

Original

Metaanálisis de la claritromicina comparada con otros antimicrobianos en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas

F. Abad-Santos, M.A. Gálvez-Múgica, M.J. Espinosa de los Monteros, S. Gallego-Sandín y J. Novalbos

*Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa,
Departamento de Farmacología y Terapéutica, Instituto Teófilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid*

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia de la claritromicina respecto a otros antibióticos comúnmente empleados en las infecciones de vías respiratorias altas. Se han realizado varios metaanálisis de los ensayos clínicos comparativos encontrados en una búsqueda bibliográfica. En cuanto a eficacia, no existían diferencias significativas en la comparación de claritromicina con amoxicilina-ácido clavulánico en las infecciones de vías respiratorias altas, ni con cefalosporinas, amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico en la otitis media, ni con respecto a penicilina oral en la faringoamigdalitis estreptocócica. La claritromicina era más eficaz que los betalactámicos en la sinusitis (OR: 1,27, IC95%: 1,01-1,61 en el análisis por intención de tratar). La eficacia era algo superior con claritromicina que con azitromicina, pero sólo alcanzaba significación estadística en el análisis por protocolo. El análisis conjunto de los 33 estudios clínicos incluidos mostraba un pequeño beneficio a favor de claritromicina que alcanzaba significación estadística en el modelo de efectos fijos (OR: 1,12, IC95%: 1,01-1,25). En cuanto a seguridad, la incidencia de efectos adversos fue significativamente más baja con claritromicina que con amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico. No se encontraron diferencias significativas en las comparaciones con cefalosporinas, azitromicina y betalactámicos, pero la incidencia de efectos adversos fue más alta con claritromicina que con penicilina oral en el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica. En general todos los fármacos comparados son bien tolerados; el número de abandonos por efectos adversos fue muy bajo: 2,2% con claritromicina y 2,5% con los otros antimicrobianos. En conclusión, la claritromicina resulta eficaz y segura en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas, y su nueva formulación de administración en dosis única diaria mejora el cumplimiento terapéutico.

Palabras clave: Claritromicina - Metaanálisis - Infección de vías respiratorias altas - Otitis - Sinusitis - Faringoamigdalitis

Meta-analysis of clarithromycin compared with other antimicrobial drugs in the treatment of upper respiratory tract infections

SUMMARY

The goal of this meta-analysis was to evaluate the effectiveness of clarithromycin versus most commonly used treatments for upper respiratory infections. We performed a systematic review of comparative clinical trials found in the literature. Regarding effectiveness, no significant differences were found in comparisons between clarithromycin and amoxicillin-clavulanic acid for upper respiratory infections, nor for cephalosporins, amoxicillin or amoxicillin-clavulanic acid for otitis media, nor oral penicillin for classic streptococcal tonsillitis. Clarithromycin was more effective than betalactam antibiotics for sinusitis (OR: 1.27, 95% CI: 1.01-1.61 in intent-to-treat analysis). The effectiveness of clarithromycin was better than that for azithromycin, but only reached statistical significance in the per-protocol analysis. The global analysis including all 33 clinical trials showed a small benefit for clarithromycin reaching statistical significance in the fixed-effects model (OR: 1.12, 95% CI: 1.01-1.25). Regarding safety, the incidence of adverse events was significantly lower for clarithromycin compared to amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid. No differences were found when comparing adverse events due to cephalosporins, azithromycin and betalactam antibiotics, but the incidence of adverse events for clarithromycin was higher compared to that of oral penicillin for streptococcal tonsillitis treatment. Overall, all the compared drugs were well tolerated; discontinuations due to adverse events were very low: 2.2% for clarithromycin treatment and 2.5% for the other antibiotics. It was concluded that clarithromycin is an effective and safe treatment for upper respiratory infection, and its new formulation in a single daily dose may improve therapeutic compliance.

Key words: Clarithromycin - Meta-analysis - Upper respiratory tract infection - Otitis - Sinusitis - Tonsillitis

INTRODUCCIÓN

Actualmente existen diversos antimicrobianos que se pueden utilizar en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas, entre los cuales el grupo de los macrólidos es uno de los más empleados. El primer fármaco de este grupo fue la eritromicina, que empezó a utilizarse en 1952; desde entonces, el número de derivados ha aumentado considerablemente, con el objetivo de mejorar las propiedades farmacocinéticas de la eritromicina y disminuir el número de efectos adversos e interacciones farmacológicas. En la actualidad, uno de los macrólidos más utilizados es la claritromicina, que se introdujo en Europa en 1990 para el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas y bajas, así como para las infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por microorganismos sensibles. La claritromicina se diferencia químicamente de la eritromicina porque posee un grupo metoxi en lugar de un grupo hidroxilo en la posición 6 del anillo macrolídico (1). Este cambio químico le confiere ciertas ventajas con respecto a la eritromicina:

- 1) Es más estable que la eritromicina en el medio ácido del estómago, lo que aumenta su biodisponibilidad y disminuye sus efectos adversos digestivos.
- 2) Se modifica su metabolismo, formándose un metabolito activo, la 14-hidroxi-claritromicina, que posee mayor actividad antimicrobiana frente a algunos microorganismos, como *Haemophilus influenzae*.
- 3) Tiene una vida media más larga, que permite la administración en dos dosis diarias, a diferencia de la eritromicina, que se debe administrar cuatro veces al día. Además, recientemente se ha comercializado una nueva formulación de claritromicina que se puede administrar en dosis única diaria.
- 4) Presenta una mayor penetración tisular, que puede asociarse a una eficacia superior.
- 5) Finalmente, posee mayor actividad que la eritromicina frente a algunos patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* (2, 3).

En varios ensayos clínicos se ha demostrado que la claritromicina es eficaz en el tratamiento de los siguientes procesos infecciosos: neumonía adquirida en la comunidad, bronquitis aguda, exacerbación de bronquitis crónica, sinusitis, faringitis, otitis media e infecciones de piel y anejos cutáneos. En casi todos los estudios se han alcanzado porcentajes de curación, mejoría clínica y erradicación microbiológica superiores al 90% (1-4). También es eficaz en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones producidas por el complejo *Mycobacterium avium*, así como en la erradicación de *Helicobacter pylori*, aunque en estos procesos se debe utilizar asociada a otros antimicrobianos, o a inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol (en el segundo caso), para conseguir tasas de respuesta más altas y evitar la aparición de resistencias.

Desde hace varios años la claritromicina está disponible en formulaciones de liberación inmediata (comprimidos, sobres, suspensión e infusión i.v.), para su administración dos veces al día. Sin embargo, para facilitar el cumplimiento terapéutico recientemente se ha elaborado una nueva formulación en comprimidos de liberación modificada de 500 mg, que se administra en dosis única diaria con una eficacia similar (5).

Debido a la variedad de opciones terapéuticas existentes para el tratamiento de las infecciones, a veces el médico prescriptor tiene dificultades para elegir la más adecuada, definida como la que produce una mayor eficacia con el menor riesgo de efectos adversos. Para tomar la decisión correcta es necesario revisar los ensayos clínicos que comparan unos antimicrobianos con otros en el tipo de infección que queremos tratar. Muchas veces el número de estudios es elevado y no todos obtienen los mismos resultados, por lo cual es conveniente realizar un metaanálisis de los ensayos clínicos existentes para obtener una información más fiable. El objetivo del presente artículo es evaluar la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas. Para ello se han realizado varios metaanálisis incluyendo los ensayos clínicos comparativos con los antimicrobianos más comúnmente empleados en este tipo de infecciones, como la amoxicilina, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, la penicilina, las cefalosporinas y la azitromicina.

