

Nuevos medicamentos: Azitromicina

M. Díaz Sánchez, M. Simón Vázquez y J. Honorato Pérez

S. Farmacología Clínica. Clínica Universitaria.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Introducción

La Azitromicina es un nuevo macrólido perteneciente a la subclase conocida con el nombre de azálidos.

Su estructura química presenta un anillo lactona de 15 átomos de carbono con un sustituto nitrógeno en el metilo de la posición 9a, lo que le confiere una mayor estabilidad en medio ácido en relación a lo que sucede con otros macrólidos y como consecuencia aumenta su absorción en comparación a la Eritromicina.

Entre las características farmacocinéticas de la Azitromicina destacan los niveles séricos relativamente bajos en comparación con la Eritromicina y otros macrólidos debido a que tiene una rápida difusión tisular y alcanza una gran concentración en tejidos y en células fagocitarias, lo que le permite un prolongado periodo de acción una vez administrada.

La Azitromicina presenta un amplio espectro de acción antibacteriana. Comparada con la Eritromicina es más activa frente a bacterias gram negativas y ligeramente menor frente a las gram positivas. Es activa también frente a anaerobios y frente a microorganismos de transmisión sexual. Por todo ello, la Azitromicina ha demostrado eficacia en el tratamiento de infecciones respiratorias, de la piel y tejidos blandos y en las enfermedades de transmisión sexual (ETS).

Por su farmacocinética, la Azitromicina puede ser administrada en pautas de tratamiento corto (3-5 días), por lo que el grado de cumplimiento del tratamiento es alto comparada con otros tratamientos estándar en las infecciones respiratorias y de tejidos blandos. En las ETS, la Azitromicina es eficaz en dosis única en las uretritis y cervicitis por *Chlamydia*, no complicadas.

Actividad antimicrobiana

Microorganismos gram positivos

Frente a *Staphylococcus aureus* betalactamasa negativos, la azitromicina ($\text{CMI}_{90} = 1,29$) es menos activa que la Roxitromicina ($\text{CMI}_{90} = 0,63$) y la Claritromicina ($\text{CMI}_{90} = 0,06$) (2, 18, 22, 45, 53). Es eficaz frente a los *Staphylococcus aureus* betalactamasa positivos ($\text{CMI}_{90} = 1 \text{ mg/L}$) (18). El *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus epidermidis* meticilín sensibles son resistentes a la Azitromicina al igual que al resto de los macrólidos (5, 19, 53).

La Azitromicina es eficaz frente a diversas especies de *Streptococcus*: *Streptococcus pyogenes* del grupo A ($\text{CMI}_{90} = 0,35 \text{ mg/L}$), aunque las cepas de este microorganismo que son resistentes a la Eritromicina también muestran una resistencia cruzada a la Azitromicina (53, 59); *Streptococcus* del grupo B (*S. agalactiae*) ($\text{CMI}_{90} = 0,28 \text{ mg/L}$); *Streptococcus* del grupo C, F, G y *S. bovis*. Los *streptococcus* del grupo D (enterococo) son resistentes a la Azitromicina (CMI_{90} mayor de 48 mg/L) al igual que el *S. viridans* (18, 25). El *S. pneumoniae* es sensible a la Azitromicina ($\text{CMI}_{90} = 0,27 \text{ mg/L}$) (18, 25), aunque los que son resistentes a la Eritromicina también muestran una resistencia cruzada (2). *Lysteria monocitogenes* presenta poca sensibilidad a la Azitromicina ($\text{CMI}_{90} = 3,4 \text{ mg/L}$) siendo más sensible a otros macrólidos (53, 76). Las especies de *Corynebacterium* son en general resistentes a la Azitromicina (25, 53).

Microorganismos gram negativos

La Azitromicina presenta una alta eficacia frente a la *Bordetella pertussis* (CMI_{90} de 0,03 mg/L) y *Bordetella parapertussis* ($\text{CMI}_{90} = 0,13 \text{ mg/L}$), al igual que otros macrólidos (4, 28). Frente al *Helicobacter pylori*

(CMI₉₀ = 0,25 mg/L) supera en eficacia a la Rifampicina (CMI₉₀ = 1 mg/L) al Metronidazol (CMI₉₀ = 2-4 mg/L), a las Quinolonas (CMI₉₀ = 0,5-8 mg/L) igualando al Ciprofloxacino y es más activa que la Eritromicina y la Ampicilina (41). Frente a *Haemophilus influenzae*, incluidas las cepas productoras de betalactamasas, la Azitromicina (CMI₉₀ = 1,34 mg/L) es superior a otros antibióticos (CMI₉₀ > 5.6-32 mg/L) (2, 16). Es más eficaz (CMI₉₀ = 1 mg/L) frente a *H. parainfluenzae* que la Eritromicina y la Roxitromicina (CMI₉₀ = 4 mg/L) (16). Frente a *H. ducreyi* la Azitromicina representa una eficacia parecida a la Eritromicina y a la Claritromicina (CMI₉₀ ≤ 0,01-0,03 mg/L) e igual que las Quinolonas (Ciprofloxacino, Norfloxacino) (67). Frente a *Moraxella catarrhalis* incluidas las cepas productoras de betalactamasas, la Azitromicina (CMI₉₀ < 0,1 mg/L) y otros macrólidos son superiores a la Clindamicina (CMI₉₀ = 2 mg/L) (4, 17) y también es superior a la Penicilina G tanto en el caso de las cepas betalactamasa positivas como negativas (CMI₉₀ 0,03 vs 8 y 0,25 mg/L, respectivamente). También supera a amoxicilina-clavulánico (CMI₉₀ = 0,5 mg/L). Frente a *Neisseria gonorrhoeae* la Azitromicina es superior a otros macrólidos como la Eritromicina y la Roxitromicina (59, 67). Frente a *Enterobacterias*, la Azitromicina es poco activa y no es activa frente a *Pseudomonas* (53). Finalmente, las cepas de *Legionella* son sensibles a la Azitromicina (CMI₉₀ media de 2 mg/L) (4, 22).

Anaerobios

Frente a los cocos gram positivos anaeróbicos la eficacia de la Azitromicina (CMI₉₀ entre 2 y 4 mg/L) es muy similar a la Claritromicina. Frente a *Bacteroides spp.* la Azitromicina es inferior a la Clindamicina (CMI₉₀ > 16 mg/L vs 2 mg/L) (4, 25, 32). Es activa frente al *Bacteroides bivius*, *Bacteroides diviens*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides levi*, *Bacteroides urealyticus*, (CMI₉₀ = 0,25-2 mg/L) (4, 25, 32). Otros bacteroides como *asaccharolyticus*, *oralis* y *fragilis* son resistentes (CMI₉₀ > 8 mg/L) (4, 25).

La Azitromicina es más activa frente a *Clostridium perfringens* (CMI₉₀ = 0,25-0,78 mg/L) que la Eritromicina (CMI₉₀ = 1-1,56 mg/L) y otros macrólidos como Roxitromicina, Claritromicina y Diritromicina (CMI₉₀ de 0,12-4 mg/L) y que el Cefaclor (CMI₉₀ = 0,78 mg/L) (4). *Clostridium difficile* es moderadamente sensible a la Azitromicina (CMI₉₀ = 2-6,25 mg/L). Frente a *Propionibacterium acnes* la Azitromicina es muy activa (CMI₉₀ = 0,03 mg/L) (4, 25).

