

Artículos originales

COMPARACIÓN ENTRE CLARITROMICINA, AZITROMICINA Y PENICILINA, EN EL MANEJO DE LA FARINGOAMIGDALITIS AGUDA ESTREPTOCÓCCICA EN NIÑOS.

Nicolás Padilla-Raygoza* Mario Moreno-Pacheco**

* Pediatra. Candidato a M en C. Escuela de Higiene y Medicina Tropical, Universidad de Londres. Profesor de Pediatría. Facultad de Enfermería y Obstetricia de Celaya, Universidad de Guanajuato

** Laboratorio Diagnóstica, Celaya, Gto.

Resumen:

Objetivo: evaluar la eficacia de claritromicina, azitromicina y propicilina en niños con faringoamigdalitis estreptocócica aguda.

Diseño: estudio aleatorizado, prospectivo, longitudinal, ciego simple, comparativo.

Material y métodos:

Pacientes: niños entre 1 y 17 años con faringoamigdalitis aguda, reclutados para el estudio, de consulta externa privada.

Intervenciones y medidas de resultados: La dosis de claritromicina fue de 15 mg/kg/día en dos tomas por 10 días, azitromicina 10 mg/kg en tres dosis diarias 3 días y propicilina 25,000 U/kg/día en 3 dosis diarias 10 días.

Los pacientes fueron evaluados de acuerdo a la mejoría y eventos adversos. Cultivo de exudado faríngeo fueron realizados en la primera visita y 3 días después de concluido el tratamiento. Los datos obtenidos fueron analizados usando EpiInfo 2002 y se realizó la prueba de X^2 en cuanto al tiempo de desaparición de los datos clínicos, eventos adversos y cura bacteriológica. Se diseñaron curvas de probabilidad para los datos clínicos.

Resultados: Se reclutaron 273 pacientes con cultivo faríngeo positivo a Streptococo Beta Hemolítico del Grupo A: 91 recibieron claritromicina, 91 azitromicina y 91 propicilina. Los grupos fueron comparables en cuanto a sexo, edad, peso y talla ($p>0.05$). Las tablas de probabilidad de seguir con datos clínicos mostraron que el grupo de claritromicina tenían mejor evolución clínico. También la eficacia bacteriológica fue mejor para claritromicina que azitromicina ($p<0.05$) y que propicilina ($p<0.05$). Los eventos adversos reportados fueron dolor abdominal, diarrea, náusea y rash.

Conclusiones: Claritromicina es una alternativa para el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica

Palabras clave: Faringoamigdalitis, Streptococo beta hemolítico del grupo A, Claritromicina, Azitromicina, Propicilina.

Summary:

Objective: to compare the efficacy of clarithromycin, azithromycin and propicillin against streptococcal pharyngotonsillitis in children.

Material and methods

Patients: Children with age between 1 and 17 years, with pharyngotonsillitis were enrolled in this study, of outpatient private pediatric clinic.

Interventions and outcome measures: the dosage of clarithromycin was 15 mg/kg/day in two daily doses for 10 days, azithromycin 10 mg/kg in three daily doses for 3 days and propicillin 25,000 U/kg/days in three daily doses for 10 days. Patients were evaluated according to resolution of signs, symptoms and adverse events. Pharyngeal cultures were collected at the initial office visit. Data were analyzed using EpiInfo 2002 and X² test were performed regarding time to resolution of clinical signs, adverse events, bacteriological cure. I traced a survival curves for clinical data.

Results: Were enrolled 273 patients: 91 received clarithromycin, 91 azithromycin and 91 propicillin. A statistically significance difference in resolution of clinical signs was found in favour of clarithromycin ($p < 0.05$); the survival curves were different in favour of clarithromycin. Bacteriological efficacy was statistically significance between the three groups ($p < 0.05$). Adverse events reported were diarrhea, abdominal pain, nausea and rash.

Conclusion: Clarithromycin is an alternative in the treatment of streptococcal pharyngotonsillitis in children because at its higher clinical and bacteriological efficacy than azithromycin and propicillin.

