

SENSIBILIDAD IN VITRO DE LA AZITROMICINA EN LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS EXTRAHOSPITALARIAS

Autores: Luis M. Sánchez Hurtado, Victor Guispe Miñano

INTRODUCCION

La azitromicina es un antibiótico azálico (1), un nuevo macrólido, derivado de la eritromicina en cuyo anillo lactona de 14 miembros se ha producido un reordenamiento del carbono de posición C9a con un átomo de nitrógeno endocíclico, con lo que se modifica el punto de quiebre de los antiguos macrólidos, haciendo a la azitromicina más estable en el medio ácido del tracto digestivo y disminuyendo sus efectos colaterales sobre la motilidad gastrointestinal.

Se ha descrito que la azitromicina es un antibacteriano eficaz contra gérmenes como *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma* y *Chlamydia pneumoniae* (2), y frente a los cuales también son efectivos los otros macrólidos; sin embargo, la azitromicina ha demostrado una excelente actividad contra el *Haemophilus influenzae* y el *Staphylococcus aureus* (3,4).

En el presente estudio, mostramos los resultados de la sensibilidad in vitro de la azitromicina frente a patógenos responsables de infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, en pacientes atendidos en el Hospital Arzobispo Loayza.

MATERIAL Y METODOS

En el Laboratorio de Microbiología del Hospital Arzobispo Loayza de Lima se estudió la sensibilidad de azitromicina

contra *Staphylococcus aureus* (10 cepas), *Streptococcus β-hemolítico* (6 cepas), *Streptococcus viridans* (10 cepas), *Moraxella catarrhalis* (4 cepas), aislados de pacientes con faringitis aguda (tabla N° 1). También frente a *Staphylococcus aureus* (25 cepas), *Streptococcus β-hemolítico* (10 cepas), *Proteus mirabilis* (10 cepas) y *Pseudomona aeruginosa* (5 cepas), aislados de pacientes con otitis media aguda (tabla N° 1). Por otro lado, frente a *Staphylococcus Pneumoniae* (5 cepas), *Streptococcus viridans* (10 cepas), *Moraxella catharralis* (5 cepas) y *Klebsiella sp.* (4 cepas), aislados de esputo de pacientes con diagnóstico de exacerbación aguda de bronquitis crónica (EABC) (tabla N° 1).

Las muestras fueron sembradas en medios apropiados (TSA, Mantol Agar salado, Agar sangre, Agar chocolate). Una vez obtenidos los aislamientos, los gérmenes fueron sembrados en el medio Müller Hinton y la sensibilidad antibiótica se examinó por el método de Kirby Bauer para azitromicina (AZM), eritromicina (ERI), lincomicina (LIN), penicilina (PNC), ampicilina (AMP), dicloxacilina (DCX), cotrimoxazol (CTX); además, amikacina (AMK), gentamicina (GTM), ceftriaxona (CFX), ceftazidima (CFZ) y ciprofloxacina (CIP) para los aislamientos de otitis media aguda y exacerbaciones agudas de bron-

quitis crónica. Se tomó como referencia para los casos de resistencia un halo menor de 18 mm.

TABLA N° 1
Gérmenes aislados de pacientes con Faringitis Aguda (FA), Otitis Media Aguda (OMA) y Exacerbación Aguda de Bronquitis Crónica (EABC).

| | FA N° de casos | OMA N° de casos | EABC N° de casos |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 10 | 25 | 6 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | | | 5 |
| <i>Streptococcus β-hemolítico</i> | 6 | 10 | |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 10 | | 10 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | | 10 | |
| <i>Moraxella catharralis</i> | 4 | | 5 |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i> | | 5 | |
| <i>Klebsiella sp.</i> | | | 4 |
| total | 30 | 50 | 30 |

RESULTADOS

Entre los aislamientos de secreción faríngea podemos apreciar que el 100% de los *Staphylococcus*, el 100% de los *Streptococcus β-hemolítico*, el 100% de los *Streptococcus viridans* y el 75% de las *Moraxella catarrhalis* fueron sensibles a la azitromicina (tabla N°2); también se muestra la sensibilidad para los otros antibióticos examinados.

TABLA N° 2
PORCENTAJES SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA DE GERMENES AISLADOS DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE FARINGITIS AGUDA

| Germen | AZM | ERI | LIN | PNC | AMP | DCX | CTX |
|-----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 100 | 90 | 90 | 0 | 0 | 90 | 50 |
| <i>Streptococcus β-hemolítico</i> | 100 | 83 | 100 | 83 | 83 | | 83 |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 100 | 100 | 100 | 100 | 90 | | 80 |
| <i>Moraxella catharralis</i> | 75 | 100 | 75 | 100 | 100 | | 100 |

* Internista del Hospital Loayza de Lima, Profesor de Medicina UNMSM.

