

11212

13  
29.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA**  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

EVALUACION DE DOS ESQUEMAS DIFERENTES DE TRATAMIENTO DE CLINDAMICINA EN COMPARACION CON DICLOXACILINA EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES LEVES Y MODERADAS DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

## T E S I S

Que para obtener el Título de Postgrado de ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA  
p r e s e n t a:

Dra. Rosa María del Carmen Lacy Niebla



2584418

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1998



Universidad Nacional  
Autónoma de México



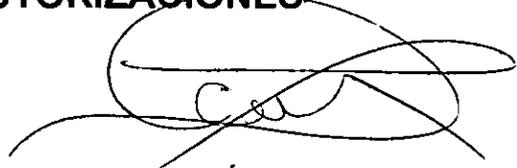
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

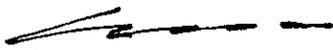
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# AUTORIZACIONES



**DR. LUCIANO DOMÍNGUEZ SOTO**  
Jefe del Departamento de Dermatología  
Profesor titular del curso de especialización en Dermatología

HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
SUBDIRECCION  
DE ENSEÑANZA



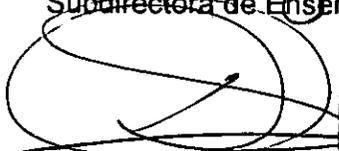
**DR. HÉCTOR VILLARREAL VELARDE**  
Director de Enseñanza

HOSPITAL GENERAL  
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA



**DRA. MARÍA TERESA VELASCO JIMÉNEZ**  
Subdirectora de Enseñanza

HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
DIRECCION DE  
INVESTIGACION



**DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS**  
Directora de Investigación

FACULTAD  
DE MEDICINA  
1981  
SECCIÓN DE SERVICIOS  
DE POSGRADO  
1981



## ASESOR DE TESIS

**DR. ROBERTO CORTÉS FRANCO**  
Médico adscrito al Departamento de Dermatología

## AGRADECIMIENTOS

A toda mi familia, por su comprensión y apoyo constantes, en especial a mis hijos Bárbara y Fernando,

a todos los pacientes del Hospital General "Dr. Manuel Gea González",

a mi familia académica, formada por:

Dr. Luciano Domínguez Soto, jefe del Departamento de Dermatología

Dra. María Teresa Hojyo Tomoka, adjunto al Departamento

Dra. María Elisa Vega Memije, adscrito

Dr. Roberto Arenas Guzmán, adscrito

Dra. Judith Domínguez Cherit, adscrito

Dr. Roberto Cortés Franco, adscrito

Dr. León Waxtein Morgenstein, adscrito

Dra. Leticia Boeta Angeles, adscrito

Dra. Sonia Toussaint Caire, adscrito

... que con su cariño, ejemplo, paciencia, estímulos e incondicional ayuda y apoyo, me enseñaron el arte de la Dermatología...

y a mis compañeros de residencia.

## ÍNDICE

Antecedentes.....	7
Marco de referencia.....	12
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	13
Objetivos.....	15
Objetivo primario.....	15
Objetivos secundarios.....	15
Hipótesis.....	15
Diseño.....	16
Material y métodos.....	16
Criterios de selección.....	18
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de exclusión.....	18
Criterios de eliminación.....	20
Parámetros de medición.....	24
Recursos.....	26
Validación de datos.....	27
Consideraciones éticas.....	28
Resultados.....	29
Discusión.....	33
Conclusión.....	36

Tabla I. Participación de los pacientes.....	37
Tabla II. Información de continuación y discontinuación del estudio.....	38
Tabla III. Distribución de los pacientes por sexo.....	39
Tabla IV. Distribución de los pacientes por edad.....	39
Tabla V. Distribución de los pacientes por raza.....	40
Tabla VI. Temperatura de los pacientes en grados Celsius al momento de ingreso al estudio.....	40
Tabla VII. Peso de los pacientes en kg.....	41
Tabla VIII. Resultados de los exámenes físicos de los pacientes al momento de entrar al estudio.....	41
Tabla IX. Historial médico de los pacientes.....	42
Tabla X. Duración de la enfermedad al momento de ingresar al estudio.....	43
Tabla XI. Tipo de infección al momento de entrar al estudio.....	43
Tabla XII. Presión sistólica y diastólica en mm Hg al momento de ingresar al estudio.....	44
Tabla XIII. Frecuencia respiratoria de los pacientes al momento de ingresar al estudio.....	44
Tabla XIV. Pulso de los pacientes al momento de ingresar al estudio.....	44
Tabla XV. Número de días de medicación del estudio.....	45
Tabla XVI. Evaluación clínica al final del estudio. Pacientes evaluables y no evaluables.....	45
Tabla XVII. Evaluación clínica de acuerdo al tipo de infección. Pacientes clínicamente evaluables.....	46

