

6

CEFORANIDA VS LINCOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS AMIGDALO-FARINGITIS AGUDAS POR ESTREPTOCOCO BETA HEMOLITICO DEL GRUPO A (EBHA)

*María Antonieta Pérez de G.

*Hugo Trujillo S.

*Gloria Isabel Mejía de R.

RESUMEN :

Presentamos los resultados de un estudio comparativo entre la nueva cefalosporina ceforanida y la lincomicina, administradas por vía muscular, una dosis diaria, en 40 niños con amígdalo-faringitis por estreptococo b hemolítico del grupo A. La efectividad clínica fué del 100% y la bacteriológica del 95% con ambos antibióticos. Las recaídas bacteriológicas fueron del 10% con ceforanida y del 5% con lincomicina.

Se comenta la antibioterapia de las amígdalo-faringitis por EBHA agudas y crónicas.

SUMMARY :

One group of 40 children with group A streptococcal pharyngotonsillitis were treated, 20 with one daily i.m. dose of ceforanide and 20 with one daily dose of lincomycin i.m. for 10 days. One hundred per cent were clinically cured and 95% were bacteriologically cured in each group. The use of antibiotics in acute and chronic tonsillitis is discussed.

*Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB, Apartado Aéreo 7378, Medellín. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín - Colombia.

La penicilina es la droga de elección en el tratamiento de la amigdalofaringitis aguda o en su defecto, la eritromicina (1,2)

Sin embargo la alergia a la penicilina o la intolerancia a la eritromicina, hace que se deban buscar otros antibióticos seguros y efectivos para erradicar el estreptococo b hemolítico del grupo A de la garganta.

Se han reportado fracasos en el tratamiento con penicilina hasta en el 26% de los casos (3), y algunos autores aducen que en ocasiones la persistencia del EBHA en la garganta de los portadores o con amigdalofaringitis crónica, puede deberse a la presencia de productores de beta lactamasa, que protegen al estreptococo de la penicilina (4, 5, 6, 7).

La lincomicina es un antibiótico semejante a la eritromicina por su acción sobre los gram positivos, que ha demostrado, tanto en estudios clínicos como de laboratorio, ser eficaz contra el EBHA (1, 3, 8).

La ceforanida es una cefalosporina semisintética de la segunda generación que produce concentraciones plasmáticas elevadas y prolongadas, eficaz para el EBHA (9).

El presente estudio tiene por objeto analizar los resultados clínicos y bacteriológicos en un grupo de pacientes pediátricos con amigdalofaringitis tratados con ceforanida y lincomicina, y comparar la eficacia y seguridad de ambas drogas.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 40 pacientes de sexo masculino entre 5 y 13 años de edad, con cuadro clínico de amigdalofaringitis aguda, con cultivos positivos para EBHA.

* BBL Taxo A, discos para diferencias Streptococo del grupo A.

** Slidex Strepto-kit, bioMerieux

Se distribuyeron en dos grupos al azar, según tabla de randomización. Al primer grupo se le administró ceforanida 30 mg. por kg. por día, cada 24 horas, por vía intramuscular y por 10 días; y al segundo grupo lincomicina 20 mg. por kg. por día, cada 24 horas, por 10 días y por vía intramuscular.

Se elaboró una historia clínica y se practicó un examen físico completo al ingreso. El diagnóstico clínico de amigdalofaringitis se comprobó mediante cultivo de garganta con aislamiento e identificación del EBHA en el sitio de infección.

Se consideraron positivos los cultivos con más de 10 colonias en la placa de agar, para descartar los portadores.

A todos se les practicaron controles clínicos y bacteriológicos a los 14 y 31 días de iniciarse el tratamiento. La muestra para cultivo se tomó con hisopo de algodón estéril mediante frote de faringe y amígdalas que se sembró en un tercio de placa de agar sangre de cordero más cristal violeta. Esta placa se remitió al laboratorio donde se extendió con asa estéril en toda la placa, y se incubó a 37°C en ambiente de CO₂ por 24 horas.

La identificación se hizo mediante discos de Bacitracina* y por Strepto-Kit**.