** Biólogo del Servicio de Microbiología, Hospital Loayza de Lima.

Entre los aislamientos de secreción ótica de los cuadros de otitis media aguda, encontramos que el 92% de las cepas de *Staphylococcus aureus*, el 100% de los *Streptococcus* β -hemolítico, el 80% de los *Proteus mirabilis* y el 80% de las *Pseudomona aeruginosa* fueron sensibles a azitromicina (Tabla N° 3); se muestra también la sensibilidad para los otros examina-

Además, se aisló 9 cepas de gérmenes gram-negativos (4 de *Klebsiella sp.*; 3 de *E. coli* y 2 de *Kemophilus influenzae*) en secreciones respiratorias altas y con excepción de una cepa de *Klebsiella sp.* todas las demás fueron sensibles a la azitromicina.

DISCUSION

Las infecciones del tracto respiratorio alto son causa muy fre-

bien en cada una de las tres formas clínicas estudiadas no hay una distribución porcentual de cada uno de los gérmenes responsables de la patología respectiva, según su incidencia real, todos los gérmenes más importante se encuentran representados (tabla # 1).

Entre los gérmenes aislados de pacientes con diagnóstico de faringitis aguda podemos apreciar que *Staphylococcus aureus* fue sensible a azitromicina en el 100% de casos, comparable a eritromicina, lincomicina y dicloxacilina con el 90% de sensibilidad; en cambio no hubo sensibilidad de la penicilina y ampicilina de acuerdo a la alta prevalencia de *Staphylococcus aureus* productor de β -lactamasas(5). Frente a *Streptococcus* β -hemolítico y *Streptococcus viridans*, azitromicina fue efectivo en el 100% de los casos; frente a *Moraxella catharralis*, el 75% fue sensible a azitromicina (6). Si bien en la mayoría de los casos el germen causal más frecuente aislado fue *Streptococcus* β -hemolítico uniformemente sensible a penicilina, la azitromicina es una buena alternativa, porque además cubre *Staphylococcus aureus* y otros gérmenes no sensibles a penicilinas que, en menor grado, se aíslan en los cuadros de faringitis aguda (7,8).

Entre los gérmenes aislados de pacientes con otitis media aguda tenemos que *Staphylococcus aureus* fue sensible a azitromicina en el 92% de los casos comparable a otros antibióticos diferentes de penicilina y amoxicilina. El *Streptococcus* β -hemolítico fue sensible en el 100% de los casos, igual que otros antibióticos de uso oral (tabla #3).

Si bien frente a los macrólidos los gérmenes gram-negativos tienen una resistencia natural, puesto que el grosor de la pared bacteriana limita el ingreso del antibiótico, la azitromicina tiene una mejor actividad frente a *Haemophilus influenzae* y también frente a otros gram-negati-

TABLA N° 3
PORCENTAJES DE SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA DE GERMENES AISLADOS DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE OTITIS MEDIA AGUDA.

| GERMEN | AZM | ERI | LIN | PNC | AMP | DCX | CTX | AMK | GTM | CFX | CFZ | CIP |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 92 | 84 | 88 | | | 88 | 88 | | | | | |
| <i>Streptococcus</i> β -hemolítico | 100 | 90 | 90 | 100 | 100 | | 60 | | | | | |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 80 | | | | | | 60 | 90 | 60 | 80 | 100 | |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i> | 80 | | | | | | | 100 | 60 | 25 | 100 | 100 |

Entre los aislamientos de exacerbaciones agudas de bronquitis crónica tenemos que el 100% de *Staphylococcus aureus*, el 100% de los *Streptococcus pneumoniae*, el 100% de *Streptococcus viridans*, el 100% de *Moraxella catharralis* y el 75% de *Klebsiella sp.* fueron sensibles a Azitromicina (tabla N° 4); otros resultados de sensibilidad a los otros antibióticos examinados en este grupo pueden apreciarse en la misma tabla. En la tabla # 5 se muestra la sensibilidad de *Hemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella sp.*, obtenidos de secreciones respiratorias altas, frente a azitromicina.

cuente de la consulta externa en los servicios de salud estatales y privados, constituyendo un problema interesante la sensibilidad antibiótica de los gérmenes responsables de estos cuadros clínicos, en la medida que sólo en contadas ocasiones es posible cultivar el germen causal y esperar los resultados para iniciar la terapia. Conocer la sensibilidad antibiótica permite iniciar empíricamente el tratamiento antibiótico en la consulta externa, con la certeza de un resultado favorable en un alto porcentaje de pacientes. En el presente estudio podemos apreciar que si

TABLA N° 4
PORCENTAJES DE SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA DE GERMENES AISLADOS DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE EXACERBACION AGUDA DE BRONQUITIS CRONICA.

