



Azitromicina: antimicrobiano y antiinflamatorio. Conocerla para usarla

Suárez Rodríguez MA¹, Moneo Hernández Isabel²

¹Grupo de patología infecciosa de la AEPap. ² Grupo de vías respiratorias de la AEPap.

Azitromicina como antimicrobiano

La azitromicina es un **antimicrobiano** de la familia de los macrólidos cuya actividad¹ bacteriostática consiste en inhibir la síntesis proteica de las bacterias, al unirse al ribosoma de las mismas. Es eficaz frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* spp, y patógenos responsables de la neumonía atípica como *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Presenta buena actividad in vitro frente a *Haemophilus influenzae*, pero aplicando criterios de farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD) la sensibilidad es muy baja, por lo que no es un fármaco de primera elección en infecciones causadas por este microorganismo.

Su forma de administración con pautas de 3-5 días se basa en su larga vida media dentro de las células, y su lenta eliminación en los tejidos, que puede ser hasta 100 veces superior a las concentraciones plasmáticas. Los efectos secundarios más conocidos son gastrointestinales, hepáticos y cardiológicos (prolongación del QT). La azitromicina es mejor tolerada que claritromicina y eritromicina. Esto, unido a su pauta de administración en dosis única, ha convertido a la azitromicina en el **macrólido más usado** en nuestro medio en el momento actual.

Indicaciones de la azitromicina como antibiótico (tabla 1)

La azitromicina sería un antibiótico de primera elección, al igual que otros macrólidos, en:

- Neumonías² causadas por *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, y *Mycoplasma pneumoniae*. Se indicaría por alta sospecha diagnóstica o confirmación etiológica (antígeno en orina para *Legionella pneumophila*, serología para *Mycoplasma pneumoniae* o aislamiento del patógeno).
- Infecciones respiratorias no graves del tracto superior, tributarias de tratamiento antibiótico en pacientes con reacciones alérgicas inmediatas IgE mediadas a penicilina o amoxicilina⁴.
- Gastroenteritis provocadas por gérmenes sensibles. *Campylobacter jejuni*, en el caso de que se valore como necesario el tratamiento antibiótico, y en la diarrea del viajero cuando se considere indicado el tratamiento (diarreas moderadas o graves disentericas, o febriles en destinos asiáticos).
- Tosferina como tratamiento erradicador, y profiláctico tras exposición de contactos domiciliarios y contactos íntimos.
- Infecciones por *Chlamydia pneumoniae* en lactantes, habitualmente englobadas en síndromes pertusoides.

El mayor problema de los macrólidos es su **elevada capacidad para inducir el desarrollo de resistencia** adquirida en patógenos gram positivos y gram negativos. Las tasas de resistencia están en relación con el alto consumo de estos antibióticos^{5,6}.

Su larga vida media en los tejidos, unida a las alteraciones genéticas que impiden la unión del fármaco al ribosoma bacteriano, son algunas de las causas subyacentes a este comportamiento, convirtiendo a los macrólidos en los antibióticos con mayor riesgo de inducir **resistencias bacterianas precoces**.

1-Papel de la azitromicina en las infecciones respiratorias superiores

En los cuadros de amigdalitis aguda⁷, la etiología bacteriana es fundamentalmente debida al estreptococo beta hemolítico, mayoritariamente del grupo A y fenotipo M.

Dadas las resistencias cruzadas de eritromicina con los macrólidos de 14 y 15 átomos como la azitromicina, se aconseja conocer las resistencias bacterianas del área, pues una alternativa terapéutica en caso de alergia tipo I a penicilina sería la josamicina o la dietilmidecamicina, de 16 átomos de carbono.

En las otitis⁸ y sinusitis⁹ los gérmenes más frecuentemente involucrados son *S pneumoniae* y *H influenzae*. Cuando se considere preciso el tratamiento antibiótico, son de primera elección los beta- lactámicos. La azitromicina quedaría como alternativa en caso de alergia Ig E mediada y procesos no graves.

