

Original

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

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

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

RESUMEN

La claritromicina es un antibiótico macrólido utilizado de forma muy frecuente en el tratamiento de las infecciones respiratorias. El objetivo de este trabajo fue evaluar su eficacia en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas. Para ello se han llevado a cabo varios metaanálisis de los ensayos clínicos realizados de forma comparativa con los antibióticos más empleados en este tipo de infecciones, como cefalosporinas, amoxicilina-ácido clavulánico, eritromicina y azitromicina. En cuanto a su eficacia, cuando evaluamos el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas, la claritromicina resultó ser más eficaz que las cefalosporinas (OR = 1,43; IC95% = 1,09-1,86) y casi se puede afirmar que respecto de la amoxicilina-ácido clavulánico (OR = 1,58; IC95% = 0,92-2,70); sin embargo, la eficacia fue similar en comparación con la azitromicina (OR = 0,57; IC95% = 0,19-1,68). En el cuarto metaanálisis realizado se comparó la claritromicina con la eritromicina en el tratamiento de la neumonía y prácticamente se puede afirmar que la eficacia fue superior con claritromicina (OR = 1,46; IC95% = 0,97-2,2). En cuanto a los metaanálisis efectuados para evaluar la seguridad de la claritromicina en las mismas enfermedades y con los mismos fármacos para los que se analizó la eficacia, se observó que la incidencia de efectos adversos era muy similar en comparación con amoxicilina-ácido clavulánico y azitromicina, algo menor respecto a la eritromicina y superior respecto a las cefalosporinas. En conclusión, estos metaanálisis demuestran que la claritromicina es un antibiótico eficaz y seguro en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas. Además, actualmente existe una nueva formulación de administración en una dosis diaria que mejora el cumplimiento terapéutico, por lo que la claritromicina es un antibiótico de primera elección para el tratamiento de este tipo de infecciones.

Palabras clave: Claritromicina – Metaanálisis - Infección de vías respiratorias bajas – Neumonía - Bronquitis

Meta-analysis of clarithromycin compared to other antibiotics for the treatment of lower respiratory tract infections

SUMMARY

Clarithromycin is a macrolide antibiotic commonly used for the treatment of respiratory infections. The aim of this study was to assess its effectiveness for the treatment of lower respiratory tract infections. A number of meta-analyses of clinical trials comparing clarithromycin to the antibiotics most frequently used in the treatment of lower respiratory tract infections, such as cephalosporins, amoxicillin-clavulanic acid, erythromycin and azithromycin, have been performed. Clarithromycin's effectiveness for the treatment of lower respiratory tract infections was better than that for cephalosporins (OR = 1.43; 95% CI = 1.09-1.86) and, although not to the same extent, that for amoxicillin-clavulanic acid (OR = 1.58; 95% CI = 0.92-2.70); however, the efficacy was only similar to that shown for azithromycin (OR = 0.57; 95% CI = 0.19-1.68). The fourth meta-analysis compared the effectiveness of clarithromycin to that of erythromycin for the treatment of pneumonia and showed a superior odds ratio in favor of clarithromycin (OR = 1.46; 95% CI = 0.97-2.2). Meta-analyses comparing clarithromycin's safety to that of the same drugs in the same conditions used in the assessment of effectiveness showed a similar incidence of adverse events compared to amoxicillin-clavulanic acid, and azithromycin, a slightly lower incidence compared to erythromycin, and a slightly higher incidence compared to cephalosporins. In conclusion, these meta-analyses show that clarithromycin is an effective and safe antibiotic for the treatment of lower respiratory tract infections. Furthermore, a new once-daily dose formulation with a positive impact on therapeutic compliance is currently available, making clarithromycin a first-line treatment for lower respiratory tract infections.

Key words: Clarithromycin - Meta-analysis - Lower respiratory tract infections - Pneumonia - Bronchitis

INTRODUCCIÓN

La claritromicina pertenece al grupo de los antibióticos macrólidos, cuyo primer representante fue la eritromicina, que empezó a utilizarse en 1952, pero desde entonces el número de compuestos incluidos en este grupo 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 los últimos años, a causa del sida y del aumento de la prevalencia de patógenos intracelulares, así como por la eficacia demostrada de la eritromicina frente a ellos, se ha promovido el desarrollo de nuevos macrólidos a partir de modificaciones en la estructura química de la eritromicina. En la actualidad, uno de los 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 de las infecciones de piel y tejidos blandos, causadas por microorganismos sensibles. La claritromicina se diferencia químicamente de la eritromicina en que posee un grupo metoxi en lugar de uno hidroxilo en la posición 6 del anillo macrólido (1). Este cambio químico le confiere ciertas ventajas frente a la eritromicina:

- Es más estable en el medio ácido del estómago que la eritromicina, lo que aumenta su biodisponibilidad y disminuye sus efectos secundarios digestivos.
- Se modifica su metabolismo, formándose un metabolito activo, la 14-hidroxiclaritromicina, que posee mayor actividad antimicrobiana contra algunos microorganismos, como *Haemophilus influenzae*.
- Tiene una vida media más larga, que permite su administración en dos tomas diarias, a diferencia de la eritromicina, que se debe administrar cuatro veces al día.
- Presenta una mayor penetración tisular, que puede asociarse a una mayor eficacia.
- Posee mayor actividad que la eritromicina frente a algunos patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*.

En numerosos ensayos clínicos se ha demostrado que la claritromicina (formulación de liberación inmediata) es eficaz en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, la bronquitis aguda, la exacerbación aguda de la bronquitis crónica, la sinusitis, la faringitis, la otitis media y las infecciones de piel y anejos cutáneos. En casi todos los estudios (1-4) se han alcanzado porcentajes de curación y mejoría clínica, y de erradicación microbiológica, superiores al 90%. También es eficaz en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones producidas por el complejo *Mycobacte-*

rium avium y 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 intravenosa) que se administran dos veces al día para el tratamiento de las infecciones respiratorias de vías altas y bajas, las infecciones de piel y tejidos blandos, las producidas por micobacterias atípicas y en la erradicación de *H. pylori* en enfermos con úlcera péptica. Recientemente, para facilitar el cumplimiento terapéutico, se ha comercializado una nueva formulación en comprimidos de 500 mg de liberación modificada que se administra en una sola dosis al día.

El objetivo del presente artículo es evaluar la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas. Para ello se ha realizado un meta-análisis que incluye los ensayos clínicos realizados de forma comparativa con los antibióticos más comúnmente empleados en este tipo de infecciones, como cefalosporinas, amoxicilina-ácido clavulánico, eritromicina y azitromicina.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda y clasificación de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, en los cuales se hubiera evaluado la claritromicina en comparación con otros antibióticos en pacientes con infecciones respiratorias de vías bajas entre los años 1985 y 1999. Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática a través de Internet en MEDLINE (*PubMed Advanced MEDLINE Search*) con las palabras clave *clarithromycin and pneumonia*, *clarithromycin and bronchitis*, y *clarithromycin and respiratory tract infections*; en EXCERPTA MEDICA-DRUGS and PHARMACOLOGY, en CD-ROM, con las mismas palabras clave; en IOWA DRUGS INFORMATION SYSTEM (IDIS), en CD-ROM, con las mismas palabras clave; en THE COCHRANE LIBRARY se buscó con las palabras clave *clarithromycin and Respiratory Tract Infections*; y en MICROMEDEX, en CD-ROM, se revisó la monografía de claritromicina (*Drugdex evaluations*) en los apartados de usos terapéuticos y eficacia comparativa para las infecciones respiratorias.

Basándonos en la revisión del título y del resumen de todos los documentos encontrados en estas bases de datos, se seleccionaron aquellos que cumplían todos los siguientes criterios de inclusión:

- Ensayo clínico prospectivo y aleatorizado.
- Estudio publicado en inglés, francés o español.
- Pacientes con diagnóstico de una de las siguientes infecciones respiratorias: neumonía, bronquitis o infección de vías respiratorias bajas.

Se excluyeron los estudios que cumplían alguno de los siguientes criterios de exclusión:

- Pacientes con tuberculosis o infecciones por *M. avium* intracelular.
- Tratamiento de infección no respiratoria.
- Administración de claritromicina con una finalidad distinta del tratamiento de la infección.

Posteriormente se clasificaron los ensayos clínicos incluidos por tipo de infecciones 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.

Para aquellas enfermedades y fármacos con que se continuó el estudio se consiguió copia de las publicaciones originales, que se utilizaron como documento del que se obtuvieron todos los datos del estudio (eficacia y seguridad) utilizando un cuaderno de recogida de datos. Además, se analizó la calidad de los estudios según los criterios de DerSimonian (5). Para análisis posteriores se seleccionaron los ensayos clínicos que presentaran siete o más criterios adecuados; no obstante, para análisis posteriores, si no existían al menos cuatro ensayos clínicos que cumplieran estas características, se incluían todos los analizados.

La revisión de cada uno de los ensayos clínicos se realizó por tres investigadores independientes. Cuando se observaron diferencias en los datos extraídos por cada uno de los investigadores, se realizó una reunión con otros miembros del equipo investigador para llegar a un consenso.

En un primer momento se pretendía realizar el análisis de los datos por intención de tratar, pero para la mayoría de los estudios no fue posible. Por este motivo se realizó el análisis de los datos de los pacientes tratados de acuerdo con el protocolo para la evaluación de la eficacia, y de todos los pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de los fármacos de estudio para la evaluación de la seguridad.

Para la evaluación de la eficacia se consideró como éxito terapéutico tanto los pacientes curados como los que mejoraron al finalizar el tratamiento. Para el análisis de la seguridad se consideró el número de pacientes que presentaron algún efecto indeseable que pudiera estar relacionado con el tratamiento. No se pudo analizar el número de pa-

cientes que abandonaron el estudio por efectos indeseables, que sería el indicador de la gravedad de éstos, porque el número de casos era demasiado pequeño.

Con los datos obtenidos se realizó un metaanálisis con el programa *Meta-Analyst* para cada una de las variables relevantes. Se utilizó un método de efectos fijos de Mantel-Haenszel si los estudios eran homogéneos, y si no lo eran se llevó a cabo por el método de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird (6). Los resultados se presentaron como media e intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Tras realizar la búsqueda sistemática se decidió hacer el metaanálisis con claritromicina para las siguientes enfermedades y fármacos: infección de vías respiratorias bajas comparando con cefalosporinas, infección de vías respiratorias bajas comparando con amoxicilina-ácido clavulánico, infección de vías respiratorias bajas comparando con azitromicina, y neumonía comparando con eritromicina. Se encontraron un total de 30 ensayos clínicos publicados, de los cuales fueron excluidos nueve. La distribución fue la siguiente:

- Infección de vías respiratorias bajas comparando con cefalosporinas: ocho ensayos clínicos incluidos (7-14) y tres excluidos (15-17), dos de ellos (15, 16) porque los pacientes estaban incluidos en otro (8) y uno porque no se pudo encontrar el artículo (17).
- Infección de vías respiratorias bajas comparando con amoxicilina-ácido clavulánico: cuatro ensayos clínicos incluidos (18-21) y dos excluidos, uno de ellos (22) porque los datos ya se encontraban en el publicado por Martinot y cols. (19) y el otro (23) porque eran los mismos datos que los del artículo de Genne y cols. (18).
- Infección de vías respiratorias bajas comparando con azitromicina: cinco ensayos clínicos incluidos (24-28).
- Neumonía en comparación con eritromicina: cuatro ensayos clínicos incluidos (29-32) y cuatro excluidos, tres de ellos (33-35) porque utilizaban la asociación de eritromicina y cefuroxima, y el otro (36) porque fue imposible conseguir el original.

En primer lugar se realizaron los metaanálisis para la evaluación de la eficacia. En las Tablas 1-4 se muestran los ensayos clínicos incluidos, distribuidos por infección y fármaco de comparación. En ellas se indica la referencia bibliográfica, el número de pacientes que completan el tratamiento y aquellos en que resulta eficaz (pacientes curados y pacientes que mejoran); en primer lugar se describe para

Tabla 1. Ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la claritromicina en las infecciones de vías respiratorias bajas en comparación con cefalosporinas (modelo de efectos fijos).

Autor (ref.)	Claritromicina		Cefalosporinas		OR	IC95%
	Pacientes que completan	Pacientes curados o mejorados	Pacientes que completan	Pacientes curados o mejorados		
Wettengel (7)	203	23+170	195	21+166	0,83	0,32-2,14
Notario (8)	192	97+84	206	90+98	1,58	0,72-3,43
Neu (9)	103	89	110	97	0,85	0,38-1,91
Fong (10)	95	90	102	92	1,96	0,64-5,95
Spiritus (11)	305	268	289	237	1,59*	1,01-2,51
Gatchalian (13)	16	14+2	16	8+5	8,56	0,41-180,52
Ziering (12)	128	71+56	134	64+63	7	0,85-57,72
Devich (14)	233	205	240	205	1,25	0,73-2,13
Total	1275	1169	1292	1146	1,09*	1,43-1,86

* Estadísticamente significativo, $p < 0.05$.

Tabla 2. Ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la claritromicina en las infecciones de vías respiratorias bajas en comparación con amoxicilina-ácido clavulánico (modelo de efectos fijos).

Autor (ref.)	Claritromicina		Amoxicilina-ácido clavulánico		OR	IC95%
	Pacientes que completan	Pacientes curados o mejorados	Pacientes que completan	Pacientes curados o mejorados		
Genne (18)	56	48	56	47	1,15	0,41-3,23
Martinot (19)	126	113	122	107	1,22	0,55-2,68
Gatchalian (20)	16	16	17	16	3	0,11-79,13
Vinchen (21)	136	132	136	124	3,19	1-10,17
Total	334	309	331	294	1,58	0,92-2,70

la claritromicina y después para el fármaco de comparación. En las Figs. 1 a 4 se representan los metaanálisis para cada situación.

En el primer metaanálisis, realizado según un modelo de efectos fijos al existir homogeneidad entre los estudios incluidos, se compara la claritromicina con cefalosporinas en el tratamiento de las infecciones respiratorias de vías bajas. La claritromicina resultó ser más eficaz (éxito del 91,7% frente al 88,7% con cefalosporinas; OR = 1,43; IC95% = 1,09-1,86), con una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 1, Fig. 1).

En el segundo metaanálisis, realizado también según un modelo de efectos fijos, se comparó la claritromicina con la asociación amoxicilina-ácido clavulánico en el tratamiento de las infecciones respiratorias de vías bajas y se observó una tendencia a favor de la claritromicina (eficacia del 92,5% frente al 88,8% con la asociación; OR = 1,58; IC95% = 0,92-2,70), aunque sin significación estadística por el menor número de pacientes incluidos (Tabla 2, Fig. 2).

En el tercer metaanálisis se comparó la eficacia de la claritromicina frente a la azitromicina en el tratamiento de las infecciones respiratorias de vías bajas. Los resultados fueron similares con ambos fármacos (éxito terapéutico del 91,7% con claritromicina y del 95,3% con azitromicina; OR = 0,57; IC95% = 0,19-1,68). En este caso los estudios incluidos no fueron homogéneos, como se aprecia en la Fig. 3, porque dos estudios van a favor de claritromicina y tres a favor de azitromicina, por lo que el análisis se hizo según un modelo de efectos aleatorios.

Por último, en el cuarto metaanálisis, para el cual también se utilizó un modelo de efectos fijos, se evaluó la eficacia de la claritromicina frente a la eritromicina en el tratamiento de la neumonía. En este caso prácticamente se puede afirmar que la eficacia fue superior con claritromicina (92,5% frente al 88,9%), ya que las diferencias rozaron la significación estadística (OR = 1,46; IC95% = 0,97-2,2) (Tabla 4, Fig. 4).

Tabla 3. Ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la claritromicina en las infecciones de vías respiratorias bajas en comparación con la azitromicina (modelo de efectos aleatorios).

Autor (ref.)	Claritromicina		Azitromicina		OR	IC95%
	Pacientes que completan	Pacientes curados o mejorados	Pacientes que completan	Pacientes curados o mejorados		
Bradbury (24)	247	168+72	241	166+64	1,64	0,62-4,30
Pozzi (25)	104	5+75	101	14+83	0,14	0,05-0,41
Sernon (26)	69	38+24	63	44+15	0,60	0,17-2,16
Rizzato (27)	19	17	20	20	0,17	0,01-3,80
O'Doherty (28)	88	84	88	83	1,27	0,33-4,88
Total	527	483	513	489	0,57	0,19-1,68

Tabla 4. Ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la claritromicina en la neumonía en comparación con la eritromicina (modelo de efectos fijos).

Autor (ref.)	Claritromicina		Eritromicina		OR	IC95%
	Pacientes que completan	Pacientes curados o mejorados	Pacientes curados o mejorados	Pacientes que completan		
Anderson (29)	64	43+42	28+53	44	8,08	0,91-71,73
Chien (30)	92	57+32	43+35	81	1,14	0,22-5,82
Block (31)	124	104+17	84+21	110	1,92	0,45-8,23
Spiritus (32)	305	268	268	316	1,30	0,82-2,06
Total	585	541	490	551	1,46	0,97-2,20

Tabla 5. Resultados de los metaanálisis realizados para evaluar la seguridad (efectos secundarios).

Situación clínica (nº de estudios)	Claritromicina		Fármaco comparado		OR	IC95%
	Nº de pacientes con efectos adversos	Nº total de pacientes	Nº de pacientes con efectos adversos	Nº total de pacientes		
Infección de vías bajas vs. cefalosporinas (6)*	276	1195	241	1221	1,24	1,02-1,52
Infección de vías bajas vs. amoxicilina-ácido clav. (3)*	34	216	31	216	1,11	0,65-1,9
Infección de vías bajas vs. azitromicina (5)**	83	553	79	540	1,03	0,58-1,84
Neumonía vs. eritromicina (4)**	163	673	213	695	0,65	0,33-1,28

* Realizado según un modelo de efectos fijos. ** Realizado según un modelo de efectos aleatorios.

En cuanto a los metaanálisis efectuados para evaluar la seguridad de la claritromicina en las mismas enfermedades y en comparación con los mismos fármacos para los que se analizó la eficacia, se observó que la incidencia de efectos adversos era muy similar con claritromicina en comparación con amoxicilina-ácido clavulánico y azitromicina (Tabla 5).

Existe una tendencia de la claritromicina a producir menos efectos secundarios que la eritromicina, a la vez que resulta más eficaz (Tabla 4). Los efectos secundarios con las cefalosporinas fueron menos frecuentes que con la claritromicina, pero debemos tener en cuenta que estos fármacos resultaron menos eficaces (Tabla 1).

