

AZITROMICINA

Indicaciones

Indicaciones terapéuticas de la azitromicina:

- 1) Tratamiento de infecciones bacterianas causadas por patógenos sensibles a la azitromicina:
 - a. Infecciones de las vías respiratorias bajas (bronquitis y neumonías)
 - b. Infecciones de las vías respiratorias altas (otitis medias, sinusitis, amigdalitis y faringitis)
 - c. Infecciones genitales, gonorrea
 - d. Prostatitis y uretritis (no causadas por *Neisseria gonorrhoeae*)
 - e. Úlcera de chancro blando (causada por *Haemophilus ducreyi*)
 - f. Infecciones por *Mycoplasma hominis*
 - g. Infecciones odontostomatológicas
 - h. Infecciones de la piel y tejidos blandos;
- 2) Tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (fuera del ámbito hospitalario);
- 3) Tratamiento del síndrome del legionario (neumonía aguda severa con una mortalidad media del 10% que puede llegar hasta el 80% en pacientes inmunocomprometidos);
- 4) Profilaxis de infecciones por *Mycobacterium avium* complex, en monoterapia o en combinación con rifabutina; tratamiento de las mismas en pacientes con VIH en estadio avanzado en asociación con etambutol;
- 5) Tratamiento de la enfermedad de Crohn (cuando *Mycobacterium paratuberculosis* está involucrado como factor causal de la enfermedad), en combinación con rifabutina;
- 6) Tratamiento de infecciones protozoarias causadas por *Toxoplasma* (Martindale, 1999);
- 7) Tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica;
- 8) Tratamiento de la fiebre botonosa en niños;
- 9) Erradicación de *Helicobacter pylori* en combinación con otros fármacos;
- 10) Tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda de grado leve en pacientes alérgicos a las penicilinas o cefalosporinas;
- 11) Tratamiento del acné inflamatorio como alternativa a las tetraciclinas y la eritromicina, en combinación con un retinoide tópico y peróxido de benzoilo;
- 12) Tratamiento de la conjuntivitis bacteriana;
- 13) Tratamiento de la diarrea del viajero grave en pacientes con alergia a los sulfamídicos o que no pueden tomar fluorquinolonas.

Posología

Monoterapia

Infecciones bacterianas causadas por patógenos sensibles a la azitromicina

Oral.

Adultos: 500 mg/día de azitromicina durante 3 días. Alternativamente, 500 mg/día en una única dosis el primer día, seguido de 250 mg/día una vez al día.

Niños (peso < 15 kg): 10 mg/kg/día de azitromicina durante 3 días.

Niños (peso: 15-25 kg): 200 mg/día de azitromicina durante 3 días.

Niños (peso: 26-35 kg): 300 mg/día de azitromicina durante 3 días.

Niños (peso: 36-45 kg): 400 mg/día de azitromicina durante 3 días.

Niños (peso > 45 kg): 500 mg/día de azitromicina durante 3 días.

Faringitis y amigdalitis

Oral.

Adultos: 500 mg/día de azitromicina durante 3 días, o 500 mg/día el primer día de tratamiento seguido de 250 mg/día durante los 4 días siguientes.

Niños: 10 mg/kg/día de azitromicina durante 5 días. En caso de faringitis estreptocócica, se puede administrar una dosis de 20 mg/kg/día en una única dosis diaria durante 3 días. No exceder la dosis máxima de 500 mg/día de azitromicina.

Otitis, infecciones del tracto respiratorio e infecciones de la piel

Oral.

Adultos: 500 mg/día de azitromicina durante 3 o más días, o una dosis inicial de 500 mg seguida de 250 mg/día durante los 4 días siguientes.

Niños: 10 mg/kg/día el primer día de tratamiento (no exceder los 500 mg/día) y 5 mg/kg/día durante los días 2 a 5.

Otitis media aguda

Oral.

Niños: 10 mg/kg/día de azitromicina en una única dosis el primer día, seguido de 5 mg/kg/día en una única dosis diaria durante 4 días, con una dosis máxima diaria de 250 mg.

Acné inflamatorio

Oral.

Adultos: 250 mg/día de azitromicina, 3 veces por semana, durante un período de 3 a 6 meses.

Profilaxis para endocarditis en procedimientos dentales

Oral.

Adultos: 500 mg de azitromicina administrados 30-60 minutos antes de procedimientos dentales (limpieza, extracción, retiro de suturas, biopsias, colocación de bandas ortodónticas) o intervenciones quirúrgicas que impliquen perforación de la mucosa oral. La profilaxis de la endocarditis está indicada en pacientes con antecedentes de endocarditis infecciosa, portadores de prótesis valvulares cardíacas, pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas no corregidas, y aquellos con cardiopatías congénitas corregidas mediante dispositivos médicos implantados.

Uretritis no gonocócica y cervicitis

Oral.

Adultos: 1 g de azitromicina en una única dosis.

Mycobacterium avium complex

Oral.

Adultos: 1,2 g de azitromicina en una única dosis semanal como profilaxis.

Adultos: 600 mg/día de azitromicina durante 16-24 semanas, en combinación con etambutol, para el tratamiento de la infección establecida.

Niños: En estudios clínicos, la administración de 20 mg/kg de azitromicina mostró una exposición sistémica similar a la obtenida en adultos con una dosis de 1200 mg.

Gonorrea no complicada

Oral.

Adultos: 1 g de azitromicina en una única dosis.

Síndrome del legionario

Oral.

Adultos: 500 mg/día de azitromicina en una única dosis durante 3-5 días. El tratamiento por vía oral está indicado para las formas leves.