Debido a la variedad de opciones terapéuticas existentes para el tratamiento de las infecciones, a veces el médico prescriptor tiene dificultades para elegir la más adecuada, definida como la que produce una mayor eficacia con el menor riesgo de efectos adversos. Para tomar la decisión correcta es necesario revisar los ensayos clínicos que comparan unos antimicrobianos con otros en el tipo de infección que queremos tratar. Muchas veces el número de estudios es elevado y no todos obtienen los mismos resultados, por lo cual es conveniente realizar un metaanálisis de los ensayos clínicos existentes para obtener una información más fiable. El objetivo del presente artículo es evaluar la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas. Para ello se han realizado varios metaanálisis incluyendo los ensayos clínicos comparativos con los antimicrobianos más comúnmente empleados en este tipo de infecciones, como la amoxicilina, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, la penicilina, las cefalosporinas y la azitromicina.

MÉTODOS

Para encontrar todos los ensayos clínicos aleatorizados que compararan la claritromicina con otros antimicrobianos en el tratamiento de pacientes con infección de vías respiratorias altas entre los años 1985 y 1999 (búsqueda realizada a principios del año 2000), se siguieron varias estrategias de búsqueda. En primer lugar se hizo una búsqueda bibliográfica sistemática en la base de datos *Medline* a través de Internet (*PubMed Advanced Medline Search*) con las siguientes palabras clave: *clarithromycin (MeSH Terms) and otitis (MeSH Terms) or sinusitis (MeSH Terms) or pharyn-*

gitis (MeSH Terms) or tonsillitis (MeSH Terms) or respiratory tract infections (MeSH Terms). También se buscó en las bases de datos *Excerpta Medica* y *Drugs and Pharmacology* en CD-ROM con las mismas palabras clave, *Iowa Drugs Information System* (IDIS) también en CD-ROM con las mismas palabras clave, y en *The Cochrane Controlled Trial Register* (*The Cochrane Library*) con las palabras clave *Clarithromycin* (MeSH) and *Respiratory Tract Infections* (MeSH). Además, en la base de datos *Micromedex* en CD-ROM se revisó la monografía sobre la claritromicina (*Drugdex evaluations*) en los apartados de usos terapéuticos y eficacia comparativa para las infecciones respiratorias. Asimismo se revisaron las referencias de los ensayos clínicos encontrados y las comunicaciones presentadas en los principales congresos de antibióticos, como ICAAC (*Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*) e ICMAS-KO (*International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolidés and Oxazolidinones*) hasta el año 2000.

Basándonos en la revisión del título y del resumen de todos los estudios hallados en estas bases de datos, se seleccionaron aquellos que cumplían los siguientes criterios: ensayo clínico prospectivo y aleatorizado, publicado en inglés, francés o español y que incluyera pacientes con diagnóstico de otitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis o faringoamigdalitis. Por el contrario, se excluyeron los realizados en pacientes con tuberculosis o infecciones por *Mycobacterium avium* intracelular, en el tratamiento de enfermedad no respiratoria o si la administración de claritromicina era con una finalidad distinta al tratamiento de la infección.

Posteriormente se clasificaron los ensayos clínicos incluidos por patología y por fármacos de comparación, para decidir en qué indicaciones y para qué fármacos de comparación se continuaba el análisis, basándose principalmente en que existiese un número suficiente de estudios (al menos tres). Por un lado se decidió hacer un metaanálisis para cada una de las enfermedades (otitis media, sinusitis y faringoamigdalitis), en comparación con los fármacos de referencia, y por otro lado se comparó con los medicamentos más utilizados en estas indicaciones, analizando en conjunto todas las infecciones de vías respiratorias altas.

Para aquellas afecciones y fármacos con que se continuó el estudio se buscó una copia de las publicaciones originales, que se utilizaron como documento del que se obtuvo toda la información (eficacia y seguridad), según un cuaderno de recogida de datos. Además se analizó la calidad de los estudios de acuerdo con los criterios de DerSimonian de 1982 (6). Se pretendía seleccionar aquellos ensayos clí-

nicos que presentaran siete o más criterios adecuados. No obstante, al no existir como mínimo cuatro que cumplieran estas características, para análisis posteriores se decidió incluir todos los que fueron analizados.

La revisión de cada uno de los ensayos clínicos fue realizada por dos investigadores independientes. En caso de observar diferencias en los datos extraídos por cada uno de ellos se convocaba una reunión con otros miembros del equipo investigador para llegar a un consenso.

Para la evaluación de la eficacia se consideró como éxito terapéutico tanto los pacientes curados como los que mejoraron al finalizar el tratamiento. Se realizó el análisis de los datos por intención de tratar (con respecto a todos los pacientes aleatorizados), considerando como fracaso del tratamiento los pacientes que no completaron el estudio y aquellos sobre cuya evolución clínica no se informaba en la publicación. También se analizaron los datos de los pacientes que fueron tratados de acuerdo con el protocolo para la evaluación de la eficacia (análisis por protocolo).

Para el análisis de la seguridad se consideró el número de pacientes que presentó algún efecto adverso que pudiera estar relacionado con el tratamiento. En algunos casos también se pudo cuantificar los pacientes que abandonaron el estudio por aparición de efectos adversos (el indicador de la gravedad de éstos), aunque en muchos estudios el número de casos era demasiado pequeño. Se incluyeron todos los pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de los fármacos en estudio.

Con los datos obtenidos se elaboró un metaanálisis con el programa *Meta-Analyst* para cada una de las variables relevantes. En caso de homogeneidad entre los estudios se utilizó el método de efectos fijos de Mantel-Haenszel, y si éstos no eran homogéneos el metaanálisis se llevó a cabo por el método de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird (7). Los resultados se presentan como media e intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Ensayos clínicos incluidos

Tras realizar la búsqueda sistemática se hizo el metaanálisis sobre claritromicina para las siguientes enfermedades y fármacos:

- En la infección de vías respiratorias altas, en comparación con la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (Tabla 1): se analizaron seis ensayos clínicos, de los cuales cuatro se habían realizado en otitis media en niños (8-11) y dos en sinusitis maxilar en adultos (12, 13). El número total de pacientes incluidos fue de 1988.

Tabla 1. Ensayos clínicos y metaanálisis que evalúan la eficacia de la claritromicina con respecto a la asociación amoxicilina-ácido clavulánico en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas (análisis por intención de tratar, modelo de efectos aleatorios porque había heterogeneidad entre los estudios).

Referencia	Claritromicina		Amoxicilina-ácido clavulánico		Odds ratio	IC95%
	Pacientes aleatorizados	Pacientes curados + mejorados	Pacientes aleatorizados	Pacientes curados + mejorados		
McCarty 1993 (8)	161	112+9	177	127+6	1,00	0,61-1,64
Dubois 1993 (12)	246	85+43	251	86+33	1,20	0,85-1,71
Aspin 1994 (9)	90	80	90	81	0,89	0,34-2,30
McCarty 1994 (10)	221	162	244	187	0,84	0,55-1,27
Ramet 1995 (11)	114	91+15	110	86+19	0,63	0,20-1,99
Gehanno 1996 (13)	145	86+49	139	77+33	3,56*	1,66-7,62
Total	977	732	1011	735	1,14	0,78-1,66

*Estadísticamente significativo $p < 0.05$.

Tabla 2. Ensayos clínicos y metaanálisis para evaluar la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de la otitis media en comparación con amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico (análisis por intención de tratar, modelo de efectos fijos).