La sensibilidad a la penicilina, ceforanida y lincomicina se efectuó por el método de Kirby Bauer (10) y la concentración inhibitoria mínima (CIM) por microdilución (11). Para la ceforanida se utilizaron discos de sensibilidad de 30 ug. y se consideraron sensibles las cepas con halos de inhibición mayores de 17 mm; de sensibilidad intermedia de 13 a 16 mm., y resistentes menores de 12 mm. Para la lincomicina se emplearon discos de 2 mcg y se consideró sensible cuando el halo de inhibición era igual o mayor de 17 mm.,

CEFORANIDA VS LINCOMICINA

resistente de 14 mm. o menos y de sensibilidad intermedia de 15 y 16 mm. (12).

Se consideró que había curación clínica cuando el paciente evolucionó favorablemente y desaparecieron los signos y síntomas clínicos; y cura bacteriológica cuando desapareció la bacteria en el cultivo de garganta posterior al tratamiento. Se consideró que había recaída bacteriológica cuando después de un cultivo negativo al finalizar el tratamiento, reaparecía el EBHA al mes del tratamiento. A todos los pacientes se les practicó al inicio y al mes: hemograma, sedimentación, úrea, creatinina, transaminasas GTP, antiestreptolisinas 0 y citoquímico de orina. Se controló la evolución clínica a los 5, 15 y 30 días de ingresados al estudio (13).

RESULTADOS

De los 20 pacientes tratados con ceforanida, todos curaron clínicamente (100%) y 19 bacteriológicamente (95%). Un paciente aún tenía cultivo positivo para EBHA al finalizar el tratamiento. Otro paciente suspendió el tratamiento al sexto día, y el cultivo tomado a los 15 días fue negativo, pero el que se efectuó a los 30 días fue nuevamente positivo. Se aplicó Benzetaclil, que erradicó la bacteria de la garganta. El tercer paciente había sido tratado con Benzetaclil durante dos años por probable fiebre reumática. Había suspendido el tratamiento 6 meses atrás por dolor en el sitio de la inyección. Luego del tratamiento con ceforanida, el cultivo a los 15 días de iniciado el tratamiento fue negativo, pero al mes era otra vez positivo con más de 10 colonias de EBHA. Se trató con eritromicina vía oral por 10 días y se negativizó el estudio.

En general la tolerancia a la droga fue muy buena. Sólo dos pacientes presentaron diarrea, un paciente dolor local por la inyección y dos neutropenia. Sólo el paciente anotado anteriormente con recaída bacteriológica, suspendió el tratamiento al 60. día; todos los demás completaron los diez días de trata-

miento.

Los 20 pacientes tratados con lincomicina (100%) curaron clínicamente y 19 (95%) curaron también bacteriológicamente. Un paciente aún tenía cultivo positivo para EBHA al terminar el tratamiento. Un paciente tuvo cultivo negativo al finalizar el tratamiento, pero a los 30 días, nuevamente el cultivo estaba positivo para EBHA con más de 10 colonias. Se aplicó Benzetaclil, pero no se hizo control bacteriológico posterior.

Todas las cepas de estreptococo estudiadas fueron sensibles a la penicilina, lincomicina y cefaclor, aún las cepas de los pacientes que no curaron bacteriológicamente, seguían siendo sensibles. La CIM fue de 1 mcg/ml o menos para los antibióticos estudiados.

Dieciséis de los 40 pacientes (40%) tratados tuvieron aumento de las antiestreptolisinas, en los análisis practicados a los 31 días del tratamiento; en 17 (42.5%) los títulos permanecieron sin variación y en 7 (17.5%) disminuyeron.

No hubo alteraciones de importancia en la química sanguínea, ni en el citoquímico de orina. Sólo 5 pacientes presentaron neutropenia transitoria post-tratamiento: 3 de los pacientes con ceforanida y 2 con lincomicina. La aplicación muscular diaria fue muy bien tolerada.

COMENTARIOS

Todos los pacientes que tratamos con ceforanida y lincomicina curaron clínicamente (100%) y sólo un paciente tratado con cada droga no curó bacteriológicamente. Dos pacientes tratados con ceforanida y uno tratado con lincomicina, tuvieron recaída bacteriológica, con cultivos positivos a los 31 días del tratamiento, pero sin sintomatología clínica de infección. La tolerancia a ambas drogas y la aceptación del tratamiento fue muy buena; sólo un paciente interrumpió el tratamiento. Dos pacientes con ceforanida pre-

sentaron diarrea y 4 pacientes (2 de ceforanida y 2 de lincomicina) presentaron neutropenia transitoria post- tratamiento.

