

NEUMOLOGIA

EFICACIA Y SEGURIDAD DE AZITROMICINA* EN PROCESOS RESPIRATORIOS BACTERIANOS AGUDOS Y E.P.O.C.

Mario Ingianna Acuña**

SUMMARY

The results of an open, non-comparative study involving 20 patients with acute bacterial respiratory infections and chronic bronchial obstruction are presented. The study group was treated with azithromycin, the first azalide antibiotic structurally related to erythromycin, which chemical properties allow for a daily dose of 500 mg for 3 days. Twenty patients (13 females / 7 males) involved in the study with an average of 39.7 years were clinically assessed to identify the baseline pathogen and for susceptibility determinations receiving study drug. All patients had fever, cough with sputum purulence, sibilants, and 14 patients mild dyspnea. All patients reported a disappearance of fever at the 24 and 48 hours and 17

patients improvement of signs which completely disappeared at the 12 + 2 days control. Improvement was reported in one patient and persistence of symptoms in two. A clinical success rate of 90% was achieved and no side effects recorded. Azithromycin is a excellent, safe and effective therapeutic alternative. In addition, the simple and short treatment regimen achieves patient compliance.

I. INTRODUCCION

Azitromicina es un novedoso antibiótico azálico semisintético que difiere estructuralmente de la eritromicina ya que contiene un átomo de nitrógeno dentro del anillo macrólido en posición 9a. Esta modificación ha mejorado el espectro in vitro de la actividad en comparación con la eritromicina, mostrando sustancialmente mejor potencial in vitro contra *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonor-*

* Zithromax - Marca de Pfizer Inc.

** Jefe Clínica

Servicio Neumología Hospital San Juan de Dios

rhoeae, *Mycoplasma hominis* y *Citrobacter diversus*. La actividad in vitro contra *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella*, *Moraxella*, grupos A y D *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Ureaplasma* y *Campylobacter* es esencialmente similar a la de eritromicina (1,8). En estudios con animales, azitromicina ha demostrado superior actividad a eritromicina contra infecciones por *H. influenzae*, *S. aureus* y *L. pneumophila* (4,5). Las concentraciones plasmáticas pico de azitromicina fueron más bajas que aquellas de eritromicina después de una dosis oral equivalente, aproximadamente 0.4 mcg/ml de 2 a 3 horas después de una dosis de 500 mg, posiblemente debido a la marcada afinidad tisular. Altas concentraciones de la droga se han observado en un amplio rango de tejidos, con niveles de 4 a 8 mcg/ml notados en el tejido prostático, tonsilar, pulmonar, ginecológico y renal de 24 a 96 horas después de la administración oral de la droga (10). Se han tratado exitosamente una variedad de infecciones con tasas de eficacia cerca de 90%. En el tratamiento de pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior, en *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *B. catarrhalis*, la tasa de erradicación bacteriana en general fue de 88% comparada con 81% de la eritromicina (2,7). La mayoría de los pacientes adultos recibieron un total de 1.5 g de azitromicina en una terapia de 5 días. Los efectos adversos más comúnmente reportados, asociados con azitromicina y eritromicina, fueron de naturaleza gastrointestinal. Aproximadamente el 1% de los pacientes desarrollaron elevaciones asintomáticas en las transaminasas séricas mayores que dos veces el límite superior normal. Estos valores retornaron a la normalidad, generalmente dentro de las 2 a 3 semanas después de la finalización del tratamiento. Azitromicina parece no interactuar adversamente con teofilina o con warfarina; sin embargo, su interacción con otras drogas (por ejemplo, carbamazepina, ergotamina) conocidas a interactuar con antibióticos macrólidos, aún no se ha evaluado (6). Por lo tanto se aconseja

precaución cuando se administra azitromicina a pacientes que están recibiendo terapia concomitante con tales drogas.