Referencia	Claritromicina		Amox. o amox.-ácido clavulánico		Odds ratio	IC95%
	Pacientes aleatorizados	Pacientes curados + mejorados	Pacientes aleatorizados	Pacientes curados + mejorados		
Coles 1993 (14)	132	91+19	127	71+30	1,29	0,69-2,41
Pukander 1993 (15)	39	10+15	40	11+7	2,18	0,88-5,39
McCarty 1993 (8)	161	112+9	177	127+6	1,00	0,61-1,64
Aspin 1994 (9)	90	80	90	81	0,89	0,34-2,30
McCarty 1994 (10)	221	162	244	187	0,84	0,55-1,27
Ramet 1995 (11)	114	91+15	110	86+19	0,63	0,20-1,99
Total	757	604	788	625	1,01	0,78-1,30

- En la otitis media, frente a la amoxicilina o la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (Tabla 2): incluyó seis ensayos clínicos (con 1545 pacientes), dos comparando claritromicina con amoxicilina (14, 15) y cuatro con amoxicilina-ácido clavulánico (los mismos estudios del metaanálisis anterior) (8-11).
 - En la otitis media, con respecto al tratamiento con cefalosporinas (Tabla 3): sólo se incluyeron cuatro ensayos clínicos (con 920 pacientes), dos en comparación con cefaclor (16, 17), uno con cefuroxima axetilo (18) y uno con loracarbef (19).
 - En la sinusitis, frente a los antimicrobianos betalactámicos (Tabla 4): se analizaron ocho ensayos clínicos (con un total de 1735 pacientes), tres en comparación con amoxicilina (20-22), dos con amoxicilina-ácido clavulánico (también incluidos en el primer metaanálisis) (12, 13), dos con cefaclor (23, 24) y uno con cefuroxima axetilo (25). Se excluyó un estudio porque sus datos se habían publicado dos veces (26).
 - En la infección de vías respiratorias altas, comparada con la azitromicina (Tabla 5): comprendía ocho ensayos clínicos (con 1825 pacientes), de los cuales cuatro se realizaron en faringoamigdalitis en niños (27-30), tres en otitis media también en niños (31-33) y uno en infecciones de vías respiratorias altas (34). En esta comparación se excluyeron tres estudios, dos por estar repetidos (35, 36) y uno por no poder localizar el artículo original (37).
 - En la faringoamigdalitis estreptocócica, en comparación con la penicilina oral (Tabla 6): se incluyeron siete ensayos clínicos con 2239 pacientes (38-44).
- En conjunto, se analizaron 33 ensayos clínicos con un total de 8264 pacientes.

Tabla 3. Ensayos clínicos y metaanálisis para evaluar la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de la otitis media con respecto a varias cefalosporinas (análisis por intención de tratar, modelo de efectos fijos).

Referencia	Claritromicina		Cefalosporinas		Odds ratio	IC95%
	Pacientes aleatorizados	Pacientes curados + mejorados	Pacientes aleatorizados	Pacientes curados + mejorados		
Gooch 1993 (16)	199	122+6	180	113+5	0,95	0,62-1,45
Pavlopoulo 1995 (17)	30	18+6	25	12+8	1,00	0,27-3,77
Kafetzis 1997 (18)	77	55+11	75	51+12	1,14	0,47-2,78
Gooch 1999 (19)	166	94+24	168	98+26	0,87	0,54-1,41
Total	472	336	448	325	0,94	0,70-1,26

Tabla 4. Ensayos clínicos y metaanálisis que evalúan la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de la sinusitis, en comparación con los antimicrobianos betalactámicos (análisis por intención de tratar, modelo de efectos fijos).

Referencia	Claritromicina		Betalactámicos		Odds ratio	IC95%
	Pacientes aleatorizados	Pacientes curados + mejorados	Pacientes aleatorizados	Pacientes curados + mejorados		
Marchi 1990 (20)	61	33+19	59	28+20	1,32	0,50-3,47
Karma 1991 (21)	50	19+10	50	26+6	0,78	0,35-1,74
Dubois 1993 (12)	246	85+43	251	86+33	1,20	0,85-1,71
Calhoun 1993 (22)	70	40+10	72	43+11	0,83	0,40-1,75
Gehanno 1996 (13)	145	86+49	139	77+33	3,56*	1,66-7,62
Goumas 1997 (23)	48	21+16	45	20+12	1,37	0,54-3,47
Stefansson 1998 (25)	185	172	185	169	1,25	0,58-2,68
Bandak 1999 (24)	65	43+16	64	43+15	1,02	0,31-3,34
Total	870	662	865	622	1,27*	1,01-1,61

*Estadísticamente significativo $p < 0.05$.**Tabla 5. Ensayos clínicos y metaanálisis para evaluar la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas, en comparación con la azitromicina (análisis por intención de tratar, modelo de efectos aleatorios porque existía heterogeneidad entre los estudios).**

Referencia	Claritromicina		Azitromicina		Odds ratio	IC95%
	Pacientes aleatorizados	Pacientes curados + mejorados	Pacientes aleatorizados	Pacientes curados + mejorados		
Muller 1993 (34)	189	128+44	191	129+40	1,32	0,68-2,57
Ramet 1995 (31)	75	41+30	78	47+27	0,96	0,23-3,98
Arguedas 1997 (32)	49	45	51	50	0,22	0,02-2,09
Padilla-Raygoza 1998 (27)	99	94	112	90	4,60*	1,67-12,66
Venuta 1998 (28)	87	61+1	87	71+2	0,48*	0,23-0,99
Gooch 1999 (29)	260	200	265	182	1,52*	1,03-2,24
Padilla-Raygoza 2000 (30)	91	87	91	76	4,29*	1,37-13,49
Slapak 2000 (33)	50	47+1	50	49+1	0,19	0,01-4,10
Total	900	779	925	764	1,30	0,71-2,37

*Estadísticamente significativo $p < 0.05$.

Tabla 6. Ensayos clínicos y metaanálisis para evaluar la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica, en comparación con la penicilina oral (análisis por intención de tratar, modelo de efectos fijos).

Referencia	Claritromicina		Penicilina oral		Odds ratio	IC95%
	Pacientes aleatorizados	Pacientes curados + mejorados	Pacientes aleatorizados	Pacientes curados + mejorados		
Bachand 1991 (38)	65	41	63	43	0,79	0,38-1,65
Levenstein 1991 (39)	128	64+3	115	57+1	1,08	0,65-1,79
Stein 1991 (40)	65	45	63	43	1,05	0,50-2,21
Schrock 1992 (41)	226	160+14	227	151+20	1,10	0,71-1,69
Still 1993 (42)	250	152+17	256	153+26	0,90	0,62-1,31
Angeli 1997 (43)	124	71	129	77	0,90	0,45-1,49
McCarty 1998 (44)	268	244	260	220	1,85*	1,08-3,17
Total	1126	811	1113	791	1,05	0,87-1,28

*Estadísticamente significativo $p < 0.05$.

Eficacia de la claritromicina frente a los distintos fármacos de comparación

De los seis ensayos clínicos incluidos en la comparación de la claritromicina con la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (Tabla 1, Fig. 1), solamente en un estudio de sinusitis maxilar se encontraron diferencias significativas a favor de la claritromicina (13). No obstante, en el metaanálisis ambos tratamientos no se diferencian significativamente; se constata una eficacia del 74,9% con claritromicina y del 72,7% con amoxicilina-ácido clavulánico en el análisis por intención de tratar, y una *odds ratio* de 1,14. En el análisis por protocolo la eficacia es muy superior para los dos tratamientos, del 94,5% y del 92,5%, respectivamente, y tampoco se observaron diferencias estadísticamente

significativas (*odds ratio*: 1,15; intervalo de confianza: 0,57-2,34).