Tabla XVIII. Evaluación clínica por severidad de la infección al momento de entrar al estudio. Pacientes clínicamente evaluables.....	47
Tabla XIX. Evaluación clínica por patógeno. Pacientes clínicamente evaluables.....	48
Tabla XX. Severidad de la infección. Pacientes clínicamente evaluables.....	48
Tabla XXI. Evaluación bacteriológica al final del tratamiento. Pacientes bacteriológicamente evaluables.....	48
Tabla XXII. Eventos médicos de todos los pacientes.....	49
Tabla XXIII. Frecuencia de empleo de medicamentos fuera de la investigación durante cinco días previos al ingreso al estudio.....	50
Tabla XXIV. Frecuencia de uso de medicamentos fuera de la investigación después de ingresar al protocolo.....	51
Tabla XXV. Resultados hematológicos al ingreso al estudio.....	52
Tabla XXVI. Resultados de química sanguínea.....	54
Tabla XXVII. Resultados de los análisis urinarios al momento de ingresar al estudio.....	56
Referencias bibliográficas.....	57

## ANTECEDENTES

Dado que la piel es la mayor interfase entre el hombre y la gran variedad de microorganismos en el medio ambiente, de manera no sorprendente las infecciones de la piel y los tejidos blandos comprenden las infecciones más comunes en los humanos. En general, estas infecciones pueden dividirse en infecciones superficiales e infecciones del tejido subcutáneo (incluyendo los abscesos), que varían desde piodermias leves hasta infecciones necrosantes que amenazan la vida del paciente (1).

Morfológica y clínicamente, las infecciones superficiales pueden clasificarse como: piodermias primarias, infecciones bacterianas secundarias de la piel, e infecciones sistémicas con complicaciones cutáneas (2). Dentro de la categoría de las piodermias primarias, las entidades de impétigo, foliculitis, forúnculos (carbúnculos) y erisipelas, generalmente son causadas por *Streptococcus* del grupo A y por *Staphylococcus aureus*.

El *Staphylococcus aureus* se encuentra presente en las narinas del 20 al 40% de la población normal (3). A partir de este reservorio este organismo puede ocasionar colonización persistente en la piel en algunas personas y una predisposición a presentar infecciones estafilocócicas recurrentes de la piel. El *S. Aureus* puede transmitirse de persona a persona, pero en personas que previamente no tenían colonizaciones, típicamente aparece primero en la nariz y

solo más tarde en la piel normal. Generalmente forma colonias en la piel antes de causar una infección cutánea.

En contraste, el *Streptococcus pyogenes* raramente persiste por mucho tiempo en superficies mucocutáneas. Generalmente se adquiere de otras personas cuya piel o faringe están infectadas, o que por períodos leves se coloniza en su organismo. En quienes desarrollan una infección cutánea, típicamente aparece primero en la piel y solo más tarde se disemina al tracto respiratorio, el cual es el orden contrario de diseminación en la infección por *S. aureus* (4, 5).

Las infecciones piógenas de la piel generalmente ocurren donde el estrato córneo ha sido alterado mediante inflamación, traumatismo, maceración por humedad excesiva u otros factores (6).

Algunos pacientes tienen episodios recurrentes de infecciones de la piel. Existen varios factores predisponentes. Ocasionalmente se encuentra alguna alteración de la función inmune o de los granulocitos, pero es importante reconocer que la mayoría de los pacientes están aparentemente sanos. Existen diversos estudios que han informado de episodios recurrentes en pacientes sin neutropenia o alteración de la función de los neutrófilos (6, 7, 8, 9).

