



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

**DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS**

**Área de Uso Racional de Medicamentos**

**INFORME TECNICO N° 01-2006**

**CLARITROMICINA 500mg**

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

Institución Solicitante:	Hospital Nacional Cayetano Heredia
Medicamento Solicitado:	Claritromicina 500mg tabletas
Alternativas del PNME 2005:	Fenoximetilpenicilina 500mg tab Amoxicilina 500mg tabletas Amoxicilina/ac clavulánico 500/125mg tabletas Cefalexina 500mg tabletas Eritromicina 500 mg tabletas Azitromicina 500 mg tabletas
Condición (es) clínica (s):	Faringitis aguda Amigdalitis aguda Otitis media aguda
Dosificación señalada en solicitud:	
a) Adulto:	500mg/día
Número de casos estimados anual:	2005: 1000
Cantidad solicitada para un bimestre:	2005: 7200 tab

**II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:**

ATC:	J01FA09 Claritromicina
DCI:	Claritomicina
Grupo Terapéutico OMS:	6.2.2. Antibacterianos no $\beta$ lactámicos
Precio de venta unitario:	El Hospital Nacional Cayetano Heredia reporta un costo diario de S/.7.36
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Enero del 2006
Condición clínica evaluada:	Faringitis aguda, amigdalitis aguda, otitis media aguda



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

## INTRODUCCION

- La claritromicina es un medicamento no considerado un medicamento esencial en la 14<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud <sup>1</sup> y no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente.<sup>2</sup>
- En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas vía oral en la presentación de 200mg, tiene 48 Registros Sanitarios vigentes a diciembre del presente año de acuerdo al siguiente cuadro de distribución:<sup>3</sup>

Producto	Fabricante	Registro
KLARICID UD 500 mg	ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.	01 R.S.
CLARIBIOT 500, 500 mg	CORPORACION MEDCO S.A.C.	01 R.S.
CLARIBIOTIC 500 mg	AMRIYA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES CO.	01 R.S.
CLARIMICINA 500 mg	INDUQUIMICA S.A.	01 R.S.
CLARITRO ION 500	LABORATORIO ION S.A.	01 R.S.
CLARITROMAC 500 mg	LABORATORIOS DELFARMA S.A.C.	01 R.S.
CLARITROMICIN 500 mg	LAB. AC FARMA S.A. - LACFASA	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	GLENMARK LABORATORIES PVT. LTD.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	LABORATORIOS GENERICOS FARMACEUTICOS S.A. - GEN FAR S.A.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	BROWN & BURK PHARMACEUTICAL LTD.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	LABORATORIOS ROCNARF S.A.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	LAB. CHILE S.A.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	PROCAPS S.A.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	LA SANTE S.A.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	BEIJING PHARMACEUTICAL GROUP CO. LTD.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	CORPORACION MEDCO S.A.C.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	INSTITUTO QUIMIOTERAPICO	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	FARMINDUSTRIA S.A.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	CORPORACION INFARMASA S.A.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	LAB. AC FARMA S.A. - LACFASA	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	INDUQUIMICA S.A.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	CIPA S.A.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	INDUQUIMICA S.A.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	LAB. PAVIL S.A.	01 R.S.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

