ESTUDIO COMPARATIVO DE CLARITROMICINA FRENTE A ERITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE NEUMONIAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD

F.J. Álvarez Gutiérrez, S. Cano Gómez, J. Sánchez, J.A. Rodríguez Portal, F Capote Gil, J. Castillo Gómez.
Servicio de Neumología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Comparamos la eficacia clínica de claritromicina frente a eritromicína en el tratamiento de neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) en pacientes previamente sanos, la incidencia de efectos adversos y el costo de ambas terapias. Se estudiaron 21 pacientes consecutivos, con el diagnóstico de neumonía por criterios clínicosradiológicos y susceptibles de tratamiento con un macrólido por vía oral. Se investigó el diagnóstico etiológico mediante al menos 2 determinaciones serológicas, hemocultivos seriados y detección en suero y orina de antígenos de neumococo y H. influenzae por Contrainmunoelectroforesis (CIE). Se les administró de forma ramdomizada 500 mg/6 horas de eritromicina ó 500 mg/12 horas de claritromicina en forma de tabletas vía oral durante un mínimo de 7 días. Completado el tratamiento se estableció la respuesta clínica por los índices de Curación Clínica (IC) y de Éxito Terapéutico (IT) (porcentajes de pacientes evaluables con curación clínica o curación clínica + mejoría clínica, respectivamente). Se evaluó la incidencia de efectos adversos y el coste medio de cada tratamiento.

Obtuvimos diagnóstico etiológico en 10 casos (9 por serología y 1 por aislamiento microbiológico). Los IC fueron del 88,9% para la eritromicina y del 100% para la claritromicina, mientras los IT fueron del 100% para ambos. Los efectos adversos fueron mínimos y leves y sólo en un caso tratado con claritromicina obligaron a su suspensión. El coste medio de cada tratamiento fue de 3.612 pesetas para la eritromicina y de 11.758 para la claritromicina. Concluimos que no encontramos diferencias en la eficacia clínica de ambos macrólidos. Los efectos adversos fueron escasos y leves, y por último que el coste del tratamiento con claritromicina fue superior al de eritromicina.

Palabras clave:

- Neumonía.
- Macrólidos.
- Eritromicina.
- Claritromicina.

We compare the clinical elficacy of clarithrornyc1n versus erythrornycin in the treatment of community acquired pneumonia in previously healthy patients, the incidence of adverse effects and the cost of both therapies. We studied twenty-one consecutive patients, with diagnosis of pneumonia by clinical and radiographic criterions and susceptible of therapy with a oral macrolide. Etiology of the pneunonia was investigated through at least two serologic determinations, serial blood cultures, and both urine and serum Countercurrent Immunoelectrophoreses for Streptococcus pneuirnoniae and Hemophilus influenzae. Erythrornycin 500 mg q 6h or Clarithromycin 500 mg q 12h was randomly administered orally at least 7 days. When the therapy was fuffilled, we established the answer by the clinical recovery index and the effective therapy (percentages of patient evaluates with clinical recovery or clinical cure + clinical improvement respectively). We evaluated the incidence of adverse effects and the cost of each therapy.

We obtained etiologic diagnosis in 10 cases (nine by serologic determination and one by microbiologic isolation). The clinical recovery index was of 88,9% for erythrornycin and of 100% for clarithromycin, while the effective therapy index was of 100% for both. The adverse effects were minirnum and in only one case was necessary stopped the administration of clarithrornycin. The mean cost of each therapy was 3612 pesetas for erythromycin and

of 11758 for clarithromycin. We conclude that we did not found differences in the clinical elficacy of both macrofide. The adverse effects were limited and lights and the cost of the therapy with clarithrornycin was more expensive that the therapy with erythromycin.

Key words:

- Pnenmonia.
- Macrolide.
- Erythromycin.
- Clarithrornycin.