Intravenosa.

Adultos: 500 mg/día de azitromicina en una única dosis durante 7-10 días. El tratamiento intravenoso está indicado en formas graves, en pacientes hospitalizados o con inmunodeficiencia.

Administrar la azitromicina mediante infusión intravenosa con una duración mínima de 1 hora; no administrar en bolo intravenoso.

Neumonía intersticial

Oral.

Adultos: 500 mg/día de azitromicina.

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Intravenosa.

Adultos: 500 mg/día de azitromicina durante al menos 2 días, seguido de 500 mg por vía oral durante 7-10 días.

Niños: 10 mg/kg/día de azitromicina durante 2-5 días.

Administrar azitromicina mediante infusión intravenosa con una duración mínima de 1 hora; no administrar en bolo intravenoso.

Enfermedad inflamatoria pélvica

Intravenosa.

Adultos: 500 mg/día de azitromicina durante 1-2 días, seguido de 250 mg/día por vía oral durante 7 días.

Administrar azitromicina mediante infusión intravenosa con una duración mínima de 1 hora; no administrar en bolo intravenoso.

Fiebre botonosa

Oral.

Niños: 600 mg/día de azitromicina durante 3 días.

Prostatitis por *Chlamydia trachomatis*

Oral.

Adultos: 500 mg/día de azitromicina, 3 días a la semana durante 3 semanas.

Erradicación de *Helicobacter pylori* en combinación con otros fármacos

Oral.

Adultos: 500 mg/día de azitromicina el primer día, seguido de 250 mg/día durante los 4 días siguientes.

Diarrea del viajero

Oral.

Adultos: 1000 mg de azitromicina como dosis única, o 500 mg/día durante 3 días.

Niños: 10 mg/kg de azitromicina el primer día, seguido de 5 mg/kg los días segundo y tercero de tratamiento.

Contraindicaciones

Contraindicaciones para el uso de azitromicina:

- 1) Hipersensibilidad a los macrólidos.
- 2) Diátesis alérgica.
- 3) Insuficiencia hepática grave.
- 4) Lactancia.
- 5) Pacientes pediátricos (edad <1 año) debido a datos insuficientes en la literatura respecto a su seguridad y eficacia.

Advertencias

Riesgo de sobreinfecciones: El uso prolongado y repetido de azitromicina puede causar el desarrollo de sobreinfecciones. En tal caso, suspender el tratamiento antibiótico e iniciar una terapia adecuada.

Pacientes en tratamiento con glucósidos cardiotónicos (digoxina): En pacientes tratados con digoxina que reciben azitromicina, se debe monitorear la concentración plasmática de digoxina. Si se detecta un aumento en los niveles plasmáticos, ajustar la dosis del glucósido.

Pacientes con trastornos cardíacos: La administración de azitromicina en pacientes con riesgo cardiovascular elevado o con factores de riesgo para el prolongamiento del intervalo QT en el electrocardiograma requiere precaución. Según un estudio clínico retrospectivo de gran escala que evaluó el riesgo de muerte cardiovascular asociado a diferentes antibióticos, la azitromicina mostró un aumento del riesgo de muerte cardiovascular, especialmente en pacientes con un riesgo cardiovascular preexistente elevado (la azitromicina se asoció al prolongamiento del intervalo QT en el electrocardiograma) (Ray et al., 2012).

Con base en estas observaciones, la Food and Drug Administration (FDA) emitió en 2013 una advertencia sobre el riesgo de arritmia potencialmente fatal asociado al uso de azitromicina (FDA, 2013). Sin embargo, los resultados de un estudio clínico más reciente, basado en datos del registro nacional danés recopilados entre 1997 y 2010, no confirmaron este aumento del riesgo de muerte cardiovascular en pacientes tratados con azitromicina. El índice ajustado de muerte cardiovascular fue de 1,1 por cada 1000 pacientes/año con azitromicina frente a 1,5 por cada 1000 pacientes/año con penicilina V (Svanstrom et al., 2013).

De manera similar, otro estudio clínico realizado en más de 260.000 pacientes utilizando datos del período 1996-2012 de la Oregon Public Health Division y datos del período 1993-2010 del Public Health-Seattle and King County tampoco encontró una correlación entre la azitromicina y la mortalidad cardiovascular (Khosropour et al., 2014).

Además, el estudio ARITMO ("Arrhythmogenic Potential of Drugs"), llevado a cabo en más de 14 millones de consultas en cinco países europeos (Dinamarca, Alemania, Italia, Países Bajos y Reino Unido), mostró que el riesgo de arritmia ventricular observado con azitromicina dependía más del estado de salud del paciente que del propio antibiótico. Comparando el riesgo de arritmia entre azitromicina y la no utilización de antibióticos, y entre azitromicina y amoxicilina, ajustando los datos por factores de confusión (relacionados principalmente con comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, metabólicas o el uso de medicamentos que podían inducir hipocalcemia o prolongación del intervalo QT), se observó un aumento del riesgo con azitromicina frente a la no utilización de antibióticos (razón de riesgos, HR: 1,97; IC 95%: 1,35-2,86), pero no frente a la amoxicilina (HR: 0,94; IC 95%: 0,50-1,77) (Trifirò et al., 2017).

Pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima HMG-CoA: Se recomienda precaución debido al riesgo de rabdomiólisis. Si es necesario usar un macrólido, la azitromicina es preferible por su falta de interacción con el citocromo hepático.

Pacientes con reacciones alérgicas: En pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves (angioedema, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson), la azitromicina debe administrarse con cautela. Ante cualquier reacción de hipersensibilidad iniciar tratamiento sintomático. Si los síntomas no remiten, interrumpir el uso de azitromicina.