CLARITROMICINA 500 mg	CIPA S.A.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	LAB. PAVIL S.A.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	INDUSTRIA ESPECIALIZADA S.A. - IESA	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	LAB. HOFARM S.A.C.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 mg	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500 MG	CORPORACION FARMACEUTICA GABBLAN S.A.C.	01 R.S.
CLARITROMICINA 500mg	MEDLEY S.A. INDUSTRIA FARMACEUTICA	01 R.S.
CLARITROX 500 mg	LABORATORIOS FARMACEUTICOS MARKOS S.A.	01 R.S.
CLARIVIT 500 mg	DROG. VITALAB S.A.	01 R.S.
CLARIWIN-500, 500 mg	BROWN & BURK PHARMACEUTICAL LTD.	01 R.S.
CLARIX 500 mg	INDUQUIMICA S.A.	01 R.S.
CLASINE 500 mg	LAB. FRANCO-COLOMBIANO "LAFRANCOL" S.A.	01 R.S.
CLAXID 500 mg	ANDROMACO S.A.	01 R.S.
CLOFAR 500MG	INDUQUIMICA S.A.	01 R.S.
INFEX 500 mg	LABORATORIO LAFI LTDA.	01 R.S.
INIDAM 250mg	MISSION PHARMACEUTICALS LIMITED	01 R.S.
INIDAM 500 mg	MISSION PHARMACEUTICALS LIMITED	01 R.S.
KETACIDAL 500 mg	FARMINDUSTRIA S.A.	01 R.S.
KLABAS 500 MG	RANBAXY LABORATORIES LIMITED	01 R.S.
KLAMIRIN 500 mg	LAB. AC FARMA S.A. - LACFASA	01 R.S.
KLARICID 500	ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.	01 R.S.
KLARIFOR	INSTITUTO QUIMIOTERAPICO S.A.	01 R.S.
KLARITPHARMA 500MG	INDUQUIMICA S.A.	01 R.S.
MARVICLAR 500 mg	INDUQUIMICA S.A.	01 R.S.
PRECLAR UD 500 mg	LAB. CHILE S.A.	01 R.S.

- La faringitis aguda, la amigdalitis aguda y la otitis media aguda son infecciones de la vía respiratoria superior. La faringoamigdalitis aguda (FA) es un proceso agudo febril que se acompaña de una inflamación del área



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

faringoamigdalares con hallazgos típicos de infección consistentes en eritema, generalmente con exudado (FA exudativa), úlceras (FA ulcerativa) o con membranas (FA membranosa o pseudomembranosa). Amigdalitis aguda o tonsilitis aguda son otras denominaciones intercambiables. El 70-80% de todas las faringitis están producidas por virus (tabla 1). Entre las bacterias, la más importante por su frecuencia y por las complicaciones supuradas y no supuradas (fiebre reumática, glomerulonefritis y trastornos neurosiquiátricos autoinmunes) a que puede dar lugar, es el estreptococo  $\beta$  hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*), que causa del 15%-20% de las faringitis.<sup>10,11</sup>

Bacterias	Virus	Otros
Estreptococo del grupo A Estreptococo del grupo C y G Anaerobios <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Adenovirus Rinovirus Enterovirus Coronavirus Rinovirus Parainfluenza Influenza A y B Herpes simplex 1 y 2 Ciomegalovirus Esptein-Barr	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia pneumon</i>

- El principal objetivo en el diagnóstico de la faringitis aguda es diferenciar las causas de etiología viral y que no requieren tratamiento antimicrobiano, de aquellas de etiología bacteriana. Si se evita la prescripción innecesaria de antibióticos de amplio espectro.<sup>10</sup>
- La otitis media aguda es un episodio aislado de inflamación del oído medio, habitualmente con presencia de derrame en su cavidad (67% de casos), clínicamente manifestada por signos de enfermedad aguda y a menudo con supuración timpánica. La mayor incidencia ocurre en los tres primeros años de la vida y es menos común en la población adulta. La etiología bacteriana más común incluye al *Streptococo pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Brahmanella catharralis*.<sup>10</sup>

## FARMACOLOGIA

- Los macrólidos son un grupo de antibióticos que se caracterizan por la existencia de un anillo lactónico macrocíclico al que se unen diversos desoxiazúcares. El número de compuestos incluidos en este grupo ha experimentado un considerable aumento en los últimos años con el objetivo de: a) mejorar la actividad antibacteriana de la eritromicina; b) mejorar la