INTRODUCCIóN

Las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) son una causa frecuente de patología respiratoria[1]. En la actualidad el tratamiento de las mismas plantea algunos aspectos problemáticos. Por un lado, la pérdida de sensibilidad a los antibióticos tradicionales (penicilinas, ampicilinas y derivados) que han sufrido algunos microorganismos frecuentemente implicados en su etiología (S. pneumoniae y H. influenzae) [2,3]. Por otro lado, la irrupción cada vez más frecuente de otros patógenos (M. pneumoniae, C. pneumoniae, C. burnetii, L pneumophIla)[1,4,5,6] causantes de la denominada neumonía atípica, ante los cuales los antibióticos tradicionales tienen escasa o nula actividad.

Los macrólidos han sido utilizados desde hace años para el tratamiento de estas neumonías, estando bien establecidas su seguridad, tolerancia y eficacia clínica, pues su espectro cubre la mayoría de microorganismos causantes. Desde el descubrimiento en 1952 de la eritromicina, se han investigado y sintetizado otros derivados de la misma con los objetivos de ampliar el espectro de acción, facilitar el cumplimiento al proporcionar una cómoda posología y disminuir los efectos secundarios.

En este sentido ha sido investigada y elaborada la claritromicina, cuyas ventajas parecen ser: un espectro similar al de eritromicina pero con mayor actividad frente a H. influenzael [7] S. pneumoniae [8] y C. pneumoniae [9] su mejor tolerancia [10,11] al presentarse menos efectos secundarios, sobre todo de tipo gastrointestinal y su fácil posología, al administrarse cada 12 horas.

El presente trabajo está inscrito en el estudio multicéntrico realizado en diversos hospitales de nuestro país, patrocinado por laboratorios Abbott. Los objetivos del mismo son:

- Comparar la eficacia clínica de claritromicina frente a eritromicina en el tratamiento de NAC en pacientes previamente sanos, mediante la evaluación de los índices de curación clínica (IC) y de éxito terapéutico (IT).
- Comparar la incidencia y gravedad de efectos adversos. - Analizar el costo de ambas terapias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio un total de 21 pacientes consecutivos (12 hombres y 9 mujeres), de edad media 33±13 años y previamente sanos. Todos fueron remitidos a nuestro servicio, procedentes del área de urgencias del H.U. Virgen del Rocío, con el diagnóstico de NAC, mediante criterios clínicos y radiológicos, y por ello susceptibles de tto. con un macrólido vía oral. Se excluyeron del estudio los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los

macrólidos, aquellos que estuviesen en tratamiento con digitálicos, warfarina, ergotamina, carbamacepina o teofilinas o hubiesen sido tratados previamente con antibióticos inyectados de acción prolongada dentro de las tres semanas previas al estudio, los que presentasen alguna patología general asociada o infección concomitante, y por último las NAC de presentación grave, definidas por la presencia de alguna de las siguientes características: insuficiencia respiratoria (PO_2<6O mmhg), repercusión hemodinámica, complicaciones sépticas extrapulmonares, afectación grave del estado general y/o disminución del nivel de conciencia o radiología inicial con afectación de más de un lóbulo (a excepción del patrón radiológico de las neumonías atípicas), cavitación o derrame pleural importante.

Se realizó una historia clínica en la que se evaluó la presencia de fiebre (>37,3ºC), tos (valorando la intensidad en 4 grados; ausente, leve, moderada y grave), expectoración (ausente, mucoide, mucopurulenta, purulenta) y dolor pleurítico. Además se realizaron las siguientes exploraciones:

a) Analítica general que incluía hemograma, estudio de coagulación, bioquímica general y hepática y elemental de orina.

b) Radiografía de tórax en proyecciones anteroposterior y lateral.

c) Al menos 2 determinaciones serológicas de anticuerpos (Ac) frente a: Virus influenza A, B, parainfluenza [1,2,3], adenovirus, virus respiratorio sincitial, M. pneumoniae, Chlamydias 1, C. burnetii, Legionella 1 y L. pneumophila (la primera practicada en fase aguda, y la segunda a las 48 horas tras finalizado el tratamiento).

d) Hemocultivos seriados.

e) Cultivos de esputo.

f) Detección en suero y orina de antígenos (Ag) de S. pneumoniae y H. influenzae por CIE. Se consideró positivo un estudio serológico cuando hubo una elevación de 4 veces del título de Ac o se detectó un título único mayor o igual a 1/128 para C. burnetii, 1/64 para M. pneumoniae y 1/256 para L. pneumophila.