Interacciones con antiácidos que contienen sales de magnesio: Evitar la administración simultánea de azitromicina con antiácidos de este tipo.

Warfarina: Monitorear el tiempo de protrombina en pacientes tratados con warfarina que reciben azitromicina.

Diarrea: La azitromicina puede inducir colitis pseudomembranosa. Si aparece diarrea, identificar la causa subyacente y suspender el medicamento si es necesario.

Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CLcr 30-80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal grave (GFR < 30 ml/min), usar azitromicina con precaución debido a un posible aumento en la exposición sistémica.

Pacientes con insuficiencia hepática: La azitromicina se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis. Está contraindicada en pacientes con daño hepático grave debido al riesgo de elevaciones significativas en los niveles plasmáticos y eventos adversos graves.

Embarazo: Aunque la azitromicina no ha demostrado toxicidad embriofetal, su uso en el embarazo debe limitarse a casos estrictamente necesarios tras una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales, ya que los estudios en modelos animales no siempre predicen respuestas humanas.

Lactancia: La azitromicina se excreta en la leche materna. Evitar su uso durante la lactancia o, si se administra, suspender la lactancia.

Presencia de sacarosa en las formulaciones: La suspensión de azitromicina puede contener hasta 3,9 g de sacarosa por cada 5 ml. Evaluar su administración en pacientes con trastornos genéticos o adquiridos en el metabolismo de los carbohidratos.

Interaccion

Astemizol, midazolam, alfentanil: no existen datos en la literatura sobre las interacciones entre astemizol, midazolam y alfentanil con azitromicina. Se recomienda precaución en el uso concomitante de estas sustancias con azitromicina debido al efecto potenciador documentado que el macrólido eritromicina tiene sobre ellas.

Atorvastatina: la coadministración de atorvastatina (10 mg/día) y azitromicina (500 mg/día) no ha mostrado interacciones farmacológicas significativas.

Antiácidos que contienen magnesio y aluminio: estos disminuyen la absorción oral de azitromicina, reduciendo el pico plasmático en un 24%, aunque no alteran el AUC a las 48 horas (Foulds et al., 1991). Dado que la eficacia terapéutica de la azitromicina es independiente de su concentración plasmática, esta interacción tiene una relevancia clínica baja. Sin embargo, se recomienda un intervalo de al menos dos horas entre la administración de azitromicina y la de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio (Pai et al., 2000).

Antagonistas del calcio: a diferencia de la eritromicina y la claritromicina, la azitromicina no aumenta el riesgo de hipotensión ni de choque en pacientes tratados con antagonistas del calcio (Wright et al., 2011).

Carbamazepina, cimetidina, didanosina, metilprednisolona, efavirenz, indinavir, fluconazol, trimetoprima/sulfametoxazol, zafirlukast: no se han reportado interacciones significativas con azitromicina (Pai et al., 2000).

Cetirizina: la coadministración de cetirizina con azitromicina no mostró interacciones farmacocinéticas ni variaciones significativas en el intervalo QT.

Ciclosporina: la azitromicina puede modificar las concentraciones plasmáticas de ciclosporina (Ljutic, Rumboldt, 1995).

Cisaprida: la cisaprida es metabolizada en el hígado por la enzima CYP3A4. Dado que la azitromicina tiene un efecto mínimo sobre la inhibición/inducción de las enzimas del citocromo P450, es probable que la relevancia clínica de una interacción azitromicina-cisaprida sea mínima.

Digoxina, digitoxina: la azitromicina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina y digitoxina, provocando toxicidad (Ten Eick et al., 2000; Thalhammer et al., 1998). Los mecanismos propuestos incluyen la inhibición de la secreción tubular de glucósidos digitálicos mediada por la glicoproteína P y/o el aumento de la concentración plasmática debido a la acción de la azitromicina sobre el *Eubacterium lentum*, una bacteria intestinal capaz de metabolizarlos. Se recomienda un monitoreo riguroso de los signos y síntomas de toxicidad cardíaca durante la coadministración.

Ergotamina y dihidroergotamina: el uso concomitante con azitromicina puede provocar ergotismo agudo, caracterizado por vasoespasmo periférico y disestesias. Esta combinación está contraindicada.

Lovastatina: se ha reportado un caso de rabdomiólisis en un paciente tratado con lovastatina y azitromicina. Aunque el papel exacto de la azitromicina no se ha definido, se considera que la rabdomiólisis inducida por lovastatina combinada con un macrólido podría deberse a la inhibición del metabolismo de la HMG-CoA mediado por el citocromo P450. Sin embargo, la azitromicina no afecta significativamente el citocromo hepático. Se recomienda precaución al usar azitromicina en pacientes tratados con inhibidores de la enzima HMG-CoA (Grunden et al., 1997).

Nelfinavir: la administración de azitromicina (dosis única de 1200 mg) en pacientes tratados con nelfinavir (750 mg cada 8 horas durante 11 días) redujo significativamente, aunque sin relevancia clínica, la exposición sistémica al nelfinavir y su metabolito activo. A su vez, el nelfinavir aumentó más del 100% el pico plasmático y el AUC de azitromicina, probablemente debido a la inhibición de la glicoproteína P. Aunque se reportó un ligero aumento en los efectos gastrointestinales adversos, esta interacción puede aumentar la actividad antibacteriana de la azitromicina sin afectar significativamente su tolerabilidad gastrointestinal (Amsden et al., 2000).