Probablemente, el aspecto más importante de establecer un diagnóstico etiológico temprano es el reconocimiento de una localización característica y la apariencia

morfológica de una lesión específica. De acuerdo con las características clínicas y la clasificación bacteriológica posterior, se definen el grado de infección y el tratamiento.

La selección del antibiótico apropiado debería hacerse inicialmente tomando en cuenta la apariencia de la lesión de la piel, las características de cualquier enfermedad sistémica y una tinción de Gram de un frotis de material tomado de la lesión si está accesible para tomar una muestra. Los resultados del cultivo y las pruebas de susceptibilidad del o de los patógenos aislados, generalmente se encuentran disponibles dentro de las 48 horas (10).

Idealmente, la terapéutica microbiana requiere de un cultivo apropiado antes de iniciarla. Los cultivos o las muestras obtenidas del área de una infección cerrada, tal como un absceso, o las muestras obtenidas mediante aspiración, son aceptables. Sin embargo, los cultivos de las úlceras cutáneas y/o de una cirugía abierta y de una herida, pueden no representar la verdadera naturaleza de la infección (3).

En general, la penicilina o la penicilina resistente a la penicilinasa (por ejemplo, oxacilina o dicloxacilina) son los antibióticos recomendados con la excepción de aquellas infecciones causadas por *S. aureus* resistente a la meticilina. Se ha informado que su eficacia clínica está entre el 85 al 95%. La eritromicina es otra alternativa, pero en algunos sitios el *S. aureus* es comúnmente resistente a ella.

La clindamicina tiene una excelente actividad *in vitro* en contra de *Streptococcus* y *S. aureus*, con una actividad muy alta ( $\geq 95\%$ ). Además la experiencia a nivel internacional con clindamicina ha sido reconocida en diferentes publicaciones y alcanza una concentración importante en piel y músculo (11, 12).

Desde su introducción, la clindamicina se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos. La justificación para el uso de la clindamicina en el tratamiento de tales infecciones se basa en su actividad extremadamente alta en contra de *Staphylococcus aureus*. También es activa en contra de algunas cepas resistentes a eritromicina y a meticilina (13). La clindamicina también inhibe varias cepas de *Streptococcus* (excepto *Enterococcus*) y los anaerobios de importancia clínica (14).

En la mayoría de los estudios que utilizan clindamicina para el tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos, los pacientes han recibido una dosis por vía oral de 150-300 mg cada 6 a 8 horas, las cuales son las dosis recomendadas. Sin embargo, basándose en los estudios farmacocinéticos (15, 16) los niveles sanguíneos comparativos obtenidos a partir de la administración de 150 mg de hidrocloreuro de clindamicina cada 6 horas o de 300 mg cada 12 horas, puede considerarse que ambos esquemas liberan clindamicina a la circulación general en la misma extensión y a niveles razonablemente comparables. Ambas concentraciones se encuentran sustancialmente por encima de la C.I.M. *in vitro*

para *Staphylococcus* y *Streptococcus* susceptibles (15, 16, 17).

Aún más, la clindamicina alcanza muy altas concentraciones en los tejidos blandos y en los líquidos relacionados a ellos (11, 12). Mediante la administración oral o parenteral a las dosis usuales recomendadas, la clindamicina alcanza concentraciones entre 4.5 y 11 mcg/ml, las cuales representan entre el 34% y el 116% de la concentración sérica. La clindamicina también persiste en aquellas estructuras por períodos de tiempo prolongados, permitiendo así su administración cada 8 horas o aún teóricamente cada 12 horas.