Chlamydia y *Mycoplasma spp*

Frente a *Chlamydia trachomatis* la Azitromicina es muy activa, superior o igual a la Eritromicina (CMI₉₀ = 0,032-1,02 mg/L), superior a Quinolonas y Amoxicilina y algo inferior a Doxiciclina (65) y Tetraciclina (73). Frente a *C. pneumoniae*, la Azitromicina (CMI₉₀ = 0,125 mg/L) es igual de activa que la Eritromicina, Tetraciclina y Roxitromicina y más activa que el Ciprofloxacino (65, 67). Frente a *Mycoplasma pneumoniae* la Azitromicina es más activa (CMI₉₀ = 0,002-0,01 mg/L) que la Eritromicina (CMI₉₀ < 0,01-0,015 mg/L) y la Claritromicina (CMI₉₀ = 0,008-0,5 mg/L) (57). *Mycoplasma hominis* es moderadamente sensible (CMI₉₀ = 4 mg/L) a la Azitromicina o incluso resistente si se emplean cepas cultivadas en agar (CMI₉₀ = 16-32 mg/L) (61). La actividad de la Azitromicina frente al *Ureplasma urealyticum* (CMI₉₀ = 0,25-4 mg/L) depende del medio de crecimiento utilizado, aunque en cualquier caso la Azitromicina es más activa frente a este organismo que la Eritromicina (61).

Especies de *Borrelia* y *Treponema*

El agente productor de la enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) es muy sensible a la azitromicina (CMI₉₀ = 0,015 mg/L), superando en actividad a la Eritromicina y Roxitromicina (CMI₉₀ = 0,03-0,06 mg/L) y a la benzilpenicilina (CMI₉₀ = 4 mg/L) y Tetraciclinas (CMI₉₀ = 0,5 mg/L) (55). Frente a *Treponema pallidum* tanto la Azitromicina como la Eritromicina son poco activas (CMI₉₀ = 2-100 y 10-100 mg/L respectivamente), inhibiendo in vitro la síntesis proteica de este microorganismo a concentraciones de 20 mg/L en un 20-36% y a concentraciones de 100 mg/L en un 49-64% (68), sin embargo las altas concentraciones necesarias no son alcanzadas clínicamente.

Mecanismo de acción

El efecto antibacteriano de la Azitromicina es debido a su unión reversible a la subunidad 50S ribosomal, con la consecuente inhibición de la síntesis proteica, por lo que tiene un efecto bacteriostático primario (52). Además, debido al nitrógeno metilado en posición 9a, la Azitromicina es capaz de promover su captación a través de la membrana externa de organismos gram negativos como *E. coli* al interactuar en los lugares donde hay iones magnesio en los polisacáridos de la membrana (41).

La actividad "in vivo" se ve potenciada por su facilidad para penetrar y distribuirse a los distintos compartimentos celulares, donde alcanza mayor concentra-

ción que en el suero, lo que le confiere una ventaja adicional en el tratamiento de infecciones por organismos intracelulares (*Toxoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* etc.) (38). El mecanismo por el que se acumula en las células fagocíticas (leucocitos, macrófagos, etc.) en concentraciones superiores a las alcanzadas por la Eritromicina, no está claramente establecido, si bien parece tener un papel primordial la difusión pasiva y la captación lisosomal (6, 40).

La actividad in vitro de la Azitromicina se ve influenciada por distintos factores (pH, suero, presencia de cationes). En cuanto al pH del medio, la mayor actividad la presenta a un pH de 8; a pH 6, la CMI es cien veces mayor (4, 33). Al añadir suero inactivado por calor a un cultivo de *Staphylococcus aureus*, la CMI pasa de 0,39 mg/L a 0,012 mg/L, lo que se atribuye a un aumento concomitante del pH de 7 a 8. La presencia de cationes (de calcio y magnesio) incrementa el poder inhibitorio de la Azitromicina. Finalmente, el tamaño del inóculo no parece influir en la actividad in vitro de la Azitromicina (58).

Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de la Azitromicina tras una dosis oral de 500 mg es del 37%. Tras una dosis única de 500 mg vía oral se alcanza una $C_{máx.}$ de 0,4 mg/L en comparación con 1,7 mg/L para la Eritromicina, con un área bajo la curva en las primeras 24 horas (AUC-24 h) de 2,4 ug/h/ml y 8,9 mg/h/ml, respectivamente. El AUC-72 h de una dosis de 500 mg de Azitromicina es alrededor de 2-39 veces menor que el AUC registrado para la Eritromicina (500 mg), Roxitromicina (300 mg) o Claritromicina (400 mg) (10) (Tabla I).

Tras la administración de múltiples dosis (2 dosis de 500 mg separadas 12 h, seguidas de 500 mg/día, durante 5 días; o 2 dosis de 250 mg cada 12 h, seguidas de 250 mg durante 9 días) produce sólo ligeros incrementos en la $C_{máx.}$ (0,41 - 0,62 mg/L y 0,20 - 0,21 mg/L, respectivamente) y en el AUC-24 h (1,77 - 3,18 mg.h/L y 0,80 - 1,22 mg.h/L, respectivamente) (23). Este peculiar perfil farmacocinético se atribuye fundamentalmente a su rápida difusión tisular y subsiguiente desaparición del plasma.

La unión a las proteínas, en estudios in vitro a pH 7,4 y 25°C, varía, en función de la concentración sérica de la Azitromicina, desde un 50% para una concentración de 0,02 - 0,05 mg/L hasta un 7% para concentraciones de 1 mg/L (23). Estos valores son inferiores a los alcanzados por la Eritromicina (72% a 0,4 mg/L) y la Roxitromicina (96% a 2,5 mg/L) (77). Esta menor

unión a proteínas séricas hace que la Azitromicina esté más disponible para difundir a los tejidos.

Al igual que otros macrólidos la Azitromicina, debido a su bajo grado de ionización y a su liposolubilidad, difunde bien a tejidos. Sin embargo, en el equilibrio estacionario, el volumen de distribución (Vd) es de 23-31 L/Kg (31). Debido a esta propiedad, la Azitromicina tiene gran facilidad para penetrar en las células, acumulándose en monocitos, leucocitos y macrófagos alveolares además de fibroblastos, superando las concentraciones alcanzadas por la Eritromicina en estas células. En modelos experimentales ha podido comprobarse una mayor concentración de Azitromicina a nivel de tejidos infectados en relación con lo que sucede en tejidos sanos. Este hecho ha sido atribuido a la penetración de Azitromicina en células fagocíticas, que transportarían el antibiótico hasta el foco de infección, lográndose así una mayor concentración precisamente en la localización en que es más necesaria (38, 40).

En tejidos ginecológicos, pulmón, líquido peritoneal, próstata, amígdalas y tejidos genito-uritarios, la Azitromicina alcanza concentraciones de 1-9 mg/Kg, tras administrar una dosis de 500 mg/12 h durante 7 días (23).

En tejidos respiratorios, la concentración media de Azitromicina administrada a dosis única o fraccionada de 500 mg, varía desde 26,5 mg/Kg en macrófagos alveolares alcanzada a las 48 h, a 1,56 mg/kg en epitelio bronquial, concentraciones que superan a las del suero en una gran proporción (1.150:1 y 52:1, respectivamente) (49).

En pacientes con exacerbación de bronquitis, la concentración pico media de Azitromicina en esputo es de 3,7 mg/L a las 15 horas, tras la administración oral de 500 mg/día, seguida de 200 mg durante los 4 días siguientes, lo que supone una relación de 5,8:1 de la concentración sérica de Azitromicina (16). En pacientes afectados de sinusitis, las concentraciones de Azitromicina en líquido sinusal se incrementan desde 1,34 mg/L a las 24 horas tras una única dosis de 500 mg, a 2,33 mg/L tras 5 días de tratamiento (34). La concentración de Azitromicina en líquido sinusal es superior en caso de proceso agudo (1,34 mg/L en 24 h) que en caso de ser un proceso crónico (0,25 mg/L en 24 h) tras una única dosis de 500 mg (34).

