ESTUDIO CLINICO DE LA EFICACIA Y TOLERANCIA DE AZITROMICINA * EN PACIENTES CON INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR

*José Roberto Fernández Castillo** Ana Beatriz de Quintanilla ** Margarita Arteaga ***

INTRODUCCION

Azitromicina es el primer miembro de una nueva clase de antibióticos llamados los azálidos derivados de la eritromicina. Químicamente, azitromicina tiene un nitrógeno sustituyendo al metilo de la 9a. posición del anillo lactónico y por consiguiente, posee una mayor estabilidad en ácido que la eritromicina. Su mejorada resistencia al ácido gástrico hace que aumente su absorción oral en comparación con la eritromicina (3, 5, 7). Una de las características de la azitromicina son los niveles altos y prolongados en los tejidos acompañados de concentraciones séricas bajas (7). En contraste con los niveles comparativos bajos en suero y plasma, azitromicina alcanza concentraciones significativamente más altas en una amplia gama de tejidos. Los niveles gástricos y en los tejidos de las amígdalas pueden alcanzar de 10 a 100 veces aquellos de las concentraciones séricas concomitantes (3). Las concentraciones en una variedad de tejidos están proyectadas para permanecer arriba de 3 mg/kg por varios días después de la dosis total normal de 1.5 g (2). Estas concentraciones tisulares exceden las CIM de muchos patógenos importantes que causen infecciones del tracto respiratorio (6). En particular, los niveles de azitromicina en tejido pulmonar se mantienen cerca de 3 ug/g hasta por 5 días después de una dosis única oral de 500 mg (6). La absorción de azitromicina es mínimamente afectada por la

edad de un paciente(1). La administración concomitante del medicamento con alimentos puede reducir la absorción de azitromicina (4), pero la coadministración con antiácidos disminuyó la concentración sérica máxima de la droga sin afectar su absorción total (4). Azitromicina es lentamente eliminada del organismo debido a su retención en los tejidos y su lenta liberación de ellos. La droga sin alteración puede detectarse en la orina hasta 14 días después de la administración de una dosis única (5). La azitromicina se concentra en alto grado en los fagocitos y es transportada por medio de mecanismos quimiotácticos al sitio de la infección (8). Azitromicina actúa interfiriendo en la función ribosomal bacteriana. Inhibe la síntesis polipéptida bacteriana al unirse a la subunidad ribosomal 50S evitando el desplazamiento de péptidos. Una de las mayores diferencias entre azitromicina y la eritromicina es su potencia superior in vitro contra los organismos gram-negativos (3). Frente a ciertos cultivos clínicos, la azitromicina es de 2 a 4 veces más potente que la eritromicina y azitromicina muestra una significativa actividad in vitro contra cepas de *H. influenzae*. Es bien conocida la utilidad de los macrólidos en el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, especialmente en niños, pero ya eran necesarios agentes con una mejor actividad en contra de *H. influenzae* que los macrólidos corrientes, tales como la eritromicina, para reducir el número de fracasos clínicos con estas drogas. En vista de que azitromicina presenta altas y prolongadas concentraciones tisulares en el sitio de la infección, consistentemente por enci-

* Zithromax - Marca de Pfizer Inc.

** Servicio Unidad Emergencia Hospital Rosales San Salvador, El Salvador

ma de la CIM por varios días sería de esperarse contar con una acción bactericida en la práctica clínica. Las altas concentraciones intracelulares y su favorable penetración indican que azitromicina será muy útil en las infecciones bronquiales y en donde se encuentren patógenos intracelulares sensibles. Azitromicina, con su capacidad de alcanzar altos y sostenidos niveles en el líquido sinusal y el tejido de las amígdalas, ha probado ser altamente efectivo en el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas del tracto respiratorio superior en adultos y niños. Por esas razones decidimos realizar una investigación clínica en pacientes con infecciones del tracto respiratorio superior, con este nuevo derivado macrólido.

MATERIAL Y METODOS

Usamos un protocolo consistente en recolección de datos que incluían, generales del paciente, diagnóstico, tiempo de evolución, fecha de inicio y finalización del tratamiento, forma de administración, 3 a 4 evaluaciones subsiguientes; tiempo de alivio de los síntomas; reacciones adversas, evaluación global final; curación clínica y/o bacteriológica. Incluyó pacientes de consulta privada o de consulta hospitalaria ambulatoria mayores de 12 años; y que además de dar su consentimiento tuvieran una clara historia y examen físico compatible con Otitis Media, Sinusitis, Faringoamigdalitis y criterios de exclusión entre los cuales figuraban menores de 12 años; mujeres embarazadas o lactando, alergias a macrólidos; que estuvieran tomando ergotamina, carbamazepina o digitálicos. El tratamiento consistió en 2 cápsulas de 250 mg cada una, en dosis única diaria por 3 días. El estudio incluyó 23 pacientes de los cuales 22 lo terminaron.