Rifabutina: se ha reportado un aumento de toxicidad (neutropenia) en pacientes tratados con rifabutina y azitromicina concomitantemente (Apseloff et al., 1998).

Teofilina: los datos sobre la interacción entre teofilina y azitromicina son controvertidos. En ausencia de información más clara, se recomienda monitorear los niveles séricos de ambos fármacos (Pollak et al., 1997; Gardner et al., 1992).

Terfenadina: la administración de azitromicina (500 mg/día el primer día, luego 250 mg/día durante 4 días) en pacientes tratados con terfenadina (120 mg/día) no alteró su perfil farmacocinético. El aumento del intervalo QTc observado fue comparable al del grupo tratado con placebo y terfenadina (Harris et al., 1995).

Triazolam: la azitromicina no alteró el perfil farmacocinético del triazolam (Greenblatt et al., 1998).

Warfarina: la azitromicina puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina, incrementando el tiempo de coagulación (Lane et al., 1996).

Zidovudina: la administración de azitromicina (dosis única de 1 g o dosis repetidas de 1200 mg/día y 600 mg/día) en pacientes tratados con zidovudina (500 mg/día, 100 mg cinco veces al día) no alteró su pico plasmático ni el AUC. Sin embargo, aumentó un 44% el pico plasmático y un 110% la exposición intracelular a la zidovudina fosforilada (forma activa). Aunque no se conoce la relevancia clínica de estos cambios, los dos medicamentos pueden administrarse conjuntamente (Amsden et al., 2001).

Efectos indeseables

Cardiovasculares: angina y palpitaciones (1%), hipotensión; (raros) prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, arritmias, incluida taquicardia ventricular, torsades de pointes e infarto de miocardio en pacientes con antecedentes de arritmias; vasculitis.

En un estudio clínico que evaluó a pacientes en tratamiento con azitromicina (347,795 prescripciones), amoxicilina (1,348,672 prescripciones), ciprofloxacino (264,626 prescripciones), levofloxacino (193,906 prescripciones) y pacientes sin tratamiento con antibióticos (1,391,180 períodos de control), el tratamiento de 5 días con azitromicina se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular (HR 2,88, $p < 0,001$) y de mortalidad por cualquier causa (HR 1,85, $p = 0,002$) en comparación con los controles (sujetos sin tratamiento antibiótico). La azitromicina mostró un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en comparación con la amoxicilina (en pacientes tratados con este antibiótico no se observó un aumento del riesgo de mortalidad). Entre los mecanismos propuestos, se consideró la posibilidad de un efecto de la azitromicina sobre el intervalo QT en el electrocardiograma. Este intervalo corresponde a la fase de despolarización-repolarización de los ventrículos del corazón. Una prolongación del intervalo QT, indicativo de una desaceleración de la fase de repolarización ventricular, predispone a la formación de arritmias cardíacas potencialmente fatales. En el estudio clínico, los pacientes con mayor riesgo fueron aquellos con un riesgo cardiovascular pretratamiento ya elevado. En comparación con otros antibióticos, el riesgo de muerte cardiovascular fue mayor con azitromicina frente a ciprofloxacino, pero no frente a levofloxacino (Ray et al., 2012).

La asociación entre el riesgo de mortalidad cardiovascular y azitromicina no se confirmó en un estudio clínico posterior que analizó datos de salud del registro nacional danés. Según estos datos, recogidos entre 1997 y 2010, la tasa de mortalidad cardiovascular ajustada fue de 1,1 por 1000 pacientes/año tratados con azitromicina y de 1,5 por 1000 pacientes/año tratados con penicilina V (Svanstrom et al., 2013). Resultados similares surgieron de un estudio más reciente realizado en más de 260,000 pacientes con clamidia y/o gonorrea tratados con azitromicina. Alrededor del 84% de los pacientes tratados tenían clamidia. En este estudio, ningún paciente tratado con el antibiótico falleció por causas cardiovasculares (Khosropour et al., 2014). La azitromicina está indicada como medicamento de primera línea para el tratamiento de la clamidia por los CDC estadounidenses (Centers for Disease Control and Prevention). No se observó ninguna diferencia en el riesgo de arritmias ventriculares potencialmente fatales entre azitromicina y amoxicilina en un estudio clínico que evaluó siete bases de datos poblacionales de cinco países europeos. El análisis de los datos mostró un aumento del riesgo de arritmias ventriculares con azitromicina frente a ningún uso de antibióticos (HR: 1,97; IC 95%: 1,35-2,86), pero no entre los dos antibióticos (HR: 0,94; IC 95%: 0,50-1,77) (Trifirò et al., 2017).

La azitromicina puede causar vasculitis (inflamación de la pared de los vasos sanguíneos) como reacción secundaria al tratamiento farmacológico (Dietz et al.,

1998; Adverse Drug Reaction Bulletin, 2013). La vasculitis inducida por medicamentos generalmente afecta vasos de pequeño calibre, pero más raramente puede involucrar vasos de calibre medio. El mecanismo no está completamente aclarado, aunque se cree que la inmunidad celular y humoral desempeñan un papel importante.

Dermatológicos: rash maculopapular, urticaria, fotosensibilidad, prurito (1,9%), alopecia reversible; (raros) eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica.

Endocrinos: (raro) síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) (Cadle et al., 1997; Kintzel et al., 1998).

Gastrointestinales: los efectos secundarios más frecuentes incluyen náuseas, vómitos (6,6%), cólicos abdominales (1,9%), diarrea (8,5%); colitis pseudomembranosa; (menos del 1% de los pacientes) dispepsia, flatulencia, mucositis, gastritis, anorexia, pancreatitis, decoloración de la lengua.

