($<10^2$) en diversos órganos, tales como bazo, hígado, riñones, pulmón, nódulos linfáticos y amígdala; este cociente es de 20 en los tejidos oculares; de 10 en los tejidos muscular y adiposo; e $\geq 1,2$ en el tejido cerebral.

En **modelos animales**, la elevada concentración en tejidos se correlaciona muy bien con la eficacia en diversas infecciones experimentales:

1. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (grupo B) y *Haemophilus influenzae*.
2. *Listeria pneumophila*.
3. *Clostridium trachomatis*.
4. *Mycobacterium avium*.
5. *Toxoplasma gondii*.

Sin embargo, *Azitromicina* es muy poco eficaz en:

- a) Osteomielitis experimental por *Staphylococcus aureus*, a pesar de que las concentraciones en el tejido óseo inflamado son 30 veces mayores que las concentraciones en plasma.
- b) Frente a macrófagos y/o neutrófilos infectados por *Staphylococcus aureus*. La explicación es que el estafilococo dorado se localiza en los *favolisomas*, donde el pH es lo suficientemente ácido para impedir la actividad antibiótica de la *Azitromicina*.

En **humanos** también se ha demostrado que *Azitromicina* se distribuye ampliamente en tejidos. Así, tras la administración de una dosis única de 500mg (formulación convencional), las concentraciones en diversos tejidos son los siguientes: [0,4mcg/ml↔5,1mcg/ml, en tejido de amígdalas, incluso al cabo de 1

semana]; 9mcg/ml en el tejido pulmonar. En amígdalas y pulmón, la relación "concentración tisular vs concentración en plasma" es >100 ; ≈ 70 en el tejido cervical; ≈ 30 en esputo y piel. Esta relación todavía es más favorable con la formulación de liberación prolongada (sobres conteniendo 2g de *Azitromicina*).

Durante el embarazo, el trasiego de *Azitromicina* por la barrera placentaria es limitado, estimándose en 2,6% aproximadamente entre la circulación venosa fetal y la circulación arterial materna.

Azitromicina desaparece muy rápidamente de circulación en mujeres embarazadas, con una prolongada Vida Media Tisular, acumulándose en los tejidos endometrial, adiposo y placentario.

CARACTERÍSTICAS MÁS IMPORTANTES DE TIPO FARMACOCINÉTICO Y FARMACODINÁMICO

El índice de curación con los *macrólidos* depende de la relación "AUC/MIC" (*Area Under Curve vs Minimum Inhibitor Concentration*) acoplado al efecto post-antibiótico.

Un cociente (AUC/MIC) $\geq 36,7$ da lugar a un efecto bactericida frente a *Streptococcus pneumoniae* susceptibles a los *macrólidos* (con un MIC $\leq 0,05$ mcg/ml).

Azitromicina está muy concentrada en las células hospedadoras de lo que cabe inferir un perfil más favorable hacia las bacterias intracelulares. Además, la concentración en los leucocitos polimorfonucleares es de ~ 120 mcg/ml, manteniéndose por encima de 60mcg/ml hasta 7 días después de la última dosis, siendo el doble en las ampollas inflamadas en relación a las no-inflamadas. Este hallazgo permite postular que los leucocitos polimorfonucleares actúan a modo de transportadores del antibiótico al sitio de infección.

En relación a otras rutas de administración, la instilación de gotas oculares al 1% *q.d.* logra una relación AUC/MIC suficiente para su actividad antibacteriana frente a *Gram* negativos. Y la instilación de la

AZITROMICINA. FARMACOCINÉTICA.

misma preparación farmacéutica oftalmológica (gotas oculares al 1%) pero *b.i.d.* es suficiente para las infecciones oftalmológicas por bacterias *Gram* negativas.

EXCRECIÓN DE AZITROMICINA

En consonancia con su elevada retención intracelular, la eliminación de *Azitromicina* es extremadamente lenta. El antibiótico todavía se detecta en suero tres semanas después de la administración, manteniendo concentraciones >1mcg/ml durante 15 días a 30 días después de la última dosis. La persistencia de concentraciones sub-inhedoras supone una presión de selección para el surgimiento de gérmenes resistentes.

La principal ruta de excreción es por vía biliar. Apenas entre el 4% y el 6% de una dosis se excreta por vía renal.

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Azitromicina fue comercializado (no descubierto) por *Pfizer* en el año 1992 con el nombre registrado de *Zitromax*®.

Pfizer recibe el nombre de su fundador, *Charles Pfizer* quien, junto a su primo *Charles Erhart* fundaron la Compañía Farmacéutica en *Brooklyn, New York*, en el año 1849. Fueron de los primeros laboratorios en usar estrategias para estimular la toma de medicinas. Uno de los primeros ejemplos consistió en modificar un producto antihelmíntico muy amargo destinado a niños mezclándolo con una sustancia con sabor a almendras que se presentaba en forma de cucurucho caramelizado atractivo a los niños.

Pfizer se involucró en el mundo de los antibióticos justo antes de la Segunda Guerra Mundial cuando inició la producción de grandes cantidades de penicilina. La preparación de cantidades suficientes penicilina se consideró estratégico para el futuro Desembarco de

Normandía, la llegada de tropas norteamericanas a suelo europeo, cuya contribución resultó trascendente para el desenlace de la guerra en el frente occidental.

A finales de la década de 1940, científicos de *Pfizer* descubrieron *Terramicina*, antibiótico que pronto llegó a ser un *blockbuster* farmacológico.

Azitromicina es químicamente una *azálida*, subclase de *macrólidos* derivados de la *Eritromicina*, pero con un espectro antibacteriano más amplio. Fue obtenida en el año 1980 por *G. Kobrehel* y *S. Djokic*, adscritos *Pliva* una Compañía Química de *Zagreb*, (hoy *Croacia*, en aquellos años todavía *Yugoslavia*).

La multinacional norteamericana *Pfizer* compró los derechos de comercialización a *Pliva* en el año 1981, registrándolo como *Zitromax*® en la *United State Patent Office*. Desde el principio, lo más sorprendente de *Azitromicina* es que el antibiótico, una vez ingerido, se distribuía en tejidos como ningún otro antibiótico con anterioridad. Aun cuando *Pfizer* adquirió los derechos de comercialización en el año 1981, la *Food and Drug Administration* (*FDA*) norteamericana no autorizó el fármaco hasta el año 1992.

Aun cuando el fármaco se dirigió inicialmente al tratamiento de las neumonías en adultos, la comodidad posológica (solo 3 días de tratamiento a razón de una dosis diaria) le convertía en un excelente candidato para el tratamiento de las otitis infantiles, compitiendo con *Amoxicilina* de *GlaxoSmithKline*. Pronto se hizo evidente la aparición de cepas resistentes, por lo cual se reconsideró la política antibiótica a seguir en el tratamiento inicial de las otitis infantiles, que continúa vigente hoy día: primera opción terapéutica con *Amoxicilina*, prescribiendo *Azitromicina* para los casos de resistencia demostrada.

Zaragoza, 30 de mayo de 2013

Dr. José Manuel López Tricas

AZITROMICINA. FARMACOCINÉTICA.

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza