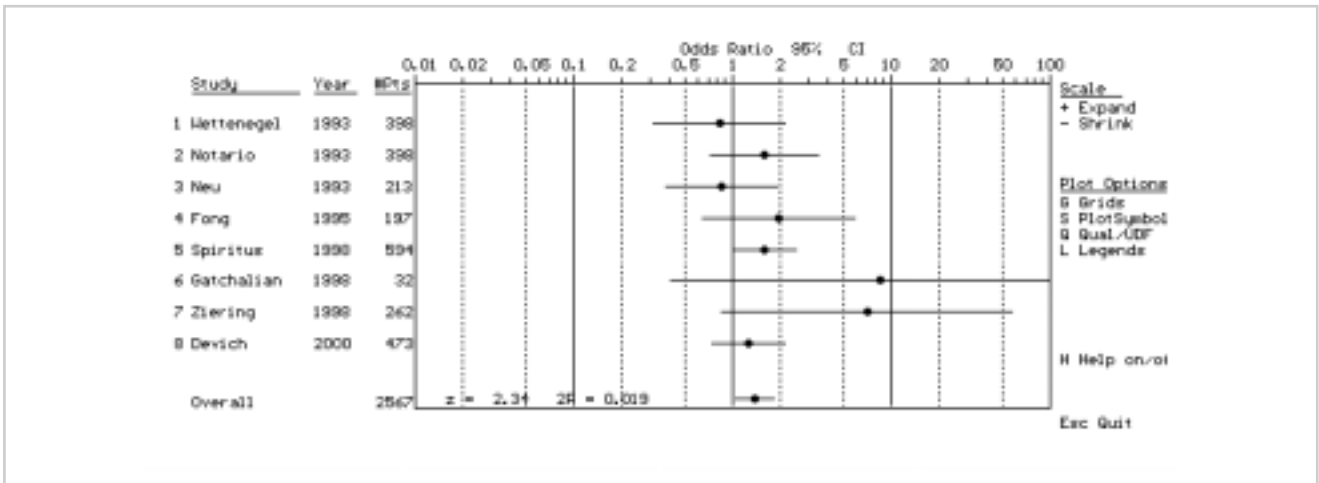


Figura 1. Metaanálisis de la eficacia de la claritromicina en las infecciones de vías respiratorias bajas en comparación con cefalosporinas.

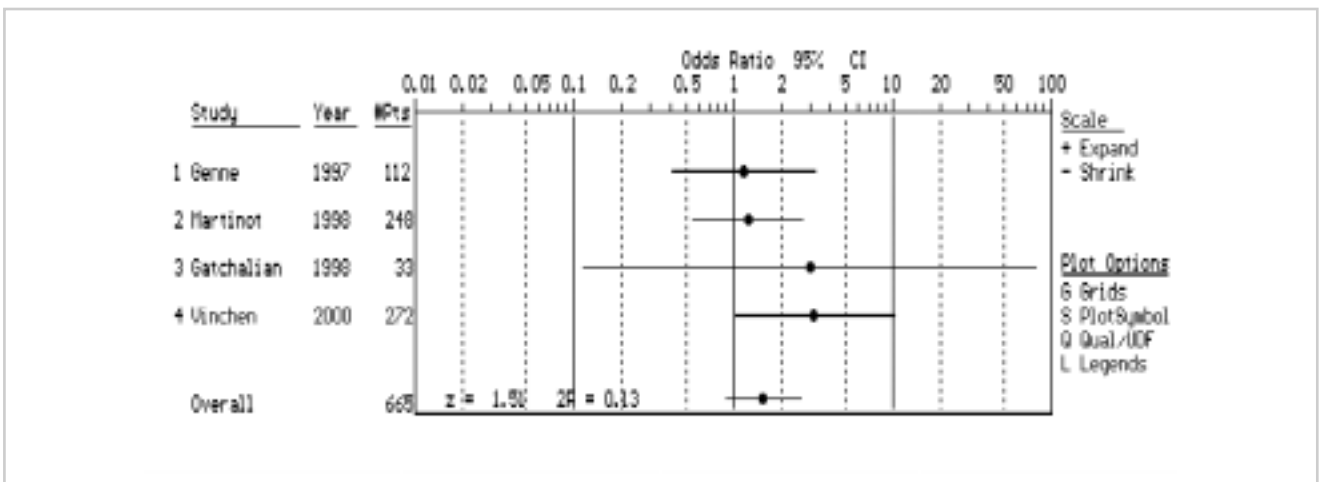


Figura 2. Metaanálisis de la eficacia de la claritromicina en las infecciones de vías respiratorias bajas en comparación con amoxicilina-ácido clavulánico.

