



USO ADECUADO DE AZITROMICINA

JUSTIFICACIÓN

El consumo de antibióticos sistémicos en DHD (Dosis Diaria Definida –DDD– por 1000 habitantes/día) en los últimos cinco años se ha ido reduciendo paulatinamente a nivel nacional¹. Las DHD de macrólidos en 2019 se redujeron en un 17% respecto al 2018, sin embargo, si analizamos los principios activos más consumidos dentro del grupo, claritromicina se redujo en ese mismo periodo en un 22% mientras que azitromicina se incrementó en un 2%.

INTRODUCCIÓN

Los macrólidos interfieren con la síntesis de las proteínas bacterianas. Dependiendo de la especie, el tamaño del inóculo, la fase de crecimiento en que se encuentren los microorganismos y de la concentración alcanzada en el lugar de la infección, se comportarán como bactericidas o bacteriostáticos. La azitromicina puede alcanzar concentraciones elevadas en el interior de los fagocitos, además de reducir el crecimiento del biofilm de *Pseudomonas Aeruginosa*.

Azitromicina es activa además frente a bacterias Gram-negativas (*Haemophilus*, *Moraxella*, *Neisseria*, enterobacterias), espiroquetas, *Chlamydia trachomatis* y el complejo *Mycobacterium avium* (MAC), y menos activa frente a cocos Gram-positivos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*). Comparte un espectro similar de actividad antimicrobiana con la bencilpenicilina, lo que constituye una alternativa útil para las personas con antecedentes de alergia a betalactámicos (penicilina y cefalosporina), por lo que actualmente se considera de elección en estos pacientes, tal y como se recoge en las guías de referencia. Además, la “comodidad” de su posología, hace que en ocasiones se utilice de manera inadecuada, incluyendo aquellos procesos que no requieren de un antibiótico. Debido a su alta utilización, en los últimos años ha habido un aumento de las tasas de resistencias bacterianas a macrólidos en nuestro país². En Atención Primaria,

es de vital importancia hacer un uso correcto en las indicaciones recomendadas, tanto por este aumento de las tasas de resistencia, como por otros efectos adversos que asocian estos fármacos³.

Pese a que las indicaciones de azitromicina⁴ están bien definidas (Tabla 1), se constata un uso inadecuado tanto en cantidad de tratamientos prescritos de forma aguda, como en tratamientos prolongados, que sólo están avalados en determinadas circunstancias clínicas muy concretas.

USO INADECUADO DE AZITROMICINA:

Tratamiento de Bronquitis aguda

Existe una gran utilización de este antibiótico para el tratamiento de cuadros respiratorios agudos de etiología vírica, como la bronquitis aguda. En esta indicación influyen factores como el desconocimiento sobre la patología infecciosa, la efectividad real del antibiótico y la relación entre sobreprescripción y resistencias; la incertidumbre ante la etiología de la infección; el temor a una mala evolución de la enfermedad; la no utilización de guías clínicas; la actitud complaciente con el paciente, etc...⁵

En cuadros víricos de vías respiratorias como la bronquitis, no está indicado el tratamiento antibiótico. Es importante que los profesionales conozcan la evolución de esta entidad, ya que los síntomas en una bronquitis aguda pueden tardar hasta 3 semanas en resolverse. Por otra parte, la purulencia de las secreciones respiratorias forma parte de la historia natural de esta entidad y su presencia no implica sobreinfección bacteriana si no existe una enfermedad pulmonar crónica de base. Ninguna de estas situaciones justifica la indicación de un antibiótico. Para plantear su uso en un paciente diagnosticado de bronquitis aguda, ha de sospecharse que se esté desarrollando o pueda desarrollarse una neumonía. En estos casos, se tienen en

Tabla 1 . Indicaciones de azitromicina

AZITROMICINA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA ELECCIÓN	
<i>Pertussis</i>	Azitromicina 500 mg vo / 24h x 3 días
NAC sospecha de gérmenes atípicos	Azitromicina 500 mg vo / 24h x 3 días
<i>Chlamydia</i>	Azitromicina 1000 mg vo DU
Uretritis aguda	Ceftriaxona 500 mg im DU + Azitromicina 1000 mg vo DU
Gonococia faríngea <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriaxona 500 mg im DU + Azitromicina 1000 mg vo DU
Linfogranuloma Venéreo	Azitromicina 1000 mg vo DU a la semana x 3 semanas
Granuloma inguinal	Azitromicina 1000 mg vo DU cada 7 días x 21 días
Chancro blando (<i>H. ducreyi</i>)	Azitromicina 1000 mg vo DU
AZITROMICINA COMO TRATAMIENTO ALTERNATIVO ALÉRGICOS A BTL	
Faringoamigdalitis aguda por EBHGA	Azitromicina 500 mg vo / 24h x 5 días
OMA sin mejoría em 48-72h	Azitromicina 500 mg vo / 24h x 3 días