En los estudios de otitis media, en comparación ya sea con amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico (Tabla 2, Fig. 2) o con cefalosporinas (Tabla 3, Fig. 3) no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los ensayos individuales ni en los metaanálisis. La eficacia fue similar para la claritromicina y para los fármacos de comparación, y superior en el análisis por protocolo para todos los antimicrobianos.

Entre los estudios de sinusitis comparativos con betalactámicos (Tabla 4, Fig. 4), solamente uno mostró diferencias significativas a favor de la claritromicina (el mismo del primer metaanálisis) (13). De todos modos, en el análisis global se encuentra una mayor eficacia de la claritromicina:

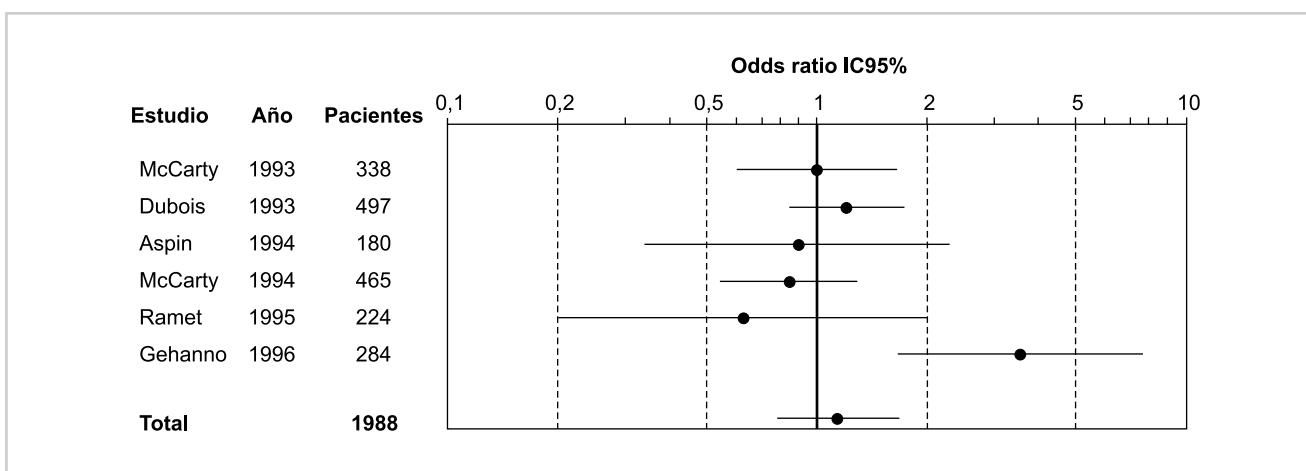


Figura 1. Metaanálisis de la eficacia de la claritromicina en las infecciones de vías respiratorias altas en comparación con la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (análisis por intención de tratamiento, modelo de efectos aleatorios).

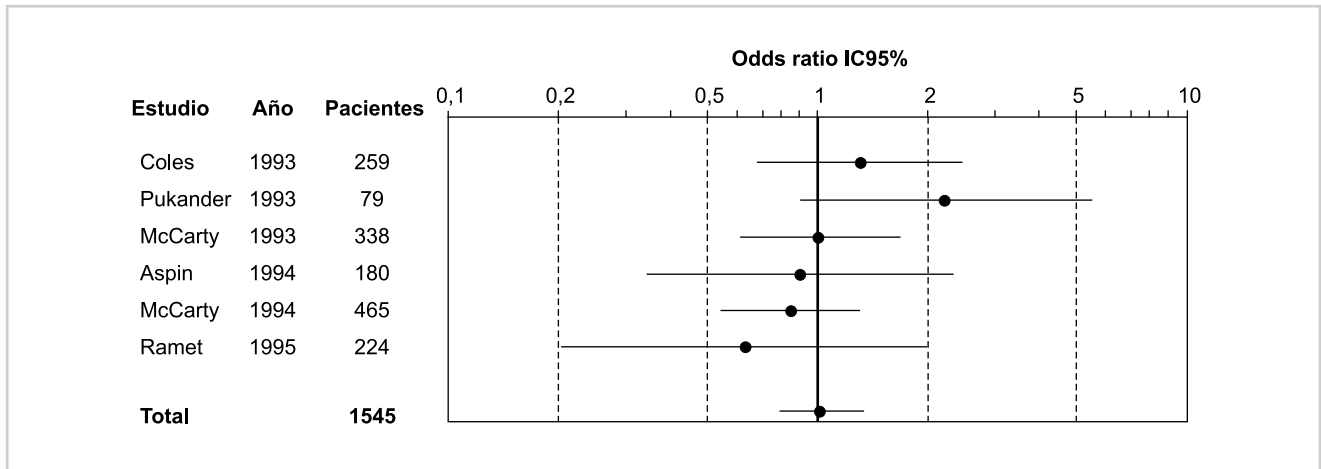


Figura 2. Metaanálisis de la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de la otitis media en comparación con la amoxicilina o la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (análisis por intención de tratar, modelo de efectos fijos).

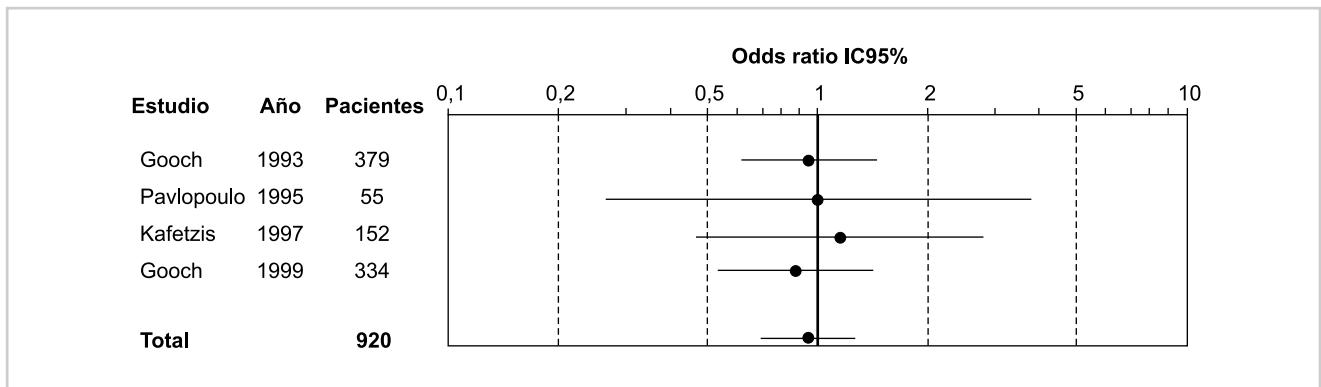


Figura 3. Metaanálisis de la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de la otitis media frente a las cefalosporinas (análisis por intención de tratar, modelo de efectos fijos).