En tejido gastrointestinal las concentraciones medias máximas alcanzadas entre las 73 y las 96 horas varían tras una dosis oral de 500 mg entre 2,3 y 4,6 mg/L, 5-10 veces superiores a las alcanzadas en mucosa gástrica y 20 veces superiores a las alcanzadas en jugo gástrico

Tabla 1

VALORES MEDIOS DE PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS TRAS LA ADMINISTRACION DE DOSIS UNICAS DE AZITROMICINA Y OTROS MACROLIDOS EN VOLUNTARIOS SANOS (Modificado de Peters DH, Friedel HA, and McTavish D, Ref. 54)

Droga	dosis (mg)	Cmax (mg/L)	tmax (h)	AUC _{0-∞} (mg/Lx h)	t _{1/2} beta	Referencia
Azitromicina	500	0.4-0.45	2.5-2.6	3.39 ^a	10-40 ^b	Cooper y cols. (1990)
Eritromicina	500	1.78	1.68	6.97	1.7	Kees y cols. (1988)
Roxitromicina	300	9.1-10.82	1.5-1.9	116.5-132	10.5-11.9	Puri & Lassman (1987)

^a Calculados 72 h. postinfusión, ^b Dependiendo del tiempo en que se toma la muestra. Abreviaturas: AUC_{0-∞} = Area bajo la curva de la concentración sérica entre el tiempo cero e infinito, Cmax = pico de la concentración plasmática, tmax = tiempo en que se alcanza la Cmax, t_{1/2} beta = Vida media de la fase de eliminación terminal.

(26). En líquido cefalorraquídeo la penetración es escasa en sujetos sin evidencia de inflamación meníngea.

La Azitromicina se elimina lentamente del organismo, en su mayor parte sin metabolizar, por la bilis y en menor cantidad por la orina. Una dosis de 500 mg administrada por vía iv se elimina en un 12% en orina de 72 h (11) y administrada por vo, en un 6 % en orina de 24 h (66). El 50% de la excreción fecal y el 12% de la excreción urinaria de una dosis oral de Azitromicina lo es en forma no metabolizada (66).

La principal biotransformación que sufre la Azitromicina es la N-demetilación del nitrógeno situado en la posición 9a del anillo lactónico (66).

La eliminación de la Azitromicina desde el suero sigue un modelo polifásico, que refleja una rápida distribución a los tejidos y posterior liberación lenta (11, 66). Tras una dosis oral única de 500 mg, la t_{1/2} beta a las 8-24 h es de 11-14 h, y tras una administración intravenosa es de 35-40h a las 24-72 h (66). La t_{1/2} beta se incrementa a medida que aumenta el tiempo post-dosis. Tras múltiples dosis vo durante 5 días (500 mg/12 h el día 1 seguido de 250 mg/día los 4 días siguientes), la t_{1/2} oscila entre 14 horas tras la última dosis y 48 h al determinarse a los 1-3 días tras completar el régimen y 57 h si se determina a las 1-6 días de terminar el tratamiento.

En cuanto a la edad (10), cuando se administra la Azitromicina por vía oral en régimen de 5 días (500 mg/12 h el día 1, seguido de 250 mg/día los 4 restantes), las concentraciones medias máximas en suero en el día 1 y en el día 5 son similares en voluntarios jóvenes y ancianos (0,41 vs 0,38 mg/L y 0,24 vs 0,26 mg/L, respectivamente). Por contra, el t_{max} es superior en

ancianos (3.1 vs 2.5 h en el día 1; y 4.4 vs 3.2 h en el día 5). Aunque las AUC₀₋₂₄ h son mayores en los ancianos que en los jóvenes (3.8 vs 2.5 mg.h/L el día 1; 2.7 vs 2.1 mg.h/L el día 5) este hecho no tiene trascendencia clínica. No hay diferencias entre ancianos y jóvenes en cuanto a la eliminación urinaria; y el aclaramiento de creatinina no se correlaciona con la C_{max}, o con la eliminación urinaria. Sí se da, por contra, una relación inversa entre el AUC y el aclaramiento de creatinina.

Los pacientes con disfunción hepática moderada o leve (47) no presentan alteraciones farmacocinéticas de entidad, si bien la disfunción hepática moderada lleva consigo un incremento estadísticamente significativo en la t_{1/2} y en el tiempo de estancia en plasma en comparación con voluntarios sanos (68 vs 54 h y 83 vs 60 h). Pero debido a la corta duración del tratamiento, no es necesario ajustar las dosis de Azitromicina en estos pacientes.

Usos terapéuticos

La Azitromicina es eficaz en el tratamiento de las infecciones respiratorias, de piel y tejidos blandos, de uretritis/cervicitis por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* o *Ureaplasma urealyticum* y en el tratamiento de la enfermedad de Lyme temprana. También mejora la infección por *Mycobacterium avium*.

Infecciones del tracto respiratorio superior

(Tabla II)

En estudios comparativos la Azitromicina consigue un 74-95% de curaciones clínicas y un 98 -100% de éxitos clínicos. En el caso de la sinusitis la pauta de

Tabla 2

EFICACIA TERAPEUTICA DE LA AZITROMICINA (AZ) EN ESTUDIOS COMPARATIVOS DE PACIENTES CON INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR
(Modificado de Peters DH, Friedel HA, and McTavish D, Ref. 54)

Referencia	Tipo de infección	Diseño de estudio	Grupos de tratamiento	Tto. (días)	N.º de pacientes evaluados	Curación clínica ^a	Éxito clínico ^b (%)	Erradicación bacteriana (%)	Eficacia total
APRIM y cols. (1990)	Neumonía aguda	nb, r, mc	AZ 500 mg/24 h día 1 250 mg/24 h sigu. días JM 1000 mg bid	5 10	46 41	80 93			AZ=JM
Balmes y cols. (1991)	Bronquitis aguda o Neumonía aguda	nb, r, mc	AZ 500 mg/24 h día 1 250 mg/24 h sigu. días AMX/CL 625 mg tid	5 10	48 56	75 55	92 87	29/32 (91) 25/28 (89)	AZ=AMX/CL
Daniel & EASG (1991)	IATRI	nb, r, mc	AZ 250 mg/24 h día 1 250 mg/24 h sigu. días AMX 500 mg tid	5 7	121 120	51 45	96 92	31/41 (76) 39/46 (85)	AZ=AMX
			AZ 250 mg/24 h día 1 250 mg/24 h sigu. días ER 500 mg qid	5 7-10	90 80	70 60		59/74 (80) 51/59 (86)	AZ=E
Dark y cols. (1992)	IATRI	sb, r, mc	AZ 500 mg/24 h día 1 250 mg/24 h sigu. días CEF 500 mg tid	5 10	191 81	36 31	96 95	224/254 (88) 87/99 (88)	AZ=CEF
Felstead & ALRTISG (1990)	Bronquitis aguda o exacerbación de BCO	db, r, mc	AZ 500 mg/24 h AMX 500 mg tid	3 5	135 140		93 86	68/84 (82) 60/80 (75)	AZ=AMX
Kinasewitz & Wood (1992)	Neumonía aguda bacteriana	db, r, mc	AZ 500 mg/24 h día 1 250 mg/24 h sigu. días CEF 500 mg tid	5 10	32 39	47 41	94 100	37/46 (80) 50/54 (93)	AZ=CEF
Mertens y cols. (1992)	Exacerbación de BC	db, r	AZ 500 mg/24 h AMX 500 mg tid	3 5	25 25	64 52	96 80	13/25 (52) 10/25 (40)	AZ=AMX
Schönwald y cols. (1990)	Neumonía atípica ^c	nb, r, mc	AZ 250 mg/24 h día 1 250 mg/24 h sigu. días ER 500 mg qid	5 10	26 31		100 100		AZ=E

Abreviaturas: ^a Por curación clínica se entiende la resolución de signos y síntomas, ^b Por éxito clínico se entiende la curación clínica más mejoría significativa ^c Incluyendo infecciones debidas a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* y *Coxiella burnetii*. APRIM = Association pour la promotion et la Recherche en Information Medicale. EASG = European Azithromycin Study Group. ALRTISG = Azithromycin Lower Respiratory Tract Infection Study Group. BC(O) = Broncopatía crónica (obstructiva); IATRI = Infección aguda del tracto respiratorio inferior; nb = estudio no ciego; r = randomizado; mc = multicéntrico; db = doble ciego; sb = simple ciego; AZ = Azitromicina; JM = Josamicina; AMX = Amoxicilina; AMX/CL = Amoxicilina/clavulánico; E = eritromicina; CEF = cefaclor; bid = 2 veces al día; tid = 3 veces al día; qid = 4 veces al día. (Erradicación bacteriana): Numerador = N.º de cepas bacterianas erradicadas. Denominador = N.º de cepas aisladas. Entre paréntesis = Porcentaje de cepas erradicadas.

tratamiento de 5 días (1,5 g dosis total) con Azitromicina tiene una eficacia clínica y bacteriológica similar al tratamiento de 10 días con Amoxicilina (20 g) y Eritromicina (15 g).