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

absorción oral al obtener productos más estables en medio ácido; c) prolongar la semivida y, por lo tanto, aumentar el intervalo entre dosis; d) disminuir los efectos adversos especialmente de tipo gastrointestinal, y e) reducir el número y la importancia de las interacciones farmacológicas. Desde un punto de vista químico pueden considerarse tres grupos de macrólidos: a) los que poseen un anillo lactónico de 14 átomos: eritromicina, oleandomicina, roxitromicina, claritromicina, diritromicina y fluritromicina; b) los que presentan un anillo lactónico de 15 átomos: azitromicina, y c) los que poseen un anillo de 16 átomos: espiramicina, josamicina, diacetilmidecamicina y rokitamicina. <sup>12,13,14</sup>

- La claritromicina es estable en medio ácido y tiene mayor disponibilidad oral que la eritromicina (55%). Cuando se toma con los alimentos las concentraciones pico de las tabletas de liberación inmediata aumenta en un 24% pero la biodisponibilidad total no varía. Las tabletas de liberación extendida ofrecen una mayor absorción en el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad entre ambas formulaciones es equivalente cuando se toma con alimentos, pero disminuye si se toma en ayunas. Las principales características farmacocinéticas se detallan en la siguiente tabla: <sup>12,13,14,15</sup>

	Dosis/vía	Biodisponibilidad (%)	Vida media <sup>1</sup> (h)	Fijación proteica <sup>2</sup> (%)	Volumen de distribución (l/kg)	Pico sérico <sup>1</sup> (mg/l)
Eritromicina (etilsuccinato)	0,25-1 g/6-8 h oral o IV <sup>3</sup>	50 <sup>4</sup>	2	70-90	0,72	1,5 con 500 mg oral 10 con 500 IV <sup>5</sup>
Roxitromicina	150 mg/12 h 300 mg/24 h oral	80	12	75-95 <sup>6</sup>	0,44	7,8 con 150 mg oral 10,8 con 300 mg oral
Claritromicina	250-500 mg/12 h oral <sup>8</sup> o IV	55 <sup>9</sup>	5	65	3,5	2,5 con 500 mg oral 5,5 con 500 mg IV 0,9 con 500 mg oral <sup>10</sup>
14 hidroxil-claritromicina <sup>7</sup>		-	6-7			
Azitromicina	250-500 mg/24 h oral o 500 mg/24 IV <sup>11</sup>	37 <sup>12</sup>	12 <sup>13</sup>	10-50	23	0,4 con 500 mg oral 3,6 con 500 IV
Josamicina	0,5-1 g/8-12 h oral	-	1-2	15	5	3 con 1 g oral
Miocamicina	600-900 mg/8-12 h oral	-	1-2	45	5	1,3-3 con 600 mg oral
Espiramicina	1 g/12 h oral <sup>14</sup>	35	4	10	-	1,5 con 1 g oral
Telitromicina	800 mg/24 h oral	57	9	70	-	2 con 800 mg oral
Synercid <sup>®</sup>	7,5 mg/kg/8-12 h IV <sup>15</sup>	-	1,4 <sup>16</sup>	30 <sup>17</sup> 50 <sup>18</sup>	1,3	2,5 con 7,5 mg/kg IV <sup>17</sup> 6,5 con 7,5 mg/kg IV <sup>18</sup>

Fuente: Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(4):200-8.

- La claritromicina se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 a la forma activa hidroxilo y seis productos adicionales. El 30 a 40% de la dosis oral se excreta en la orina y el resto en la bilis. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina < 30ml/min) se debe reducir la dosis de claritromicina. En pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, hay menor metabolismo de claritromicina a su forma 14 hidroxilo lo que disminuye su concentración plasmática pico del metabolito, la modificación de dosis no es necesaria en estos pacientes. <sup>12,13,14,15</sup>



