

## Estudio clínico comparativo de diacetilmidecamicina y etilsuccinato de eritromicina en el tratamiento de faringoamigdalitis pediátricas.

J. ALONSO PALACIO, F. PALAZÓN TOMÁS y V. MADRIGAL DÍEZ

RESUMEN: Se estudiaron 71 pacientes pediátricos, de 12 meses a 12 años de edad, afectados de faringoamigdalitis aguda, dividiéndoles en 2 grupos comparables: el grupo I (36 pacientes) tratado con diacetilmidecamicina y el grupo II (35 pacientes) tratado con etilsuccinato de eritromicina, ambos a 50 mg/kg/día (repartidos en 2 dosis), durante 7 días. En el grupo I se consiguió la mejoría clínica del 97,2 % de los niños y la erradicación bacteriológica del 83,3 % de los casos, mientras que en el grupo II tales porcentajes fueron del 91,4 % y 77,1 % respectivamente, aunque ambas diferencias no fueron significativas. Diacetilmidecamicina fue el antibiótico mejor tolerado: la tolerancia general fue óptima en todos los casos, mientras la tolerabilidad gastrointestinal fue óptima en el 91,7 % de los pacientes del grupo I frente al 74,3 % de los del grupo II ( $p < 0,05$ ). Nuestros resultados apoyan la selección de diacetilmidecamicina, por su mejor tolerabilidad, para el tratamiento de las faringoamigdalitis pediátricas. PALABRAS CLAVE: FARINGOAMIGDALITIS. DIACETILMIDECAMICINA. ERITROMICINA-ETILSUCCINATO.

COMPARATIVE CLINICAL STUDY OF DIACETYLMIDECAMYCIN AND ERYTHROMYCIN IN THE TREATMENT OF PEDIATRIC PHARYNGO-TONSILLITIS. (SUMMARY): Seventy one pediatric patients, from 12 months to 12 years old, suffering acute pharyngo-tonsillitis were studied. They were divided in 2 groups: The group I (36 cases) was treated with diacetylmidecamycin and the group II (35 cases) received erythromycin ethylsuccinate; in both groups the doses was 50 mg/k/d shared out in 2 times during 7 days. In the group I the clinical improvement was achieved in the 97,2 % of children and the bacteria eradicated in the 83,3 % of the cases. Meanwhile, in the group II the percentages were 91,4 % and 77,1 % respectively, not being significant these differences. The diacetylmidecamycin was the best tolerated antibiotic; the general toleration was optimum in all cases and the gastrointestinal toleration in 91,7 % of patients in group I versus 74,5 % of group II ( $p < 0.05$ ). Our results support the election of diacetylmidecamycin for treatment of pediatric pharyngo-tonsillitis because its better tolerance. KEY WORDS: PHARYNGO-TONSILLITIS, DACETYLMIDECAMYCIN, ERYTHROMYCIN ETHYLSUCCINATE.

### INTRODUCCIÓN

Los macrólidos constituyen uno de los grupos de antibióticos de uso más frecuente en la patología infecciosa bacteriana en

Pediatría. Su espectro de acción incluye microorganismos Gram-positivos y algunas especies de Gram-negativos. Habitualmente se clasifican en tres grupos, según el número de átomos que forman el anillo

lactónico: con 14 átomos (eritromicina, roxitromicina y otros), con 15 átomos (azitromicina) y con 16 átomos (diacetilmidecamicina, josamicina y otros).

El propósito de este trabajo es comparar la eficacia clínica de diacetilmidecamicina (DMC) con la de etilsuccinato de eritromicina (EES) en el tratamiento de faringoamigdalitis pediátricas.