Se les administró de manera aleatoria 500 mg/6 horas de eritromicina o bien 500 mg/12 horas de claritromicina en forma de tabletas por vía oral durante un mínimo de 7 días, efectuándose el tratamiento en el domicilio del paciente. Se estableció como condición necesaria para que fuese evaluable la respuesta clínica al tratamiento el haber sido administrada al menos un 70% de la dosis prevista. Una vez completado el mismo se hizo una evaluación de la respuesta clínica. Se consideró "curación clínica" cuando los signos y síntomas de la infección presentes en el pretratamiento desaparecieron; "mejoría clínica" cuando mejoraron pero no desaparecieron; ”fracaso clínico" cuando persistieron o se agravaron y fue necesario iniciar un tratamiento alternativo y por último "no evaluable" cuando la respuesta no pudo ser valorada al no completarse el tratamiento o haber sido administrado algún otro antibiótico concomitantemente. Asimismo se evaluó la respuesta radiológica, con los términos: "resolución" o total desaparición de los signos radiológicos de neumonía, "mejoría" o reducción de los signos radiológicos de neumonía respecto al pretratamiento, "sin cambios" cuando los hallazgos radiológicos eran similares, y por último "empeoramiento" cuando se incrementaron los mismos y/o apareció derrame, cavitación o algún otro signo de progresión. Con los criterios anteriores se definieron el índice de curación clínica (IC), como el porcentaje de pacientes evaluables con curación clínica dentro de las 48 horas tras finalizado el tratamiento, y el índice de éxito terapéutico (IT), como el porcentaje de pacientes elínicamente evaluables que mostraron una curación o mejoría clínica dentro de esas 48 horas.

Se recogió cualquier tipo de sintomatología que presentaran los pacientes durante el estudio, siendo considerada la existencia de relación entre la posible reacción adversa y el fármaco en estudio cuando la reacción guardaba relación temporal y era poco probable una causa alternativa.

Se estudió el coste global medio (suma de costes diarios para cada paciente por días de tratamiento/nº de pacientes) de cada uno de los tratamiento. Por último la eficacia clínica de ambos tratamientos

(evaluada por los IC e IT) fue comparada mediante el test exacto de Fisher (2 colas).

TABLA 1

SÍNTOMAS DE LOS PACIENTES

Fiebre	Tos	Dolor Pleurítico	Expectoración	E. General
Presente (20) Ausente (1)	Leve (14) Moderada (5) Ausente (2)	Presente (13) Ausente (8)	Mucosa (4) Mucopurulenta (5) Purulenta (2) Ausente (10)	Bueno (19) Regular (2)

Entre paréntesis, número de pacientes.
E. General: estado general de los pacientes.

RESULTADOS

Los síntomas y su intensidad quedan reflejados en la tabla 1. Hay que destacar el estado general conservado en casi todos los pacientes. La media de leucocitos en sangre fue de 10.280±576/ul y de polimorfonucleares 7781±5888/ul. Sólo en un 43% de los casos había más de 10.000 leucocitos/ul. No encontramos alteraciones destacables en el resto de analíticas generales realizadas.