Es necesario conocer en cada área la resistencia frente a la azitromicina de gérmenes comunes como el *S pneumoniae* y *S pyogenes*. Para el estreptococo se han descrito resistencias de hasta un 32% de las cepas, si bien hay variaciones según las áreas (9% en Asturias en el año 2015¹⁰, 16% en León en el año 2016). Para el neumococo, el área sanitaria de Zamora mostraba en 2009¹¹ tasas de resistencia frente a la azitromicina de un 37% (25% en el año 2016 en León). Estos estudios^{10,11} aclaran también que la reducción del consumo de antibióticos, coincide con la recuperación de la sensibilidad a los antimicrobianos. Las resistencias bacterianas tienen una correlación directa con el uso inapropiado y excesivo de antibióticos, cuyo control constituye una de las líneas estratégicas priorizadas en la salud nacional.

2-Papel de la azitromicina en las infecciones respiratorias inferiores

Bronquiolitis

Habitualmente está causada por virus y se caracteriza por inflamación aguda, edema y necrosis de las células epiteliales de los bronquios más pequeños, junto con hipersecreción de moco. No se recomienda utilizar antibióticos de forma rutinaria en la bronquiolitis aguda, salvo que se documente una sobreinfección bacteriana. En los pacientes con bronquiolitis aguda grave, que requieren ventilación mecánica, se encuentra un porcentaje importante de coinfección bacteriana pulmonar, por lo que se recomienda valorar en estos pacientes el uso de antibióticos. La azitromicina estaría indicada sólo si hay alta sospecha clínica o aislamiento de gérmenes sensibles. En cambio, en los pacientes con bronquiolitis con atelectasias u ocupación alveolar, no se recomienda el uso rutinario de antibióticos.

Neumonías (tabla 1)

El tratamiento etiológico empírico de la NAC (neumonía adquirida en la comunidad) se establece en función de la edad y los patógenos más frecuentemente implicados. Una edad inferior a 2 años, manifestaciones clínicas leves de vías respiratorias inferiores, y el antecedente de una inmunización correcta para su edad frente a *H. influenzae tipo b* y *S. pneumoniae*, son datos que disminuyen la probabilidad de etiología bacteriana.

En el caso de clínica compatible con neumonía típica sin criterios de ingreso hospitalario, el antibiótico de elección es la amoxicilina a altas dosis. La mayoría de estas infecciones están causadas por neumococos, y los macrólidos no deben emplearse por las altas tasas de resistencia mencionadas y la posibilidad de bacteriemia.

En el caso de NAC atípica, en menores de 4-5 años, habitualmente la etiología suele ser viral, por lo que no estaría indicado el uso de antibióticos. En mayores de 4-5 años, donde la etiología por *M.pneumoniae* es más frecuente (hasta el 40%) y, en menor medida, por *C.pneumoniae*, se recomienda el empleo de macrólidos, aunque no existe evidencia clara de su rendimiento en la curación clínica.

Sibilantes recurrentes

Como tratamiento de la crisis: Algunos autores¹² defienden que un grupo de niños con sibilantes severos podrían beneficiarse del tratamiento con azitromicina disminuyendo el riesgo global de recurrencia grave. Sin embargo, el análisis riguroso de estos estudios desaconseja¹³ generalizar estos resultados.

Azitromicina como antiinflamatorio

La azitromicina, al igual que otros miembros de la familia de los macrólidos, presenta actividad antiinflamatoria mediante mecanismos moleculares, celulares y bacterianos¹⁴. Entre sus acciones se citan:

- Reducir la quimiotaxis de los neutrófilos.
- Limitar la producción de superóxido.
- Reducir la producción de moco.
- Estimular la actividad fagocitaria de los macrófagos alveolares.
- Aumentar la apoptosis de linfocitos.
- Reducir la producción de citocinas implicadas en procesos inflamatorios: IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa.