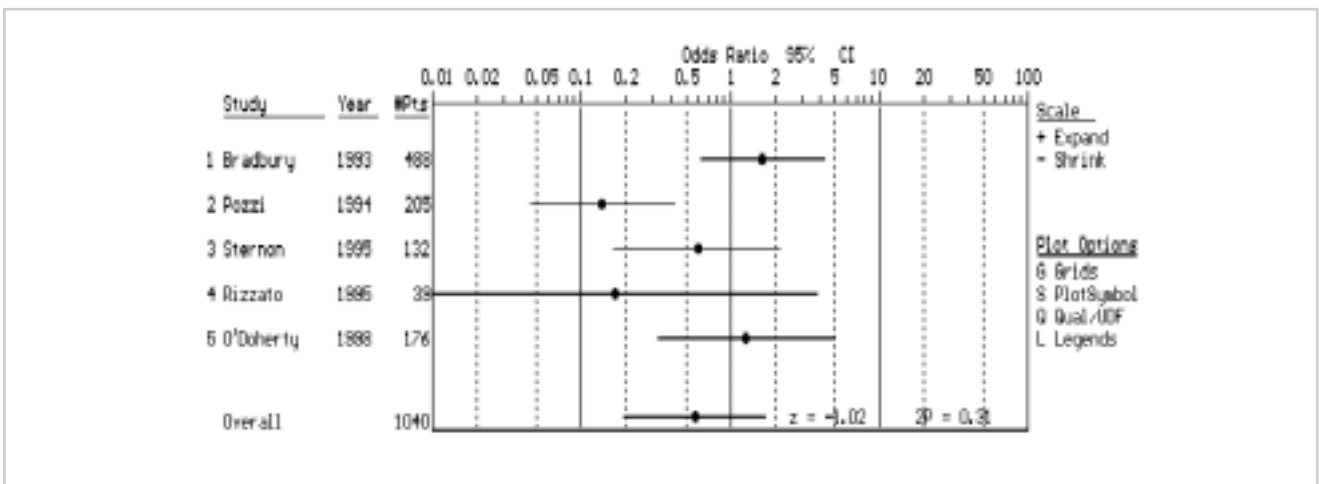


Figura 3. Metaanálisis de la eficacia de la claritromicina en las infecciones de vías respiratorias bajas en comparación con la azitromicina.

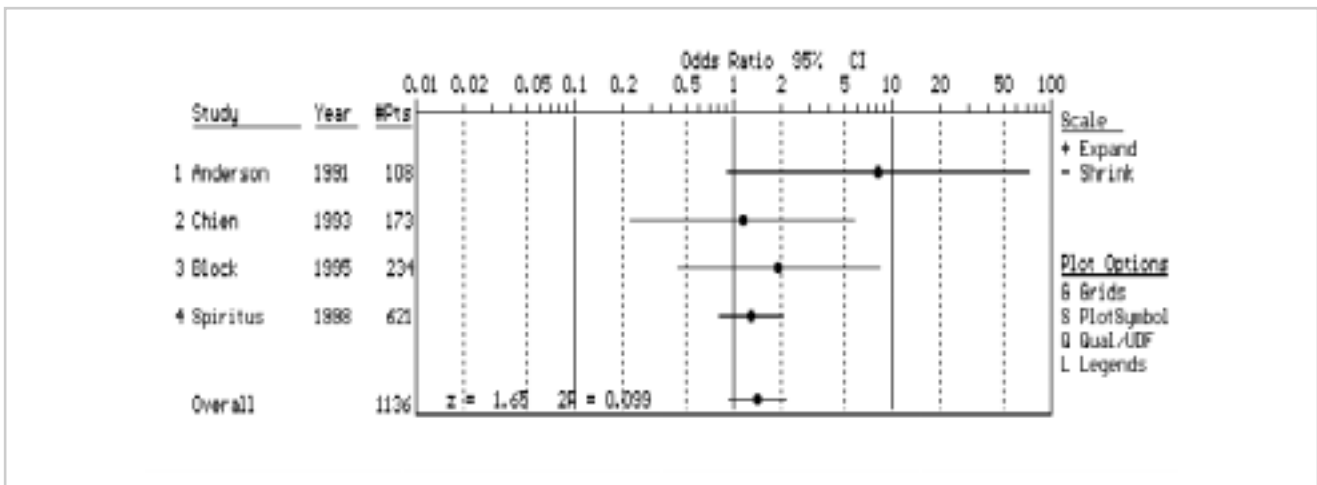


Figura 4. Metaanálisis de la eficacia de la claritromicina en la neumonía en comparación con la eritromicina (modelo de efectos fijos).

DISCUSIÓN

En diversos ensayos clínicos se ha demostrado que la claritromicina es eficaz en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, la bronquitis aguda y la exacerbación de la bronquitis crónica (2). En casi todos ellos (2, 37) se han alcanzado porcentajes de curación y mejoría clínica, y de erradicación microbiológica, superiores al 90%, tal y como hemos encontrado en nuestro estudio. En los metaanálisis realizados por nosotros la claritromicina ha demostrado ser superior en eficacia, claramente, cuando se comparaba con cefalosporinas en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas, cuando se comparaba con eritromicina en el tratamiento de la neumonía y, aunque las diferencias fueron menores, también fue superior a la asociación amoxicilina-ácido clavulánico en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas. En el caso de la comparación con azitromicina, igualmente en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas, su eficacia fue del mismo orden.

En cuanto a la seguridad de la claritromicina, el número de efectos secundarios detectados fue similar al observado con los otros fármacos de comparación, pero debemos tener en cuenta que no se ha podido analizar la gravedad de dichos efectos por falta de datos en las publicaciones revisadas. No debemos olvidar, por lo tanto, que la claritromicina es un antibiótico muy bien tolerado y la mayoría de los efectos adversos indeseables son leves; los más frecuentes son alteraciones digestivas, como diarrea (6%), náuseas (6%), dispepsia o dolor abdominal (1,6%), y cefalea (1,6%). Un efecto secundario típico de la claritromicina es la alteración del gusto, que puede aparecer hasta en el 9% a 14% de los pacientes, pero que no suele requerir la interrupción del tra-

tamiento. Menos del 3% a 6% de los pacientes que han participado en los ensayos clínicos han abandonado el estudio por efectos secundarios (tasas similares a las de otros antibióticos) (38).