Key words: Pharyngotonsillitis; Streptococcus beta-haemolytic A Group; clarithromycin; azithromycin; Propicillin.

Introducción.

Faringitis es una de las patologías más diagnosticadas por médicos de primer contacto; en EUA, se estima que es responsable de más de 40 millones de consultas ambulatorias cada año¹. En Francia, *Streptococcus β-hemolítico* del Grupo A (SBHGA) es responsable del 10-20% de los casos de faringitis en adultos y 50% de los casos en niños². En México, el Sistema Nacional de Salud, reporta 10,000 a 20,000 nuevos casos de faringitis estreptocócica y 100 casos de fiebre reumática cada mes^{3,4}.

La faringoamigdalitis estreptocócica puede causar fiebre reumática; al inicio del siglo XX, la fiebre reumática aguda y la enfermedad cardíaca reumática estaban entre las principales causas de muerte en niños y adolescentes de EUA y Europa Occidental⁵. En los 60's la frecuencia de la fiebre reumática disminuyó, incrementándose en los 80's y 90's⁶.

Para evitar las complicaciones no supurativas de la faringitis estreptocócica, esta deberá ser tratada con antibióticos como penicilina por 10 días^{7,8} el antibiótico de primera elección es penicilina V^{3,5-8}, que tiene una eficacia bacteriológica contra SBHGA de 80-88%⁹⁻¹¹. Propicilina es una sal potásica de 1-fenoxipropil-penicilina, que es administrada con alimentos¹², su biodisponibilidad es más elevada (85%) que fenoximetilpenicilina (65%)¹³. Sin embargo, cuando los niños son alérgicos a la penicilina o no la toleran, cuando las cepas bacterianas o de la flora oral son penicilino-resistentes o cuando los padres no aceptan el uso de la penicilina, se deben usar otros antibióticos.

Clarithromicina es un macrólido derivado de la eritromicina, que produce un metabolito activo, 14-hidroxi-clarithromicina, el cual tiene una elevada penetración tisular y es resistente a la hidrólisis ácida^{14,15} tiene alta eficacia contra SBHGA con tasas de erradicación de casi el 90% y más rápida mejoría de los datos clínicos^{11,14-17}.

Azitromicina es una azálico derivado de la eritromicina, tiene propiedades lipofílicas que le permiten rápidamente penetrar tejidos y células; tiene una vida media sérica de cerca de 3 días (3-4 horas de claritromicina), y tiene una vida media tisular de 2-4 días^{14,15,18} su efectividad contra SBHGA es de entre el 80 y 90% dependiendo la dosis^{14,19,20}. En México, la azitromicina se indica a dosis de 30 mg/kg dividido en 3 días, mientras que en otros países se utiliza la misma dosificación, pero dividida en 5 días²¹.

En vista de que debemos contar con antibióticos alternativos a la penicilina, se decidió evaluar la eficacia clínica y bacteriológica de los macrólidos claritromicina y azitromicina comparándolos con propicilina.

El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar la eficacia clínica y bacteriológica de claritromicina, azitromicina y propicilina en faringoamigdalitis por SBHGA. Los puntos finales del estudio fueron tiempo de resolución de los síntomas y signos, incluyendo disfagia, eritema y exudado faríngeo, ganglios linfáticos cervicales dolorosos y temperatura igual o mayor a 38°C; curación clínica y erradicación bacteriológica.

Materiales y métodos.

Tipo de estudio. Es un estudio abierto, aleatorizado, prospectivo, longitudinal y comparativo, ciego simple. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité Técnico de Ética e Investigación, de la Escuela de Enfermería y Obstetricia de Celaya, de la Universidad de Guanajuato.