Aún más, la clindamicina penetra y se concentra bien dentro de los leucocitos y de sus lisosomas, un proceso que parece ser importante para matar *S. aureus* intracelulares (18, 19, 20). La clindamicina también modifica superficies bacterianas del *Streptococcus pyogenes* permitiendo que ocurra la fagocitosis más rápidamente (21). Otro hecho importante que puede sustentar el desarrollo de este estudio clínico es que los inhibidores de la síntesis protéica bacteriana, tales como la clindamicina, ejercen un pronunciado efecto postantibiótico en contra de especies susceptibles (22). Experimentos *in vitro* con clindamicina han demostrado un efecto postantibiótico prolongado (2.5 a 5.5 horas) para una gran variedad de especies, incluyendo a *Staphylococcus*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* (22, 23). Hay estudios en animales que han confirmado la expresión *in vitro* de un efecto postantibiótico de la clindamicina (24). A pesar de que el significado clínico exacto del efecto postantibiótico no se

conoce, éste pudiera influir en la selección de un esquema de tratamiento.

Por lo tanto, planeamos realizar un estudio clínico para comparar la eficacia clínica y bacteriológica de dos esquemas con dosis diferente de clindamicina (una bien establecida y la otra, experimental) y compararlos con una dosis establecida de dicloxacilina como terapia por vía oral en pacientes con infecciones de la piel y de tejidos blandos.

## MARCO DE REFERENCIA

La eficacia clínica de la dicloxacilina se encuentra dentro del 85-95%. La clindamicina tiene una excelente actividad *in vitro* a concentraciones mínimas inhibitorias que fluctúan de 0.015 a 0.25 µg/ml; es más activa en las cepas de *Streptococcus* y *Staphylococcus*, como lo demuestran Phillips y cols. (13). Este estudio reporta una efectividad del 100% en todas las cepas investigadas (*S.β hemolítico*, *Cl. welchii*, *S. viridans*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* y cepas de estos microorganismos resistentes a la eritromicina). Se determinó que su actividad es mayor en medios alcalinos.

Klemper y cols. demostraron que la clindamicina es eficaz en dosis bajas (150 mg/día) por vía oral en pacientes con infecciones por estafilococos en la piel, con

conoce, éste pudiera influir en la selección de un esquema de tratamiento.

Por lo tanto, planeamos realizar un estudio clínico para comparar la eficacia clínica y bacteriológica de dos esquemas con dosis diferente de clindamicina (una bien establecida y la otra, experimental) y compararlos con una dosis establecida de dicloxacilina como terapia por vía oral en pacientes con infecciones de la piel y de tejidos blandos.

## MARCO DE REFERENCIA

La eficacia clínica de la dicloxacilina se encuentra dentro del 85-95%. La clindamicina tiene una excelente actividad *in vitro* a concentraciones mínimas inhibitorias que fluctúan de 0.015 a 0.25 µg/ml; es más activa en las cepas de *Streptococcus* y *Staphylococcus*, como lo demuestran Phillips y cols. (13). Este estudio reporta una efectividad del 100% en todas las cepas investigadas (*S.β hemolítico*, *Cl. welchii*, *S. viridans*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* y cepas de estos microorganismos resistentes a la eritromicina). Se determinó que su actividad es mayor en medios alcalinos.

Klemper y cols. demostraron que la clindamicina es eficaz en dosis bajas (150 mg/día) por vía oral en pacientes con infecciones por estafilococos en la piel, con

historia de tres o más abscesos por *S. aureus* en los últimos seis meses. Esta dosis fue bien tolerada y careció de efectos secundarios y fue efectiva para prevenir la recurrencia de ninguna infección por un periodo de tres meses posteriores al tratamiento (82%), comparado con un grupo placebo en quienes las recurrencias se presentaron en un 64% (6).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Es la clindamicina en dos esquemas de tratamiento, menos, igual o más efectiva que la dicloxacilina, para tratar infecciones de la piel y partes blandas?

## **JUSTIFICACION**

Para las piodermias primarias causadas por estreptococos del grupo A y *S. aureus*, se recomienda en general la aplicación de penicilina o penicilina resistente a la penicilinasas (oxacilina o dicloxacilina) y se obtiene exitosamente respuesta en 85 a 95%. Sin embargo, la clindamicina tiene una excelente y alta actividad *in vitro* en contra de estreptococos y *S. aureus*, algunas cepas resistentes a eritromicina y meticilina y anaerobios de importancia clínica; además de que alcanza concentraciones importantes en la piel, dentro de los leucocitos y sus lisosomas, de que modifica la superficie bacteriana y de que tiene un efecto postantibiótico

historia de tres o más abscesos por *S. aureus* en los últimos seis meses. Esta dosis fue bien tolerada y careció de efectos secundarios y fue efectiva para prevenir la recurrencia de ninguna infección por un periodo de tres meses posteriores al tratamiento (82%), comparado con un grupo placebo en quienes las recurrencias se presentaron en un 64% (6).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Es la clindamicina en dos esquemas de tratamiento, menos, igual o más efectiva que la dicloxacilina, para tratar infecciones de la piel y partes blandas?