#### MATERIAL Y MÉTODO

En el período comprendido entre el 1 de marzo de 1990 y el 30 de abril de 1991 se llevó a cabo un estudio clínico abierto para evaluar la eficacia terapéutica y tolerabilidad de ambos antibióticos, DMC y EES, en el tratamiento de las infecciones amigdalares en pacientes de edad pediátrica, empleando ambos antibióticos siguiendo un orden alterno. El diagnóstico se realizó mediante evaluación clínica (historia y examen físico) y bacteriológica (cultivo del exudado faríngeo y aislamiento del germen). Se excluyeron aquellos pacientes que cumplían alguna de las siguientes condiciones: pacientes tratados con algún antibiótico en las 48 horas anteriores al estudio, antecedentes de hipersensibilidad o alergia conocida a antibióticos del grupo de los macrólidos, insuficiencia hepatobiliar, estados inmunodeficiente o de mala absorción, y aquellos enfermos en quienes no se aisló ningún germen en el cultivo inicial de exudado faríngeo.

Se incluyeron inicialmente 80 pacientes ambulatorios con edades comprendidas entre 12 meses y 12 años, pero hubo que excluir 9 pacientes de los resultados por no acudir al último control programado, por lo que la muestra final quedó reducida a 71 pacientes. En el grupo tratado con DMC (36 pacientes), la edad media fue de  $5,1 \pm 3,2$  años y la distribución por sexos fue del 47,2 % varones y 52,8 % hem-

bras. En el grupo tratado con EES (35 pacientes), la edad media fue de  $5,9 \pm 3,4$  años y la distribución por sexos fue del 42,9 % varones y 57,1 % hembras. En el primer grupo (DMC). 31 pacientes (86,1 %) fueron diagnosticados de faringoamigdalitis. 3 pacientes (8,3 %) de escarlatina/angina estreptocócica y 2 pacientes de faringitis aguda (5,6 %). En el segundo grupo (EES) se diagnosticaron 31 casos de faringoamigdalitis (88,6 %), 3 casos de faringitis aguda (8,6 %) y 1 caso de escarlatina/angina estreptocócica (2,9 %). El tiempo medio de evolución de las infecciones antes del tratamiento, consideradas de forma global, fue de  $1,7 \pm 0,8$  días (1,7 y 1,8 días, respectivamente para cada grupo), con un rango de 0,5 a 4 días.

La pauta posológica media utilizada fue de  $48,8 \pm 2,9$  mg/kg/día, repartidos en 2 tomas, para la DMC y de  $49,6 \pm 3,0$  mg/kg/día también repartidos en 2 administraciones diarias, para la EES. Con la DMC se utilizó la presentación en forma de granulado en todos los casos menos en 6, en los que se empleó la presentación en comprimidos; con la EES se usó siempre la suspensión. Treinta y cuatro pacientes del grupo de DMC (94,4 %) y 33 del de EES (94,3 %) tomaron también paracetamol, en tanto que 3 enfermos del primer grupo (8,3 %) y 5 del segundo (14,3 %) tomaron un antitusígeno (dextrometorfano o cloperastina); un paciente del grupo de la DMC recibió isoniacida como profilaxis antituberculosa. La duración prevista del tratamiento se cifró en 7 días.

En el 100 % de los casos (71 pacientes) se realizó un análisis bacteriológico al inicio del tratamiento, a fin de determinar el agente antimicrobiano causante de la infección, y en el 95,8 % (68 pacientes) al final del mismo, una semana después, para evaluar la eficacia terapéutica. La muestra examinada en todos ellos fue la obtenida a partir del frotis o exudado faríngeo.