Se incluyeron pacientes con edades entre 1 y 15 años, que acudieron a consulta externa privada en Celaya, Gto, cuyos padres aceptaron, por escrito, participar en el estudio. Con diagnóstico clínico de faringitis o faringoamigdalitis aguda, y evolución menor a 48 horas, con un puntaje de Breese de 28 o superior^{22,23}; enseguida se obtuvo el consentimiento informado y se tomó muestra de exudado faríngeo para cultivo, sin haber

desayunado y sin aseo oral previo; la identificación del organismo fue realizado de acuerdo a los criterios de Faklam (Centros para el Control de Enfermedades Infecciosas)²⁴; se incluyeron aquellos casos con aislamiento de EBHGA. Se excluyeron pacientes con antecedentes de haber recibido antibióticos en los quince días previos a su posible ingreso al estudio, pacientes con antecedentes de daño renal o hepáticos severos, alergia a penicilina y/o macrólidos, así como aquellos con aislamiento del cultivo de bacterias diferentes a EBHGA.

Se realizó un sorteo previo al inicio del estudio de grupos de tres en tres, para asignación de pacientes al grupo I, II o III, conforme a su ingreso al estudio; grupo I recibió claritromicina 15 mg/kg/día dividido en dos dosis diarias por 10 días; grupo II recibió azitromicina 10 mg/kg/día en una toma diaria, una hora antes de algún alimento por 3 días y grupo III recibió propicilina 25,000 U/kg/día dividido en tres dosis diarias por 10 días.

Se realizaron evaluaciones clínicas, incluyendo la presencia de disfagia, eritema y exudado faríngeos, adenopatías cervicales dolorosas y la presencia de hipertermia =>38°C a los 3,5,7,9,11 días posteriores al inicio del tratamiento. También, sobre eventos adversos en cada una de las visitas. Un segundo cultivo de exudado faríngeo fue realizado 3 días después de haber concluido el tratamiento para confirmar la presencia o ausencia de EBHGA de la faringe de los pacientes. El éxito clínico se definió como la ausencia de todos los datos clínicos reportados en la visita inicial, después de completado el tratamiento y el éxito bacteriológico fue definido como la ausencia de SBHGA en el segundo cultivo.

El tamaño de muestra fue calculado en el programa EpiInfo 2002 (Centros de Control y Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, USA y Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza), con 95% de confianza y 80% de poder, tomando de base una eficacia bacteriológica de claritromicina del 90%, 80% de azitromicina y 82% para propicilina, obteniendo que cada grupo debe estar integrado por 91 elementos.

Se calculò el promedio y desviación estándar para edad, peso y talla, de los tres grupos y para verificar la comparabilidad de los mismos, se calculò la F de ANOVA y el valor de p^{25} . Se obtuvo el porcentaje de masculinos y femeninos en cada grupo y con la prueba de X^2 y el valor de p^{26} , se verificó si los grupos son comparables de acuerdo a la distribución por sexo.

Se diseñaron tablas de supervivencia de los datos clínicos y se compararon las curvas entre ellas (claritromicina y azitromicina, claritromicina y propicilina, azitromicina y propicilina) con la prueba de Log Rank⁽²⁷⁾ para comprobar si las curvas son diferentes. Se obtuvo el porcentaje de eficacia clínica en cada grupo y se utilizó la prueba de X^2 (corregida de Yates) y valores de p , usando una tabla de 3×2 , se compararon los grupos I vs grupo II, grupo I vs grupo III y grupo II vs grupo III, para obtener el RR y los intervalos de confianza al 95%²⁶ para demostrar significancia estadística de los resultados y por lo tanto la eficacia bacteriológica de los tres ---

tratamientos²⁶.

Las mismas pruebas se usaron para los eventos adversos de cada tratamiento. La significancia estadística se fijó en 0.05 y para todos los cálculos estadísticos se usó el programa de computación EpiInfo 2002, se construyó un modelo logístico de regresión con datos de edad, peso, estatura y sexo; ninguna de estas variables mejoró el modelo inicial de tratamiento y eficacia bacteriológica; para comprobar si esas variables eran confusoras y modificadoras, se usó la prueba de razón de probabilidad (LRT)²⁹.

Resultados

Se enrolaron 273 pacientes distribuidos en tres grupos iguales. El grupo I recibió claritromicina, el grupo II recibió azitromicina y el grupo III recibió propicilina, las pruebas F de ANOVA no fueron significativas para edad, peso, estatura y sexo (tabla I).