| Germen | AZM | ERI | LIN | PNC | AMP | DCX | CTX | AMK | GTM | CFX | CFZ |
|---------------------------------|-----|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 100 | 66.6 | 83.3 | 0 | 0 | 100 | 66 | | | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 100 | 60 | 80 | | | | | | | | |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 100 | 80 | 100 | 100 | 100 | | 80 | | | | |
| <i>Moraxella catharralis</i> | 100 | | | 100 | 100 | | | | | | |
| <i>Klebsiella sp.</i> | 75 | | | | | | 0 | 100 | 25 | 100 | 100 |

vos (1,9). En otitis media aguda, en un menor porcentaje de los gram-negativos se aíslan como causantes de la infección (10) y en este estudio podemos apreciar que *Proteus mirabilis* y *Pseudomona aeruginosa* en un 80% son sensibles a azitromicina, cifra comparable a amikacina y las cefalosporinas de tercera generación.

Entre los gérmenes aislados en los pacientes con exacerbación de bronquitis crónica podemos apreciar que *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, y *Moraxella catarrhalis*

son sensibles a azitromicina en el 100% de los casos, como lo reportado en la literatura (r,6); y, *klebsiella sp.* fue sensible en el 75% de los casos. Estos resultados hacen a la azitromicina un antibiótico efectivo en el tratamiento de exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

Cuando se examinaron gérmenes gram-negativos aislados de secreciones respiratorias altas se encontró que las dos cepas de *Haemophilus influenzae* y las tres cepas de *E. coli* fueron sensibles a azitromicina (100%) y 3 de 4 cepas de *Klebsiella sp.* fueron sensibles (75%), lo que puede

significar que aún los gram-negativos que en un porcentaje menor son aislados de las infecciones bacterianas respiratorias altas responden satisfactoriamente frente a la azitromicina (2,3,6,9), especialmente *Haemophilus influenzae*.

Los hallazgos de este estudio nos permite sostener que la azitromicina es un antibiótico efectivo frente a gérmenes causales de faringitis aguda, otitis media aguda, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y en general de infecciones respiratorias altas adquiridas en la comunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bright G.M., Nagel A.A., Borner J., et al. Synthesis in vitro and in vivo activity of novel 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A derivatives: a new class of macrolide antibiotics, the azalides. *J. Antibiotics* 1988;41:1029-1047.
2. Williams J.D. Spectrum of activity of azithromycin. *Eur. J. Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10(10): 813-820. 1991
3. Goldstein F.W., Emiriam M.F., Coutrot A., Acar J.F. Bacteriostatic and bactericidal activity of azithromycin against *Haemophilus influenzae*. *J. Antimicrob Chemoter* 1990;25(Suppl A):25-28.
4. Maskell J.P., Sefton A.M., Williams J.D. Comparative in vitro activity of azithromycin and erythromycin against gram-positive cocci, *Haemophilus influenzae* and anaerobes. *J. Antimicrob., Chemoter* 1990;25(Suppl A):19-24.
5. Guevara Duncan J.M., Colichón Y.A., Palomino., Yi Chu A., Zerpa R., Vildósola H. Incidencia de cepas productoras de β -lactamasas en gérmenes aislados de pacientes ambulatorios y hospitalizados de 5 laboratorios clínicos de Lima y su susceptibilidad antibiótica. *Rev. Farmacol Terp.* 1993; 3(1): 3-8.
6. Acar J.F. Goldstein F.W. In vitro activity against gram positive and gram negative bacteria in the new macrolides, azalides and streptogramins. Edited by Harold C. Neu, Lowell S. Young, Stephen H. Zinner. Marcel Dekker Inc. 1993; 13-24.
7. Wellppig G. Multicenter comparison of azithromycin versus erythromycin in the treatment of paediatric pharyngitis or tonsillitis caused by group A. *Streptococci. J. Antimicrob Chemoter* 1993;31(suppl E):95-101.
8. Hamill J. Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. *J. Antimicrob Chemoter* 1993;(Suppl E):81-88.
9. Retsema J., et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15 membered ring macrolide with improved potency against gram negative organism. *Antimicrob Agents Chemoter* 1987; 31(12):1939-1947.
10. Mohs E, Rodríguez-Solares A., Rivas E. A comparative study of azithromycin and amoxicillin in paediatric patients with acute otitis media. *J. Antimicrob Chemoter* 1993;(suppl E):73-80.

(Viene de la página 140)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Delgado Butrón, C; Auberto Rodríguez L. y Degado Díaz, F. Manuel Núñez Butrón, Runa Soncco y Rijcharismo. Colegio Médicos del Perú. Consejo Regional V. Arequipa 1986.
2. Frisancho Pineda, D. Jatun Rijchari, Manuel Núñez Butrón. Precursor de la Medicina Rural. Editorial Juan Majía Baca, Lima, 1981.
3. Li, C; Lazo, O y Brito P. El Trabajo Médico en el Perú. Organización Panamericana de la Salud y Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, 1990