En 9 casos (43%) obtuvimos el diagnóstico etiológico mediante estudio serológico (7 M. pneumoniae, 1 L. pneumophila, 1 Virus influenza) y en 1 caso tuvo lugar aislamiento microbiológico (cultivo de esputo positivo a S. pneumoniae), el cual fue considerado verdadero positivo, puesto que en el mismo paciente se detectó Ag neumocócico en suero. En 1 caso más se detectó Ag neumocócico en suero y orina y en otro caso Ag neumocócico sólo en orina. Estos fueron considerados falsos positivos, puesto que en el último caso se detectó además Ag de H. influenzae en orina y en ambos casos las características clínicas, radiológicas y los resultados serológicos (1/256 y 1/1024 respectivamente), sugerían el diagnóstico de neumonía por M. pneumoniae Tabla 2.

TABLA 2

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Nº paciente	SEROLOGÍA Inicial	SEROLOGIA final	CULTIVO ESPUTO	AG SUERO	AG ORINA
1	*MYCOPLASMA 1/16*	*MYCOPLASMA 1/64*	-	-	-
5	*MYCOPLASMA 1/64*	*MYCOPLASMA 1/128*	-	-	-
6	*MYCOPLASMA 1/256*	*MYCOPLASMA 1/512*	-	*S. NEUMONIAE*	*S. NEUMONIAE*
7	*INFLUENZA A,B 1/0*	*INFLUENZA A,B 1/512*	-	-	-
10	*MYCOPLASMA 1/128*	*MYCOPLASMA 1/256*	-	-	-
13	*MYCOPLASMA 1/1024*	*MYCOPLASMA 1/512*	-	-	S.N y H.I*
14	*NEGATIVA*	*NEGATIVA*	*S. NEUMONIAE*	*S. NEUMONIAE*	-
15	*LEGIONELLA 1/0*	*LEGIONELLA 1/128*	-	-	-
18	*MYCOPLASMA 1/64*	*MYCOPLASMA 1/128*	-	-	-
20	*MYCOPLASMA 1/64*	*MYCOPLASMA 1/256*	-	-	-

**S. Pneumoniae y Haemophilus Influenzae* (considerado falso positivo).

Un total de 12 pacientes fueron tratados con claritromicina y 9 con eritromicina, durante un tiempo medio de 12±3 días para el primer antibiótico y 13±2 días para el segundo. En cuanto a la distribución de los tratamiento según la etiología (Fig. l), es destacable que el caso de etiología neumocócica fue tratado con critromicina, mientras el caso de L. pneumophila lo fue con claritromicina. La respuesta clínica y radiológica (Fig. 2) fue de curación en 19 casos (90,5%) de los 21 pacientes incluidos en la serie, mejoría clínica en 1 y respuesta no evaluable en otro, al ser suspendido el tratarniento al tercer día de su inicio.

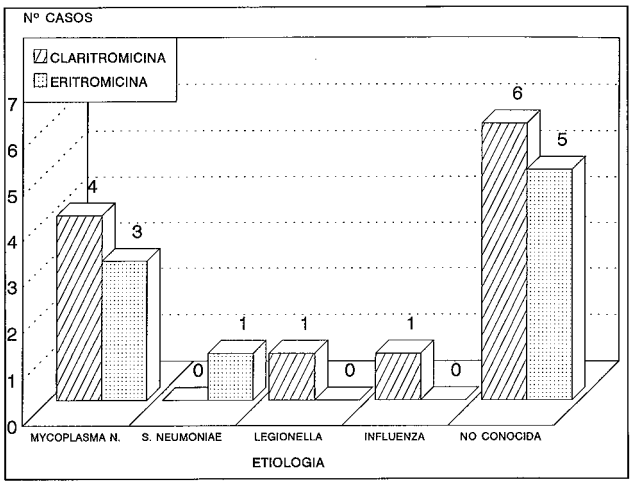

Fig.1. Distribución de los dos tipos de tratamiento según la etiología.