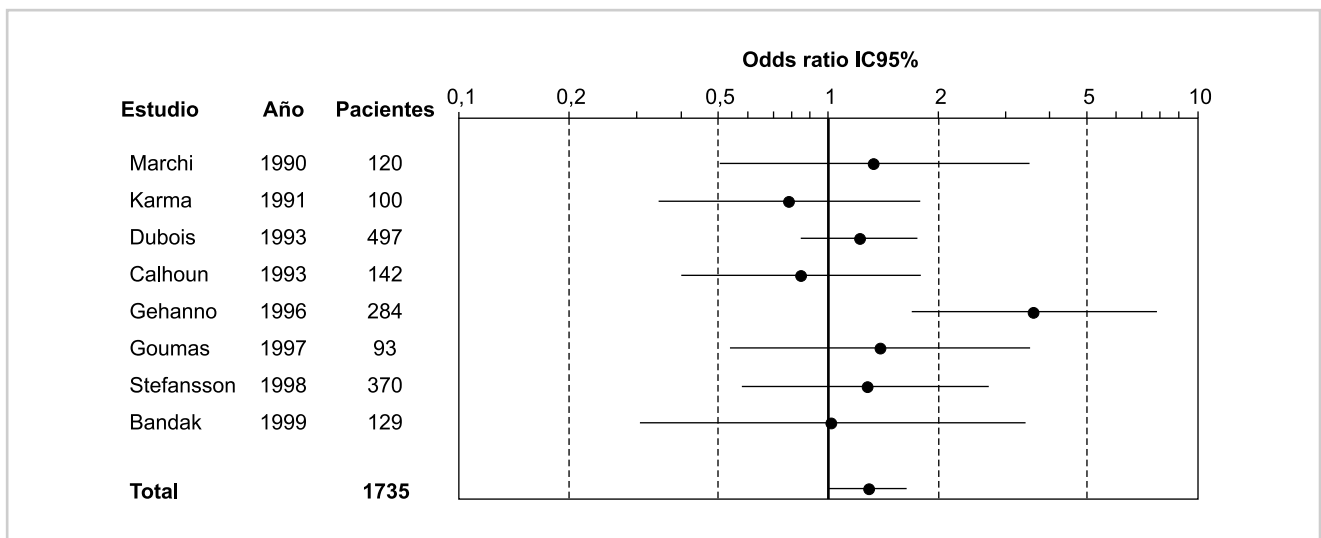


Figura 4. Metaanálisis de la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de la sinusitis, en comparación con los antimicrobianos betalactámicos (análisis por intención de tratar, modelo de efectos fijos).

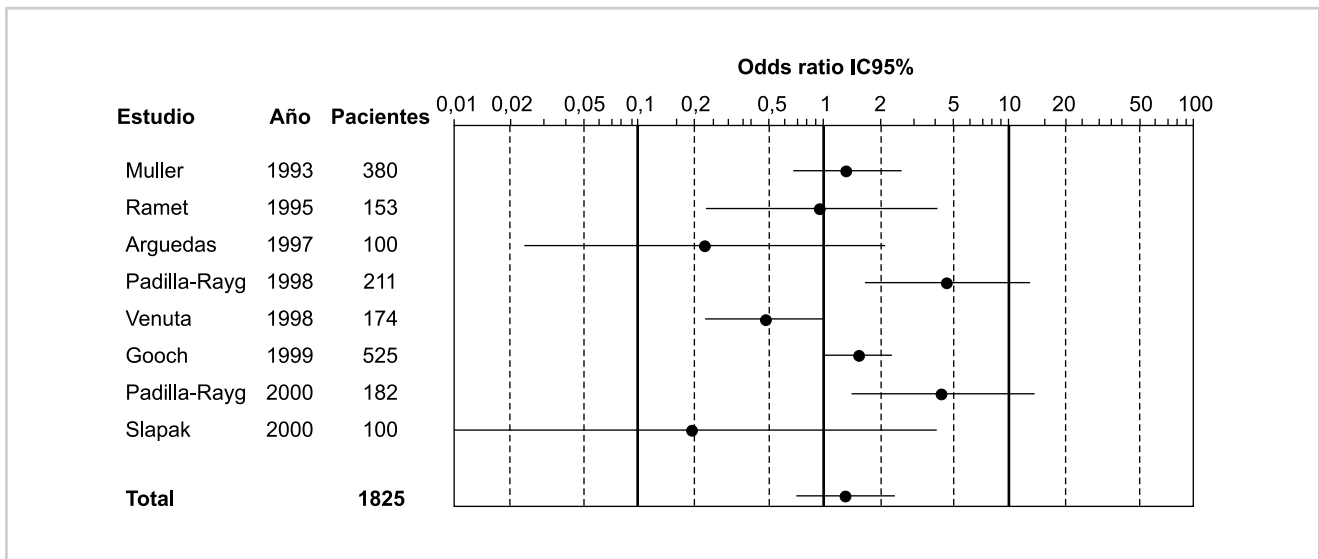


Figura 5. Metaanálisis de la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas, comparando este fármaco con la azitromicina (análisis por intención de tratar, modelo de efectos aleatorios).

76,1% frente al 71,9% por intención de tratar (*odds ratio*: 1,27). Esta diferencia aumenta en el análisis por protocolo: respuesta terapéutica del 96,5% con claritromicina frente al 92,3% con betalactámicos (*odds ratio*: 2,29; intervalo de confianza: 1,39-3,78).

La comparación con la azitromicina (Tabla 5, Fig. 5) muestra tres estudios con diferencias estadísticamente significativas a favor de la claritromicina en faringoamigdalitis (27, 29, 30) y uno a favor de la azitromicina también en la faringitis (28). En el metaanálisis por intención de tratar la eficacia de la claritromicina es superior (86,6% frente al

82,6%), pero no es estadísticamente significativa. En el análisis por protocolo se consigue una respuesta del 96,5% con claritromicina y del 91,8% con azitromicina, que es estadísticamente significativa a favor de la claritromicina (*odds ratio*: 2,50; intervalo de confianza: 1,59-3,93).

En el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica, en comparación con la penicilina oral (Tabla 6, Fig. 6), sólo un estudio mostraba diferencias significativas a favor de la claritromicina (44). No obstante, en el metaanálisis la eficacia es similar con claritromicina y con penicilina oral, tanto por intención de tratar (72% frente al 71,7%) como por

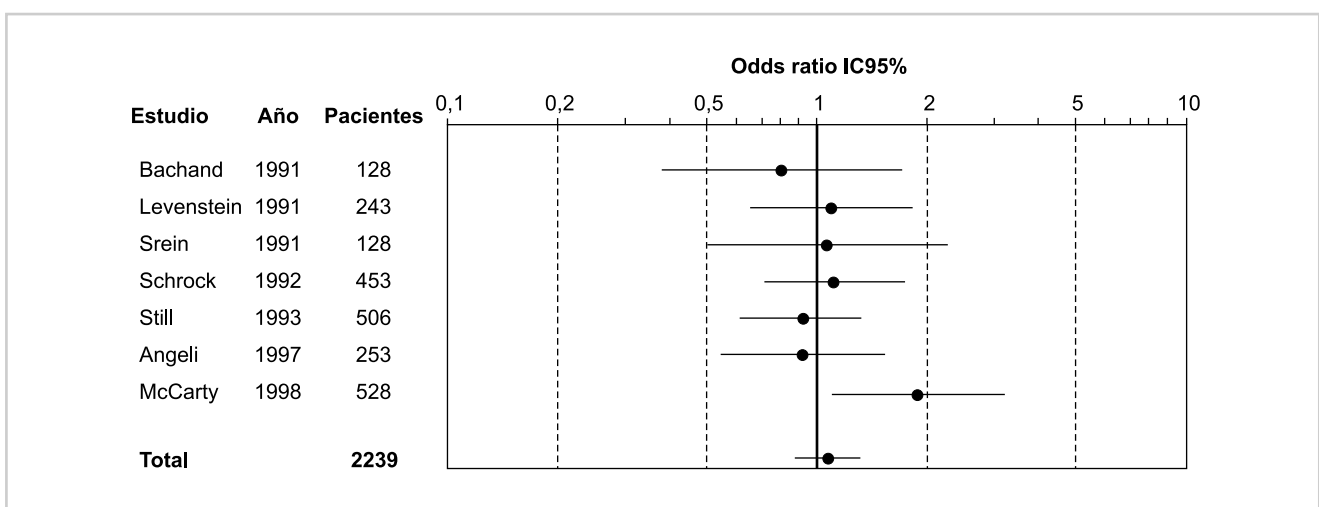


Figura 6. Metaanálisis de la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de la faringoamigdalitis, en comparación con la penicilina oral (análisis por intención de tratar, modelo de efectos fijos).