Se realizó una valoración clínica, tanto de eficacia como de tolerabilidad, a lo largo de tres visitas (inicial, al tercer día y al finalizar el tratamiento). Como criterios de eficacia se aplicaron los siguientes: a) La evolución de los signos y síntomas clínicos considerados de interés para la patología estudiada (tos, faringodinia, odinofagia y temperatura) y para ello se utilizó una escala ordinal del 0 al 3, según la intensidad del síntoma (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo); b) La evaluación clínica global de la evolución de la enfermedad, en la segunda visita, incluyéndola en uno de los siguientes grados: peor, sin cambios y mejor; y c) La evaluación global por parte del médico y de los padres del paciente del resultado del tratamiento, al finalizar el mismo, calificándola como curación, mejoría clínica y sin respuesta terapéutica. Como criterio de tolerabilidad se aplicó la valoración de la tolerabilidad general y gastrointestinal por parte del médico, así como los posibles efectos indeseables aparecidos a lo largo del tratamiento.

*Análisis de los resultados:* Se comprobó la distribución homogénea de los dos grupos de tratamiento, no encontrándose diferencias significativas respecto a la distribución de las variables edad, sexo,

presentación clínica, tiempo de evolución de las infecciones antes del tratamiento y otros tratamientos asociados. En el análisis estadístico se estableció el nivel de significación en  $p < 0,05$ . Las variables cuantitativas se compararon con el cálculo de la  $t$  de Student. Se utilizó el test de la chi cuadrado con corrección de Yates en la comparación de variables cuantitativas y la prueba exacta de Fisher cuando los efectivos esperados eran inferiores a 3.

## RESULTADOS

1. *Duración del tratamiento:* La duración media global prevista para el tratamiento y la duración media real del mismo fueron semejantes:  $7,3 \pm 0,6$  días y  $7,4 \pm 0,8$  días, respectivamente.

2. *Seguimiento de los pacientes:* En el primer grupo, tratado con DMC, sólo un paciente abandonó el tratamiento debido a la aparición de vómitos. En el segundo grupo, tratado con EES, hubo dos pacientes que abandonaron el tratamiento, también por vómitos; un tercer paciente, que presentó vómitos y diarrea, tampoco experimentó mejoría clínica aunque pudo concluir el tratamiento.

TABLA I. MICROORGANISMOS AISLADOS EN 36 PACIENTES CON FARINGOAMIGDALITIS Y TRATADOS CON DIACETILMIDECAMICINA (Grupo I)

Microorganismo	Primer análisis n (%)	Análisis final n (%)
Streptococcus pyogenes	19 (51,4)	2 (10,5)
Streptococcus pneumoniae	9 (25,0)	1 (11,1)
Haemophilus influenzae	4 (11,1)	1 (25,0)
Moraxella catarrhalis	3 (8,3)	1 (33,3)
Staphylococcus aureus	1 (2,8)	0
Total	36 (100,0)	5 (13,9)
No se realizó	0	2 (1,8)

3. *Análisis microbiológico*: Los análisis bacteriológicos, al inicio y al final del tratamiento, se realizaron con una diferencia media de  $8,5 \pm 1,2$  días, con un rango de 6 a 10 días. En el primer análisis se aislaron bacterias Gram-positivas en el 80,6 % de los casos tratados con DMC y en el 77,1 % de los tratados con EES, y bacterias Gram-negativas en el 19,4 % y 22,9 %, respectivamente. En el análisis microbiológico final se redujo el aislamiento bacteriano al 13,9 % de los casos en el primer grupo (tabla I) y al 17,1 % en el segundo grupo (tabla II).

b) *Evaluación clínica de los parámetros de eficacia*: Se tomaron en cuenta, como parámetros de eficacia, la evolución de los siguientes signos y síntomas clínicos: tos, faringodinia, odinofagia y temperatura. Para todos los casos en que se refirió curación clínica (35 pacientes del primer grupo y 32 del segundo) la disminución de la intensidad fue estadísticamente significativa en la segunda visita-control del estudio respecto al inicio ( $p < 0,001$ ). Los tiempos medios de desaparición de los signos y síntomas clínicos evaluados fueron los siguientes:

TABLA II. MICROORGANISMOS AISLADOS EN 35 PACIENTES CON FARINGOAMIGDALITIS Y TRATADOS CON ERITROMICINA ES (Grupo II)