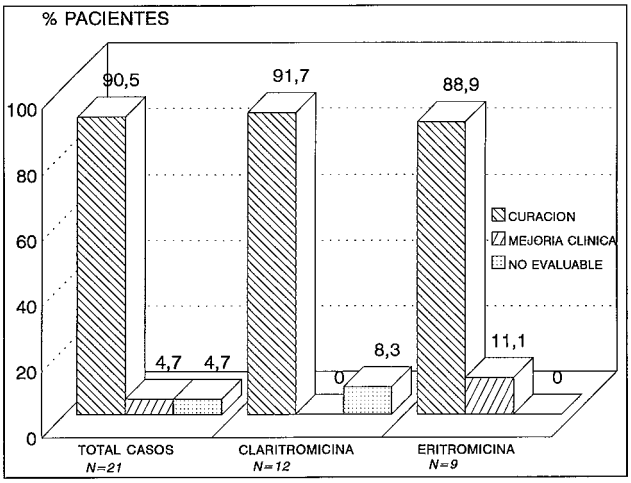

Fig. 2. Respuesta clínica en % para el total de casos y según los distintos tratamientos realizados

Todos los pacientes tratados con claritromicina mostraron curación clínica en las 48 horas tras finalizado el período de tratamiento, lo que supone un IC del 100%. Igualmente todos presentaron resolución radiológica. De los tratados con eritromicina en 8 casos hubo curación clínica y en uno mejoría, siendo el IC del 88,8%, mientras mostraron resolución radiológica 7 casos y mejoría 2. Así los IT fueron del 100% en ambos macrólidos Tabla 3. No hubo diferencias significativas (p NS, test de Fisher), en los IC, resolución radiológica o IT. Es de destacar que más de la mitad de los pacientes [11] habían realizado algún tratamiento previo (7 casos con amoxicilina sola, 1 con amoxicilina + clavulánico, 1 con ampicilina, 1 más con cotrirnoxazol y por último 1 paciente que realizó tratamientos sucesivos con cotrirnoxazol y arnoxicilina+clavulánico), sin respuesta clínica o radiológica alguna, tras una media de 4 días de tratamiento.Los efectos secundarios relacionados con el tratamiento con eritromicina fueron un caso de exantema y diarreas (en el mismo paciente) y otro de exantema, en ambos casos leves que no obligaron a su suspensión. No se describió ninguna otra molestia de índole gastrointestinal relacionada con este tratamiento.

TABLA 3

COSTO/EFICACIA CLÍNICA DE AMBOS TRATAMIENTOS

	DIAS TTO	IC*	IT**	COSTE+
ERITROMICINA	13±2	88,9%	100%	3612
CLARITROMICINA	12±3	100%	100%	11758

* IC: % de pacientes evaluables con curación clínica.
**IT: % de pacientes evaluables con curación+ mejoría clínica.
+ Coste medio: suma de costes diarios para cada paciente x días de tto./nº pacientes (expresado en pesetas).

Durante el tratamiento con claritrorrúcina se describió un caso de prurito generalizado y otro de epigastralgia persistente que obligaron a la suspensión del mismo. Este caso era un paciente que presentaba antecedentes de ulcus gastroduodenal aunque llevaba varios años sin presentar molestias digestivas.

Por último el coste medio de los tratamiento fue de 3.612 ptas para la eritromicina y de 11.758 para la claritromicina Tabla 3.

DISCUSIÓN

El uso de antibióticos betalactámicos es frecuente en el tratamiento de procesos infecciosos del tracto respiratorio inferior, hasta tal punto de que se ha estimado que antibióticos, como la amoxicilina, se prescriben hasta en el 40% de las infecciones agudas respiratoria [12] (sóla o asociada a ácido clavulánico). De forma simultánea, las tasas de mortalidad en las neumonías adquiridas en la comunidad continúan siendo no despreciables (entre un 6% y un 21%, según las series [1,13,14,15], con mayor proporción de muertes en los grupos de alto riesgo y en las neumonías producidas por algunos microorgarrismos con frecuencia implicados en la etiología de esta infección, como son S. pneumoniae, L pneumophila y H. influenza. Por otro lado, las neumonías causadas por M. pneumoniae y por C. pneumoniae presentan una frecuencia creciente en el ámbito extrahospitalario, y según algunos estudios [4,14], desplazan a las neumonías causadas por S. pneumoniae del primer lugar de frecuencia. Así pues, desde hace algunos años se cuestiona si los antibióticos betalactámicos y otros tradicionalmente empleados son de primera elección en el tratamiento de las neumonías extrahospitalarias. Se plantean así varios aspectos problemáticos:

a) Amplia resistencia para el S. pneumoniae, que en nuestro país llega hasta un 35% para el caso de la amoxicilina (5-15% en otros países europeos)[12], con sensibilidad disminuida a la penicilina (CIM>0,12 mg/l) en el 44% de las cepas[2,16]. Este fenómeno se hace extensivo en menor medida a las cefalosporinas orales y parenterales de segunda generación (cefuroxima, cefonicid), a las orales de tercera generación (cefixima) y a algunas parenterales (ceftacidima)[16].

b) Significativa resistencia para el H. influenza que en nuestro país llega hasta un 30% para la amoxicilina (5-10% en otros países europeos, 10-20% en EEUU) [12] y hasta un 35% para ampicilina y sus derivados [3,16].

c) Práctica ausencia de actividad de amoxicifina y otros betalactámicos para gérmenes como M. pneumoniae, C. pneumoniae y demás gérmenes responsables de neumonías atípicas[12].

En nuestro estudio, por sus propias características, más de la mitad de los pacientes habían recibido previamente tratamiento con betalactárnicos (amoxicilina sobre todo, prescrita por el médico de cabecera en los días anteriores a acudir a urgencias). Aunque esta circunstancia podría influir en la respuesta posterior al tratamiento, hay que destacar que no existió modificación clínica en ningún caso, tras una media de 4 días de terapia, con lo que se puede considerar que hubo fracaso en este tratamiento, circunstancia acorde con los problemas de sensibilidad anteriormente expresados. Así pues, parece razonable un abordaje con mayor garantías por antibióticos del grupo de los macrólidos, aún teniendo presente que estos antibióticos no están exentos de algunos de los problemas mencionados (resistencias de más de un 15% de S. pneumoniae a eritromicina, que van incrementándose progresivamente, o de gran parte de las cepas de H. influenza`), lo que indica la necesidad de seguir investigando en la elaboración de nuevos antibióticos más efectivos.

La eficacia global estirnada en el grupo de pacientes estudiados (90,5% de curaciones), así como los porcentajes de IT (100% para los dos antibióticos) e IC (100% para claritromicina y 88,9% para eritromicina) son algo superiores a los referidos en anteriores trabajos[10,11,17] aunque, al igual que en estos estudios, son similares para

ambas terapias. No obstante, en algunas de estas serie[10,11], las dosis utilizadas de claritromicina eran inferiores (250 mg/12 horas) a las que nosotros empleamos.

En relación a las distintas etiologías que pudieron demostrarse, tampoco encontramos diferencias en la efectividad de ambas terapias, aunque dada la escasez de casos filiados, no podamos establecer ninguna conclusión a este respecto.

Por otro lado, encontramos una incidencia de efectos adversos del 22,2% para la eritromicina y 16,7% para la claritromicina. Estos porcentajes son similares o discretamente inferiores a otras series publicadas. Así, en la serie de Anderson y cols.[11]estos efectos adversos relacionados con la terapia van hasta el 35% de los tratados con eritromicina y el 19% de los tratados con claritromicina. Sin embargo, no hemos encontrado diferencias en cuanto a los efectos adversos de tipo gastrointestinal, que han sido referidos frecuentemente como de incidencia más alta en el tratamiento con critromicina[10,11] debiendo ser suspendido el tratamiento sólo en un caso tratado precisamente con claritromicina.

El cumplimiento del tratamiento, a excepción del caso referido fue total en el resto de los pacientes, no observándose diferencias por la diferente posología de ambos antibióticos.