Genitourinarios: vaginitis (2,8%), candidiasis.

Hematológicos: alteraciones transitorias del recuento de neutrófilos; eosinofilia acompañada de fiebre y erupciones cutáneas (Hubern et al., 1997); leucopenia, neutropenia, disminución del recuento de plaquetas.

Hepáticos: ictericia; (raro) alteraciones anómalas de la función hepática, incluidas hepatitis e ictericia colestásica.

Metabólicos: aumento de ALT (SGPT), AST (SGOT), creatinina (4-6% de los pacientes); LDH y bilirrubina (1-3% de los pacientes); fosfatasa alcalina (1% de los pacientes).

Musculoesqueléticos: artralgia.

Órganos de los sentidos: alteración del gusto.

Ototoxicidad: pérdida reversible de la audición (en asociación con clofazimina y etambutol, durante el tratamiento de infecciones diseminadas por *Mycobacterium avium complex*) (Wallace et al., 1994); tinnitus, sordera (observados en estudios clínicos donde la azitromicina se administró en dosis y/o periodos superiores a los recomendados).

Renales: (raro) nefritis aguda intersticial, daño renal agudo progresivo a insuficiencia renal (Mansor et al., 1993).

Sistema nervioso central: cefalea, mareos, cansancio, somnolencia y fatiga; (raro) convulsiones, comportamiento agresivo, agitación, ansiedad, nerviosismo, despersonalización, delirio (pacientes ancianos), parestesia, hiperactividad, síncope.

Sistémicos: reacciones de hipersensibilidad (angioedema); tras administración intravenosa, se han descrito inflamación y dolor en el sitio de inyección.

Toxicidad

Toxicidad reproductiva: la azitromicina no influye en la fertilidad animal; no se ha asociado a toxicidad embriofetal.

Mutagénesis: la azitromicina no ha mostrado ser mutagénica ni clastogénica.

DL50: después de administración oral: 3000 mg/kg (rata macho); 4000 mg/kg (rata hembra); >2000 mg/kg (rata macho y hembra). Después de administración intraperitoneal: >400, <600 mg/kg (rata macho y hembra); >500, <900 mg/kg (rata macho).

Propiedades Farmacológicas

La azitromicina (N-metil-11-aza-10-desosso-10-dihidroeritromicina) es un antibiótico semisintético que pertenece a la clase de los macrólidos, siendo el único representante de la subclase de los azálidos. Químicamente está relacionada con la eritromicina, pero presenta un perfil farmacocinético diferente y menores efectos secundarios (especialmente a nivel gastrointestinal).

Posee actividad bacteriostática y bactericida, dependiendo de la concentración y del tipo de patógeno. Los microorganismos se consideran sensibles a la azitromicina cuando el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) es inferior o igual a 2 mcg/ml, con excepción de *H. influenzae* que presenta un valor de CMI inferior o igual a 4 mcg/ml (Goodman, Gilman, 1997).

La azitromicina se utiliza principalmente en el tratamiento de infecciones genitales por *Chlamydia trachomatis* (Martin et al., 1992) y en el tratamiento de la gonorrea (Handsfield et al., 1995).

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. recomiendan el uso de azitromicina oral (1 g/día durante 7 días) en combinación con cefalosporinas (ceftriaxona por vía intramuscular o cefixima por vía oral) o como alternativa (2 g en dosis única) a las cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad para el tratamiento de la gonorrea, independientemente de la zona del cuerpo afectada (uréter, cuello uterino, intestino recto, garganta) (MMWR Morb. Mortal Wkly Rep., 2013).

Las características farmacológicas de la azitromicina la convierten en un fármaco adecuado para la profilaxis de infecciones bacterianas recurrentes de las vías respiratorias superiores, incluidas aquellas que afectan al oído medio, en pacientes, especialmente niños, predispuestos a exacerbaciones continuas durante el período invernal. También se emplea en el tratamiento de amigdalitis febril recurrente con placas.

In vivo, la administración repetida de azitromicina ha causado acumulación de fosfolípidos en algunos tejidos del organismo: el efecto es reversible tras la interrupción del tratamiento antibiótico. No se conoce el significado clínico en humanos.

El espectro de acción de la azitromicina incluye tanto bacterias Gram positivas como negativas.

Patógenos Gram-positivos: es eficaz contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*. Tiene eficacia terapéutica contra estreptococos de los grupos C, F, G, contra cepas de *Streptococcus viridans*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* (Hamilton-Miller, 1992).

Patógenos Gram-negativos: eficaz contra cepas de *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus ducreyi*, *Legionella pneumophila*, *Campylobacter jejuni* y *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides bivius*.

(Gordilo et al., 1993). También se utiliza contra cepas de Enterobacteriaceae como *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Shigella* spp.

La azitromicina posee eficacia terapéutica también contra cepas de micoplasma (*Mycoplasma pneumoniae*, *genitalium* y *hominis*, *Ureplasma urealyticum*), espiroquetas (*Treponema pallidum*) y clamidias (*Chlamydia pneumoniae* y *C. trachomatis*). Ha mostrado actividad terapéutica también contra *Toxoplasma gondii* y *Plasmodium falciparum*.

En caso de sospecha de la presencia de un microorganismo anaerobio en asociación con patógenos sensibles a la azitromicina, se debe añadir al tratamiento con este último un fármaco activo contra los microorganismos anaerobios.

La azitromicina inhibe la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, lo que conduce a la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas. La inhibición de la síntesis proteica se debe a:

- 1) inhibición de la formación del complejo inicial para la síntesis de la cadena peptídica;
- 2) inhibición de la translocación de las unidades aminoacídicas.