En adultos con sinusitis aguda la Azitromicina consigue entre un 60-81% de curaciones clínicas y un 93-100% de éxitos clínicos.

Al comparar el tratamiento de las faringitis con Azitromicina durante 5 días, con el tratamiento con Penicilina V (10 g durante 10 días) y Eritromicina (16 g durante 10 días) no hay diferencias en el porcentaje de erradicación bacteriana, pero el porcentaje de curaciones clínicas es superior con la Azitromicina que con la Penicilina V. En la faringitis o amigdalitis estreptocócica

Infecciones uro-genitales

(Tabla IV)

En estudios no comparativos la Azitromicina (1 g por vía oral) logra un 95% de curaciones en uretritis y cervicitis producidas por gonococo (72).

En el tratamiento del chancroide la Azitromicina (dosis única de 1 g vía oral) da lugar a un índice de curaciones clínicas a los 14 días del 90% (30). En el tratamiento de las uretritis por clamydias, estudios comparativos demuestran una eficacia similar de la Azitromicina frente a la Doxiciclina y superior frente al Ciprofloxacino (62).

La mayoría de los estudios demuestran una curación de más del 90% y una erradicación similar lograda por la Azitromicina en las cervicitis o uretritis por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Ureaplasma urealyticum* (31, 39, 62).

Infecciones de piel y tejidos blandos

(Tabla V)

La Azitromicina, en adultos, en régimen de 5 días (500 mg día 1, seguido de 250 mg/día los 4 siguientes) es tan eficaz como la Cloxacilina (500 mg/8 h durante 7 días), Cefalexina (500 mg/12 h, durante 10 días) o Eritromicina (500 mg/8 h, durante 7 días), lográndose una curación clínica del 53 al 83% (Azitromicina) vs 47 al 76% de estos antibióticos y un índice de éxitos clínicos del 86 al 99% (Azitromicina) vs 82 al 98% de estos antibióticos.

En niños, la Azitromicina a dosis de 10 mg/kg/día, durante 3 días, logra un 96% de éxitos clínicos y un 98% de erradicación bacteriana, índices similares a los regímenes standard de Cloxacilina y Flucloxacilina (60). En cuanto a los patógenos, *Staphylococcus aureus*, el más frecuentemente aislado, es erradicado por la Azitromicina en el 79 al 99% de los casos y *Streptococcus pyogenes* en el 100%, al igual que *S. agalactiae* y *E. coli*.

Enfermedad de Lyme

La Azitromicina durante 5 días (500 mg el primer día + 250 mg/día los 4 siguientes) demuestra ser igual de eficaz que el tratamiento durante 4 días con Amoxicilina (500 mg/8h) + Probenedid (500 mg/8h) y que el tratamiento durante 10 días con Doxiciclina (100 mg/12 h) (46). A los 10 días del tratamiento, la Azitromicina logra el 81% de curación clínica vs 84% en pacientes tratados con Amoxicilina y Probenedid y vs 68% de los tratados con Doxiciclina sola.

ca se consigue un 76 a 87% de curaciones y un 96 a un 99% de éxitos clínicos.

En pacientes pediátricos, el tratamiento de las otitis medias con la Azitromicina consigue un 78 al 95% de curaciones clínicas y un 93 a un 99% de mejoría.

En cuanto a la erradicación bacteriana de infecciones de tracto respiratorio superior en adultos, el tratamiento con Azitromicina consigue un 87 al 100% de éxitos. En cuanto a patógenos más frecuentemente aislados, la Azitromicina erradica el 91 al 100% de *Streptococcus pyogenes* (7); un 89-95% de *Haemophilus influenzae* (20); 92-100% de *S. pneumoniae* (8, 20) y 92-100% de *Staphylococcus aureus* (8, 20).

Infecciones del tracto respiratorio inferior

(Tabla III)

Estudios no comparativos demuestran que la Azitromicina (en régimen de 5 días) produce un 95% de curaciones clínicas y un 91% de erradicaciones bacterianas (24).

En pacientes con neumonía bacteriana aguda (50), la Azitromicina (500 mg/d, 3 d.) da lugar a un 91% de curaciones clínicas. En pacientes hospitalizados con bronquitis crónica (16), la erradicación de *Haemophilus influenzae* no fue total y hubo una alta incidencia de reinfecciones, consiguiéndose un 55% de curaciones al final del tratamiento, un 53% a los 7 días del tratamiento y un 33% al mes de iniciado el tratamiento. Sin embargo en estos pacientes se consiguió la erradicación de *S. pneumoniae* y de *Mycoplasma carabalis*.

En el caso de las neumonías agudas, el índice de curaciones clínicas logrado por la Azitromicina es comparable al de la Amoxicilina, Josamicina o Eritromicina. En el tratamiento de las bronquitis agudas o de las recaídas de la Amoxicilina, Josamicina o Eritromicina. En el tratamiento de la neumonía atípica el régimen de Azitromicina de tres días (500 mg/día) tiene una eficacia clínica similar al de 5 días (500 mg el primer día y 250 mg los 4 días siguientes) (64).

En cuanto a la tasa de erradicación de patógenos en el tracto respiratorio inferior logrado por la Azitromicina es del 52 al 93% (Tabla II): *S. pneumoniae*, 80 al 100% (21); *Haemophilus influenzae*, 75 al 95% (21); *Staphylococcus aureus*, 91 al 100% (21); *H. parainfluenzae*, 74 al 100% (3); *Mycoplasma carabalis*, 100% (15); y *K. pneumoniae*, 77% (15).

Tabla 3

EFICACIA TERAPEUTICA DE LA AZITROMICINA (AZ) EN ESTUDIOS COMPARATIVOS DE PACIENTES CON INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR (INCLUIDAS LAS INFECCIONES DEL OIDO MEDIO)
(Modificado de Peters DH, Friedel HA, and McTavish D, Ref. 54)