## **JUSTIFICACION**

Para las piodermias primarias causadas por estreptococos del grupo A y *S. aureus*, se recomienda en general la aplicación de penicilina o penicilina resistente a la penicilinasas (oxacilina o dicloxacilina) y se obtiene exitosamente respuesta en 85 a 95%. Sin embargo, la clindamicina tiene una excelente y alta actividad *in vitro* en contra de estreptococos y *S. aureus*, algunas cepas resistentes a eritromicina y meticilina y anaerobios de importancia clínica; además de que alcanza concentraciones importantes en la piel, dentro de los leucocitos y sus lisosomas, de que modifica la superficie bacteriana y de que tiene un efecto postantibiótico

historia de tres o más abscesos por *S. aureus* en los últimos seis meses. Esta dosis fue bien tolerada y careció de efectos secundarios y fue efectiva para prevenir la recurrencia de ninguna infección por un periodo de tres meses posteriores al tratamiento (82%), comparado con un grupo placebo en quienes las recurrencias se presentaron en un 64% (6).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Es la clindamicina en dos esquemas de tratamiento, menos, igual o más efectiva que la dicloxacilina, para tratar infecciones de la piel y partes blandas?

## **JUSTIFICACION**

Para las piodermias primarias causadas por estreptococos del grupo A y *S. aureus*, se recomienda en general la aplicación de penicilina o penicilina resistente a la penicilinasas (oxacilina o dicloxacilina) y se obtiene exitosamente respuesta en 85 a 95%. Sin embargo, la clindamicina tiene una excelente y alta actividad *in vitro* en contra de estreptococos y *S. aureus*, algunas cepas resistentes a eritromicina y meticilina y anaerobios de importancia clínica; además de que alcanza concentraciones importantes en la piel, dentro de los leucocitos y sus lisosomas, de que modifica la superficie bacteriana y de que tiene un efecto postantibiótico

importante, lo que la hace altamente recomendable para el tratamiento de estas infecciones de la piel y partes blandas. Asimismo, se considera también su utilización en casos de contraindicación al uso de penicilina resistente a penicilinasa o su elección primaria para el tratamiento de las piodermias.

Con base a una investigación directa se detectó que la dicloxacilina tanto en sus presentaciones de 250 mg y de 500 mg (20 cápsulas: \$15.00 y 12 cápsulas: \$16.80, respectivamente, en el momento de hacer este estudio) resulta más barata que la clindamicina (16 cápsulas: \$44.10) en presentación de 300 mg. Sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos en las investigaciones citadas, la clindamicina ofrece un mayor porcentaje de efectividad en el tratamiento de infecciones de la piel y prevención efectiva contra recurrencias de las mismas.

## **OBJETIVO**

Los objetivos de este estudio son comparar la eficacia y seguridad de la clindamicina administrada por vía oral en dos esquemas de dosis diferentes y de la dicloxacilina en una dosis en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos ocasionados por patógenos sensibles a estos dos antibióticos.

### **Objetivo primario:**

1. Comparar la eficacia clínica de los fármacos administrados. La efectividad

importante, lo que la hace altamente recomendable para el tratamiento de estas infecciones de la piel y partes blandas. Asimismo, se considera también su utilización en casos de contraindicación al uso de penicilina resistente a penicilinasas o su elección primaria para el tratamiento de las piodermias.

Con base a una investigación directa se detectó que la dicloxacilina tanto en sus presentaciones de 250 mg y de 500 mg (20 cápsulas: \$15.00 y 12 cápsulas: \$16.80, respectivamente, en el momento de hacer este estudio) resulta más barata que la clindamicina (16 cápsulas: \$44.10) en presentación de 300 mg. Sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos en las investigaciones citadas, la clindamicina ofrece un mayor porcentaje de efectividad en el tratamiento de infecciones de la piel y prevención efectiva contra recurrencias de las mismas.