Un número de patógenos Gram-positivos y Gram-negativos han sido implicados en la etiología de la bronquitis y la neumonía. La terapia antibiótica común para las infecciones del tracto respiratorio inferior se ha enfocado hacia el uso de los macrólidos tales como la eritromicina, los Beta-lactámicos y las cefalosporinas. La eritromicina, aún cuando es efectiva contra patógenos Gram-positivos, es frecuentemente limitada por su intolerancia gastrointestinal y su inconsistente eficacia contra algunos patógenos, notoriamente el *H. influenzae*. El uso de los Beta-lactámicos está también limitado debido a un incremento en la incidencia a la resistencia, particularmente entre las cepas de *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Las cefalosporinas no poseen buena actividad contra patógenos como *L. pneumophila*, *M. pneumoniae* y *Chlamydia psittaci*. El perfil farmacocinético combinado de azitromicina y su actividad in vitro en contra de una amplia gama de patógenos respiratorios ofrece una alternativa atractiva. Azitromicina parece ofrecer un amplio espectro y mayor potencia que eritromicina en el tratamiento de varios tipos de infecciones, y la farmacocinética de la droga sugiere potencial para un tratamiento más corto con una terapia de una dosis única diaria (7). Resultados de estudios clínicos son consistentes con estas propiedades favorables. En un número de estudios clínicos multicéntricos comparativos, 1.5g de azitromicina administrado como terapia de 3 ó 5 días, ha demostrado proporcionar una superada o comparable eficacia clínica ante los agentes estándar, cuando se ha usado para el tratamiento de ambos, la bronquitis aguda en pacientes con o sin precedentes de la enfermedad y la neumonía. Estudios farmacocinéticos han mostrado poca diferencia entre una terapia de 3 días (500 mg/día), y de 5 días (500 mg el 1o. día seguido de 250 mg/día durante los días del 2 al 5) (9). Los beneficios de una terapia de 3

días de azitromicina, comparada con una de 5 días con amoxicilina, se demostraron en un estudio de más de 340 pacientes con bronquitis aguda, exacerbaciones agudas de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, y neumonía. De los pacientes tratados con azitromicina, 94% fueron curados o mostraron una mejoría clínica. Esto fue significativamente mayor ($p=0.022$) que la respuesta del 84% en aquellos que recibieron amoxicilina. Azitromicina erradicó el 85% de todos los patógenos iniciales, - similar a los niveles de amoxicilina (3). En otro estudio de 120 pacientes con infecciones agudas del tracto respiratorio inferior -predominantemente exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, con algunos casos de neumonía adquirida en la comunidad - se comparó una terapia de 3 días (500 mg/día) de azitromicina con un tratamiento de 10 días con amoxicilina (625 mg tid). Las evaluaciones clínicas y bacterianas mostraron una eficacia equivalente entre los dos grupos tratados.

II. OBJETIVO

Esta investigación se efectuó con el propósito de determinar la eficacia y seguridad de azitromicina en el tratamiento de pacientes con exacerbaciones infecciosas bacterianas con obstrucción bronquial crónica.

III. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1 Diseño

Este fue un estudio abierto no comparativo. El detalle del mismo además de potenciales efectos adversos, fueron completamente explicados a cada paciente y se obtuvo consentimiento informado antes de incluirlo en el estudio. Antes de la administración de la primera dosis del estudio, se tomó una historia clínica de cada paciente y se efectuó un examen físico. Los signos y síntomas de la infección se valoraron y anotaron en una escala, así como el estado de condición subyacente de cada paciente. Se tomaron muestras de esputo para

análisis microbiológico, incluyendo tinción de Gram y determinaciones por cultivo y susceptibilidad.

3.2 Duración

El estudio tuvo una duración de 2 semanas para cada paciente.

3.3 Número y tipo de pacientes

Se incluyeron 20 pacientes considerados clínicamente evaluables.

IV. METODOS EXPERIMENTALES

4.1 Selección de pacientes

4.1.1. Criterios de Inclusión

a. Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años de edad con exacerbaciones infecciosas agudas bronquiales, incluyendo disnea aumentada, aumento en la producción de esputo y purulencia de esputo.

b. Pacientes que manifestaron su consentimiento informado.

4.1.2 Criterios de Exclusión

a. Tratamiento con otro agente antimicrobiano dentro de dos semanas antes de su inclusión al estudio, a menos que exista falla documentada de otro antimicrobiano.

b. Embarazo, lactancia o posibilidades de embarazo en mujeres que no utilizan medios anticonceptivos adecuados.

c. Enfermedad terminal u otra condición que interfiera la finalización y evaluación de la terapia de la droga en estudio.

d. Conocida hipersensibilidad a cualquier macrólido.

e. Tratamiento con cualquier droga en investigación un mes antes de la inclusión en el

estudio.

f. Infecciones que requieran tratamiento con otro agente antimicrobiano, además de la droga del estudio.

g. Donación de sangre durante y/o después de 3 semanas después de la última dosis de la medicación.

h. Tratamiento con ergotamina, carbamazepina o glicósidos digitálicos.

i. Historia de alcoholismo, abuso de drogas, psicosis, personalidad antagonista, pobre motivación u otro problema emocional o intelectual que puede ocasionar la invalidación del consentimiento informado, o limitar la capacidad del individuo para cumplir con los requisitos del protocolo.