Consideramos importante el hecho de que la claritromicina posee una elevada penetración en diferentes tejidos; alcanza concentraciones elevadas particularmente en los pulmones, los macrófagos alveolares, las amígdalas, la mucosa nasal y el oído medio, donde suelen ser muchas veces superiores a las plasmáticas. La concentración intracelular es unas 20 a 30 veces superior a la concentración extracelular. También la claritromicina se mantiene más tiempo en los tejidos que en el plasma, lo que contribuye a que su efecto sea más prolongado (2, 39).

Por último, hay que destacar que recientemente, como ya hemos comentado, se ha comercializado una nueva formulación de claritromicina de liberación modificada que permite su administración en dosis única diaria y ha demostrado bioequivalencia farmacocinética con la formulación de liberación inmediata en estudios realizados en voluntarios sanos (38). Además, mantiene concentraciones plasmáticas eficaces durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas. Por otro lado, también ha demostrado, en pacientes con infecciones respiratorias, equivalencia terapéutica en varios ensayos clínicos comparativos (1-4) con claritromicina de liberación inmediata y con otros antibióticos como amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico y cefalosporinas. Todos estos estudios demuestran la eficacia de la claritromicina en una dosis al día en el tratamiento de las infecciones de vías 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 administrar una sola dosis al día, lo cual favorece el cumplimiento terapéutico y por tanto la respuesta al tratamiento.

CONCLUSIONES

En los metaanálisis efectuados se demuestra que la claritromicina es un antibiótico eficaz en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas, siendo su eficacia superior a la de las cefalosporinas, amoxicilina-ácido clavulánico y eritromicina, y comparable a la de la azitromicina.

Por otra parte, debemos tener en cuenta que se trata de un fármaco seguro, que lleva varios años en el mercado sin problemas importantes de efectos secundarios. En los ensayos clínicos estos efectos han sido leves, siendo los más frecuentes diarrea, náuseas, dolor abdominal y alteración del gusto.

Estos resultados, junto con las ventajas del mayor cumplimiento terapéutico de la pauta de una dosis al día con la nueva formulación, convierten a la claritromicina en un antibiótico de primera elección para el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas.

Correspondencia: M^a Ángeles Gálvez Múgica, Agencia de Ensayos Clínicos, Hospital Ramón y Cajal, Ctra. Colmenar Km 9,100, 28034 Madrid. Tel.: 91 386 83 22. E-mail: ceic.hrc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Mediavilla, A. *Antibióticos macrólidos*. En: J. Flórez (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. DerSimonian, R., Charette, L.J., McPeck, B., Mosteller, F. *Reporting on methods in clinical trials*. *N Engl J Med* 1982; 306: 1332-1337.
6. D'Agostino, R.B., Weintreub, M. *Meta-analysis: A method for synthesizing research*. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 605-616.
7. Wettengel, R., Vetter, N., Waardenburg, F.A. *Clarithromycin vs cefaclor for the treatment of mild to moderate acute bacterial bronchitis*. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 963-972.
8. Notario, G., Siepmann, N., Devcich, K., Guay, D.R.P. *Comparative safety and efficacy of clarithromycin and three oral cephalosporins in the treatment of outpatients with bacterial bronchitis*. *Curr Res Ther* 1993; 54: 628-640.
9. Neu, H.C., Chick, T.W. *Efficacy and safety of clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections*. *Chest* 1993; 104: 1393-1399.
10. Fong, I.W., Laforge, J., Dubois, J., Small, D., Grossman, R., Zakhari, R. The Canadian Bronchitis Study Group. *Clarithromycin vs cefaclor in lower respiratory tract infections*. *Clin Invest Med* 1995; 18: 131-138.
11. Spiritus, E.M., Chang, R.J., Zhang, J.X. y cols. *Cost savings of clarithromycin compared with erythromycin or cefaclor in the treatment of lower respiratory tract infection: Results of a randomized, multicenter study*. *Am J Managed Care* 1998; 4 (Suppl. 10): S562-S570.
12. Ziering, W., McElvaine, P. *Randomized comparison of once-daily cefitibuten and twice daily clarithromycin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis*. *Infection* 1998; 26: 68-75.
13. Gatchalian. *A single blind randomized, phase III comparative study of clarithromycin, cefaclor and amoxicillin/clavulanic acid suspensions in the treatment of patients with lower respiratory tract infections*. ICMASK, Barcelona 1998.
14. Devcich, K. *Comparison of clarithromycin and loracarbef in the treatment of secondary bacterial infections of acute bronchitis*. ICMAS, 2000.
15. Guay, D.R.P., Siepmann, N., Tanaka, S.K. y cols. *Comparative safety and efficacy of clarithromycin and 3 oral cephalosporins in the treatment of outpatients with bacterial bronchitis due to Haemophilus influenzae*. *Drug Invest* 1993; 6: 33-41.
16. Spiritus, E.M. *Clarithromycin in the treatment of bacterial exacerbations of chronic bronchitis in smokers*. *Curr Ther Res* 1995; 56: 16-23.
17. Sappington, R.F. Jr., Fogarty, C., Nolen, T.M., Brandon, M.L. *A multicenter study of cefprozil vs clarithromycin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis*. *Infect Med* 1997; 14 (Suppl.): 61-68.
18. Genne, D., Siegrist, H.H., Humair, L., Janin Jaquat, B., de Torrente, A. *Clarithromycin vs amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of community acquired pneumonia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 783-788.
19. Martinot, B., Heredia Budo, L., Estruch Riba, R. y cols. *Safety and efficacy of clarithromycin once daily vs amoxicillin clavulanate in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis*. ICMASK, Barcelona 1998.
20. Gatchalian, S.R., Tiangco, B., Medalla, y cols. *A single blind randomized, phase III comparative study of clarithromycin, cefaclor and amoxicillin/clavulanic acid suspensions in the treatment of patients with lower respiratory tract infections*. ICMASK, Barcelona 1998.
21. Vincken, W., Martinot, J.B. *A comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin 500 mg and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis*. ICMASK, Sevilla 2000.
22. Hutton. *Cost effectiveness of once daily clarithromycin compared to amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis*. ICMASK 2000.
23. Genne, D. *A comparative analysis of clarithromycin IV and amoxicillin clavulanic acid IV in the treatment of community acquired pneumonia*. ICMASK 1998; II-12.
24. Bradbury, F. *Comparison of azithromycin vs clarithromycin in the treatment of patients with lower respiratory tract infection*. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl. E): 153-162.
25. Pozzi, E., Grossi, E., Pecori, A. *Azithromycin vs clarithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis*. *Curr Ther Res Clin Exp* 1994; 55: 759-764.
26. Sternon, J., Leclercq, P., Knepper, C., Blot, K. *Azithromycin compared with clarithromycin in the treatment of adult patients with acute purulent tracheobronchitis: A cost of illness study*. *J Int Med Res* 1995; 23: 413-422.