RESULTADOS

Sexo y Edad

La distribución por sexo fue de 17 mujeres (73.9%) y 6 hombres (26.1%) siendo la

distribución por edad como sigue:

Edad		
12-20	4	(17.4%)
21-30	10	(43.5%)
31-40	7	(30.4%)
41-50	2	(8.7%)
	23	100%

Diagnósticos		
Sinusitis		
Frontal		9
Maxilar		1
Otitis Media		
Derecha		3
Izquierda		3
Bilateral		1
Faringitis		6
TOTAL		23

Tiempo de Evolución de la Enfermedad		
Días	Nº	%
0-4	13	(56.5)
5-8	5	(21.8)
9-12	1	(4.30)
+12	4	(17.4)
	23	100%

El tratamiento fue cumplido por el 100% de pacientes manifestando en la mayoría de casos la sencillez de la dosificación.

Evaluación clínica

De los 23 casos terminaron en el estudio 22 pacientes, pues un caso de faringitis no acudió a ningún control. La evolución analizada según diagnóstico puede observarse en los cuadros del I al III. En ellos podemos apreciar como los principales signos y síntomas de esos procesos mejoraron y/o desaparecieron desde la segunda evaluación entre el 3° y 5° día después de iniciado el tratamiento y desaparecieron casi en su totalidad para el 3° control, 10 días después del mismo.

**CUADRO I
FARINGITIS
TOTAL 6 PACIENTES (1)**

Síntomas	1° Visita			2° Visita			3° Visita					
	A	L	M	S	A	L	M	S	A	L	M	S
Irritabilidad	0	1	3	2	4	1	0	0	5	-	-	-
Malestar	0	0	3	3	4	1	0	0	5	-	-	-
Dolor	0	1	2	3	1	4	0	0	5	-	-	-
Adenopatías	0	0	5	1	1	2	2	0	4	1	-	-
Hiperemia	0	0	2	4	5	0	0	0	5	-	-	-

(1) 1 caso discontinuó el control.

La hiperemia, fiebre, malestar, disfagia presentes en los 6 casos de faringoamigdalitis cedieron en todos los 5 que continuaron el control. Un caso discontinuó su control por causas desconocidas.

* A = Asintomático
L = Leve
M = Moderado
S = Severo

**CUADRO II
OTITIS
TOTAL 7 PACIENTES**

Síntomas	1° Visita				2° Visita				3° Visita			
	A	L	M	S	A	L	M	S	A	L	M	S
Irritabilidad	0	1	2	4	2	3	2	0	4	2	1	-
Malestar	0	1	2	4	2	2	3	0	4	2	1	-
Dolor	0	1	2	4	1	4	0	2	4	3	-	-
Eritema	0	1	3	3	4	2	1	0	3	2	2	-

El dolor, malestar, irritabilidad y eritema local fueron los signos y síntomas más notorios, presentes de la otitis los cuales disminuyeron al segundo control de los 5 días y cedieron a los 10 días post-tratamiento.

**CUADRO III
SINUSITIS
TOTAL 10 PACIENTES**

Síntomas	1° Visita				2° Visita				3° Visita			
	A	L	M	S	A	L	M	S	A	L	M	S
Irritabilidad	1	3	4	2	7	2	1	0	10	-	-	-
Malestar	1	1	6	2	7	2	0	1	10	-	-	-
Dolor presión	0	0	7	3	6	2	1	1	10	-	-	-
Mucus purulento	0	1	5	4	5	2	2	1	9	1	-	-

De los 10 pacientes con sinusitis, los 10 presentaban antes del tratamiento dolor moderado o severo a la presión y 9 con mucus purulento, además de molestias generales e irritabilidad como signos y síntomas clínicos más frecuentes. En la segunda semana de evaluación 3 a 4 días post-tratamiento solamente en dos pacientes persistió el dolor a la presión, uno severo y el otro moderado y 3 con moderado mucus. La irritabilidad y el malestar general había desaparecido. En el control final a los 10 días ningún paciente reportó esos síntomas.