## **OBJETIVO**

Los objetivos de este estudio son comparar la eficacia y seguridad de la clindamicina administrada por vía oral en dos esquemas de dosis diferentes y de la dicloxacilina en una dosis en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos ocasionados por patógenos sensibles a estos dos antibióticos.

### **Objetivo primario:**

1. Comparar la eficacia clínica de los fármacos administrados. La efectividad

clínica será evaluada por la respuesta clínica: curación, mejoría o falla.

#### **Objetivos secundarios:**

2. La eficacia bacteriológica será evaluada mediante cultivos pretratamiento y de seguimiento.
3. La seguridad y la tolerancia se evaluarán y compararán para ambos esquemas y fármacos.

Con base en estudios previos, este estudio espera mostrar una similitud entre los tratamientos.

#### **HIPOTESIS**

Si la clindamicina tiene efectividad *in vitro* del 100% y la dicloxacilina tiene efectividad del 85-95% en pacientes con piodermitis, entonces la clindamicina tendrá una efectividad mayor que la dicloxacilina en pacientes con piodermitis.

#### **DISEÑO**

Este es un estudio de eficacia y seguridad, prospectivo, comparativo, aleatorio, doble ciego, experimental y longitudinal.

clínica será evaluada por la respuesta clínica: curación, mejoría o falla.

**Objetivos secundarios:**

2. La eficacia bacteriológica será evaluada mediante cultivos pretratamiento y de seguimiento.
3. La seguridad y la tolerancia se evaluarán y compararán para ambos esquemas y fármacos.

Con base en estudios previos, este estudio espera mostrar una similitud entre los tratamientos.

**HIPOTESIS**

Si la clindamicina tiene efectividad *in vitro* del 100% y la dicloxacilina tiene efectividad del 85-95% en pacientes con piodermitis, entonces la clindamicina tendrá una efectividad mayor que la dicloxacilina en pacientes con piodermitis.

**DISEÑO**

Este es un estudio de eficacia y seguridad, prospectivo, comparativo, aleatorio, doble ciego, experimental y longitudinal.

clínica será evaluada por la respuesta clínica: curación, mejoría o falla.

**Objetivos secundarios:**

2. La eficacia bacteriológica será evaluada mediante cultivos pretratamiento y de seguimiento.
3. La seguridad y la tolerancia se evaluarán y compararán para ambos esquemas y fármacos.

Con base en estudios previos, este estudio espera mostrar una similitud entre los tratamientos.

**HIPOTESIS**

Si la clindamicina tiene efectividad *in vitro* del 100% y la dicloxacilina tiene efectividad del 85-95% en pacientes con piodermitis, entonces la clindamicina tendrá una efectividad mayor que la dicloxacilina en pacientes con piodermitis.

**DISEÑO**

Este es un estudio de eficacia y seguridad, prospectivo, comparativo, aleatorio, doble ciego, experimental y longitudinal.

## **MATERIAL Y METODOS**

El universo del estudio lo compusieron pacientes que acudieron a la consulta del Servicio de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, que cumplieran los criterios de inclusión. El tamaño de la muestra fue de 60 pacientes y se asignaron aleatoriamente a cada uno de los siguientes tres grupos:

- a. Clindamicina 150 mg cuatro veces al día.
- b. Dicloxacilina 250 mg cuatro veces al día.
- c. Clindamicina 300 mg dos veces al día.

Los pacientes fueron incluidos utilizando una tabla de números de pacientes distribuidos aleatoriamente en los tres grupos de tratamiento. Los números de estudios que fueron asignados a pacientes dados de baja del estudio, no se reasignaron a otros pacientes.

Se utilizó la misma cápsula para los tres grupos de tratamiento. Los pacientes de los grupos que recibieron clindamicina 150 mg cuatro veces al día y los del grupo que recibieron dicloxacilina 250 mg cuatro veces al día, recibieron cuatro cápsulas para cada día de tratamiento con el fármaco activo respectivo (clindamicina o dicloxacilina). Los pacientes que recibieron clindamicina 300 mg dos veces al día, recibieron cuatro cápsulas para cada día de tratamiento, la primera y tercera dosis

contenían el fármaco activo y la segunda y la cuarta dosis contenían placebo.