Así pues, encontramos igualdad de eficacia, efectos secundarios y cumplimiento para ambas terapias. Sin embargo, hay que considerar, por un lado, que la población estudiada ha sido pequeña para establecer conclusiones definitivas y, por otro, que el aislamiento de microorganismos como el H. influenza o S. pneumoniae (para los que se ha descrito una mayor actividad de la claritromicina frente a la eritromicina) ha sido nulo o escaso.

Por último hemos de destacar, que frente a esta similitud de eficacia y efectos adversos, se produjo un coste medio casi 4 veces superior del tratamiento con claritromicina en relación con la eritromicina a las dosis prescritas. La diferencia de coste pudiera estar justificada si las ventajas descritas en otros estudios fueran confirmadas en series más amplias a la nuestra.

BIBLIOGRAFíA

1. Sobradillo Y Etiología de la neumonía de la comunidad en España (editorial). Arch Bronconcumol 1993; 29: 365-6.

2. Fenoll A, Martín Bourgon C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolates causing systemic infections in Spain, 1979; 1989. Rev Infect Dis 1991; 13: 5560.

3. Perea EJ, García-Iglesias MC, Martín Álvarez R. Resistencia de Haemophilus influenzae en España. Enf Infec Microbiol Clin 1988; 6: 120-6.

4. Capell S, Javaloyas M, Sánchez C et al. Etiología de la neumonía extrahospitalaria en un medio urbano. Med Clin (Barc) 1985; 84: 4-7.

5. Almirall J, Morató 1, Riera F, et al. Incidence of community acquired penumonia and Chlamydia pneumomae infection: a prospective multicentre study. Eur Respir J 1993; 6: 14-8.

6. Aldama L, Pérez E, Luque R, et al. Neumonias por Coxiella burnetú. Arch Bronconeumol 1987; 23 [(1)]: 17.

7. Hardy DJ, Swanson RN, Rode RA, et al: Enhancement of the in vitro and in vivo activities of clarithrornycin against Haemophilus influenzae by 14-OH clarithrornycin, its major metabolite in humans. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1407-13.

8. Chin NX, Neu NM, Labthaviku1 P, Saha G, Neu HC:Activity of A-56268 compared with that of erytromycin and other oral agents against aerobie and anaerobie bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 463-6.

9. Chirgwin K, Roblin PM, Hammerschlag MR: In vitro sus ceptibilities of Ch1arnydia pneumoniae (Ch1arnydia sp. strain TWAR). Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 1634-5.

10. Jang TN, Liu CY, Wang FD, Yang SP, Fung CP. A randomized comparative study on the safety and efficaey of clarithrornycin and erythrornycin in treating communityacquired pneumonia. Chung Hua I Hsuch Tsa Chih (Taipci). 1995; 55[(4)]: 302-6.

11. Anderson G, Esmonde TS, Coles S, Mack1in J, Carnegie C. A comparative safety and efficacy study of elarithromycin and erythromycin stearate in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 1991; 27(A): 117-24.

12. Ball P. Therapeutic considerations for the management of respiratory tract infections.The role of new macrolides and fluorquinolones. Infections in Medicine 1991; (supplement): 7-17.

13. Ansola P, Sobradillo V, Baranda F, Gaztelurrutia L, Llorente JL, Antoñana JH. Neumonías adquiridas en la comunidad de Vizcaya. Arch Bronconeumol 1990; 26: 103-7.

14. Ausina V, Coll P, Sambeat M, et al. Prospective study on the etiology of community-acquired pneumonia in children and adults in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7: 343-7.

15. Pachon J, Padron MI), Capote JA et al. Severe community-acquired pneumonia; etiology, prognosis and treatment. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 369-73.

16. Martínez JA, Bugés J, Rodríguez E. La infección bronquial y su tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch bronconeumol 1992; 28: 247-52.

17. Straneo G, Scarpazz G: Efficacy and safety of clarithromycin versus josamycin in the treatment of hospitafized patients with bacterial pneumonia. J Int Med Res 1990; 18: 164-70.