Referencia	Tipo de infección	Diseño de estudio	Grupos de tratamiento	Tto. (días)	N.º de pacientes evaluados	Curación clínica ^a	Exito clínico ^b (%)	Erradicación bacteriana (%)	Eficacia total
Bruaire y cols. (1992)	Neumonía por clamidia		ROX 300 mg/24 h E 2000 mg/24 h AZ 500 mg/24 h	10 10 3	4 1 1	100 100 100			AZ=E=ROX
Casiano (1991)	Sinusitis maxilar aguda	sb, r, mc	AZ 500 mg/24 h día 1 250 mg/24 h sigu. días	5	23	74	100	27/27 (100)	AZ=AMX
Daniel & ASG (1992)	Otitis media aguda (niños)	mc	AMX 500 mg tid AZ 10 mg/Kg/día AMX/CL ^c	10 3 10	15 98 54	73 88 83	100 99 100	16/16 (100)	AZ=AMX/CL
Daniel & APSG (1990)	Faringitis aguda (niños)	nb, r, mc	AZ 10 mg/Kg/día después 5 mg/Kg/día PV 17000-33000 UI/Kg tid	5 10	129 69	92 77	98 100	100/107 (93) 39/46 (85)	AZ=PV
	Otitis media aguda (niños)	nb, r, mc	AZ 10 mg/Kg/día después 5 mg/Kg/día AMX/CL ^c	5 10	92 47	95 77	98 100		AZ>AMX/CL
Felstead y cols. (1991)	Sinusitis maxilar aguda e ITRS	nb, r, mc	AZ 500 mg/24 h día 1 250 mg/24 h sigu. días	5	101	83		68/78 (87)	AZ=E
Hooton (1991)	Faringitis estreptocócica	nb, r, mc	E 500 mg qid AZ 500 mg/24 h PV 250 mg qid	5 5 10	108 151 90	79 87 78		67/78 (86) 138/152 (91)	AZ=PV
Müller & Washton (1992)	Otitis media aguda	r, mc	AZ 550 mg/24 h CLA 250 mg bid	3 10	33 35	79 74	97 97		AZ=CLA
	Faringitis/amigdalitis estreptocócica aguda	r, mc	AZ 500 mg/24 h CLA 250 mg bid	3 10	71 73	76 74	96 97		AZ=CLA
	Sinusitis maxilar aguda		AZ 500 mg/24 h CLA 250 mg bid	3 10	74 71	66 68	93 94		AZ=CLA

Abreviaturas: ^a Definida como la resolución de signos y síntomas; ^b definido como la curación clínica y/o mejoría significativa; ^c administrado de acuerdo a las instrucciones del fabricante; ASPG = Azithromycin Paediatric Study Group; ITRS = Infecciones del tracto respiratorio superior; ASG = Azithromycin Study Group; ALRTISG = Azithromycin Lower Respiratory Tract Infection Study Group; sb = simple ciego; nb = estudio no ciego; r = randomizado; mc = multicéntrico; db = doble ciego; AZ = Azitromicina; CLA = Claritromicina; AMX/CL = Amoxicilina/clavulánico; E = eritromicina; PV = Fenoximetilpenicilina; ROX = Roxitromicina; bid = 2 veces al día; tid = 3 veces al día; qid = 4 veces al día. (Erradicación bacteriana: Numerador = N.º de cepas bacterianas erradicadas. Denominador = N.º de cepas aisladas. Entre paréntesis = Porcentaje de cepas erradicadas.

h, durante 14 días), y la Azitromicina en el tratamiento del *Eritema migrans*, no se registran diferencias significativas en la duración del eritema (70, 71).

Mycobacterium avium en pacientes con SIDA

El tratamiento con Azitromicina (500 mg/día x 10-20-30 días) redujo la micobacteriemia desde 118

ufc/ml hasta 43 ufc/ml en pacientes tratados durante 10 días y desde 2028 ufc/ml a 136 ufc/ml en 21 pacientes tratados durante 20 ó 30 días (75).

Tolerancia

En una revisión realizada por Hopkins (27), de un total de 3.995 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 94 años, tratados por infecciones respiratorias, cutáneas (a dosis total de 1,5 g) o uretritis/cervicitis (1 g en una única dosis) los efectos adversos fueron del 12%: 2,5% de molestias abdominales; 3,6% diarreas; 2,6% náuseas; 0,8% vómitos y 0,2% rash cutáneo. Los efectos secundarios sobre el sistema nervioso más frecuentemente presentados fueron cefalea o mareos (1,3%). En cuanto a la edad, los pacientes mayores de 65 años tuvieron 9,3% de efectos secundarios frente a un 5,3% de los pacientes menores de 14 años.

En comparación con otros antibióticos, los efectos secundarios de la Azitromicina (12%) fueron menos frecuentes que con la Amoxicilina/Probenecid (54,5%), Cefaclor (16,7%), Doxiciclina (15,8%) y Eritromicina (20,4%), aunque más frecuente que en el caso de la Ampicilina/Probenecid (4,7%) y Cefalexina (8,5%). El porcentaje de efectos secundarios gastrointestinales de la Azitromicina (9,5%) fue menor que con la Eritromicina (20,6%) y Amoxicilina/Probenecid (18,2%) y mayor que en el caso de la Cefalexina (4,6%) y Ampicilina/Probenecid (1,2%).

El índice de abandonos del tratamiento con la Azitromicina (0,7%) fue menor que con otros antibióticos, a excepción de la Doxiciclina (0,2%). De los 634 efectos adversos sólo el 6% fueron severos; el resto, leves (59%) o moderados (34%).

De los parámetros de laboratorio alterados, destacaron un aumento de ALT (SGPT) en el 1,7% de los casos y de AST (SGOT) en un 1,5% de los casos y las alteraciones en el recuento de los neutrófilos (1,5% de los casos) y de leucocitos (1,1% de los casos). Todas estas alteraciones fueron reversibles al finalizar el tratamiento.

Finalmente, no hubo anomalías en los test de audiometría ni en las exploraciones oftalmológicas.

Interacciones

Los alimentos disminuyen la absorción de Azitromicina (C_{máx.} desciende de 0,314 mg/L a 0,153 mg/L) por lo que se recomienda administrar la Azitromicina al menos una hora antes o dos horas después de las comidas. Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio disminuyen la concentración plasmática má-

xima de la Azitromicina por lo que debe administrarse una hora o dos horas después de ellos.

A diferencia de la Eritromicina la Azitromicina no induce ni inhibe el isoenzima P del citocromo P-450 (27).

La Azitromicina no produce efectos significativos sobre el perfil farmacocinético de la Teofilina. Tampoco se altera significativamente el perfil farmacocinético de la Carbamacepina al administrarla concomitantemente con azitromicina en voluntarios sanos.

En pacientes con SIDA a los que se administra Zidovudina simultáneamente con Azitromicina para el tratamiento de la toxoplasmosis no se modifica el perfil farmacocinético de la Azitromicina (9).

Si bien no se ha demostrado que la Azitromicina potencie los fármacos ergotámicos, como es el caso de la Eritromicina, no es recomendable la administración conjunta.

Aunque en pacientes que han recibido Digoxina junto con Azitromicina no se han demostrado interacciones, a falta de estudios, no debe olvidarse la posibilidad de una elevación de los niveles de Digoxina.

También deben monitorizarse los niveles de Cicloporina si se da conjuntamente con Azitromicina.

Dosis

En adultos, excluyendo las infecciones de transmisión sexual, se recomienda una dosis total de azitromicina de 1,5 g en régimen de 3 días (500 mg/24 h). Las cervicitis o uretritis por *Chlamydia* pueden tratarse con una única dosis oral de 1 g, lo mismo que el chancroide y la gonorrea no complicada.

En niños, se recomienda una dosis de 10 mg/Kg el primer día y 5 mg/Kg otros dos días. Para la enfermedad de Lyme se recomienda el régimen de 5 días (500 mg el día 1, 250/día los 4 días siguientes) o 250 mg/12 h, dos días, seguidos de 250 mg/24 h, 8 días más. Para el tratamiento del *Mycobacterium avium* en pacientes con SIDA, se recomienda 500 mg/24 h, durante 10 a 30 días.

No es necesario el ajuste de dosis en la insuficiencia renal y hepática leve/moderada.

Indicaciones de la azitromicina en la terapia

La Azitromicina tiene la ventaja sobre la Eritromicina de ser más estable en medio ácido y de ser más activa frente a microorganismos gram negativos, además de otros, como *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Mycoplasma catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* y *Borrelia burgdorferi*.