Tabla 1
Datos demográficos de los grupos de tratamiento

Variable	Claritromicina N = 91	Azitromicina n = 91	Propicilina n = 91
Edad			
Promedio	6.24 años	5.87 años	5.82 años
Desviación Estándar	3.31	3.11	3.49
Análisis de varianzas ANOVA F= 0.43; p=0.6			
Peso			
Promedio	25.84 kg	26.11 kg	24.90 kg
Desviación estándar	11.12	12.80	13.52
Análisis de varianzas ANOVA F= 0.23; p=0.79			
Estatura			
Promedio	1.18 mt	1.15 mt	1.15 mt
Desviación estándar	0.18	0.19	0.20
Análisis de varianzas ANOVA F=1.14; p=0.32			
Sexo			
Masculino	53	41	48
Femenino	38	50	43
$X^2 = 3.20$ p = 0.2			

Aunque cada grupo estuvo formado por 91 elementos, no todos los pacientes tuvieron todos los datos clínicos de faringoamigdalitis aguda; en la tabla 2 se muestra la evolución de los datos clínicos conforme a las visitas de seguimiento y en la curvas de probabilidad de seguir presentando los datos clínicos, se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de claritromicina

Tabla 2
Evolución de datos clínicos por grupo de tratamiento

Dato clínico	Días de evolución					
	0	3	5	7	9	11
Disfagia						
Claritromicina	88	58	24	7	5	4
Azitromicina	91	81	64	36	17	13
Propicilina	87	82	63	24	10	10
Eritema faríngeo						
Claritromicina	91	55	33	14	6	5
Azitromicina	91	81	68	43	19	15
Propicilina	91	86	76	54	18	14
Exudado faríngeo						
Claritromicina	78	26	5	3	2	2
Azitromicina	83	68	28	13	8	8
Propicilina	84	72	35	17	8	8
Adenopatías cervicales dolorosas						
Claritromicina	78	38	16	6	4	3
Azitromicina	88	80	59	28	12	11
Propicilina	83	70	53	24	13	12
Fiebre => 38°C						
Claritromicina	72	19	2	1	1	1
Azitromicina	78	49	10	5	3	3
Propicilina	77	50	14	5	4	4

En cuanto a la eficacia clínica, después de 10 días, hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de claritromicina para eritema faríngeo y para la presencia de adenopatías cervicales dolorosas, no hubo diferencias en los otros datos clínicos entre azitromicina y propicilina.

En cuanto a la eficacia bacteriológica, hubo diferencias significativas entre los grupos ($p=0.007$). Comparando la eficacia bacteriológica entre grupos y utilizando el grupo de propicilina como control, se hallaron

diferencias significativas entre claritromicina y azitromicina ($p = 0.04$), entre claritromicina y propicilina ($p = 0.01$), pero no entre azitromicina y propicilina ($p = 0.85$).

Con claritromicina 15 pacientes (16.5%) tuvieron dolor abdominal, con azitromicina 19 (20.9%) y con propicilina 7 (7.7%), ($X^2 = 6.43$, $p = 0.04$); con claritromicina 4 casos (4.4%) -

presentaron náusea; con azitromicina 6 (6.6%) y con propicilina ninguno ($X^2 = 5.81$, $p = 0.05$); con claritromicina un caso (1.09%) presentó diarrea, con azitromicina ninguno y 4 (4.4%) con propicilina ($X^2 = 5.30$, $p = 0.07$); con propicilina se reportaron 4 casos de rash cutáneo ($X^2 = 8.12$, $p = 0.02$).

Para la construcción del modelo de regresión logística, se agruparon las variables de edad, peso y estatura; ni sexo, edad, peso y estatura mejoraron el modelo (LRT con $p>0.05$); se ajustaron por edad, peso, estatura y sexo, y ninguna de esas variables actuaron como confusores o modificadores de la relación entre grupo de tratamiento y eficacia bacteriológica ($p>0.05$ en todos los casos).