4.2 Procedimientos y Medidas

4.2.1 Administración de la droga del estudio.

Los pacientes recibieron una dosis diaria de azitromicina 500 mg (2 cápsulas) una vez al día durante 3 días. La dosis debió tomarse al menos una hora antes o dos horas después de cada alimento. No debió administrarse ningún otro agente anti-infeccioso durante el curso del estudio. En caso de que los pacientes no respondieran a la terapia del estudio, se consideraron como falla y se indicó otra terapia como alternativa.

4.2.2 Evaluación basal y visitas de seguimiento

1. Pretratamiento - Visita 1, Día 0

a. Se obtuvo consentimiento escrito u oral de cada paciente.

b. Se obtuvo historia clínica de cada paciente con información detallada relacionada a episodios pasados y condiciones respiratorias subyacentes.

c. Examen físico.

d. Medición o anotación en escala de los signos y síntomas.

e. Obtención de una muestra de esputo expectorado para examen microscópico, tinción de Gram, cultivo y determinaciones de susceptibilidad.

2. Días 5 y 12

a. Medición y anotación en escala de los signos y síntomas de la visita pretratamiento. Indicación de cualquier nuevo signo o síntoma desde la primera visita.

b. Anotación de cualquier efecto adverso.

4.3.3 Evaluación de la eficacia

El investigador anotará en una escala los resultados clínicos y microbiológicos en general después de completado el tratamiento (Día 12 + 2).

Se aplicarán las siguientes definiciones:

Cura: Desaparición de todos los signos y síntomas del episodio agudo presentes en el pretratamiento.

Mejoría: Mejoría o desaparición parcial de los signos y síntomas presentes en el pretratamiento.

Falla: Sin cambios o empeoramiento de los signos y síntomas.

VI. RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes con proceso infeccioso bacteriano bronquial agudo y obstrucción crónica al flujo de aire. De los 20 pacientes, 7 fueron del sexo masculino (35.0%) y 13 del sexo femenino (65.0%). Las edades oscilaron entre los 18 y 70 años de edad para un promedio de 39.7 años. A todos los enfermos se les administró 500 mg de Azitromicina

en una sola toma, una hora antes o dos horas después de alguno de los alimentos principales. Todos los enfermos presentaron al inicio del estudio: fiebre, tos con esputo purulento y sibilancias. Catorce de los 20, con leve disnea (Tabla I).

Las bacterias que se cultivaron en el esputo antes del tratamiento y las pruebas de susceptibilidad a la Azitromicina, así como el resultado clínico final se muestran en las Tablas II y III. En las primeras 24-48 horas después del inicio del tratamiento a la totalidad de los enfermos le desapareció la fiebre y los síntomas fueron progresivamente disminuyendo su intensidad hasta la completa normalización en la tercera visita a los 12 ± 2 días, a excepción de un enfermo en que se obtuvo solo mejoría de los síntomas y dos en los cuales persistieron. Estos dos casos se consideraron como falla. Se juzgó como de 90% el éxito clínico. No se presentaron efectos secundarios ni intolerancia al medicamento.

FECHA	VISITA 1				VISITA 2				VISITA 3			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
SINTOMATOLOGIA*	0	6	12	2	0	19	1	0	17	2	1	0
AUMENTO TOS	0	5	12	3	6	17	3	0	17	1	2	0
PRODUCCION ESPUTO	0	5	11	4	6	12	2	0	18	0	2	2
PURULENCIA ESPUTO	0	5	11	4	17	12	2	0	18	0	2	0
SIBILANCIAS	0	5	11	4	3	0	0	0	18	2	0	0
DISNEA	6	14	0	0	3	0	0	0	18	2	0	0
TEMPER.												
< 37°C	0				20				20			
37 < 38.5	19				0				0			
> 38.5	1				0				0			

* Grado de Seguridad

0= Ausente 2= Moderado
1= Leve 3= Severo

Nº	INICIAL	SEXO *	EDAD	ETIOLOGIA** SENSIBIL.	RESULTADO
001	F. G.	1	38	Cult. perdido	CURA
002	A. CH.	1	70	Eb. Str no H. 2+	CURA
003	M.L.M.	1	32	Str. sp Eb 1+	CURA
004	E.H.A.	2	44	Stp. Se 3+	CURA
005	P. Ch.	1	25	Stp. Str no H. Ec 4+	CURA
006	V.N.	2	42	Stp. 3+	CURA
007	S.H.	2	49	Stp. Eb 2+	CURA
008	H.M.	1	61	Stp. Ec 1+	MEJORIA
009	A.M.V.	2	25	no cultivo	CURA
010	M.R.G.	2	32	Stp. Eb 4+	CURA
011	E.M.V.	2	57	Stp. 3+	CURA
012	I.N.G.	2	24	Stp. 4+	CURA
013	M.E.C.	2	47	Stp. Ec 3+	CURA
014	L.C.L.	2	60	Str. B Ec 1+	FALLA
015	L.C.D.	2	24	Stp. 4+	CURA
016	D.V.J.	1	35	Stp. 4+	CURA
017	I.P.O.	1	56	Stp. 3+	FALLA
018	N.Z.Z.	2	32	Stp. Eb 4+	CURA
019	C.B.C.	2	23	Stp. 4+	CURA
020	M.R.C.	2	18	Stp. 4+	CURA