Tabla 4

EFICACIA TERAPEUTICA DE LA AZITROMICINA (AZ) EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO GENITOURINARIO (Modificado de Peters DH, Friedel HA, and McTavish D, Ref. 54)

Referencia	Tipo de infección	Diseño de estudio	Grupos de tratamiento	Tto. (días)	N.º de pacientes evaluados	Curación clínica ^a (%)			Erradicación bacteriana (%)	Eficacia total
						día 7 ^a	día 14 ^a	día 28 ^a		
Johnson (1991)	Uretritis y/o cervicitis (C. trachomatis)	mc	(1) AZ 1000 mg/24 h	1	66	92	96		b	AZ=DO
			DO 100 mg bid	7	39	92	95		b	
			(2) AZ 1000 mg/24 h	1	34	100	97		b	AZ=DO
			AZ 500 mg/24 h día 1	3	43	100	97		b	
			250 mg/24 h sigu. días						b	
			DO 100 mg bid	7	38	95	96		b	
			DO 200 mg/24 h día 1	7	2	100	100		b	
			después 250 mg/24 h							
			(3) AZ 1000 mg/24 h	1	73	99	97	97	b	AZ=DO
			AZ 500 mg bid	1	20	100	100	94	b	
Martin (1992)	Uretritis (C. trachomatis)	r, sb	DO 100 mg bid	7	125			96		AZ=DO
			AZ 1000 mg/24 h	1	54			98 ^c		AZ=DO
			AZ 500 mg/24 h	1	30			95 ^c		
			AZ 500 mg/24 h día 1	3	29			97 ^c		AZ=DO
			250 mg/24 h sigu. días							
Steingrimsson y cols. (1990)	ETS (N. gonorrhoeae, C. trachomatis, U. urealyticum)	r, sb	DO 100 mg bid	7	55			97 ^c		
			AZ 1000 mg/24 h	1	22		95	95		AZ>CIP
			CIP 500 mg bid	7	23		61	61		
Schönwald & Salko (1990)	Uretritis y/o cervicitis (C. trachomatis)	nb, r	AZ 1000 mg/24 h	1	17	71	76		100 ^d	AZ=DO
			AZ 500 mg/24 h día 1	3	19	74	95		100 ^d	DO>AZ
			250 mg/24h sigu. días							
			DO 100 mg bid	7	18	78	83		100 ^d	
Whatley y cols. (1991)	Uretritis (C. trachomatis)	nb, r	AZ 1000 mg/24 h	1	17	71	76		100 ^d	AZ=DO
			AZ 500 mg/24 h día 1	3	19	74	95		100 ^d	DO>AZ
			250 mg/24h sigu. días							
Johnson (1991)	Uretritis y/o cervicitis (C. trachomatis)	mc	(1) AZ 1000 mg/24 h	1	66	92	96		b	AZ=DO
			DO 100 mg bid	7	39	92	95		b	
			(2) AZ 1000 mg/24 h	1	34	100	97		b	AZ=DO

Abreviaturas: ^a +/- 2 días; ^b Erradicación bacteriana equivalente a curación clínica; ^c Evaluado hasta 28 días postterapia; ^d Evaluado a las dos semanas; nb = estudio no ciego; r = randomizado; mc = multicéntrico; sb = simple ciego; AZ = Azitromicina; DO = doxicilina; CIP = Ciprofloxacino; ETS = Enfermedad de transmisión sexual; = eficacia equivalente; > eficacia superior; bid = 2 veces al día.

Por su rápida difusión a tejidos y fluidos corporales, su amplia penetración intracelular y su lenta liberación desde estos compartimentos la Azitromicina presenta la ventaja sobre la Eritromicina de poderse administrar en régimen de única dosis o en régimen de una dosis cada 24 h en la mayoría de los casos, siendo de especial utilidad en el tratamiento de infecciones por microorganismos intracelulares como *C. pneumoniae* y *L. pneumophila*. También es útil en infecciones por bacterias productoras de betalactamasas como *Haemophilus influenzae* y

Mycoplasma catarrhalis, si bien en el caso de *Haemophilus influenzae* se han descrito recaídas en pacientes con exacerbación de bronquitis crónicas purulentas.

En niños, la Azitromicina es igualmente eficaz que la Fenoximetilpenicilina y la Amoxicilina sola o combinada con Acido clavulánico en el tratamiento de otitis medias y faringitis.

En el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, debidos en su mayoría a *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, la Azitromicina es tan

Tabla 5

EFICACIA TERAPEUTICA DE LA AZITROMICINA (AZ) EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS
(Modificado de Peters DH, Friedel HA, and McTavish D, Ref. 54)

Referencia	Diseño de estudio	Grupos de tratamiento	Tto. (días)	Respuesta clínica ^a			Erradicación bacteriana (%)	Eficacia total
				n.º de pacientes	Curación clínica (%)	Éxito clínico (%)		
Kiani (1991)	r, db, mc	AZ 500 mg/24 h día 1 250 mg/24 h sigu. días CEFA 500 mg bid	5	83	53	94	97/103 (94)	AZ=CEFA
			10	96	59	96	121/134 (90)	
Lassus (1990)	r, nb	AZ 500 mg/24 h día 1 250 mg/24 h sigu. días E 500 mg qid	5	35	83	86	15/25 (60)	AZ=E
			7	33	76	82	13/23 (57)	
Mallory (1991)	r, sb, mc	AZ 500 mg/24 h día 1 250 mg/24 h sigu. días CEFA 500 mg bid	5	102	67	99	135/137 (99)	AZ=CEFA
			10	46	59	96	58/59 (98)	
Rodríguez-Solares & ASG (1992) (Pacientes pediátricos)	r, nb, mc	AZ 10 mg/Kg/día DX 12.5-25 mg/kg/día o FU 250-2000 mg/Kg/día ^e	3	59		97	40/43 (93)	AZ=DX/FU
			7	58		98	42/43 (98)	

Abreviaturas: ^a curación clínica entendida como resolución de signos y síntomas; éxito clínico definido como curación clínica y/o mejoría significativa; ^d Erradicación dependiendo de la edad; nb = estudio no ciego; r = randomizado; mc = multicéntrico; db = doble ciego; sb = simple ciego; CEFA = Cefalexina; ASG = Azithromicin Study Group; AZ = Azitromicina; DO = doxiciclina; = eficacia equivalente; > eficacia superior. (Erradicación bacteriana): Numerador = N.º de cepas bacterianas erradicadas. Denominador = N.º de cepas aisladas. Entre paréntesis = Porcentaje de cepas erradicadas. bid = 2 veces al día; qid = 4 veces al día.

eficaz como las penicilinas betalactamasa resistentes (p.ej. cloxacilina), Eritromicina y Cefalexina.

En el tratamiento de las uretritis o cervicitis no complicadas la Azitromicina tiene la ventaja de ser tan eficaz en una única dosis de 1 g como la doxiciclina durante 7 días y de ser superior a Ciprofloxacino en el tratamiento de las cervicitis o uretritis por *Chlamydia*, lo que garantiza el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

En la enfermedad de Lyme la eficacia de la Azitromicina es comparable a la de la Amoxicilina/Probenecid o Cloxacilina, por lo que puede convertirse en una alternativa a estos fármacos.

En pacientes con SIDA infectados con *Mycobacterium avium*, la Azitromicina a pesar de su poca actividad in vitro contra este organismo, puede ser una alternativa en combinación con otros agentes.

En el tratamiento de la toxoplasmosis, aunque la Azitromicina ha demostrado un 50% de inhibición de

la síntesis de nucleótidos a una concentración de 140 mg/L, se deben llevar a cabo más ensayos para probar su eficacia.

Si bien la Azitromicina no ha demostrado superioridad sobre la Eritromicina en los ensayos clínicos comparativos, sí que ha mostrado mayor tolerabilidad. En resumen, la Azitromicina es una alternativa válida a la Eritromicina en el tratamiento de las infecciones adquiridas en comunidad. En los pacientes con uretritis o cervicitis debidas a *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Ureaplasma urealyticum* no complicadas, la Azitromicina en régimen de única dosis debería ser considerada como terapia de primera línea.