Discusión

La posibilidad de sesgo por pérdida de seguimiento se minimizó, ya que todos los pacientes completaron el seguimiento de 14 días. También para evitar el sesgo del observador, quién realizó las entrevistas de seguimiento, estuvo cegado al tratamiento administrado al paciente; el químico que realizó los cultivos de exudado faríngeo estuvo cegado al grupo a que pertenecía cada paciente. Al ser una muestra por conveniencia limita la generalización de los resultados.

En otro trabajo Padilla y cols ^{11,16} han mostrado que en pacientes con faringoamigdalitis estreptocócica aguda, tratados con claritromicina, presentaban una remisión clínica más rápida que con otros antibióticos; lo cual es confirmado en este estudio.

La eficacia bacteriológica encontrada en este estudio es similar a la reportada en la literatura ^{11,15-17, 19,20}, haciendo énfasis, en que es posible que si la misma dosis de azitromicina es dividida en 5 días, se pueda obtener un incremento importante en la eficacia bacteriológica contra EBHGA.

Conclusiones

Si los pacientes no reciben el tratamiento antibiótico por los días indicados, en faringoamigdalitis estreptocócica aguda se pueden desarrollar complicaciones. La prevención de la fiebre reumática es una meta del tratamiento antibiótico, pero también, debemos buscar opciones terapéuticas que mejoren el cuadro clínico de la infección en forma más rápida, acortando el periodo de contagiosidad y previniendo las complicaciones supurativas³⁰.

Tabla 3

Eficacia bacteriológica de los medicamentos estudiados

Medicamento	Éxito		Fracaso	
	n	%	n	%
Claritromicina	86	94.5	5	5.5
Azitromicina	72	79.2	19	20.8
Propicilina	74	81.3	17	18.7

$\chi^2 = 9.87$; $p = 0.07$

Tabla 4

Comparación de la eficacia bacteriológica entre grupos

Grupos de p	RR	95%IC	χ^2	Valor
Claritromicina vs Azitromicina*	0.22	0.10 a 0.67	8.11	0.04
Claritromicina vs Propicilina*	0.29	0.62 a 0.76	6.26	0.01
Azitromicina vs Propicilina*	1.12	0.62 a 2.01	0.03	0.85

* Grupo control

RR = Riesgo Relativo

95% IC = Intervalos de confianza al 95%

Claritromicina es una buena opción en el manejo de la faringoamigdalitis estreptocócica en niños, cuando no se pueda administrar penicilina, debido a su elevada eficacia clínica y bacteriológicas y a la rapidez en la remisión de los datos clínicos.

Quedaría la opción de realizar un estudio clínico controlado comparando la administración de azitromicina 3 contra 5 días, para verificar si la eficacia bacteriológica antiestreptocócica es mejor con la administración por cinco días.

Referencias bibliográficas

- 1.- Pechère J-C, editor. Introduction. In. Acute bacterial pharyngitis. West Sussex, Cambridge Medical Publications, 1994: VII-VIII.
- 2.- Marchou B, Lemozy J. Infections á streptocoques (Streptocoques pneumoniae exlu). Paris, Editions Techniques. Encycl Med Chir, Pédiatrie-4250 A²⁰, 1993:pp20.
- 3.- Vega L. Terapéutica antimicrobiana en infecciones estreptocócicas. Rev Mex Pediatr 1993; 60: 2 – 4.
- 4.- Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. México 1999 (<http://www.ssa.gob.mx.epi>).