* 1= Masculino
2= Femenino

** Etiología
Eb = Enterobacter sp. Se = Serratia
Str. = Streptococcus Ec = E. coli
Stp = Staphylococcus

AGENTE	Nº
Staph sp.	8
Staph + Enterobact	3
Staph + E. coli	2
Strep + Enterobact	2
Strep + Staph	1
Strep + E. coli	1
Strep + Serratia	1
TOTAL	18

* 2 Casos no cultivaron

COMENTARIO

Al observar los resultados obtenidos en el presente estudio, se puede concluir que Azitromicina a la dosis de 500 mg (2 cápsulas) en una sola toma al día por tres días consecu-

tivos es una excelente opción antibiótica en los procesos agudos bronquiales con obstrucción crónica al flujo de aire. Ninguno de los pacientes estudiados presentó o se quejó de efectos secundarios o intolerancia al medicamento. Esto hace su aceptación mejor por la mayoría de los enfermos por su excelente tolerancia y fácil dosificación considerando el resultado de 90% de éxito clínico.

CONCLUSION

Se recomienda por lo tanto su uso como arma de primera elección por la seguridad, tolerabilidad y eficacia en resolver procesos infecciosos a nivel bronquial.

RESUMEN

Es un estudio abierto, no comparativo de 20 pacientes con infección respiratoria bacteriana aguda y obstrucción bronquial crónica, con la azitromicina primer antibiótico azálico, derivado de la eritromicina, cuyas propiedades químicas le permite una dosificación diaria de 500 mg por 3 días. Veinte pacientes (13 mujeres y 7 hombres) en una edad promedio de 39.7 años, fueron sometidos a este régimen terapéutico previo cultivo para identificación del probable agente causal y prueba de susceptibilidad. Todos los pacientes manifestaron fiebre, tos con esputo purulento, sibilancias y 14 de ellos disnea leve. A las 24 y 48 horas se observó una desaparición de la fiebre y una

mejoría de los síntomas hasta su completa resolución al control a los 12 ± 2 días en 17 pacientes. En uno se obtuvo solo mejoría y dos pacientes persistieron con los síntomas para un porcentaje de éxito clínico del 90%, no se observó ningún efecto secundario. Azitromicina es una excelente alternativa terapéutica, eficaz, segura y de fácil cumplimiento por los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Barry AL, Jones RN, Thornberry C. In vitro activities of azithromycin (CP 62, 993), clarithromycin (A-56268; TE /031), erythromycin, roxithromycin and clindamycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 32L: 752-7654, 1988.
2. Davies BI, Maesen FPV, Gubbelmans R. Azithromycin (CP-62,993) in acute exacerbations of chronic bronchitis: an open clinical, microbiological and pharmacokinetics study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 23: 743-751, 1989.
3. Felstead SJ, Azithromycin LRTI Study Group. Double-blind comparison of azithromycin and amoxycillin in the treatment of lower respiratory tract infections. Abstract. Proceedings of the 6th International Congress of Infectious Diseases, July, 1990.
4. Girard AE, Girard D, English AR, Gootz TD, Cimochowski GR et al. Pharmacokinetic and in vivo studies with azithromycin (Cp-62, 993) a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31: 1948-1954, 1987 a.
5. Goldstein FW, Emirian MF, Coutrot A, Acar JF. Bacteriostatic and bactericidal activity of azithromycin against Haemophilus influenzae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 25 (Suppl. A): 25-28, 1990.
6. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin. *American Journal of Medicine* 91 (suppl. 3 A): 40S-45S, 1991.
7. Myburgh J, Petsche E. The efficacy and toleration of a three-day course of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. Abstract. Proceedings of the Mediterranean Congress of Chemotherapy, Athens, May, 1992.
8. Neu HC, Chin NX, Saha G, Labthavikul P. Comparative in vitro activity of the new oral macrolide azithromycin. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 7:541-544, 1988.
9. Schonwald S, Skerk V, Petricevic I, Car V, Majerus-Mijic Lj, et al. Comparison of three-day and five-day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 10:8767-880, 1991.
10. Wollmer P, Rohodes CG, Pike WV. Measurement of pulmonary erythromycin concentrations in patients with lobar pneumoniae by means of positron tomography. *Lancet* 2: 1361-1363, 1982.