Las cefalosporinas son agentes que en la actualidad se prescriben con mayor frecuencia (14) y son una alternativa útil a la penicilina en los pacientes que no la toleran. Según Goodman y Gilman la ceforanida, que sólo se usa parenteralmente, ha demostrado ser útil con una inyección i.m. cada 24 horas (15). La mayoría de los gram positivos son sensibles a la ceforanida (14), sin embargo no hay mayores ventajas en usar cefalosporinas sobre penicilina en infecciones de vías aéreas superiores (16).

La lincomicina ha demostrado ser muy útil para el tratamiento de infecciones faríngeas estreptocócicas. Barber y col. (17) en un estudio in vitro comparativo demostró que tiene una actividad antimicrobiana similar a la de los macrólidos, siendo muy activa a la CIM de 0.06 a 0.12 mcg/ml.

Encontramos en la literatura dos experiencias de tratamiento de amigdalofaringitis por EBHA con lincomicina. La primera de Montiel (18) en 48 pacientes empleando una dosis muscular y luego cápsulas por un total de 10 días, con una curación clínica del 100% y bacteriológica del 95%. Jackson (19) en 131 niños con la droga parenteral u oral por 10 días con una curación clínica de 95% y bacteriológica de 93%. Por otra parte el mismo autor trató 111 niños con penicilina G oral y observó una curación clínica de 92% y bacteriológica de 89%. Muy similar a la obtenida con lincomicina.

Sin embargo en los últimos años se ha informado un creciente fracaso terapéutico bacteriológico y clínico de la penicilina, hasta en un 30% (20). Esto se ha tratado de explicar por : 1) incumplimiento en el tratamiento, 2) inhibición de la actividad de la penicilina por la flora normal de la garganta que produce betalactamasa, 3) tolerancia del EBHA a la penicilina y 4) tratar como casos de amigdalofaringitis estreptocócica niños portadores de estreptococo con pato-

logía debida a otra etiología (20).

Dillon recientemente anota que no hay evidencia de que la penicilina sea menos efectiva ahora que cuando se empezó a usar hace varias décadas. Sobre el fracaso bacteriológico al terminar el tratamiento, el consenso actual es que no es necesario hacer cultivos post-tratamiento, pues ésta práctica conduciría al retratamiento innecesario de pacientes que se han vuelto portadores. El problema radica en los pacientes con recaída clínica de la amigdalofaringitis por EBHA, sea temprana (reclén terminado el tratamiento) o tardía. En el primer caso estaría indicada una cefalosporina oral, en el segundo penicilina oral durante la época de las infecciones respiratorias frecuentes (21). Nosotros creemos que en la recaída clínica temprana otras alternativas efectivas serían la eritromicina, clindamicina y lincomicina. En las recaídas tardías hay autores que sugieren el uso de clindamicina pensando que aquella es originada por flora productora de betalactamasa (22).

Nuestra experiencia es que el fracaso clínico y bacteriológico al terminar el tratamiento con penicilina oral, cefalosporinas y lincomicina es muy bajo. Solamente con ampicilina observamos fracaso bacteriológico elevado. Respecto a la amigdalofaringitis recurrente hemos visto que un porcentaje bajo es por EBHA y que más que todo se trata de procesos virales. Por lo tanto es en este padecimiento donde nos parece que la práctica del cultivo se hace más necesaria para tratar solamente las producidas por EBHA con penicilina profiláctica.

La razón por la cual puede usarse ceforanida y lincomicina cada 24 horas puede ser por el llamado efecto post-antibiótico de estas drogas, que consiste en la supresión del crecimiento bacteriano por varias horas. Este efecto se debe a la exposición previa al antibiótico más bien que a la persistencia de concentraciones subinhibitorias de éste. El efecto post- antibiótico se ha comprobado in vitro e in vivo en animales de experimentación (23).

CONCLUSIONES :

Hay otras alternativas útiles para el tratamiento de las amigdalofaringitis agudas por EBHA, cuando no puede utilizarse la penicilina que sigue siendo de elección.

La ceforanida y la lincomicina administrada cada 24 horas vía intramuscular durante 10 días, tiene efectividad clínica del 100% y bacteriológica del 95%. Con la ceforanida hubo 5% de fracaso bacteriológico terapéutico y 10% de recaída bacteriológica. Con lincomicina hubo 5% de fracaso bacteriológico terapéutico y 5% de recaída bacteriológica. Todas las cepas de EBHA estudiadas fueron sensibles a la ceforanida, lincomicina y penicilina. La CIM fué siempre menor de 1 mcg/ml. Los efectos indeseables con los antibióticos estudiados fueron pocos, leves y transitorios.