- 5.-Pechère J-C, editor. Acute rheumatic fever. En: Acute bacterial pharyngitis. West Sussex, Cambridge Medical Publications 1994: 39 – 49.
- 6.- Todd J. Fiebre reumática. En: Behrman R, Kliegman R, Arvin A, eds. Nelson Tratado de pediatría. 15ª ed., México, McGraw-Hill-Interamericana 1997; 1 :946 –53.
- 7.-American Academy of Pediatrics. 1994 Red Book: Report of the Committee on infectious disease. Group A streptococcal infections. 23ª ed., Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 1994: 47-59.
- 8.-Rodríguez R, editor. Prevención primaria de la fiebre reumática. México, Dr. Romero S. Rodríguez 1994: 47-59.
- 9.- Rodríguez R, editor. Diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica aguda. Infecciones de vías respiratorias superiores en pediatría. México, Dr. Romeo S. Rodríguez 1989: 1 – 61
- 10.- Rodríguez R, Méndez J, Espinoza L, et al. La utilidad de la penicilina benzatínica combinada en el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica. Bol Med Hosp Infan Mex 1988; 45: 797 – 802
- 11.- Padilla- Raygoza N, Figueroa RC, Muñoz M. Analysis of clarithromycin and propicillin in the management of streptococcal pharyngotonsillitis in children. Clin Drug Invest 1999; 18: 183-8.
- 12.-Augahen E, Gloxhuber C, Hecht G, et al. Propicillin –Baycillin. Arzneimittel-Forsch 1992; 12: 751-70.
- 13.- Koch H, Brüning Y, Manoharan M, et al. Wolf Mit vollem Magen geht auch Ärzt. Praxis 1992; 12: 751-70.
- 14.- Zuckerman JM, Kaye KM. The newer macrolides: azithromycin and clarithromycin. Infect Dis Clin North Am 1995; 9: 731 – 45.
- 15.-Langtry HD, Brodgen RN. Clarithromycin: a review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. Drugs 1997; 53: 973 – 1004.
- 16.- Padilla- Raygoza N. Comparison of clarithromycin and azithromycin for treatment of streptococcal pharyngotonsillitis in children. Infections in Medicine 1998; 15(Supl.1): 23-7.
- 17.- Padilla- Raygoza N, Figueroa RC, Rivera MR, et al. Estudio comparativo del tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica con claritromicina y amoxicilina/clavulanato. Rev Mex Pediatr 1995; 62: 13-5.
- 18.- Luke DR, Foulds G, Cohen SR, et al. Safety, toleration and pharmacokinetics of intravenous azithromycin. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2577 – 81.
- 19.- Higuera F, et al. Estudio multicéntrico sobre la eficacia y seguridad de azitromicina en el tratamiento de infecciones de tracto respiratorio superior. Enf Infecc y Microbiol 1994; 14(Supl.): 13-20.
- 20.- Fernandez G, Lanöel J, Steinberg S, et al. Comparación de la eficacia clínica y bacteriológica de azitromicina por 3 días y eritromicina o cefaclor por 10 días en faringoamigdalitis estreptocócica en pacientes pediátricos. Enf Infecc y Microbiol 1994; 14(Supl.): 21 –3
- 21.- Meyers BR, editor. Antimicrobial therapy guide. 12ª ed., Newtown, Antimicrobial Prescribing, Inc., 1997: pp46.
- 22.- Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of Streptococcal pharyngitis. Am J Dis Child 1977; 131: 514 – 7.
- 23.- Padilla N, Figueroa RC, Muñoz R. Experiencias con el puntaje de Breese. Rev Mex Pediatr 1997; 64: 96 – 8.
- 24.-Faklam RR. Isolation and identification of streptococci. III. Presumptive identification of streptococci by non-serologic methods. Staphylococcus and Streptococcus section. Centers for Disease Control, Atlanta, GA., 1980.
- 25.- Kirkwood BR. Comparison of several means – Analysis of variance. In: Essentials of medical statistics. Oxford, Blackwell Science, 1988: 46-56.
- 26.- Kirkwood BR. The chi-squared test for contingency tables. In: Essentials of medical statistics. Oxford, Blackwell Science, 1988: 87 – 93.
- 27.- Kirkwood BR. Survival analysis. In: Essentials of medical statistics. Oxford, Blackwell Science, 1988: 118 – 123.
- 28.- Kirkwood BR. Further methods for contingency tables. In: Essentials of medical statistics. Oxford, Blackwell Science, 1988: 94 – 105.
- 29.- Kirkwood BR. Multiple regression. In: Essentials of medical statistics. Oxford, Blackwell Science, 1988: 65 – 72.
- 30.- Tarlow M. Macrolides in the management of streptococcal pharyngotonsillitis. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 444 – 8.