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

- Los macrólidos inhiben la síntesis de proteínas de las bacterias por unirse al sitio P en la subunidad 50 S del ribosoma bacteriano. Actualmente se acepta que los macrólidos del grupo de la eritromicina bloquean el proceso de traslocación del peptidil-ARNt en el ribosoma, mientras que los del grupo de la espiramicina inhiben la formación del enlace peptídico previo al proceso de traslocación. Estas diferencias en el mecanismo de acción se explican por la existencia de diferentes sitios de fijación: la proteína L22, a la que se une la eritromicina, y la proteína L27, que es el lugar de fijación para los Macrólidos del grupo de la espiramicina. Ambas proteínas forman parte de la compleja estructura de la subunidad 50 S del ribosoma, constituida por dos moléculas de ARN y 33 proteínas diferentes.<sup>12,13,14,15</sup>
- Los macrólidos desarrollan una actividad antibacteriana lenta, predominantemente tiempo dependiente y con efecto postantibiótico (EPA). La actividad se considera bacteriostática frente a la mayoría de microorganismos. Sin embargo, a concentraciones elevadas, en medio alcalino y/o frente a determinados microorganismos como *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, especialmente cuando se hallan en fase de crecimiento logarítmico, pueden comportarse como bactericidas. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) son sensiblemente inferiores a pH alcalino (=8) porque la forma no ionizada difunde mejor a través de la membrana citoplasmática. La adición de suero reduce la CIM (aumenta la actividad) de algunos macrólidos, particularmente la de azitromicina y espiramicina y, en menor grado, la de claritromicina.<sup>12,13,14,15</sup>
- El espectro antibacteriano de los Macrólidos es variado los Macrólidos poseen, en general una potente actividad antibacteriana sobre la mayor parte de cocos grampositivos, muchas bacterias anaerobias, fundamentalmente las que constituyen la flora de la boca, y algunos bacilos grampositivos. Los bacilos gramnegativos, son intrínsecamente resistentes a los macrólidos. La gran sensibilidad de los estreptococos (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. agalactiae*) a este grupo de antibióticos justifica su utilización como fármacos de primera elección en infecciones por estas bacterias en pacientes alérgicos a la penicilina. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los neumococos resistentes a penicilina, tanto los moderadamente resistentes como los que presentan un alto nivel de resistencia (CMI de 0,1-1 µg/ml o CMI <sup>3</sup> 2,0 µg/ml), son habitualmente resistentes a eritromicina y a los restantes macrólidos, aunque la claritromicina puede conservar actividad sobre las cepas moderadamente resistentes. Ningún macrólido es activo sobre estafilococos meticilín-resistentes ni sobre enterococos. Aproximadamente, el 80 % de las cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina son sensibles a los macrólidos, siendo la eritromicina el que presenta una mayor actividad. La importancia de la eritromicina, y en general de todo el grupo de macrólidos, se ha incrementado en los últimos años al haber aumentado la frecuencia de infecciones producidas por bacterias en general poco sensibles a otros



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

antibióticos (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* o *Campylobacter*). *In vitro* la claritromicina presenta mayor actividad sobre gérmenes anaerobios grampositivos, *Chlamydia trachomatis* y *Legionella pneumophila*; su actividad es similar a la de la eritromicina sobre *Haemophilus influenzae* y *H. parainfluenzae*, especies que presentan mayor sensibilidad a azitromicina. La actividad de los macrólidos sobre el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) es mayor que sobre *M. tuberculosis*. La claritromicina, que es la que posee mayor actividad sobre micobacterias, presenta una CMI90 > 10 µg/ml sobre *Mycobacterium tuberculosis*, sin embargo la CMI90 sobre MAC es de 4 µg/ml y para la eritromicina de 64 µg/ml. La asociación de clofazamina o rifabutina potencia la actividad de claritromicina sobre estas especies bacterianas. La claritromicina presenta una actividad 10-50 veces mayor que eritromicina y 4-8 veces más potente que azitromicina sobre *M. chelonae* (CMI90 de 0,25-0,5 µg/ml). Tanto claritromicina como azitromicina son más potentes que eritromicina sobre *M. fortuitum*.<sup>12,13,14,15</sup>

- En la siguiente tabla se resume el espectro antibacteriano de algunos Macrólidos<sup>13</sup>