REFERENCIAS

1. Derrick, C.W., Dillon H. Streptococcal Pharyngitis Therapy. Am. J. Dis. Chil. 133:1146 - 1148, 1979.
2. Shapera R.M. y col. El tratamiento de la faringitis estreptocócica con la administración de la eritromicina dos veces al día. J. Am. Med. Association 226: 531 - 535, 1973.
3. Breese B.B. et. al. Beta Hemolytic Streptococcal Illness. Comparison of Lincomycin, Ampicillin and Potassium Penicillin G in treatment. Am. J. Dis. Chil. 112: 21 - 27, 1966
4. Brook I. The presence of Beta-lactamase-producing Bacteria As a Guideline in the Management of Children with Recurrent Tonsillitis. Am. J. Otolaryngol. 5: 382 - 384, 1984.
5. Brook I. et. al. In vivo protection of Group A b-hemolytic from Penicillin by

B-lactamase-producing Bacteroides species. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 12: 599-606, 1983.

6. Brook I. The Role of B-Lactamase-Producing Bacteria in the Persistence of Streptococcal Tonsillar Infection Reviews of Infectious Diseases 6: 601 - 607, 1984.
7. Brook I. and Leyva. The Treatment of the Carrier State of Group A Betahemolytic Streptococci with Clindamycin Chemotherapy 27: 360 - 367, 1981.
8. Montiel F. et al. Eficacia de la lincomicina en el tratamiento de la amigdalitis aguda. Rev. Ch. de Infectología 2: 45-48, 1985.
9. Protocol Number 568CD 181 Ceforanide Bristol-Myers Col. 1981.
10. Bauer, A. W., Kirby W. M. M., Sherris J. C., Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. Am. J. Clin. Pathol. 45: 493 - 496.
11. Jones R.N. Barry A. L., Gavan T.L., Washington II J.A. Susceptibility tests: Microdilution and Macrodilution Broth Procedures. En Manual of Clinical Microbiology. 4 edit. Editado por Edwin H. Lennette y col. American Society for Microbiology. Washington D. C. 1985 pp. 972 - 977.
12. Barry A.L., Thornsberry C. Susceptibility test procedures. En Manual of Clinical Microbiology. 4a. edition. Editado por Edwin H. Lennette y col. American Society for Microbiology, Washington D. C. 1985. pp. 978 - 987.
13. Ceforanide and Lincomycin. Protocol No. 560CD181. Bristol Myers Co. International Division, New York, 1981.
14. Mandell G.L. Cephalosporins Basic Principles in the Diagnosis and Management of Infectious Diseases. Chapter 18: 180-187

15. Goodman and Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics McMillan Publishing Co. Section XII Chemotherapy of Microbial Diseases Antimicrobial Agents Mandell G.L. and Sande M. A. 1139 - 1142, 1985.
16. Neu, H.C. Good Antimicrobial Prescribing Clinical Uses of Cephalosporins. The Lancet 252 - 255, 1982.
17. Barber M. et. al. Antimicrobial activity of Lincomycin and Pristinamycin: A comparison with Erythromycin British Medical Journal 2 : 603 - 606, 1964.
18. Montiel y col. Eficacia de la lincomicina en el tratamiento de la amigdalitis aguda. Rev. Ch. de Infectología 2 : 45 - 48, 1985.
19. Jackson H. y Col. Faringitis a estreptococo B hemolítico grupo A. Resultado del tratamiento con Lincomicina. Journal of the American Medical Association 194: 1189 - 1192, 1965.
20. Peter, G. The Child with Group A Streptococcal Pharyngitis. En Advances in Pediatric Infectious Diseases. Editado por Aronoff - Hughes - Kohl - Speck - Wald. Vol. I Year Book Medical Publishers. Chicago 1986. p. 1.
21. Dillon C. H. Streptococcal Pharyngitis in the 1980s. The Pediatric Infectious Disease Journal 6: 123, 1987.
22. Brook T. The role of beta-lactamase producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. Rev. Infect. Dis. 6: 601, 1984.
23. Craig W.A. Post-antibiotic effect. The Antimicrobial Newsletter, 1 : 59, 1984.