Conclusiones

Las modificaciones estructurales que presenta la Azitromicina, en relación con otros macrólidos, le confieren una mayor estabilidad en medio ácido y por lo tanto aumentan su biodisponibilidad. Por otro lado, la

Azitromicina tiene una baja fijación a proteínas plasmáticas y una rápida difusión a tejidos y fluidos orgánicos alcanzando altas concentraciones intracelulares especialmente entre las fagocíticas que son capaces de trasladarlo al foco de infección. Debido a todo ello la Azitromicina da lugar a concentraciones en el sitio de la infección que generalmente superan de forma amplia las CMI₉₀ de gérmenes sensibles.

La vida media prolongada de Azitromicina hace que administraciones de 3 días de duración suministren concentraciones antimicrobianas que se prolongan más allá de 7 a 10 días, lo que permite regímenes de dosificación cómodos y cortos que redundan en un mejor cumplimiento por parte de los pacientes.

En el caso de la Azitromicina es preciso distinguir entre duración de la administración del fármaco (3 días) y duración del tratamiento (7-10 días) que es la permanencia de concentraciones eficaces del fármaco que se consigue con sólo 3 días de administración.

Desde el punto de vista microbiológico destacan su buena actividad frente a gérmenes gram positivos, mi-

croorganismos de desarrollo intracelular y anaerobios. Sobre todo es preciso tener en cuenta su plena actividad sobre *Haemophilus*, *brachnamella* y otros gérmenes gram negativos.

La utilidad clínica de la Azitromicina se centra en el tratamiento de infecciones producidas por gérmenes sensibles en: ORL, tracto respiratorio, piel y tejidos blandos y algunas infecciones del tracto urinario, preferentemente de transmisión sexual.

En relación con la seguridad de la Azitromicina merece la pena resaltar que únicamente el 0,7% de los pacientes abandonan el tratamiento por reacciones adversas y también el hecho de las escasas interacciones medicamentosas que se producen con la Azitromicina a diferencia de lo que sucede con otros macrólidos.

Todas estas características hacen que la Azitromicina constituya a nuestro entender uno de los macrólidos de elección, en el momento actual, para tratamiento de las infecciones en las que está indicada la utilización de esta familia de antimicrobianos.

BIBLIOGRAFIA

1. APRIM (Association pour la Promotion et la Recherche en Information Médicale), Brion JP, Sedallian A, Le Noc P, Brifford J y cols. Azithromycine versus josamycine: traitement de quatrevingt-neuf pneumopathies aiguës. *Pathologie Biologie* 1990; 38: 521-525.

2. Aronoff SC, Laurent C, Jacobs MR. In vitro activity of erythromycin, roxithromycin and CP 62993 against common paediatric pathogens. Correspondence. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 275-276.

3. Balmes P, Clerc G, Dupont B, Labram C, Pariente R y cols. Comparative study of azithromycin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1991; 10: 437-439.

4. Barry AL, Jones RN, Thornsberry C. In vitro activities of azithromycin (CP 62,993), clarithromycin (A-56268; TE-031), erythromycin, roxithromycin and

clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 752-754.

5. Bauernfeind A, Przyklenk B, Matthias C, Jungwirth R, Bertele RM y cols. Selection of antibiotics for treatment and prophylaxis of staphylococcal infections in cystic fibrosis patients. *Infection* 1990; 18: 72-130.

6. Bermudez LE, Inderlied C, Young LS. Stimulation with cytokines enhances penetration of azithromycin into human macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2625-2629.

7. Bruaire JP, Ducroix JP, Eb F, Smail A, Cohen G y cols. Pneumopathies caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Presse Med* 1992; 21: 1064-1069.

8. Casiano RR. Azithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Am J Med* 1991 (Suppl. 3A): 27S-30S.

9. Chave J-P, Munafo A, Chatton J-Y, Dayer P, Glauser MP y cols. Once-a-

week azithromycin in AIDS patients: tolerability, kinetics, and effects on zidovudine disposition. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1013-1018.

10. Coates P, Daniel R, Houston AC, Antrobus JHL, Taylor T. An open study to compare the pharmacokinetics, safety and tolerability of a multiple-dose regimen of azithromycin in young and elderly volunteers. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1991; 10: 850-852.

11. Cooper MA, Nye K, Andrews JM, Wise R. The pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of orally administered azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 533-538.

12. Daniel R. European Azithromycin Study Group. Azithromycin, erythromycin and cloxacillin in the treatment of infections of skin and associated soft tissues. *J Int Med Research* 1991; 19: 373-383.

13. Daniel RR. Azithromycin Paediatric Study Group. Efficacy and safety of

azithromycin in the treatment of pharyngitis and otitis media in children. Abstract. Proceedings of the 6th International Congress of Infectious Diseases. Montreal, July, 1990.

14. Daniel RR. Azithromycin Study Group. Comparison of azithromycin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of otitis media in children. Abstract. Proceeding of the Mediterranean Congress of Chemotherapy, Athens, May, 1992.

15. Dark D. Multicenter evaluation of azithromycin and cefaclor in acute lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1991 (Suppl. 3A): 31S-35S.

16. Davies BI, Maesen FPV, Gubbelsmans R. Azithromycin (CP-62,993) in acute exacerbations of chronic bronchitis; an open clinical, microbiological and pharmacokinetic study. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 743-751.

17. Debbia EA, Molinari G, Paglia P, Schito GC. Post-antibiotic effect of azithromycin on respiratory tract pathogens. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 1990; 16: 615-619.

18. Dunkin KT, Jones S, Howard AJ. The in-vitro activity of CP-62,993 against *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, staphylococci and streptococci. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 405-411.

19. Felmingham D, Robbins MJ, Sanghrajka M, Leakey A, Ridgway GL. The in vitro activity of some 14-, 15- and 16- membered macrolides against *Staphylococcus* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp. and *Ureaplasma urealyticum*. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 1991; 17: 91-99.

20. Felstead SJ. Azithromycin LRTI Study Group. Double-blind comparison of azithromycin and amoxycillin in the treatment of lower respiratory tract infections. Abstract. Proceedings of the 6th International Congress of Infectious Diseases, July, 1990.

21. Felstead SJ, Daniel R. European Azithromycin Study Group. Short-course treatment of sinusitis and other upper respiratory tract infections with azithromycin: a comparison with erythromycin and amoxycillin. *J Int Med Research* 1991; 19: 363-372.

22. Fernandes PB, Hardy DJ. Comparative in vitro potencies of nine new macrolides. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 1988; 14: 445-451.

23. Foulds G, Shepard RM, Hohnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl. A): 73-82.

24. Gunjaca M, Klinar I, Gosev M, Bogic B. Efficacy of azithromycin in the treatment of respiratory tract infections in general practice. Abstract. Proceedings of the 6th International Congress of Infectious Diseases, Montreal July, 1990.

25. Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko C, McDonald EJ y cols. Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16- membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1710-1719.

26. Harrison JD, Jones JA, Morris DL. Azithromycin levels in plasma and gastric tissue, juice and mucus. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1991; 10: 862-864.

27. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am J Med* 1991 (Suppl. 3A): 40S-45S.

28. Hoppe JE, Eichhorn A. Activity of new macrolides against *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1989; 8: 653-654.

29. Hooton TM. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Med* 1991 (Suppl. 3A): 23S-26S.

30. Isoire C, Casin I, Perenet F, Brunat N, Janier M y cols. Pilot study of

azithromycin in the treatment of chancroid caused by *Haemophilus ducreyi*. Abstract. Proceedings of the 6th International Congress of Infectious Diseases, July, 1990.

31. Johnson RB. The role of azalide antibiotics in the treatment of Chlamydia. *Am J Obstetrics Gynecology* 1991; 164: 1794-1796.

32. Jones BM, Kinghorn GR, Duerden BI. In vitro activity of azithromycin and erythromycin against organisms associated with bacterial vaginosis and chancroid. *Eur J Clin Med Microb Infect Dis* 1988; 7: 551-553.