La duración del tratamiento para este protocolo se calculó para 14 días, aunque se discontinuó a los siete días si se encontraba para este tiempo una curación clínica completa.

Cada paciente tuvo cuatro consultas:

Pretratamiento (día 0)

Intermedia (días 7-10)

Fin del tratamiento (días 15-18) y

Final (2-3 semanas después de la consulta final del tratamiento).

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN: INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.**

### **I. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Hombres o mujeres no embarazadas, no lactando, de 12 años de edad o más.
2. Pacientes externos que se encontraran en la fase aguda de cualquiera de las siguientes infecciones de la piel y de los tejidos blandos ocasionadas por bacterias Gram-positivas: celulitis, impétigo, foliculitis y carbúnculos sin incisión quirúrgica, infecciones en heridas de la piel causadas por traumatismo. Las infecciones se caracterizaron por la aparición de signos y síntomas locales típicos como aumento de la sensibilidad al dolor al ejercer presión, eritema,

edema y dolor locales con o sin manifestaciones sistémicas como fiebre.

3. Infección aguda (de menos de 10 días de duración).
4. En caso de aislarse alguna bacteria en las condiciones basales, este patógeno debió haber presentado sensibilidad *in vitro* a los fármacos en estudio.
5. Consentimiento informado firmado. En el caso de pacientes menores de 18 años de edad, el documento debió ser firmado por uno de sus padres o tutor.

## II. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Mujeres en edad fértil que estuvieran utilizando métodos no aceptables de control de la natalidad.
2. Hipersensibilidad a la penicilina o a la clindamicina.
3. Neutropenia (<2000 CSB/mm<sup>3</sup>).
4. Antecedente de inflamación crónica del intestino (tales como colitis ulcerativa, por ejemplo).
5. Enfermedad renal y/o hepática significativa.
6. Fascitis necrotizante.
7. Infección de materiales prostéticos (como infecciones de tejido subcutáneo en pacientes con catéteres venosos).
8. Abscesos que solamente requirieran drenaje quirúrgico.
9. Infecciones de quemaduras o heridas quirúrgicas.
10. Infecciones específicas, como por *Pseudomona aeruginosa* (*Ecthyma*

*gangrenosum*), *Vibrio vulnificus* y *Pasteurella multocida*.

11. Insuficiencia vascular severa en el sitio infectado o úlceras isquémicas.
12. Úlceras en pie diabético, artritis séptica u osteomielitis.
13. Enfermedades inmunológicas y/o neoplásicas.
14. Más de un día de terapia antibiótica sistémica, oral o tópica o con corticosteroides dentro de los cinco días previos. La terapia tópica se definió como cualquier preparación antimicrobiana o antiséptica prescrita para uso periódico o repetido, tal como Betadine (ioduro de povidona) o Silvadene (sulfadiazina de plata al 1%).
15. Pacientes incluidos en cualquier otro protocolo de tratamiento en investigación.

### III. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Los pacientes que estuvieran dentro de las siguientes categorías debían darse de baja del estudio y considerados como no evaluables para la eficacia. Se incluirían en los análisis de seguridad y en los efectuados según las necesidades requeridas.

1. Aquellos que tuvieran de manera predominante un microorganismo resistente a cualquiera de los fármacos que estaban siendo utilizados.
2. Aquellos en quienes no se encontrara algún organismo patógeno en el cultivo.
3. Aquellos que hubieran recibido una terapia antimicrobiana concomitante, incluyendo terapia tópica como ya fue descrito.

4. Aquellos en quienes no fuera posible un seguimiento adecuado.
5. Aquellos quienes tuvieran una reacción adversa significativa que requiriera discontinuar el tratamiento (no eran evaluables para la eficacia si se tomaba menos del 50% -7 días de tratamiento- del fármaco requerido).
6. Aquellos quienes dejaran de tomar dos o más dosis consecutivas del medicamento.
7. Los pacientes quienes en la consulta intermedia (7 días) no tuvieran posibilidad de tomar  $\geq 50\%$  del fármaco en estudio.