Actúa también sobre poblaciones bacterianas, inhibiendo la formación de una capa defensiva llamada biofilm. También altera la comunicación entre las bacterias, lo que se conoce como quorum sensing.

Sibilantes recurrentes y asma

Los prescolares con **sibilantes recurrentes** son una población heterogénea con respuesta no uniforme a los tratamientos aplicados y evolución dispar. En el niño escolar, el asma presenta en algunos casos una inflamación neutrofílica. La acción de la azitromicina en estos cuadros se justificaría reduciendo la quimiotaxis de los neutrófilos y los niveles de IL-8, citocina implicada en procesos inflamatorios. **Aunque se está investigando el posible papel inmunomodulador que puedan jugar los macrólidos, y su potencial beneficio en la prevención de las sibilancias posbronquiolitis, no hay por el momento pruebas que justifiquen su uso de forma generalizada**¹⁵. Se ha relacionado su utilización precoz, en niños europeos con antecedentes familiares de alergia, con un mayor riesgo de padecer sibilantes en los tres primeros años de vida¹⁶. Además, se debe considerar si el beneficio potencial individual compensa el posible efecto ecológico sobre la microbiota.

En España, las guías para el tratamiento del asma consideran que se debería limitar el uso de macrólidos al contexto de investigación y en lactantes-prescolares con asma de difícil control (que no hayan respondido a la medicación habitual o la requieran a dosis elevadas, asociadas a importantes efectos secundarios), y exclusivamente en atención especializada.

La utilización de azitromicina en el **asma** buscaría la reducción del uso de esteroides en pacientes con formas graves. No se ha demostrado que la azitromicina sea eficaz en estos casos¹⁷, y su beneficio clínico se atribuye a su actividad antimicrobiana¹⁸.

Indicaciones como antiinflamatorio en otras patologías pulmonares (tabla 1)

Los macrólidos fueron utilizados por primera vez como antiinflamatorios en la panbronquiolitis obliterante, enfermedad exclusiva de varones adultos del Japón, que se caracteriza por una inflamación crónica de las vías respiratorias y destrucción del parénquima pulmonar. Sus resultados¹⁹ en el tratamiento de estos pacientes, con reducción de la mortalidad, y aumento de la supervivencia, justificaron su posterior aplicación para el control de otras patologías respiratorias similares: fibrosis quística²⁰, EPOC²¹, bronquiectasias²², bronquiolitis obliterante²³.

Su actividad en la **fibrosis quística** sería antimicrobiana y antiinflamatoria, alterando los mecanismos de defensa de las *Pseudomonas*, junto con otras acciones. Se propone²⁴ el tratamiento con azitromicina en niños de 6 o más años, con alteración de la función pulmonar o mala evolución clínica, con independencia de que exista colonización por *Pseudomonas*. Su pauta sería de tres días a la semana durante periodos de hasta 6 meses, con dosis de 250 mg/día con peso inferior a 40 Kg y de 500 mg/día para un peso superior a 40 kg. Habría que descartar la infección tuberculosa antes de iniciar el tratamiento. Disminuiría el número de agudizaciones y de ciclos de antibiótico utilizados.

En las **bronquiectasias**, la azitromicina parece haber demostrado una disminución de IL-8, neutrófilos y macrófagos en el lavado broncoalveolar. Su utilización en las bronquiectasias como terapia crónica debe ponderar el riesgo de desarrollo de resistencia antimicrobiana. La pauta de tratamiento no está claramente establecida y se basa más en la experiencia clínica con la fibrosis quística²⁵.

Estaría indicada en el manejo de pacientes con más de tres exacerbaciones o más de dos hospitalizaciones al año. Algunos estudios²⁶ han comunicado mejoría en la evolución clínica con pautas de azitromicina tomada una vez a la semana durante periodos de 6 meses a un año. La adherencia al tratamiento reduciría el riesgo de resistencias, aunque la aparición de las mismas, y los perjuicios que ello conlleva, obligan a valorar de forma individual estas pautas. La revisión periódica para controlar los beneficios del tratamiento será obligada en el mantenimiento del mismo.