Microorganismo	Primer análisis n (%)	Análisis final n (%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	21 (60,0)	4 (19,0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (17,1)	0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5 (14,3)	1 (20,0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (8,6)	1 (33,3)
Total	35 (100,0)	6 (17,1)
No se realizó	0	2 (5,7)

4. *Valoración de la eficacia terapéutica*: La valoración de la eficacia terapéutica se realizó atendiendo a los siguientes criterios.

a) *Evaluación clínica global en la última visita*: Al final del tratamiento, el 97,2 % de los casos tratados con DMC (35 pacientes) manifestaron curación clínica y sólo 1 paciente (2,8 %) permaneció sin respuesta terapéutica. En el segundo grupo, tratado con EES, 32 pacientes experimentaron curación clínica (91,4 %) y 3 pacientes (8,6 %) permanecieron sin respuesta terapéutica.

- Fiebre ( $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ):
  - Grupo I (n = 36):  $1,7 \pm 0,8$  días; rango de 1 a 4 días.
  - Grupo II (n = 35):  $2,1 \pm 0,7$  días; rango de 1 a 4 días.
- Faringodinia:
  - Grupo I (n = 15):  $1,9 \pm 2,0$  días; rango de 1 a 7 días.
  - Grupo II (n = 18):  $2,4 \pm 2,1$  días; rango de 1 a 7 días.
- Odinofagia:
  - Grupo I (n = 23):  $1,3 \pm 0,6$  días; rango de 1 a 3 días.

- Grupo II (n = 22):  $1,2 \pm 0,5$  días; rango de 1 a 3 días.
- Tos:
- Grupo I (n = 25):  $4,3 \pm 3,0$  días; rango de 1 a 8 días.
- Grupo II (n = 27):  $4,5 \pm 3,3$  días; rango de 1 a 9 días.

c) Respuesta microbiológica: En el 83,3 % de los casos tratados con DMC se constató erradicación del germen patógeno (tabla I) así como el 77,1 % de los pacientes tratados con EES (tabla II).

5. *Valoración de la tolerabilidad:* La tolerabilidad general de todos los pacientes de ambos grupos fue calificada de óptima. En cambio, la tolerabilidad gastrointestinal, en el grupo I (DMC) fue óptima para el 91,7 % de los casos (33 pacientes), buena para el 5,6 % (2 pacientes) y mala para el 2,8 % (el paciente que abandonó el tratamiento por vómitos). En 2 pacientes, con tolerabilidad calificada como buena, aparecieron efectos indeseables de tipo gastrointestinal con posible relación con el tratamiento: dolor abdominal y diarrea (1 paciente) y dolor abdominal y vómitos (1 paciente). Ambos enfermos eran tratados paralelamente con paracetamol y uno de ellos además con isoniacida; en ningún caso las molestias fueron graves ni indujeron a modificar la pauta posológica ni a interrumpir el tratamiento.

En el grupo II (EES) la tolerabilidad gastrointestinal fue óptima en el 74,3 % (26 pacientes), buena en el 17,1 % (6 pacientes) y mala en el 8,6 % de los casos (3 pacientes, de los que 2 abandonaron el tratamiento). En 6 pacientes, con tolerabilidad calificada como buena, aparecieron efectos secundarios gastrointestinales: dolor abdominal (2 casos), vómitos y diarrea (1 caso) y dolor abdominal y vómitos (3 casos). También estos pacientes asociaron paracetamol al tratamiento antibiótico, y

pudieron concluir éste sin modificar la posología.

## DISCUSIÓN

En más de la mitad de nuestros pacientes se aisló *Streptococcus beta-hemolítico grupo A (S. pyogenes)*, que es el germen causante de la mayor parte de las faringoamigdalitis bacterianas (1, 2). Con mucha menor frecuencia se aislaron *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Staphylococcus aureus*, microorganismos a los que en estos últimos años se concede una mayor importancia como contribuyentes o causantes de la amigdalitis aguda (3).