Bacteria	Eritromicina	Josamicina	Mioecamicina (diacetilmidecamicina)	Roxitromicina	Claritromicina	Azitromicina
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilfn-sensible)	0,12-0,5 <sup>a</sup>	0,5	0,5-4	0,12	0,06-0,25 <sup>a</sup>	0,12-1 <sup>a</sup>
<i>S. pneumoniae</i>	0,015-1,0	0,03-0,12	0,12	0,03	0,015-0,5	0,12-2,0
<i>S. pyogenes</i>	0,03-4	0,06	0,25	0,03	0,012-2,0	0,12-4,0
<i>S. agalactiae</i>	0,03-0,25	—	—	—	0,03-0,25	0,12-0,5
<i>L. monocytogenes</i>	0,5-4,0	—	—	—	0,12-2,0	2,0-4,0
<i>H. influenzae</i>	2-32	4-32	16- > 16	2	2-16	0,25-4,0
<i>M. catarrhalis</i>	0,25-2,0	0,25	1,0-4,0	0,25	0,12-1,0	0,03-0,5
<i>B. pertussis</i>	0,03	0,03	0,06	0,03-0,25	0,03	0,06-0,12
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,25-2,0	0,25-2,0	0,5- > 4,0	0,25-	0,25-2,0	0,03-0,25
<i>N. meningitidis</i>	1,6	—	—	—	—	0,12
<i>C. jejuni</i>	1,0-4,0	—	0,5- > 4,0	0,25-8,0	1-8	0,12-0,5
<i>H. pylori</i>	0,25	—	—	—	0,03	0,25
<i>M. pneumoniae</i>	0,004-0,02	—	—	—	0,03-0,5	0,01-0,12
<i>C. trachomatis</i>	0,06-2,0	—	—	—	0,008-0,125	0,12-0,25
<i>C. pneumoniae</i>	0,06-0,12	—	—	—	0,01-0,03	0,1-0,5
<i>L. pneumophila</i>	0,5-2,0	0,5-2,0	—	0,5	0,25	0,5-2,0
<i>B. fragilis</i>	4-32	—	—	—	2-8	2-8
<i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i>	2- > 32	—	—	—	4- > 32	2-4
<i>C. perfringens</i>	1,0	—	—	—	0,5-2,0	0,25-0,78
<i>P. acnes</i>	< 0,03-0,03	—	—	—	0,03-0,25	0,03-0,15
<i>B. burgdorferi</i>	0,06	—	—	—	0,015	0,015
<i>M. avium complex</i>	64,0	—	—	—	4,0	32,0
<i>M. chelonae</i>	—	—	—	—	0,25-0,5	—

Fuente: Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(4):200-8.





MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

## SEGURIDAD

- Claritromicina es un fármaco considerado de categoría C por la FDA. Los estudios en animales han demostrado que tiene efectos adversos en el feto, no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. <sup>9</sup>
- Un estudio clínico observacional, retrospectivo evaluó la exposición a claritromicina durante el primer trimestre del embarazo y encontró que su uso no estaba asociado con un aumento en la presentación de malformaciones congénitas, basado en los datos recolectados por 65 años en 143 mujeres embarazadas que por lo menos habían tenido una prescripción de claritromicina durante el primer trimestre del embarazo. Hubo 149 recién nacidos, 5 tuvieron malformaciones mayores (3.4%), en comparación a los datos históricos en EEUU (2.8%), no hubo diferencia estadística significativa. <sup>16</sup>
- Un ensayo clínico controlado doble ciego evaluó los efectos de la claritromicina en pacientes con enfermedad coronaria estable, en el ensayo incluyeron a 4373 pacientes con edades desde los 18 a los 85 años que tenían un diagnóstico al alta de infarto al miocardio o angina de pecho, a los cuales se les dividió en dos grupos, un grupo recibió un tratamiento de dos semanas con claritromicina 500mg/día y el otro grupo recibió tratamiento placebo. Encontraron que la mortalidad era significativamente mayor en el grupo de claritromicina ( $P=0.03$ ) como resultado de un aumento significativo de la mortalidad cardiovascular ( $P=0.01$ ). Los autores concluyen que el tratamiento corto con claritromicina en pacientes con enfermedad coronaria estable puede causar una mayor mortalidad cardiovascular y que se debe evaluar el efecto de la claritromicina a largo plazo en pacientes con enfermedad coronaria estable. <sup>17</sup>
- Un metaanálisis comparó la claritromicina y otros antibióticos en el tratamiento de infecciones respiratorias altas y encontraron que en comparación con amoxicilina-ácido clavulánico, la incidencia de efectos adversos es significativamente menor con la claritromicina, pero no encontraron diferencias significativas al comparar la claritromicina con las cefalosporinas, la azitromicina y los betalactámicos, pero la incidencia de efectos adversos fue mas alta con claritromicina que con penicilina oral. <sup>18</sup>
- Otros efectos adversos reportados son cefalea, diarrea, náusea, dispepsia, dolor abdominal, disminución de leucocitos, aumento de úrea y creatinina. <sup>8,9</sup>