Tabla 7. Resultados de los metaanálisis realizados para evaluar la seguridad (número de pacientes con efectos adversos), realizado según un modelo de efectos fijos.

Situación clínica (nº de estudios)	Claritromicina		Fármaco comparador		Odds ratio	IC95%
	Nº pacientes con efectos adversos	Nº total pacientes	Nº pacientes con efectos adversos	Nº total pacientes		
Infección de vías altas						
vs. amoxicilina-ácido clavulánico (6)	261	977	353	1011	0,67*	0,55-0,82
Otitis media vs. amoxicilina						
o amoxicilina-ácido clavulánico (6)	153	757	236	788	0,58*	0,46-0,74
Otitis media vs. cefalosporinas (4)	152	472	153	448	0,92	0,70-1,23
Sinusitis vs. betalactámicos (8)	198	870	208	865	0,93	0,74-1,18
Vías respiratorias altas						
vs. azitromicina (8)	134	900	122	925	1,16	0,89-1,52
Faringoamigdalitis						
vs. penicilina oral (7)	349	1126	306	1113	1,24*	1,02-1,52
Todos (33)	986	4125	1025	4139	0,96	0,86-1,07

*Estadísticamente significativo $p < 0.05$.

protocolo (95,3% frente al 93,7%); en ambos casos se obtiene una *odds ratio* no significativa pero superior a 1:1,05 (intervalo de confianza: 0,87-1,28) por intención de tratar y de 1,34 (intervalo de confianza: 0,88-2,06) en el análisis por protocolo.

Si se analizan juntamente los 33 ensayos clínicos incluidos en los metaanálisis anteriores se obtiene un pequeño beneficio a favor de la claritromicina, que alcanza la significación estadística en el modelo de efectos fijos: *odds ratio* de 1,12 con intervalo de confianza de 1,01-1,25 en el análisis por intención de tratar, y *odds ratio* de 1,32 con intervalo de confianza de 1,09-1,60 en el análisis por protocolo. En este metaanálisis existía cierto grado de heterogeneidad que estaba en el límite de la significación estadística, por lo cual también se analizó según un modelo de efectos aleatorios. Se obtuvieron unos resultados similares, aunque en este caso no eran estadísticamente significativos: *odds ratio* de 1,12 (0,97-1,30) por intención de tratar y 1,26 (0,97-1,63) por protocolo.

Seguridad de la claritromicina frente a los distintos fármacos de comparación

Al analizar el número de pacientes que presentaron efectos adversos dentro de cada grupo de tratamiento, sólo cuatro ensayos clínicos encontraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de la claritromicina, y en los cuatro se comparaba con la asociación amoxicilina-ácido clavulánico en pacientes con otitis media aguda (8-11). Por

este motivo, en los metaanálisis de comparación con amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico la incidencia de efectos adversos fue significativamente más baja con claritromicina (Tabla 7). No se encontraron diferencias significativas al comparar este fármaco con las cefalosporinas, la azitromicina o los betalactámicos, pero la incidencia fue más alta con claritromicina que con penicilina oral en el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica. Cuando se analizaron todos los ensayos clínicos conjuntamente no se detectaron diferencias significativas entre los tratamientos (incidencia del 23,9% con claritromicina y del 24,8% con los otros fármacos), ya que la *odds ratio* era de aproximadamente 1 (Tabla 7).

Para el número de abandonos por efectos adversos no se disponía de datos de todos los ensayos clínicos (especialmente de los que sólo se habían comunicado en congresos), por lo cual la cantidad de estudios incluidos disminuía y aumentaba el tamaño de los intervalos de confianza. No obstante, al igual que en la incidencia de efectos adversos, el número de pacientes que abandonaron por este motivo fue inferior con claritromicina que con amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico, y superior con claritromicina que con penicilina oral (Tabla 8). Al analizar todos los estudios conjuntamente, la *odds ratio* fue de 0,89, lo que indica una mayor seguridad de la claritromicina, pero sin alcanzar la significación estadística (intervalo de confianza: 0,64-1,24). Tanto la claritromicina como los fármacos de comparación fueron bien tolerados porque el número de abandonos por efectos adversos fue muy bajo, un 2,2% con claritromicina y un 2,5% con los otros antimicrobianos.

Tabla 8. Resultados de los metaanálisis realizados para evaluar la seguridad (número de pacientes que abandonan por efectos adversos), realizado según un modelo de efectos fijos.

Situación clínica (nº de estudios)	Claritromicina		Fármaco comparador		Odds ratio	IC95%
	Nº pacientes que abandonan	Nº total pacientes	Nº pacientes que abandonan	Nº total pacientes		
Infección de vías altas						
vs. amoxicilina-ácido clavulánico (6)	23	977	48	1011	0,48*	0,29-0,80
Otitis media vs. amoxicilina						
o amoxicilina-ácido clavulánico (6)	11	757	28	788	0,41*	0,20-0,83
Otitis media vs. cefalosporinas (4)	15	472	11	448	1,30	0,59-2,86
Sinusitis vs. betalactámicos (8)	24	870	17	865	1,42	0,75-2,66
Vías respiratorias altas						
vs. azitromicina (3)	3	351	2	356	1,53	0,26-9,16
Faringoamigdalitis						
vs. penicilina oral (5)	15	632	5	626	3,08*	1,11-8,52
Todos (26)	68	3082	76	3060	0,89	0,64-1,24

*Estadísticamente significativo $p < 0.05$.

DISCUSIÓN

En diversos ensayos clínicos la claritromicina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas. En casi todos los estudios se han alcanzado porcentajes de curación, de mejoría clínica y de erradicación microbiológica superiores al 90% (2, 45). En este metaanálisis se confirma dicha eficacia, y también se han observado respuestas por encima del 90% cuando los pacientes completaron el tratamiento (análisis por protocolo). Además, la claritromicina es al menos igual de eficaz que los otros antimicrobianos utilizados habitualmente para el tratamiento de estas infecciones, como la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, la azitromicina y las cefalosporinas. Incluso en algunos casos, como en el tratamiento de la sinusitis, ha demostrado ser superior en eficacia a los betalactámicos. Asimismo, en el análisis conjunto de todos los ensayos clínicos la claritromicina era más eficaz que los otros antimicrobianos de comparación, aunque las diferencias eran pequeñas.

Esta mayor eficacia se podría justificar porque la claritromicina posee una elevada penetración en diferentes tejidos; alcanza concentraciones elevadas particularmente en el tejido pulmonar, los macrófagos alveolares, las amígdalas, la mucosa nasal y el oído medio, donde las concentraciones suelen ser muchas veces superiores a las plasmáticas. La concentración intracelular suele ser de 20 a 30 veces superior a la extracelular. También se mantiene más tiempo en los tejidos que en el plasma, lo que contribuye a que su efecto sea más prolongado (2, 46).