Una dosis única de azitromicina es eficaz para el tratamiento de las infecciones uretrales o cervicales no complicadas causadas por *Chlamydia trachomatis*.

El antibiótico ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la uretritis no gonocócica (UNG) no causada por clamidia, atribuida a *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* u otros patógenos (no identificados).

La fracción de pacientes no respondientes a la azitromicina suele responder a eritromicina u ofloxacino.

Sin embargo, la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de la cervicitis idiopática en mujeres es dudosa (The Medical Letter, 1999).

Todos los pacientes con gonorrea deben recibir tratamiento con azitromicina debido a la posibilidad de una infección concomitante por clamidia.

Una administración única de azitromicina puede resultar eficaz en el tratamiento de la úlcera venérea (chancroide) causada por *Haemophilus ducreyi*, enfermedad que aparece ocasionalmente en brotes epidémicos localizados y sigue siendo una causa frecuente de ulceraciones genitales.

El macrólido también ha demostrado eficacia en pacientes con infección por VIH.

La azitromicina ha mostrado actividad terapéutica en casos de conjuntivitis por clamidia en pacientes pediátricos (Hammerschlag et al., 1998).

En infecciones por *Mycobacterium avium* (secundarias al SIDA), la azitromicina reduce la bacteriemia en el 75% de los pacientes tratados (Young et al., 1991). No debe utilizarse en monoterapia debido al riesgo de resistencia.

La azitromicina no se considera un fármaco de primera elección en el tratamiento del eritema migratorio en la enfermedad de Lyme, debido a la alta tasa de fracasos clínicos (Loewen et al., 1999).

El antibiótico no ha mostrado eficacia en el tratamiento de la babesiosis (infección por *Babesia canis* transmitida por garrapatas), para la cual los fármacos de elección son clindamicina y quinina (The Medical Letter, 2000).

En pacientes con enfermedad coronaria y positivos para *Chlamydia pneumoniae*, la administración de azitromicina ha reducido los marcadores de inflamación y disminuido la necesidad de tratamiento antibiótico a los 3 meses (Drugs Fut., 2000).

Dado que *Chlamydia pneumoniae* parece estar asociada con la aparición de cardiopatía isquémica, se ha hipotetizado que la administración de una terapia antibiótica adecuada en pacientes de alto riesgo podría tener un papel profiláctico en eventos isquémicos del corazón. No obstante, la administración de azitromicina en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, injerto de bypass, estenosis superior al 50% en al menos una arteria coronaria y positividad para clamidia no ha mostrado ser más eficaz que el placebo en la reducción de eventos isquémicos (22 vs 25 eventos isquémicos observados con azitromicina y placebo, respectivamente) (Muhlestein et al., 2000). Estos resultados han sido confirmados por estudios clínicos posteriores (Cercek et al., 2003; O'Connor et al., 2003; Grayston et al., 2005).

La azitromicina ha mostrado mejorar la función respiratoria en pacientes pediátricos con fibrosis quística. En un estudio con pacientes de 8 a 18 años, la azitromicina fue comparada con placebo: tras 6 meses de tratamiento y 2 meses de lavado, los tratamientos fueron cruzados. La diferencia media relativa en FEV1 (volumen espiratorio forzado en 1 segundo) entre azitromicina y placebo fue del 5,4%; el 31,7% de los pacientes mostró una mejoría superior al 13% y el 12,2% un empeoramiento superior al 13% (Equi et al., 2003).

En pacientes con bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística, la azitromicina redujo el número de exacerbaciones pulmonares (media de exacerbaciones: 0 vs 2 con azitromicina y placebo, respectivamente) y mejoró la función pulmonar (FEV1: +1,03% con azitromicina tras 3 meses vs -0,10% con placebo). Sin embargo, su uso se asoció con un aumento del riesgo de resistencia antibiótica (88% vs 26%) y efectos adversos gastrointestinales (40% vs 5%) (Altenburg et al., 2013, estudio BAT).

En niños con bronquiolitis viral, la administración de azitromicina no redujo la duración de la oxigenoterapia (Pinto et al., 2012).

La azitromicina ha sido evaluada como una posible terapia profiláctica para el síndrome de bronquiolitis obliterante en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a trasplante de HSCT en un estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo (Bergeron et al., 2017). La bronquiolitis obliterante representa una de las complicaciones asociadas al trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT). En el estudio clínico de referencia, se intentó evaluar si la administración temprana (profilaxis) de azitromicina podría mejorar la supervivencia preservando la función respiratoria a los 2 años del trasplante de HSCT. El estudio fue interrumpido

antes de lo previsto porque en el grupo tratado con el antibiótico se observó un aumento en la tasa de recurrencias tumorales más alta en comparación con el grupo placebo (77 vs 48 pacientes; hazard ratio, HR: 1,6 (1,12-2,4)). No se conoce el mecanismo que determinó el aumento de recurrencias en los pacientes tratados con azitromicina. No obstante, el estudio evidenció una relación beneficio/riesgo negativa para la azitromicina administrada a largo plazo en pacientes sometidos a HSCT.