Desde un punto de vista práctico no es factible hacer cultivos de exudado faríngeo a todos los niños afectos de faringoamigdalitis, por lo que con frecuencia se aplica un tratamiento empírico que cubra el mayor número de posibilidades etiológicas. Hasta ahora, la penicilina ha sido el antibiótico recomendado para el tratamiento de la amigdalitis estreptocócica (4), pero algunos estudios recientes revelan la persistencia faríngea del *S. pyogenes* hasta en el 21 % de los pacientes tratados con este antibiótico (5, 6). Este fracaso bacteriológico puede deberse bien a la presencia simultánea de bacterias productoras de beta-lactamasas, como bacteroides, que inactivarían la penicilina, o bien a una baja sensibilidad penicilínica del germen; al respecto, Kim y Kaplan (7) han aislado estas cepas relativamente resistentes a la penicilina hasta en el 25 % de los pacientes, mientras que la resistencia a macrólidos es rara en los estreptococos beta-hemolíticos (8). En nuestro estudio no realizamos test de sensibilidad antibiótica pero cuando aplicamos DMC observamos la persistencia de *S. pyogenes* en la faringe de sólo 2 de nuestros pacientes (10,5 %), mientras que

en el segundo grupo, tratado con EES, no se consiguió la erradicación del *S. pyogenes* en el 19 % de los pacientes, porcentaje superior al observado por Herron (9) y Melcher y col. (10) en pacientes afectados de faringoamigdalitis estreptocócicas tratados con EES administrada en dosis más fraccionadas (cada 6 horas), durante 10 días, y que fue del 8 % y 10 %, respectivamente. Por otra parte, estudiando su actividad *in vitro*, se ha señalado una tasa de resistencia inferior al 6 % de cepas de *S. pyogenes* resistentes a eritromicina (11, 12), lo que parece indicar la necesidad de dosificar la eritromicina en 4 dosis para conseguir una mayor eficacia terapéutica. Aunque se admite que la resistencia frente a un antibiótico del grupo de los macrólidos es una resistencia cruzada, se han descrito algunas cepas de estafilococos que eran resistentes a eritromicina y josamicina, y que sin embargo eran sensibles a midecamicina (13), si bien este resultado no ha sido confirmado por otros autores (14).

Respecto a la tolerabilidad, DMC fue el fármaco mejor tolerado, pues no observamos ningún signo de intolerancia general y sólo 3 pacientes (8,3 %) presentaron algún tipo de intolerancia gastrointestinal: en 2 de ellos fueron tan leves que no precisaron modificar la terapéutica, mientras que el paciente restante abandonó el tratamiento. En el grupo tratado con EES aparecieron signos de intolerancia digestiva en 9 pacientes (25,7 %), que conduje-

ron al abandono del tratamiento en 2 de ellos. La diferencia respecto a la tolerabilidad gastrointestinal entre ambos grupos fue significativa ( $p < 0,05$ ).

#### CONCLUSIONES

1. Ambos antibióticos han demostrado una buena eficacia terapéutica. Con diacetilmidecamicina se consiguió la curación clínica del 97,2 % de los pacientes y una erradicación bacteriológica en el 83,3 % de los casos. Con eritromicina ES se consiguió la curación clínica del 91,4 % de los enfermos y una erradicación bacteriológica en el 77,1 % de los casos.

2. Ambos macrólidos son antibióticos de acción rápida. El tiempo medio de desaparición de los signos y síntomas clínicos evaluados fue de 2,3 días, y la duración media del tratamiento de 7,4 días.

3. Entre ambos, diacetilmidecamicina es el antibiótico de mejor tolerabilidad. La tolerancia general fue óptima en el 100 % de los pacientes. La tolerabilidad gastrointestinal fue óptima en el 91,7 % de los pacientes tratados con diacetilmidecamicina y en el 74,3 % de los enfermos tratados con eritromicina ES.