## EFICACIA CLINICA





MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

- Del Mar y colaboradores realizaron una revisión sistemática sobre el uso de antibióticos en faringitis aguda. Incluyeron 27 estudios en su investigación y encontraron que en muchos de los estudios los antibióticos redujeron la incidencia de fiebre reumática a menos de un tercio y que el uso de antibióticos reducía la incidencia de otitis media aguda a cerca de un cuarto de la del grupo placebo y redujo la incidencia de sinusitis aguda a cerca de la mitad de la del grupo placebo. Los autores concluyen que los antibióticos otorgan beneficios relativos en el tratamiento de faringitis, que en los países con economía emergente contribuiría a disminuir las tasas de la fiebre reumática aguda, además los antibióticos acortan la duración de los síntomas por un día aproximadamente a la mitad de la enfermedad (el tiempo de efecto máximo) y cerca de dieciséis horas en general. <sup>19</sup>
- Un ensayo clínico randomizado comparó la eficacia del tratamiento con claritromicina dos veces al día por cinco días en comparación a amoxicilina/ácido clavulánico administrado por cinco días y penicilina V administrada por 10 días para el tratamiento de faringoamigdalitis en población pediátrica, encontraron que las tasas de erradicación a largo plazo para el *Streptococcus pyogenes* fue del 83% con la amoxicilina/ácido clavulánico, del 77% para la penicilina V y de 65% para la claritromicina en dosis de 30mg/kg/d, los autores concluyen que la eficacia clínica entre los grupos es comparable para el tratamiento de la faringoamigdalitis por estreptococo grupo A. <sup>20</sup>
- Un ensayo clínico doble ciego comparó la eficacia de claritromicina de liberación extendida en comparación con penicilina V en pacientes para el tratamiento de faringoamigdalitis aguda causada por *Streptococcus pyogenes*, incluyeron a 539 pacientes entre los 12 a 75 años, los cuales fueron aleatorizados a recibir claritromicina de liberación extendida 500mg/día versus penicilina V 500mg tres veces al día por 10 días, encontraron que la erradicación del estreptococo *pyogenes* era similar entre ambos grupos (89% vs 90%) y la erradicación bacteriana fue sostenida en ambos grupos tratados (88% vs 91% respectivamente). Los autores concluyen que la claritromicina de liberación extendida tiene igual efectividad clínica que la penicilina V para el tratamiento de la faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes* en pacientes adultos. <sup>21</sup>
- Casey y colaboradores realizaron un metaanálisis en el que evaluaron las tasas de curación microbiológica y clínica para el tratamiento de la faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes*. Incluyeron 47 ensayos clínicos con 7470 pacientes, los autores concluyen que el tratamiento corto con cefalosporinas es más eficaz que el tratamiento con penicilina oral por 10 días y que el tratamiento de 5 días con macrólidos tiene igual eficacia que el tratamiento con penicilina oral por 10 días. <sup>22</sup>