cuenta factores de riesgo del paciente como la edad >65 años y los antecedentes patológicos (EPOC, insuficiencia cardíaca, diabetes insulino-dependiente, inmunosupresión), además de la presentación clínica del cuadro, considerándose signos de alarma de infección grave la existencia de disnea, taquipnea, dolor torácico, hemoptisis, empeoramiento del estado general de forma severa o cambios en los signos vitales (fiebre alta, taquicardia, hipotensión arterial). Deben sopesarse los posibles beneficios del uso de antibióticos, que siempre han de superar los efectos adversos, incluyendo el aumento de las resistencias bacterianas. En cualquier caso, el tratamiento antimicrobiano de elección cuando se den estas condiciones no se realizará con un macrólido, a no ser que exista una alergia a los betalactámicos confirmada⁶.

USOS DE AZITROMICINA FUERA DE LAS INDICACIONES HABITUALES

La azitromicina posee una gran actividad inmunomoduladora, reduciendo la inflamación aguda inicialmente, y facilitando la resolución de la inflamación crónica al promover la reparación y curación a largo plazo⁷. Por ello se ha impulsado su utilización en el tratamiento de muchas enfermedades pulmonares crónicas como la EPOC con infección bronquial crónica y las bronquiectasias (BQ) con o sin fibrosis quística (FQ) asociada⁸, entre otras.

Bronquiectasias

Las BQ son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios constituyendo el resultado final de diferentes enfermedades pulmonares crónicas. La base de esta alteración se encuentra en el ciclo de obstrucción-inflamación-infección que provoca un daño irreversible en el epitelio de las vías aéreas. Pueden clasificarse como BQ debidas a FQ y BQ no relacionadas con FQ (etiologías diversas). El pronóstico de esta entidad se relaciona con el tipo de enfermedad a la que sean debidas, la extensión de las lesiones, su repercusión en la función pulmonar y la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones⁸. Por lo general requiere de diagnóstico y seguimiento a nivel de atención hospitalaria.

La terapia preventiva con el uso selectivo de antibióticos reduciría la carga microbiana, mejorando la higiene a nivel bronquial con la disminución de las secreciones purulentas retenidas y la obstrucción, que conllevan el daño epitelial. El tratamiento preventivo a largo plazo con macrólidos disminuiría este daño a nivel local, para conseguir la reducción de las exacerbaciones, lo que redundaría en la mejora de la calidad de vida de los pacientes y la disminución de la mortalidad asociada a largo plazo. Debido a las limitaciones de los estudios, no se ha podido definir claramente el perfil de pacientes que se podrían beneficiar de esta terapia. La *Sociedad Europea de Medicina Respiratoria* (ERS) recomienda el tratamiento con un antibiótico macrólido para la prevención de las exacerbaciones en pacientes con BQ sin FQ y antecedentes de 3 o más episodios de exacerbaciones anuales, en infección crónica por *P. aeruginosa* y en pacientes con menos exacerbaciones pero con mala calidad de vida, a pesar de tratamiento óptimo de su patología⁹. El macrólido que tiene más estudios actualmente en BQ es azitromicina. La pauta a administrar es de 250 a 500 mg 3 veces por semana o 250 mg de forma diaria. Este tratamiento se realiza durante todo el año sin descanso, y pese a que los ensayos clínicos que se han realizado tienen una duración de 6 a 12 meses, se recomienda mantenerlo a largo plazo en general, y al menos durante un año, salvo que aparezcan efectos adversos, en aquellos pacientes que lo toleren y en los que se reduzca el número de exacerbaciones¹⁰. Es habitual que en los pacientes con BQ se

aislen micobacterias no tuberculosas por lo que se deben realizar cultivos de esputo para detectar estos patógenos antes de iniciar una terapia con azitromicina a largo plazo. En caso de identificar dichos microorganismos sería necesario valorar iniciar un tratamiento concreto para esta entidad.