La azitromicina ha demostrado eficacia en la reducción de las exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En los pacientes tratados (dosis de azitromicina de 205 mg/día), el tiempo transcurrido entre el inicio de la terapia antibiótica y la primera exacerbación fue mayor en comparación con el grupo de control (266 días vs 174 días con azitromicina vs placebo, $p < 0,001$). La tasa de exacerbaciones por paciente/año fue de 1,48 vs 1,83 respectivamente con azitromicina y placebo, y el NNT (número necesario a tratar para evitar una exacerbación de EPOC) fue de 2,86. En el estudio clínico, la azitromicina se asoció con una mayor incidencia de ototoxicidad (25% vs 20% respectivamente con azitromicina y placebo, $p=0,04$) y resistencia a macrólidos (81% vs 41% respectivamente con azitromicina y placebo) (Albert et al., 2011).

La azitromicina (500 mg/día durante 3 días), en combinación con omeprazol (20 mg/día durante 7 días) más amoxicilina (2 g/día) o con omeprazol (20 mg/día durante 7 días) más tinidazol (1 g/día durante 3 días), ha demostrado ser eficaz en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* en el 62,5% y el 71,2% de los pacientes tratados, respectivamente (Anagnostopoulos et al., 2003).

La azitromicina ha demostrado eficacia en la reducción de la incidencia de infecciones oculares por *Chlamydia trachomatis* en regiones donde esta infección es endémica. La administración de una dosis oral del antibiótico a más del 97% de la población de una comunidad en Tanzania disminuyó la prevalencia de la infección del 9,5% (valor basal) al 2,1% y al 0,1% respectivamente a los 2 y 24 meses, indicando que la incidencia y la intensidad permanecieron bajas en los dos años posteriores al tratamiento (Salomon et al., 2004).

En los países en desarrollo, donde el uso de inyecciones de penicilina puede ser problemático, la azitromicina representa una alternativa válida para el tratamiento de la sífilis. De hecho, administrada (2 g por vía oral en una sola dosis) a 163 pacientes residentes en Tanzania, condujo a la curación en el 97,7% de los casos, en comparación con el 95% observado en los 165 pacientes tratados con penicilina benzatina (2,4 millones por vía intramuscular). Sin embargo, no atraviesa la barrera placentaria y, por lo tanto, no es útil para la prevención de la sífilis congénita.

La azitromicina tiene una actividad superior a la eritromicina contra *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Brahmella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* (Scaglione, Fraschini, 1990). Su actividad es menor contra estreptococos y estafilococos. Presenta una eficacia similar en el tratamiento de sinusitis, bronquitis aguda y neumonías atípicas.

La azitromicina muestra una actividad superior a la amoxicilina en el tratamiento de infecciones pulmonares (Corriere Medico, 1991); mayor eficacia terapéutica y menores efectos adversos en comparación con la amoxicilina más ácido clavulánico (Corriere Medico, 1991).

La azitromicina presenta una mayor actividad que la penicilina en el tratamiento de la angina estreptocócica (Hooton, 1991).

Resistencia

Son resistentes a la azitromicina cepas de estreptococos, estafilococos y *Haemophilus influenzae*.

Los mecanismos de resistencia a macrólidos, mediados por plásmidos, incluyen (Goodman & Gilman, 1997):

- 1) metilación del receptor ribosomal bacteriano, reduciendo la afinidad del antibiótico por la subunidad 23S;
- 2) inactivación enzimática del antibiótico (por esterasas producidas por *Enterobacteriaceae*);
- 3) disminución de la permeabilidad de la pared celular (*S. epidermidis*).

La resistencia también puede ser de origen cromosómico (mutaciones en la proteína ribosomal). La resistencia es frecuente en estafilococos y estreptococos y a menudo cruzada con otros macrólidos.

Farmacocinética

Tras la administración oral, la azitromicina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal.

La presencia de alimentos en el estómago influye en la absorción del fármaco dependiendo de la formulación farmacéutica utilizada (absorción reducida en caso de cápsulas; absorción inalterada en caso de tabletas) (Martindale, 1999). Con el estómago lleno, la cápsula tiende a desintegrarse más lentamente, exponiendo la azitromicina, que es ácido-lábil, al ambiente ácido del estómago por un tiempo más prolongado. La azitromicina pierde la molécula de azúcar a la que está unida, la cladinósina, y se degrada a de-cladinósina-azitromicina (DCA) (Curatolo et al., 2011).

Biodisponibilidad: 37-40%.

Pico plasmático: 0,24 mcg/ml (500 mg).

Tiempo para alcanzar el pico plasmático: 2-3 horas.

AUC: 2,1 mcg/h/L (500 mg).

Unión a proteínas séricas: 7-50%.

Volumen de distribución: 23-31 L/kg.

La azitromicina se distingue de otros macrólidos por su extensa distribución tisular, alcanzando concentraciones más elevadas en los tejidos que en el plasma, por lo que las concentraciones plasmáticas no resultan un indicador relevante de su eficacia. Además, presenta una elevada concentración intracelular, incluyendo en fagocitos. Se ha observado que el antibiótico se acumula en fibroblastos tisulares, los cuales actúan como reservorios naturales del fármaco y posteriormente lo liberan a los fagocitos. Sin embargo, las concentraciones hepáticas y en el sistema nervioso central son mínimas en ausencia de inflamación meníngea. Tras la administración de una dosis oral de 500 mg de azitromicina, la concentración en el tejido ovárico ha sido de 2,7 mcg/g, en el tejido uterino de 3,5 mcg/g y en la salpinge de 3,3 mcg/g.

La azitromicina no sufre metabolismo hepático (Luke et al., 1996).

No inhibe la actividad del CYP3A.

Clearance: 18 ml/min/kg.

Clearance renal: 6-11,4 L/h (100-190 ml/min).

Vida media: 68 horas. Dado que la azitromicina se concentra en grandes cantidades en los tejidos, su vida media plasmática puede alcanzar hasta 4 días (Clin. Pharmacokinet., 2000).