4. Ambos son antibióticos de fácil posología y cómoda administración, lo que facilita el cumplimiento terapéutico por parte de los padres del paciente.

#### AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro reconocimiento a la Dra. Henar Rebollo por el análisis estadístico de los datos.

#### BIBLIOGRAFIA

1. BRODSKY, L.: *Valoración actual de amígdalas y adenoides*. Clin. Ped. N. Amer. 1989, 6: 1649-1667.
2. GOBERNADO, M.; OTERO, M.: *Etiología microbiana de las infecciones pediátricas más frecuentes*. MTA.-Pediatria 1990, 11 (Supl. 1): 5-16.

3. STJERNQUIST-DESATNIK, A.; PRELLNER, K.; CHRISTENSEN, P.: *Clinical and laboratory findings in patients with acute tonsillitis*. Acta Otolaryngol (Stock) 1987, 104: 351-355.
4. BASS, J. W.: *Treatment of streptococcal pharyngitis revisited*. JAMA 1986, 256: 740-743.
5. SMITH, T. D.; HUSKINS, W. C.; KIM, K. S.; KAPLAN, E. L.: *Efficacy of B-lactamase resistant penicillin and influence of penicillin tolerance in eradicating streptococci from the pharynx after failure of penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis*. J. Pediatr. 1987, 110: 777-782.
6. FELDMAN, S.; BISNO, A. L.; LOTT, L.; DODGE, R.; JACKSON, R. E.: *Efficacy of benzathine penicillin G in group A streptococcal pharyngitis: reevaluation*. J. Pediatr. 1987, 110: 783-787.
7. KIM, K. S.; KAPLAN, E. L.: *Association of penicillin tolerance with failure to eradicate group A streptococci from patients with pharyngitis*. J. Pediatr. 1985, 107: 681-684.
8. BUU-HOI, A.; HORAUD, T.: *Streptococcaceae: sensibilité et résistance aux antibiotiques*. En Infections dues aux Streptocoques non A. Vildé J. L. Régner B et Vacho F. edit. Arnette, Paris 1986; pp. 65-75.
9. HERRON, J. M.: *Roxithromycin in the therapy of Streptococcus pyogenes throat infections*. J. Antimicrob Chemother 1987, 20 (Suppl B): 139-144.
10. MELCHER, G. P.; WINN, R. E.; HADFIELD, T. L.: *Comparative efficacy, toxicity and compliance of RU 965 versus erythromycin ethylsuccinate (EES) for streptococcal pharyngitis (SP)*. ASM annual meeting. Atlanta. March. 1987.
11. WITTLER, R. R.; YAMADA, S. M.; BASS, J. W.; HAMILL, R.; WIEBE, R. A.; ASCHER, D. P.: *Penicillin tolerance and erythromycin resistance of group A B-hemolytic streptococci in Hawaii and the Philippines*. AJDC 1990, 144: 587-589.
12. ARTHUR, J. D.; KEISER, J. F.; HIGBEE, J.: *Erythromycin-resistant group A beta-hemolytic streptococci: prevalence at four medical centers*. Pediatr. Infect. Dis. J. 1984, 3: 489.
13. KAWAJARJO, K.; SEKIZAWA, Y.; MATSHUHISA, I.: *The in vitro and in vivo antibacterial activity of 9,3 «di-O-acetylmidecamycin» (MOM), a new macrolide antibiotic*. Antibiotics 1981, 34: 436-442.
14. NEU, H. C.: *In vitro activity of midecamycin, a new macrolide antibiotic*. Antimicrob Agents Chemother 1983, 24: 443-444.

*Petición de Separatas:*

J. ALONSO PALACIO  
 Departamento de Pediatría  
 Hospital Universitario «Marqués de Valdecilla»  
 39010 SANTANDER. CANTABRIA