27. Rizzato, G., Montemurro, L., Fraioli, P. y cols. *Efficacy of a three day course of azithromycin in moderately severe community acquired pneumonia*. Eur Respir J 1995; 8: 398-402.
28. O'Doherty, B., Muller, O. Azithromycin Study Group. *Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin vs clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community acquired pneumonia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 828-833.
29. Anderson, G., Esmonde, T.S., Coles, S., Macklin, J., Carnegie, C. *A comparative safety and efficacy study of clarithromycin and erythromycin stearate in community-acquired pneumonia*. J Antimicrob Chemother 1991; 27 (Suppl. A): 117-124.
30. Chien, S.M., Pichotta, P., Siepmann, N., Chand, C.K., The Canada-Sweden Clarithromycin-Pneumonia Study Group. *Treatment of community-acquired pneumonia: A multicenter, double-blind, randomized study comparing clarithromycin with erythromycin*. Chest 1993; 103: 697-701.
31. Block, S., Hedrick, J., Hammerschlag, M.R., Cassell, G.H., Craft, J.C. *Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community acquired pneumonia: Comparative efficacy and safety of clarithromycin vs erythromycin ethylsuccinate*. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 471-477.
32. Spiritus, E.M., Chang, R.J., Zhang, J.X. y cols. *Cost savings of clarithromycin compared with erythromycin or cefaclor in the treatment of lower respiratory tract infection: Results of a randomized, multicenter study*. Am J Managed Care 1998; 4 (Suppl. 10): S562-S570.
33. Gotfried, M.H., Killian, A.D., Servi, R.J., Danziger, L.H., Rodvold, K.A. *Cefuroxime plus oral clarithromycin or IV erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalised patients. A pilot study*. Clin Drug Invest 1997; 14: 23-34.
34. Vetter, N., Stamler, D., O'Neill, S. y cols. *Clarithromycin vs combined cefuroxime and erythromycin in the treatment of hospitalised community-acquired pneumonia patients – Intravenous followed by oral therapy*. Clin Drug Invest 1997; 14: 439-449.
35. Vetter, N. *A comparative analysis of clarithromycin IV vs combined cefuroxime IV and erythromycin in the treatment of community-acquired pneumonia*. ICMASK, Barcelona 1998.
36. Jang, T.N., Liu, C.Y., Wang, F.D., Yang, S.P., Fung, C.P. *A randomized comparative study on the safety and efficacy of clarithromycin and erythromycin in treating community acquired pneumonia*. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei 1995; 55: 302-306.
37. Peters, D.H., Clissold, S.P. *Clarithromycin: A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential*. Drugs 1992; 44: 117-164.
38. 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.
39. Rodvold, K.A. *Clinical pharmacokinetics of clarithromycin*. Clin Pharmacokinet 1999; 37: 385-398.