Se excreta principalmente a través de las heces y la bilis (metabolitos). Solo una pequeña cantidad (6%) se elimina por vía renal: el 4,5% en una semana tras la administración oral y el 12,2% en una semana tras la administración intravenosa.

En pacientes de edad avanzada (67-80 años), el valor de AUC aumenta un 25% en comparación con los pacientes jóvenes (29-39 años). Además, los parámetros de AUC y clearance renal son inversamente proporcionales, lo que sugiere que en presencia de insuficiencia renal puede ser necesario un ajuste de la dosis del fármaco (Clin. Pharmacokinet., 2000).

En pacientes con cirrosis hepática (clase A y B según la clasificación de Child), los valores de AUC, vida media y clearance renal no presentan variaciones significativas.

Clasificación

Fórmula molecular

$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$

Peso molecular

749.0

Código atc

J01FA10

Bibliografia

- Adverse Drug Reaction Bulletin, 2013, n 212, edizione italiana.
- Albert R.K. et al., NEJM, 2011, 365 (8), 689.
- Altenburg J. et al., JAMA, 2013, 309 (12), 1251.
- Amsden G.W. et al., J. Clin. Pharmacol., 2000, 40 (12 Pt 2), 1522.
- Amsden GW. et al., J. Clin. Pharmacol., 2001, 41 (2), 210.
- Anagnostopoulos G.K. et al., J. Clin. Gastroenterol., 2003, 36, 325.
- Apseloff G.A. et al., J. Clin. Pharmacol., 1998, 36, 830.
- Bergeron A. et al., JAMA, 2017, 318 (6), 557.
- Cadle R.M. et al., Ann. Pharmacother., 1997, 31, 1308.
- Cercek B. et al., Lancet, 2003, 361 (9360), 809.
- Clin Pharmacokinet., 2000, 38 (3), 260.
- Corriere Medico, 1991, 21-22 Novembre.
- Curatolo W. et al., Pharm. Res., 2011, 28 (7), 1531.
- Dietz A. et al., Laryngorhinootologie, 1998, 77 (2), 111.
- Drug Fut., 2000, 25 (1), 77.
- Equi A et al., Lancet, 2002, 360, 978.
- FDA, Safety Announcement, 2013, 12 marzo disponibile on line <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>
- Foulds G. et al., J. Clin. Pharmacol., 1991, 31, 164 e 859.
- Gardner M.J. et al., Mediterranean Congress Chemotherapy, maggio 1992, Atene (abst.).
- Goodman & Gilman, Le Basi Farmacologiche della Terapia, 1997, nona edizione, McGraw-Hill.
- Gordillo M.E. et al., Antimicrob. Agents Chemother., 1993, 37, 1203.
- Grayston J.T. et al., NEJM, 2005, 352 (16), 1637.
- Greenblatt D.J. et al., Clin. Pharmacol. Ther., 1998, 64 (3), 278.
- Grunden J.W. et al., Ann. Pharmacother., 1997, 31, 859.
- Hamilton-Miller J.M.T., J. Antimicrob. Chemother., 1992, 29, 141.
- Hammerschlag M.R. et al., Pediatr. Infect. Dis., 1998, 17, 1049.
- Handsfield H.H. et al., Sex Trans Dis, 1995, 274, 545.

Harris S. et al., Clin. Pharmacol. Ther., 1995, 58 (3), 310.

Hooton T.M., Am. J. Med., 1991, 91 Suppl. 3A, 23S.

Hubern C. et al., Lancet, 1997, 350, 563.

Khosropour C.M. et al., NEJM, 2014, 370 (20), 1961.

Kintzel P.E., Ann. Pharmacother., 1998, 32, 388.

Lane G. et al., Ann. Pharmacother., 1996, 30, 884.

Ljutic G., Rumboldt Z., Nephron, 1995, 70, 130.

Loewen P.S. et al., Drugs, 1999, 57, 157.

Luke D.R. et al., Antimicrob. Agents Chemother., 1996, 40, 2577.

Mansor G.A. et al., Ann. Intern. Med., 1993, 119, 636.

Martin D.H. et al., NEJM, 1991, 327, 921.

Martindale, The complete drug reference, 1999, 32 ed. Pharmaceutical Press.

MMWR Morb. Mortal Wkly Rep., 2013, 62 (6), 103.

Muhlestein J.B. et al., Circulation, 2000, 102 (15), 1755.

O'Connor C.M. et al., JAMA, 2003, 290 (11), 1459.

Pai M.P. et al., Ann. Pharmacother., 2000, 34 (4), 495.

Pinto L.A. et al., J. pediatr., 2012, 161 (6), 1104.

Pollak P.T. et al., Pharmacotherapy, 1997, 17, 827.

Ray W.A. et al., NEJM, 2012, 366 (20), 1881.

Salomon A.W. et al., NEJM, 2004, 351, 1962.

Scaglione F., Fraschini F., Medico e Paziente, 1990, 11, 84.

Svanstrom H. et al., NEJM, 2013, 368, 1704.

Ten Eick A.P. et al., Clin. Drug Invest., 2000, 20, 61

Thalhammer F. et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 1998, 45 (1), 91.

The Medical Letter, 1999, 22, 95.

The Medical Letter, 2000, 12, 53.

Trifirò G. et al., CMAJ, 2017, 189 (15), E560.

Wallace M.R. et al., Lancet, 1994, 343, 241.

Wright A.J. et al., CMAJ, 2011, 183 (3), 303.

Young L.S. et al., Lancet, 1991, 338, 1107.