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

- Un ensayo clínico controlado evaluó la eficacia de amoxicilina, azitromicina, cefprozil y claritromicina para el tratamiento de la otitis media aguda en niños, incluyeron 12693 pacientes en el estudio y concluyen que la efectividad de los antibióticos estudiados es similar entre ellos, en comparación a la amoxicilina los macrólidos parecen estar asociados con un aumento del riesgo de fracaso primario, los autores recomiendan que la amoxicilina debe seguir siendo la primera línea de elección para el tratamiento de otitis media aguda. <sup>23</sup>
- Abad-Santos y colaboradores realizaron un metanálisis para evaluar la eficacia de la claritromicina en comparación a otros antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias altas. Identificaron seis ensayos clínicos que comparaban la claritromicina con la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y que no había diferencia significativa entre ambos antibióticos en lo que respecta a eficacia (74.9 vs 72.7%). En comparación a azitromicina, la eficacia de claritromicina era superior (86.6% vs 82,6%), pero no estadísticamente significativa. En comparación a penicilina oral para el tratamiento de faringoamigdalitis no hubo diferencias significativas entre ambos tratamientos. <sup>18</sup>
- Otros autores y guías sobre el tratamiento de infecciones respiratorias altas recomiendan como primera línea de tratamiento a la amoxicilina y reservan el uso de macrólidos para los pacientes con alergia a la penicilina. <sup>24,25,26</sup>

**COSTOS DE CLARITROMICINA EN COMPARACION CON OTROS ANTIBIOTICOS**

- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción de CLARITROMICINA se tiene que:

Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo en pacientes adultos:

- La dosificación de CLARITROMICINA para el tratamiento de faringoamigdalitis y otitis media aguda es de 500-1000mg/día por 5 días en población adulta
- La dosificación de amoxicilina es de 1500mg/día por 5 días para el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias altas
- . En la tabla se resume la dosificación y costo de los antibióticos considerados en el petitorio y la diferencia de costos en comparación a claritromicina



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

Medicamento	Dosis	Costo/unidad	Costo tratamiento completo	Δ costo claritromicina-antibiótico
Claritromicina 500mg	500-1000mg/día x 5días	S/. 1.02 <sup>1</sup>	S/. 5.1-10.2	
Amoxicilina 500mg	1500mg/día x 5días	S/. 0.13 <sup>2</sup>	S/. 1.95	+8.25
Penicilina V	1500mg/día x 10días	S/. 0.42 <sup>27</sup>	S/. 12.6	-2.4
Amoxicilina/ácido clavulánico	1500mg/día x 5 días	S/. 2.07 <sup>27</sup>	S/. 31.05	-20.85
Cefalexina 500mg	1500mg/día x 5 días	S/. 0.28 <sup>3</sup>	S/.4.02	+6
Eritromicina 500mg	2000mg/día x 5 días	S/. 0.23 <sup>4</sup>	S/. 4.6	+5.6
Azitromicina 500mg	500mg/día x 5 días	S/. 1.05 <sup>2</sup>	S/. 5.	+5.2

- Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: 1000
- Coste estimado anual: El coste del tratamiento anual con claritromicina sería de S/. 10,200, para amoxicilina sería de S/. 1,950 lo que haría una diferencia de costo anual entre ambos tratamientos de S/. 8250.

### III. CONCLUSIONES

- Claritromicina es un medicamento que no se encuentra considerado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente, actualmente tiene 48 registros sanitarios vigentes en la presentación de 500mg.
- La claritromicina tiene eficacia microbiológica contra los principales gérmenes implicados en la etiología de infecciones respiratorias altas
- Claritromicina eficaz para el tratamiento de faringoamigdalitis y otitis media gauda en población adulta y pediátrica.
- La claritromicina tiene igual eficacia que los otros antibióticos (amoxicilina, eritromicina, penicilina oral, azitromicina, cefalexina) considerados en el

<sup>1</sup> Sistema Electrónico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado SEACE. INSTITUTO ESPECIALIZADO DE CIENCIAS NEUROLOGICAS (IECN) Convocatoria. ADP.8-2005/IECN-B.