Bacteriología

Reconociendo el problema de obtener por timpanocentesis o por punción de senos material de cultivo para identificar las bacterias de nuestro estudio, sólo se logró hacer cultivos en los 6 pacientes con faringoamigdalitis que clínicamente eran estreptocócica de los cuales reportaron tres:

S. beta-hemolítico del grupo A en dos casos y en otro *S. pneumoniae*.

Radiología

En tres de los casos de sinusitis se les pudo practicar Rx de senos siendo compatibles con el diagnóstico.

Hematología

En todos los pacientes que se practicó hemograma antes y después del tratamiento se observó mejoría regresando a la normalidad la leucocitosis y neutrofilia usualmente presentes en el pretratamiento.

Tolerancia

Se encontró que solo hubo 2 reacciones adversas de los 22 pacientes que terminaron el estudio siendo éstas epigastralgia leve en un paciente que tenía el antecedente de padecer gastritis y en otro caso diarrea leve después de la primera toma del antibiótico. En ningún caso se requirió suspender el tratamiento ni medicación sintomática, por lo que la tolerancia creemos que fue muy buena.

CONCLUSIONES

Se presenta un antibiótico nuevo con características farmacocinéticas diferentes, lo que es la base de su beneficio. Conscientes de los problemas en nuestro medio de que el paciente cumpla con períodos de tratamiento prolongados creemos tener bases razonables

para saber que estamos en presencia de una excelente alternativa terapéutica.

RESUMEN

Se trataron 23 pacientes adultos con procesos agudos respiratorios superiores, 10 con faringitis, 7 con otitis media y 6 con faringoamigdalitis, 22 de los cuales finalizaron el estudio con un nuevo derivado macrólido, la azitromicina, en dosis oral de 500 mg diarios durante 3 días consecutivos. Veintidós pacientes fueron evaluados a los 3-5 días y a los 10 días de finalizado el tratamiento. En esas evaluaciones pudo observarse que los signos y síntomas principales de esos procesos cedieron desde el primer control y desaparecieron en su totalidad a los 10 días. Se reportaron hallazgos bacteriológicos de los casos de faringitis, así como la excelente tolerancia del medicamento. Se concluye, a pesar de lo pequeño de la muestra, que este nuevo antibiótico ofrece muy buenos resultados clínicos con el gran beneficio de su fácil y corto período de tratamiento.

SUMMARY

The results of an open, non-comparative study of azithromycin in the treatment of 23 patients with acute upper respiratory tract infections are presented. Study subjects reported the following infections: pharyngitis 10 (43.5%), otitis media 7 (30.4%), pharyngoamigdalitis 6 (26.1%). Patients received azithromycin 500 mg once daily for three days. Clinical evaluations were done at day 3rd-5th and 12th after treatment completion in 22 patients. One subject was discontinued from therapy due to non-compliance. In those evaluations, the main signs and symptoms decreased at the first assessment and completely disappeared at day 10th. Bacteriological findings were recorded in the cases treated due to pharyngitis. The excellent toleration of the study drug was also noticed. Although the study group was small, authors conclude that

this new antibiotic showed good results and offered great potency with once-a-day therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. Coates P., et al., An Open Study to Compare the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of a Multiple Dose Regimen of Azithromycin in Young and Elderly Volunteers, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infe. Dis.*, 1991, 10 (10), 50-852. (32-1991).
 2. Foulds G., et al., Selection of Dose Regimens Azithromycin, presented at 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Athens, 1992, Abstract N° 408.
 3. Foulds G. et al., The Pharmacokinetics of azithromycin in Human Serum and Tissues, *J. Antimicrob. Chemother.*, 1990, 25 (Suppl. A), 73-82 (12-1990).
 4. Hopkins S., Clinical Toleration and Safety os Azithromycin, *Am. J. Med.*, 1991, 91 (Suppl. 3A), 408-458. (12-1991).
 5. Información archivo Compañía Pfizer.
 6. Morris D. L., et al., High and Prolonged Pulmonary Tissue Concentrations of Azithromycin Following an Oral Dose, *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.*, 1991, 10 (10), 59-862. (18-1991).
 7. Pecherre J.C., The activity of Azithromycin in Animal Models of Infection, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infec. Dis.*, 1991, 10 (10), 821-827. (32-1991).
 8. Scentag J. JU. and Ballow C.H., Tissue-Directed Pharmacokinetics, *Am. J.I. Med.*, 1991, 91 (Suppl 3A), 58-118, (5-1991).
-