Recientemente se ha comercializado una nueva formulación de claritromicina de liberación modificada que permite su administración en una dosis diaria, y que ha demostrado bioequivalencia farmacocinética con la formulación de liberación inmediata en estudios realizados en voluntarios sanos (5). Mantiene concentraciones plasmáticas eficaces durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas. Por otro lado, también ha mostrado equivalencia terapéutica en varios ensayos clínicos comparativos con claritromicina de liberación inmediata y con otros antimicrobianos, como la amoxicilina, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas, en pacientes con infecciones de vías respiratorias (5). Todos estos estudios demuestran la eficacia de la claritromicina en una dosis al día en el tratamiento de las infecciones respiratorias. Esto supone una gran ventaja, ya que a la eficacia de la claritromicina, demostrada en numerosos ensayos clínicos y en nuestros metaanálisis, se añade la posibilidad de administración en una sola dosis diaria, lo que favorece el cumplimiento terapéutico y por tanto la respuesta al tratamiento (5).

En cuanto a la seguridad, no debemos olvidar que la claritromicina es un antimicrobiano muy bien tolerado y la mayoría de los efectos adversos son leves, lo cual se demuestra en que lleva más de 12 años en el mercado sin que se hayan comunicado problemas de seguridad relevantes. Los efectos adversos más frecuentes son alteraciones digestivas, como diarrea (6% de los pacientes tratados), náuseas (6%), dispepsia o dolor abdominal y cefalea (1,6%). Un efecto adverso frecuente es la alteración del gusto, que puede aparecer hasta en un 9% a 14% de los pacientes, pero

que no suele requerir la interrupción del tratamiento. Menos del 3% a 6% de los pacientes que han participado en los ensayos clínicos han abandonado el estudio por efectos adversos, tasas similares a las observadas con otros antimicrobianos (2, 45) y a las descritas en este estudio.

En comparación con la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, la claritromicina presenta una eficacia similar, pero con la ventaja de reducir la incidencia de efectos adversos a la mitad, especialmente los graves que conllevan el abandono del tratamiento. Además, el cumplimiento terapéutico es más fácil con claritromicina administrada dos veces al día, o una vez al día con la nueva formulación. Y no debemos olvidar que un mayor cumplimiento terapéutico puede dar como resultado una eficacia superior en la práctica clínica (5).

Con respecto a la azitromicina, la eficacia es ligeramente superior (sólo significativa en el análisis por protocolo), y no se encuentran diferencias significativas en cuanto a seguridad. Con la nueva formulación de dosis única diaria tampoco habrá diferencias en el cumplimiento terapéutico ni en la efectividad. No obstante, es preferible la utilización de claritromicina porque la azitromicina promueve la aparición de microorganismos resistentes, debido a que su vida media tan prolongada hace que los patógenos estén expuestos a concentraciones subinhibitorias durante largos periodos de tiempo (47). En un estudio realizado en niños tratados con macrólidos, seis semanas después del tratamiento con azitromicina el 85% presentaban cepas resistentes a los macrólidos en la flora oral, frente a sólo el 17% de los tratados con claritromicina. Además, el 11,6% de los que recibían azitromicina habían sufrido una reinfección en esas seis semanas, frente a sólo el 3,3% de los que recibieron claritromicina (47).

En el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica parece que la penicilina oral es tan eficaz como la claritromicina, pero más segura, por lo cual se podría pensar que es el tratamiento de elección. No obstante, presenta el inconveniente de que debe tomarse cuatro veces al día por su corta vida media. Esto dificulta mucho el cumplimiento terapéutico, especialmente en los niños, lo cual puede reducir su utilidad y eficacia en la práctica clínica. Por este motivo la claritromicina es una alternativa razonable, ya que existe un buen número de ensayos clínicos que han demostrado que es al menos tan eficaz como la penicilina oral, y los efectos adversos suelen ser leves (2, 45).

Debemos tener en cuenta que este metaanálisis puede tener ciertas limitaciones. En primer lugar, la calidad de los estudios no es óptima, sobre todo porque el número de pacientes suele ser pequeño y el porcentaje de los que no completan el tratamiento a veces es alto. Además, en muchos casos no se comunica lo que ha ocurrido con los pacientes

que no completan el estudio, lo cual dificulta el análisis por intención de tratar. No obstante, como análisis principal se eligieron los datos por intención de tratar porque están sometidos a menos sesgos que el análisis por protocolo. Aun así, en la mayoría de los casos se obtuvieron los mismos resultados por los dos métodos. La búsqueda bibliográfica se realizó en el año 2000, y se decidió no actualizarla porque en una búsqueda en *Medline* no se encontraron muchos estudios nuevos.

Finalmente, podemos concluir que este metaanálisis demuestra que la claritromicina es un antimicrobiano eficaz y seguro en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas, como otitis, sinusitis y faringoamigdalitis, y en algunos casos presenta más eficacia y seguridad que otros fármacos ampliamente utilizados para estas indicaciones. Además, en la actualidad existe una nueva formulación que mejora el cumplimiento terapéutico, por lo cual la claritromicina se convierte en un antimicrobiano de primera elección para el tratamiento de este tipo de infecciones.

Correspondencia: Francisco Abad-Santos, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Diego de León 62, 28006 Madrid. Tel: 91 520 24 25, e-mail: fabad.hlpr@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Mediavilla, A. *Antibióticos macrólidos*. En: Flórez, J. (Ed.). *Farmacología humana*, 3ª ed. Masson, Barcelona 1997; 1123-1129.
2. Langtry, H.D., Brogden, R.N. *Clarithromycin: A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients*. *Drugs* 1997; 53: 973-1004.
3. Rodvold, K.A. *Clinical pharmacokinetics of clarithromycin*. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 385-398.
4. Peters, D.H., Clissold, S.P. *Clarithromycin: A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential*. *Drugs* 1992; 44: 117-164.
5. Abad-Santos, F., Gálvez-Múgica, M.A., García, A.G. *Farmacocinética, eficacia y seguridad de la claritromicina, en una dosis al día, para las infecciones respiratorias*. *Med Clin Monogr* 2001; 2: 87-92.
6. DerSimonian, R., Charette, L.J., McPeck, B., Mosteller, F. *Reporting on methods in clinical trials*. *N Engl J Med* 1982; 306: 1332-1337.
7. D'Agostino, R.B., Weintreub, M. *Meta-analysis: A method for synthesizing research*. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 605-616.
8. McCarty, J.M., Phillips, A., Wiisanen, R. *Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children*. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12 (Suppl. 3): S122-S127.
9. Aspin, M.M., Hoberman, A., McCarty, J. y cols. *Comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin clavulanate in the treatment of acute otitis media in children*. *J Pediatr* 1994; 125: 136-141.
10. McCarty, J.M., Siepman, N., Craft, J.C. *Comparative safety and efficacy of clarithromycin versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in pediatric patients*. *Curr Ther Res* 1994; 55: 1016-1026.