<sup>2</sup> Sistema Electrónico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado SEACE. DIRECCION DE SALUD IV LIMA ESTE. LP.2-2005/DISA-IV-LE.

<sup>3</sup> Sistema Electrónico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado SEACE. Hospital Daniel Alcides Carrión. Convocatoria AMC.1639-2005/HNDAC

<sup>4</sup> Sistema Electrónico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado SEACE. HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO. Convocatoria ADS.3-2005/HRDT.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente para el tratamiento de faringoamigdalitis y otitis media aguda, de los cuales amoxicilina, cefalexina, eritromicina y azitromicina son alternativas de mayor costo-efectividad.

- E. El tratamiento de primera elección en las infecciones respiratorias altas es la amoxicilina, en caso de alergia a la penicilina se recomienda el uso de macrólidos.
- F. En base a la información accesada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Claritromicina 500mg, tabletas**, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Nacional Cayetano Heredia no se encuentra justificado para el tratamiento de faringoamigdalitis y otitis media aguda.

**IV. BIBLIOGRAFIA:**

1. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
6. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Octubre 2005.
7. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
8. Carpenter D, Kelly W, Barrow A. Pharmacist's Drug Handbook. Springhouse Corporation. 2001.
9. Drugdex Evaluations. Clarithromycin. Micromedex. Accesado Enero 2006.
10. Mandell; Bennet, Dolin. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. 2005 Churchill Livingstone.
11. Alvez F. Protocolo Faringoamigdalitis. Accesado en <http://aeped.es/protocolos/infectologia/index.htm>.
12. Mensa J, García E, Vila J. Macrólidos, cetólidos y estreptograminas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(4):200-8.
13. Zuckermann J. Macrolides and ketolides. Infect Dis Clin N Am 2004;18:621-649.
14. Flores J. Farmacología Humana. 3º Edición. Masson 1998.
15. Maglio D, Nikolau D, Nightingale C. Impact of pharmacodynamics on dosing of macrolides, azalides, and ketolides. Infect Dis Clin N Am 2003;17:563-577.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

16. Drinkard CR, Shatin D, & Clouse J: Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2000; 9:549-556.
  17. Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, Hansen JF, et al. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ*. 2006 Jan 7;332(7532):22-7.
  18. Abad-Santos F, Galvez-Mugica MA, Espinosa de los Monteros MJ, Gallego-Sandin S, Novalbos J. Meta-analysis of clarithromycin compared with other antimicrobial drugs in the treatment of upper respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioterap*. 2003;16:313-324.
  19. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibióticos para la faringitis (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca CochranePlus*, 2005 Número 4.
  20. Syrogiannopoulos G, Bozdogan B, Grivea I, Ednie L. Two Dosages of Clarithromycin for Five Days, Amoxicillin/Clavulanate for Five Days or Penicillin V for Ten Days in Acute Group A Streptococcal Tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23: 857-865).
  21. Takker U, Dzyublyk O, Busman T, Notario G. Comparison of 5 days of extended-release clarithromycin versus 10 days of penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis/tonsillitis: results of a multicenter, double-blind, randomized study in adolescent and adult patients. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(5):421-9.
  22. Casey J, Pichichero M. Metanalysis of short course antibiotic treatment for group A Streptococcal Tonsillopharyngitis
  23. Quach C, Collet J, LeLorier J. Effectiveness of amoxicillin, azithromycin, cefprozil and clarithromycin in the treatment of acute otitis media in children: a population-based study. *pharmacoepidemiology and drug safety* 2005; 14: 163-170
  24. Otitis media: antibiotic therapy. Guideline notes. Toronto: Guidelines Advisory Committee; updated 2005 Mar 31. Available: <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/om.pdf> (accesado enero 2006).
  25. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004 May;113(5):1451-65.
  26. Gerber M. Diagnosis and Treatment of Pharyngitis in Children. *Pediatr Clin N Am* 52 (2005) 729- 747.
  27. Base de Datos Precios SISMED. 2005.
- Lima 31 de enero del 2006

SVL/SRR/srr