Debido a que aún quedan incertidumbres respecto a los beneficios en la mejora de la calidad de vida y la función pulmonar de los pacientes, así como sobre la selección de los enfermos, el desarrollo de resistencias y la seguridad a largo plazo, La *Red Europea de Bronquiectasias* (EMBARC) ha recomendado estudios más amplios para dilucidar estos puntos¹¹.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) con infección bronquial crónica

La EPOC cursa con una inflamación bronquial crónica que altera los mecanismos de defensa locales y favorece la colonización por microorganismos potencialmente patógenos en pacientes en fase de estabilidad clínica. Dicha circunstancia puede desencadenar una infección bronquial crónica, lo cual se ha observado que asocia una evolución desfavorable de la enfermedad: mayor inflamación neutrofílica bronquial, mayor purulencia del esputo, pérdida progresiva del FEV₁, peor calidad de vida, exacerbaciones más frecuentes y graves y mayor mortalidad¹². Los macrólidos modulan la inflamación bronquial neutrofílica, interfieren en la formación de biopelículas bacterianas, reducen la carga bacteriana y el número de exacerbaciones. De entre los macrólidos, la azitromicina ha sido el más estudiado en este contexto. Las dos pautas que disponen de mayor evidencia actualmente son: azitromicina 500 mg/día, 3 días/semana durante un año o azitromicina 250 mg/día durante un año. Tras este periodo de tratamiento hay que valorar si se ha producido la respuesta clínica esperada y sopesar la aparición de efectos secundarios. Debido a que existe un patrón estacional de las exacerbaciones, puede plantearse el cese del tratamiento durante los meses cálidos volviendo a reiniciarlo en otoño (o antes, si fuera necesario).

El objetivo de reducir el número de exacerbaciones con estos tratamientos se basan en la mejora de la función pulmonar así como de la calidad de vida y la mortalidad. Estos supuestos se han confirmado en algunos estudios¹³, sin embargo, muchos de los realizados hasta la fecha presentan limitaciones¹⁴. Para valorar la indicación de este tratamiento es fundamental la correcta selección de los pacientes. Las recomendaciones actuales se centran en aquellos enfermos estables de alto riesgo (EPOC grave) con al menos 3 o más agudizaciones durante el año previo (moderadas o graves que hayan necesitado tratamiento antibiótico)¹² o una exacerbación grave, a pesar de seguir un tratamiento farmacológico óptimo, lo que se conoce comúnmente como terapia inhalada máxima (broncodilatadores de acción prolongada y glucocorticoides inhalados), además de otras medidas como rehabilitación pulmonar, abandono del hábito tabáquico¹¹,... La indicación debe realizarse en centros de referencia en los que se garantice el correcto seguimiento de los pacientes. Previo a su indicación, es recomendable realizar cultivo de esputo, a fin de descartar infecciones por patógenos que requieren de un tratamiento específico, como *P. aeruginosa* o *Mycobacteria*, ya que los macrólidos no deben pautarse en monoterapia en estos casos¹².

Estas recomendaciones se encuentran en la línea de la guía GOLD 2020, y de la última actualización de la guía GesEPOC de 2017, en las que se recalca que no existen datos que demuestren la eficacia o seguridad del tratamiento con azitromicina, más allá de un año¹⁵, por lo que se recomienda evaluar el posible riesgo-beneficio de forma anual¹⁶. La indicación y mantenimiento de este tratamiento de forma

prolongada debe reservarse a los servicios de neumología y pacientes muy seleccionados.

Tratamiento de Micobacterias¹⁷

El género *Mycobacterium* se compone de más de 170 especies (diferentes de *M. tuberculosis* y *M. leprae*) ampliamente distribuidas por el ambiente. Su importancia clínica como causa de enfermedad ha aumentado en las últimas décadas, sobre todo asociadas a enfermedades que alteran la capacidad inmune de los pacientes, fundamentalmente el SIDA. La enfermedad por Micobacterias suele ocurrir en pacientes con afecciones pulmonares previas o inmunosupresión, aunque puede aparecer en personas previamente sanas en un porcentaje importante de casos. La clínica es en general, la de un cuadro pulmonar similar a la tuberculosis, aunque puede presentar gran variabilidad de manifestaciones.

Dentro de estas Micobacterias diferentes de las habituales, una de las especies más importantes como patógeno humano, es *M. avium complex*–MAC- (*M. avium* y *M. intracellulare*). La mayoría de los aislados de MAC son sensibles a claritromicina y azitromicina, por lo que se utilizan para su tratamiento en combinación con otros fármacos. En pacientes afectos de VIH y recuentos linfocitarios (CD4) inferiores a 50 células/μl, azitromicina se utiliza tanto como parte de las combinaciones de fármacos usados para el tratamiento de la infección activa, como para la profilaxis. Estos regímenes terapéuticos, pueden requerir ser indicados por tiempos prolongados (más de 1 año en algunos casos), siendo necesario asegurar el seguimiento y controles periódicos para valorar la evolución clínica, efectos adversos e interacciones medicamentosas. El diagnóstico de este tipo de infecciones requiere de medios específicos disponibles en atención hospitalaria.