Conclusiones

- La azitromicina es el macrólido más utilizado en nuestra población, fundamentalmente por su cómoda administración.
- *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* y *Streptococcus pneumoniae* presentan tasas altas de resistencias asociadas a un sobreuso y prolongación de los tratamientos en el tiempo.
- No sería de elección en procesos respiratorios de vías altas. Sería alternativa de tratamiento en pacientes con procesos no graves e hipersensibilidad inmediata frente a la penicilina y amoxicilina.
- Puede indicarse en neumonía atípica.
- Es tratamiento de elección en tosferina, y en profilaxis de contactos tras exposición a la misma.
- Como antiinflamatorio, no se reconoce su uso en nuestro medio para el control habitual del asma ni de las recurrencias post bronquiolitis.
- Su actividad antiinflamatoria y antibacteriana son las razones para su uso en el manejo de la fibrosis quística y las bronquiectasias, incluso en ausencia de colonización por *Pseudomonas*.

Tabla 1

Azitromicina: posología según proceso clínico	
<ul style="list-style-type: none"> • Amigdalitis estreptocócica 	<ul style="list-style-type: none"> - 20 mg/Kg/día- dosis única/3 días. - 12 mg/Kg/día-dosis única /5 días. <p>Dosis máxima: 500 mg/día.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Otitis y Sinusitis 	<ul style="list-style-type: none"> - 10 mg/Kg/día- dosis única/3días. - 10 mg/Kg/día- dosis única/primer día seguido de 5 mg/Kg/día- dosis única/ 4 días más.
<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía adquirida en la comunidad 	<ul style="list-style-type: none"> - 10 mg/Kg/día- dosis única / 3 días.
<ul style="list-style-type: none"> • Gastroenteritis aguda 	<ul style="list-style-type: none"> - 10 mg/Kg/día- dosis única /3 días.
<ul style="list-style-type: none"> • Tosferina • Profilaxis tras exposición de contactos 	<ul style="list-style-type: none"> - 10 mg/Kg/día- dosis única/ 5 días. <p>Menores de 6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 mg/Kg/día- dosis única/5 días <p>Mayores de 6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 mg/kg/día el primer día, máximo 500 mg; después 5 mg/kg/día, máximo 250 mg; una dosis/día, durante 4 días más.
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis quística • Bronquiectasias <p>Descartar Tuberculosis antes de iniciar el tratamiento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - < 40 Kg: 250 mg/día tres días a la semana durante periodos de 6 meses. - >40 kg: 500 mg/día tres días a la semana durante periodos de 6 meses. - < 40 Kg: 250 mg/día/ dosis única, una vez a la semana, durante periodos de 6-12 meses. - > 40 Kg: 500 mg/día/ dosis única, una vez a la semana, durante periodos de 6-12 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zuckerman JM . Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *InfectDis Clin North Am.* 2004;18(3):621.
2. D. Moreno-Pérez et al .Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento de los casos complicados y en situaciones especiales. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)..*AnPediatr (Barc).* 2015;83(3):217.e1---217.e11
3. Mette Hinnerskov, Julie Maria Therkildsen, Gloria Cordoba & Lars Bjerrum. Macrolide overuse for treatment of respiratory tract infections in general practice.*Dan MedBul* 2011;58(11):A4356.
4. Fernando Baquero-Artigaoa, Antonio Michavila , Ángeles Suárez-Rodríguez , Anselmo Hernandez. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátricas, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria y Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria sobre antibioterapia en alergia a penicilina o amoxicilina. *AnPediatr (Barc).* 2017;86(2):99.e1---99.e9
5. Phaff SJ, Tiddens HAWM, Werbrugh HA, Ott A. Macrolide resistance of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus* species associated with long-term azithromycin use in cystic fibrosis. *J AntimicrobChemother.* 2006;57:741–6.
6. Tramper-Straders GA, Wolfs TF, Fleer A, Kimpen JL, Van der Ent CK. Maintenance azithromycin treatment in pediatric patients with cystic fibrosis: Long-term outcomes related to macrolide resistance and pulmonary function. *PediatrInfectDis J.* 2007;26:8–12. 121
7. R. Piñeiro Pérez et al.Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *AnPediatr (Barc).* 2011;75(5):342.e1---342.e13.
8. F. del Castillo Martina, F. Baquero Artigaoa, T. de la Calle Cabrerab, M.V. López Roblesc, J. Ruiz Canelad, S. Alfayate Miguelez et al Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda. *AnPediatr (Barc).* 2012;77(5):345.e1---345.e8.
9. L. Martinez Campos, R. Albañil Ballesterosb, J. de la Flor Bruc, R. Piñeiro Pérez et al. Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la sinusitis.*AnPediatr (Barc).* 2013;79(5):330.e1---330.e12.
10. Calle-Miguel L, Pérez-Méndez C, Miguel Martínez MD, Lombraña-Álvarez E, García-García E, Solís-Sánchez G. Cambios evolutivos en las tasas y fenotipos de resistencia de *Streptococcus pyogenes* en una población pediátrica de Asturias, España (2005-2015). *Rev Esp Quimioter.* 2017;30:90-5.
11. Díaz et al. Correlación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias antimicrobianas en un área de salud de Zamora. *EnfermInfeccMicrobiol Clin.*2009;27(3):153–159.

12. Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodríguez OM, Leege E, et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1171-8.
13. Ortega Páez E, Ruiz-Canela Cáceres J. No hay pruebas de que la azitromicina reduzca la gravedad de las sibilancias recurrentes. *EvidPediatr*. 2016;12:18.
14. Steel HC, Theron AJ, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Pathogen- and host-directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics. *MediatorsInflamm*. 2012;2012:584262. Epub 2012 Jun 21.
15. Buñuel Álvarez JC. No existen pruebas suficientes que recomienden la azitromicina para prevenir episodios de sibilancias recurrentes posbronquiolitis. *RevPediatr Aten Primaria*. 2015;17:369-72.
16. Sun W, Svendsen ER, Karmaus WJ, et al. Early-life antibiotic use is associated with wheezing among children with high atopic risk: a prospective European study. *J Asthma*. 2015;52:647e652
17. Rodríguez Fernández-Oliva CR. Cómo actuar en asma de difícil control en Atención Primaria. *RevPediatr Aten Primaria Supl*. 2018;(27):xx-xx.
18. Ortega Páez E. Evidencias en el uso de la vitamina D, la azitromicina y los corticoides para la hiperreactividad bronquial. *RevPediatr Aten Primaria Supl*. 2017;(26):63-8
19. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J RespirCritCareMed*. 1998;157:1829–32.
20. Schultz MJ. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: Macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J AntimicrobChemother*. 2004;54:21–8. 67. Kadota JI, Sakito O, Kohno S.
21. Parnham MJ, Culic O, Erakovic V, Munic V, Popovic-Grle S, Barisic K, et al. Modulation of neutrophil and inflammation markers in chronic obstructive pulmonary disease by short term azithromycin treatment. *Eur J Pharmacol*. 2005;517:132–43
22. Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, Middleton P, Ward C, Rutherford RM. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. *Respir Med*. 2008;102:1494–6.
23. Shitrit D, Bendayan D, Gidon S, Saute M, Bakal I, Kramer MR. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1440–3.
24. Richard H Simon, George B Mallory, Alison G Hoppin. Cystic fibrosis: Overview of the treatment of lung disease. Uptodate. [www.uptodate.com](https://uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-the-treatment-of-lung) [Noviembre 2018, consultado Noviembre 2018] en <https://uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-the-treatment-of-lung>.

25. Chang AB, Bush A, Grimwood K . Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*. 2018;392(10150):866.
26. Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, Grimwood K, Torzillo PJ, et al .Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet RespirMed*. 2013 Oct;1(8):610-20. Epub 2013 Sep 17.