11. Ramet, J. *A safety and efficacy comparative study of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate suspensions in the short course treatment of children with acute otitis media.* Acta Therapeutica 1995; 21: 231-241.
12. Dubois, J., Saint Pierre, C., Tremblay, C. *Efficacy of clarithromycin vs amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis.* Ear Nose Throat J 1993; 72: 804-810.
13. Gehanno, P., Barry, B., Chauvin, J.P., Hazebrouq, J. *Clarithromycin vs amoxicillin clavulanic acid in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults.* Pathol Biol Paris 1996; 44: 293-297.
14. Coles, S.J., Addestone, M.B., Kamdar, M.K., Macklin, J.L. *A comparative study of clarithromycin and amoxicillin suspensions in the treatment of pediatric patients with acute otitis media.* Infection 1993; 21: 272-278.
15. Pukander, J.S., Jero, P., Kaprio, E.A., Sorri, M.J. *Clarithromycin vs amoxicillin suspensions in the treatment of pediatric patients with acute otitis media.* Pediatr Infect Dis J 1993; 12 (Suppl. 3): S118-S121.
16. Gooch, W.M. 3rd, Gan, V.N., Corder, W.T., Khurana, C.M., Andrews, W.P. Jr. *Clarithromycin and cefaclor suspensions in the treatment of acute otitis media in children.* Pediatr Infect Dis J 1993; 12 (Suppl. 3): S128-S133.
17. Pavlopoulo, J., Leotsacos, P., Sereti E., Anastasiou, A., Syriopoulo, V. *Randomized controlled study of clarithromycin vs cefaclor suspensions in the treatment of acute otitis media in children.* J Chemother 1995; 7 (Suppl. 4): 150-153.
18. Kafetzis, D.A., Malaka-Zafiriou, C., Bairamis, T., Roilides, E., Valeri, R., Stamler, D.A. *Comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin suspension and cefuroxime axetil suspension in the treatment of acute otitis media in paediatric patients.* Clin Drug Invest 1997; 14: 192-199.
19. Gooch, W.M. 3rd, Adelglass, J., Kelsey, D.K., Masica, D., Johns, D. Jr., Weinberg, B.C. *Loracarbef vs clarithromycin in children with acute otitis media with effusion.* Clin Ther 1999; 21: 711-722.
20. Marchi, E. *Comparative efficacy and tolerability of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of out-patients with acute maxillary sinusitis.* Curr Med Res Opin 1990; 12: 19-24.
21. Karma, P., Pukander, J., Penttila, M. y cols. *The comparative efficacy and safety of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of out-patients with acute maxillary sinusitis.* J Antimicrob Chemother 1991; 27 (Suppl. A): 83-90.
22. Calhoun, K.H., Hokanson, J.A. *Multicenter comparison of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis.* Arch Fam Med 1993; 2: 837-840.
23. Goumas, P. *Comparative efficacy and tolerability of clarithromycin and cefaclor in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis.* Clin Drug Invest 1997; 13: 128-135.
24. Bandak, S., Bolzon, L., Johns, D., Henle, S., Allen, B. *Cefaclor advanced formulation 750 mg twice daily vs clarithromycin 500 mg twice daily in the treatment of acute maxillary sinusitis.* Curr Ther Res 1999; 60: 185-194.
25. Stefansson, P., Jacovides, A., Jablonicky, P., Sedani, S., Staley, H. *Cefuroxime axetil vs clarithromycin in the treatment of acute maxillary sinusitis.* Rhinology 1998; 36: 173-178.
26. Goumas, P. *Comparative efficacy and tolerability of clarithromycin and cefaclor in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis.* ICMASK 4, Barcelona 1998; Abstr. 9.16.
27. Padilla-Raygoza, N. *Management of pediatric streptococcal pharyngotonsillitis: A comparative analysis of clarithromycin versus azithromycin.* ICMASK 4, Barcelona 1998; Abstr. 6.23.
28. Venuta, A., Laudizi, L., Beverelli, A., Betelli, F., Milioli, S., Garetti, E. *Azithromycin compared with clarithromycin for the treatment of streptococcal pharyngitis in the children.* J Int Med Res 1998; 26: 152-158.
29. Gooch, W.M. *Comparing the safety and efficacy of clarithromycin with azithromycin for the treatment of pharyngitis and or tonsillitis.* Int Congr Chemotherapy, Birmingham 1999.
30. Padilla-Raygoza, N., Díaz Guerrero, R., Muñoz Rodríguez, M., Macleod, C. *Streptococcal pharyngotonsillitis in children: Management with clarithromycin, azithromycin and propicillin.* ICMAS-KO 5, Sevilla 2000; Abstr 6.15.
31. Ramet, J., Casneuf, J., Demay, M. y cols. *Comparative safety and efficacy of clarithromycin and azithromycin suspensions in the short course treatment of children with acute otitis media.* Clin Drug Invest 1995; 9: 61-66.
32. Arguedas, A., Loaiza, C., Rodríguez, F., Herrera, M.L., Mosh, E. *Comparative trial of 3 days of azithromycin vs 10 days of clarithromycin in the treatment of children with acute otitis media with effusion.* J Chemother 1997; 9: 44-50.
33. Slapak, I., Hornik, P., Dezort, J. *Azithromycin versus clarithromycin: Clinical and economic comparison in the treatment of acute otitis media in children.* ICMAS-KO 5, Sevilla 2000; Abstr. 6.12.
34. Muller, O. *Comparison of azithromycin vs clarithromycin in the treatment of patients with upper respiratory tract infections.* J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl. E): 137-146.
35. Chang, J.R., Busman, T., Ryan, R., Asharf, T., Zhang, J., Devcich, K.J. *Additional antibiotic utilization an a randomized trial of clarithromycin compared with azithromycin for the treatment of S. pyogenes pharyngitis/tonsillitis.* ICMAS-KO 5, Sevilla 2000; Abstr. 4.12.
36. Gooch, W.M. *Comparing the safety and efficacy of clarithromycin with azithromycin for the treatment of pharyngitis and/or tonsillitis.* ICMAS-KO 5, Sevilla 2000; Abstr. 6.14.
37. Padilla-Raygoza, N. *Comparison of clarithromycin and azithromycin for treatment of streptococcal pharyngotonsillitis in children.* Infect Med 1998; 15 (Suppl. D): 23-27.
38. Bachand, R.T. Jr. *A comparative study of clarithromycin and penicillin VK in the treatment of outpatients with streptococcal pharyngitis.* J Antimicrob Chemother 1991; 27 (Suppl. A): 75-82.
39. Levenstein, J.H. *Clarithromycin versus penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis.* J Antimicrob Chemother 1991; 27 (Suppl. A): 67-74.
40. Stein, G.E., Christensen, S., Mummaw, N. *Comparative study of clarithromycin and penicillin V in the streptococcal pharyngitis.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10: 949-953.
41. Schrock, C.G. *Clarithromycin vs penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis.* J Fam Pract 1992; 35: 622-626.
42. Ställ, J.G., Hubbard, W.C., Poole, J.M., Sheaffer, C.I., Chartrand, S., Jacobs, R. *Comparison of clarithromycin and penicillin VK suspension in the treatment of children with streptococcal pharyngitis and review of currently available alternative antibiotic therapies.* Pediatr Infect Dis J 1993; 12 (Suppl. 3): S134-141.
43. Angeli, G., Fukuda, J., Gallegos, G.B. y cols. *Efficacy of lincomycin vesus penicillin and clarithromycin in patients with acute pharyngitis/tonsillitis caused by group A beta-hemolytic streptococci and a clinical history of recurrence.* Curr Ther Research 1997; 58: 917-929.
44. McCarty, J.M. *A short course of clarithromycin suspension vs. penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis.* ICMASK 4, Barcelona 1998; Abstr. 6.17.
45. Peters, D.H., Clissold, S.P. *Clarithromycin: A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential.* Drugs 1992; 44: 117-164.
46. Rodvold, K.A. *Clinical pharmacokinetics of clarithromycin.* Clin Pharmacokinetics 1999; 37: 385-398.
47. Kastner, U., Guggenbichler, J.P. *Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children.* Infection 2001; 29: 251-256.