Por ello el abordaje y seguimiento de estos pacientes debe realizarse en centros especializados, por personal experto en este tipo de afecciones.

CONSIDERACIONES A LA HORA DE INDICAR AZITROMICINA

Antes de indicar un tratamiento con azitromicina a largo plazo es necesario realizar análisis de función hepática durante las primeras semanas de tratamiento y posteriormente de forma semestral, audiometría al inicio del seguimiento y de forma anual, y electrocardiograma, ya que entre los efectos secundarios atribuidos a este medicamento se encuentra la prolongación del intervalo QT, por lo que es necesario evaluar el riesgo de Torsade de Pointes en aquellos pacientes con riesgo de eventos cardiovasculares, pacientes con prolongación del intervalo QT pre-existente, hipopotasemia, hipomagnesemia, bradicardia significativa, bradiarritmias, insuficiencia cardíaca descompensada y los que reciben ciertos fármacos antiarrítmicos^{14,18}.

Las cuestiones que aún quedan por cerrar como la correcta selección de pacientes, las dudas a largo plazo sobre la mejora de la calidad de vida y la mortalidad, así como los efectos adversos derivados de los tratamientos con antibióticos obligan a ser cautos a la hora de indicarlos como profilaxis por periodos prolongados de tiempo. El desarrollo de resistencias bacteriana es preocupante por lo que es necesario sopesar el beneficio potencial del uso profiláctico de macrólidos a largo plazo en un paciente individual frente al problema que supone para la comunidad un uso excesivo de antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo/consumos-antibioticos-en-atencion-primaria>
2. Infarma Vol. 8. Num 2. Septiembre 2016. Antibióticos: Selección y resistencias.
3. ZR. Palacios Baena, J. Rodríguez Baño, Impacto ecológico del uso de antimicrobianos en la comunidad en el desarrollo de resistencias. Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área de Salud de Aljarafe. 2016
4. Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe
5. JM Molero García, V Hernández Santiago, Antibióticos en Atención Primaria, ¿cómo hemos llegado hasta aquí? AMF 2017;13(6):327-333
6. Bronquitis aguda en Adultos. Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área de Salud de Aljarafe. Enero 2020
7. The appropriate use of macrolides. Best Practice Journal num 44 paginas 32-39. Mayo 2012.
8. F Casas-Maldonado. Bronquiectasias y azitromicina. Arch Bronconeumol. 2018;54(2):61-62
9. Poverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J 2017; 50: 1700629
10. Alan F Barker Bronchiectasis in adults: Treatment of acute exacerbations and advanced disease. Última actualización Octubre 2020. Consultado en Diciembre de 2020.
11. Kelly C, Chalmers JD, Crossingham I, Relph N, Felix LM, Evans DJ, Milan SJ, Spencer S. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 15;3(3):CD012406. doi: 10.1002/14651858.CD012406.pub2. PMID: 29543980; PMCID: PMC6494352.
12. D de la Rosa Carrillo, JL López-Campos, B Alcázar Navarrete, M Calle Rubio, R Cantón Moreno, JL García-Rivero, L Máiz Carro, C Oliveira Fuster, MA Martínez-García. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección bronquial crónica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2020;56(10):651-664
13. RK. Albert, J Connett, WC. Bailey, R Casaburi, JAD Cooper. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;365:689-98.
14. Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD009764. DOI: 10.1002/14651858.CD009764.pub3. Accessed 14 December 2020
15. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020
16. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)- Guía española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017
17. J.M. García García, J.J. Palacios Gutiérrez, A.A. Sánchez Antuña. Infecciones respiratorias por micobacterias ambientales. Arch Bronconeumol. 2005;41(4):206-19
18. Infarma Vol 10 n°3 Diciembre de 2018. Fármacos y alargamiento del intervalo QT.

AUTORES: María Altabás Betancor, Mercedes Plasencia Núñez, Carlos Cabrera López (FEA Neumología), Olaya Pedreira González.

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. **ISSN:** 1889-0989.
Depósito Legal: GC 1103-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>.



Comité Editorial:

Presidente: Alberto Talavera Déniz (Jefe de Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).

Vocales: Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación), Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica), María Altabás Betancor (Médico de Familia), Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica), Elena López Muñoz (Farmacéutica), Ángela Martín Morales (Farmacéutica), M^a Elidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica), Tatiana Betancort García (Farmacéutica).

Coordinadora: Erica Montes Gómez (Médico de Familia).