33. Jones K, Felmingham D, Ridgway G. In vitro activity of azithromycin (CP-62,993), a novel macrolide, against enteric pathogens. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 1988; 14: 613-615.

34. Karma P, Pukander J, Penttilä M. Azithromycin concentration in sinus fluid and mucosa after oral administration. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1991; 10: 856-859.

35. Kees F, Grobecker H, Fourtillan JB, Tremblay D, Saint-Salvi B. Comparative pharmacokinetics of single dose roxithromycin (150 mg) versus erythromycin stearate (500 mg) in healthy volunteers. *Br J Clin Prac* 1988; 42 (Suppl. 55): 51.

36. Kiani R. Double-blind, double-dummy comparison of azithromycin and cephalexin in the treatment of skin and skin structure infections. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1991; 10: 880-884.

37. Kinasewitz G, Wood RG. Azithromycin versus cefaclor in the treatment of acute bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1991; 10: 872-877.

38. Kirst HA, Sides GD. New directions for macrolide antibiotics: pharmacokinetics and clinical efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1419-1422.

39. Lassus A. Comparative studies of azithromycin in skin and soft-tissue infections and sexually transmitted infections by *Neisseria* and *Chlamydia* species. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl. A): 115-121.

40. Lauffen H, Wildfeuer A, Lach P. Mechanism of azithromycin uptake in human polymorphonuclear leucocytes. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1990; 40: 686-689.

41. Li Z, Hancock REW. Mechanism of uptake of the dibasic macrolide antibiotic azithromycin across the outer membrane of *Escherichia coli*. Abstract. Proceedings of the 6th International Congress of Infectious Disease, Montreal, July, 1990.

42. Loo VG, Sherman P, Matlow AG. *Helicobacter pylori* infection in a paediatric population: in vitro susceptibilities to omeprazole and eight antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1133-1135.

43. Mallory SB. Azithromycin compared with cephalexin in the treatment of skin and skin structure infections. *Am J Med* 1991 (Suppl. 3A): 36S-39S.

44. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, McAarty J, Jones RB y cols. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327 (13): 921-925.

45. Maskell JP, Sefton AM, Williams JD. Comparative in-vitro activity azithromycin and erythromycin against Gram-positive cocci, *Haemophilus influenzae* and anaerobes. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl. A): 19-24.

46. Masarotti EM, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB y cols. Treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 1992; 92: 396-403.

47. Mazzei T, Surrenti C, Novelli A, Crispo A, Fallani S y cols. Pharmacoki-

netics of azithromycin in patients with impaired hepatic function. Abstract. Proceedings of the Mediterranean Congress of Chemotherapy, Athens, May, 1992.

48. Mertens JCC, van Barneveld PWC, Asin HRG, Ligtoet E, Visser ME y cols. Double-blind, randomized study comparing the efficacies and safeties of a short (3-day) course of azithromycin and a 5-day course of amoxicillin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1446-1459.

49. Morris DL, De Souza A, Jones JA, Morgan WE. High and prolonged pulmonary tissue concentrations of azithromycin following a single oral dose. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1991; 10: 859-861.

50. Müller O, Washton H. Azithromycin Study Group. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with upper respiratory tract infections. Abstract. Proceedings of the Mediterranean Congress of Chemotherapy, Athens, May, 1992.

51. Myburgh J, Petschel E. The efficacy and toleration of a three-day course of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. Abstract. Proceedings of the Mediterranean Congress of Chemotherapy, Athens, May, 1992.

52. Neu HC. Antibacterial Therapy: problems and promises, Part II. Hospital Practice 1990; 23: 181-194.

53. Neu HC, Chin NX, Saha G, Labhavikul P. Comparative in vitro activity of the new oral macrolide azithromycin. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1988; 7: 541-544.

54. Peters DH, Friedel HE, McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1992; 44 (5): 750-799.

55. Preac-Mursic V, Wilske B, Schierz G, Süss E, Gross B. Comparative antimicrobial activity of the new macrolides against *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1989; 8: 651-653.

56. Puri SK, Lassman HB. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (Suppl. B): 89-100.

57. Renaudin H, Bébér C. Comparative in vitro activity of azithromycin, clarithromycin, erythromycin and lomefloxacin against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1990; 9: 838-841.

58. Retsema J, Brennan L. Significance of environmental conditions on the in vitro potency of azithromycin. Abstract. Proceedings of the 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September, 1989.

59. Retsema J, Girard A, Chelkly W, Manousos M, Anderson M y cols. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1939-1947.

60. Rodriguez-Solares A. Azithromycin Study Group. A comparative study of the efficacy, safety and toleration of azithromycin and dicloxacillin or flucloxacillin in the treatment of children with acute skin and skin structure infections. Abstract. Proceedings of the Mediterranean Congress on Chemotherapy, Athens, May, 1992.

61. Rylander M, Hallander HO. In vitro comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin and a new macrolide, CP 62993, against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Scand J Infect Dis* 1988 (Suppl. 53): 12-17.

62. Schönwald S, Skalko D. Azithromycin versus ciprofloxacin in the treatment of chlamydial urethritis or cervicitis. Abstract. Proceedings of the 6th International Congress of Infectious Diseases, Montreal, July, 1990.

63. Schönwald S, Gunjaca M, Kolacny-Babic L, Car V, Gosev M. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumonias. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl. A): 123-126.

64. Schönwald S, Skerk V, Petricevic I, Car V, Majerus-Misic I y cols. Comparison of three-day and five-day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia. Eur J Clin Microb Infect Dis 1991; 10: 877-880.

65. Scieux C, Bianchi A, Chappey B, Vassias I, Pérol Y. In-vitro activity of azithromycin against Chlamydia trachomatis. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl. A): 7-10.

66. Shepard RM, Falkner FC. Pharmacokinetics of azithromycin in rats and dogs. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl. A): 49-60.

67. Slaney L, Chubb H, Ronald A, Brunham R. In-vitro activity of azithromycin, erythromycin, ciprofloxacin

and norfloxacin against Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus ducreyi and Chlamydia trachomatis. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl. A): 1-5.

68. Stamm LV, Parish EA. In-vitro activity of azithromycin and CP-63,956 against Treponema pallidum. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl. A): 11-14.

69. Steingrimsdottir O, Olafsson HJ, Thorarinnsson H, Ryan RW, John RB y cols. Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl. A): 109-114.

70. Strle F, Stanek G, Ruzic E, Susec-Michieli M. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. Abstract. Proceedings of the 6th International Congress of Infectious Diseases, July, 1990.

71. Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Cimperman J. Solitary borreliac lymphocytoma: report of 36 cases. Infection 1992; 20 (4): 201-206.

72. Waugh M. Open study of the safety and efficacy of a single oral dose of azithromycin for the treatment of uncomplicated gonorrhoea in men and

women. Abstract. Proceedings of the Mediterranean Congress of Chemotherapy, Athens, May, 1992.

73. Welsh LE, Gaudos CA, Quinn TC. In vitro evaluation of activities of azithromycin, erythromycin and tetracycline against Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36 (2): 291-294.

74. Whatley JD, Thin RN, Mumtaz G, Ridgway GL. Azithromycin vs doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis. International Journal of STD and AIDS 1991; 2: 248-251.

75. Young LS, Wiviott L, Wu M, Kolonoski P, Bolan R y cols. Azithromycin for treatment of Mycobacterium avium-intracellulare complex infection in patients with AIDS. Lancet 1991; 338: 1107-1109.

76. Yu K-W, Bionis F, Chin N-X, Neu HC. Antibacterial activity of rokitamycin compared with that of other macrolides. Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 1991; 14: 331-335.

77. Zini R, Fournet MP, Barre J, Tremblay D, Tillement J-P. In-vitro study of roxithromycin binding to serum proteins and erythrocytes in man. Br J Clin Prac 1988; 42 (Suppl. A): 54.