Los pacientes con microorganismos sensibles en quienes no se hubiera obtenido una respuesta clínica favorable después de tres días (12 dosis de clindamicina o con el esquema de cuatro veces al día de dicloxacilina o el esquema de seis dosis de clindamicina dos veces al día) o en quienes después de dos días de tratamiento (8 cápsulas de los fármacos) hubiera habido deterioro, se les dejaba de administrar el fármaco en estudio y eran colocados en la terapéutica alternativa y mencionados como fallas evaluables.

La necesidad de usar antibióticos adicionales por vía sistémica, oral o tópica y/o corticosteroides, descalificaría al paciente para ser retirado del estudio.

Cada paciente debió pasar por el siguiente procedimiento de selección antes de ser asignado a algún tratamiento. El periodo de pretratamiento se inició con las

actividades de selección y finalizó con la administración de la primera dosis del fármaco en estudio:

1. Consentimiento informado firmado.
2. Se realizó la historia clínica y exploración física para establecer el diagnóstico clínico y determinar la gravedad de la enfermedad.
3. Signos vitales.
4. Mediciones de laboratorio clínico.
5. Cultivos microbiológicos, tinción de Gram y pruebas de sensibilidad.
6. Prueba de embarazo.

El diagnóstico se limitó a un solo sitio de infección. Si éste presentaba una marcada mejoría pero otros sitios de infección progresaban de manera diferente, el paciente sería considerado como falla.

La severidad de la infección se registró como leve, moderada o severa, sobre la base de los siguientes criterios:

- a. Leve: capas superficiales de la piel en un área relativamente pequeña, sin manifestaciones sistémicas.
- b. Moderada: capas superficiales de la piel con participación limitada de las capas profundas; grande en tamaño; función del paciente algo alterada.
- c. Severa: áreas muy grandes de participación o una penetración profunda del

proceso; síntomas sistémicos e incapacidad funcional.

Debía registrarse una descripción de la lesión. Se evaluaron los siguientes parámetros clínicos en cada consulta:

- Ataques previos de infecciones de la piel y tejidos blandos.
- Duración (en días) de la enfermedad.
- Duración de los signos y síntomas.
- Drenado o exudado, debiendo evaluarse cualitativamente como: purulento y no purulento (esta categoría incluye sanguinolento, serosanguinolento y seroso).
- Rubor, edema, aumento de la sensibilidad dolor y, si fuera aplicable, disminución de la función. Cada parámetro se graduó como: 1. nada, 2. leve, 3. moderado ó 4. severo.
- Presencia de fiebre.
- Escalofrío.
- Dolor en la lesión.
- Nódulos (cerca de la lesión).
- Cefalea.
- Malestar general.
- Uso de antibióticos dentro de los últimos cinco días (sistémicos o tópicos).

Se registraron los signos vitales (temperatura, pulso, presión arterial y frecuencia respiratoria). El paciente debía registrar su temperatura diariamente.

Los siguientes estudios clínicos se realizaron durante el periodo de pretratamiento (día 0) y al final del tratamiento (día 9-11):

1. Hematología: biometría hemática completa con diferencial, conteo de plaquetas, prueba directa de Coomb's, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina.
2. Química sanguínea: glucosa, creatinina, BUN, calcio, fósforo, ácido úrico, colesterol, proteína total, albúmina, transaminasa glutámico pirúvica, transaminasa glutámico oxalacética, fosfatasa alcalina, bilirubina total y sus fracciones si estuviera elevada.
3. Examen general de orina: examen macroscópico (pH, gravedad específica), examen químico (proteínas, glucosa, cetonas, urobilinógeno, bilirrubina, sangre), examen microscópico (eritrocitos, leucocitos, células epiteliales, cristales, bacterias, otros).
4. Prueba de embarazo (día 0).

## PARÁMETROS DE MEDICIÓN

Los criterios para la eficacia fueron clínicos y bacteriológicos.

1. Respuesta clínica: se determinó según los diferentes criterios y se refirió solamente a signos y síntomas.
  - 1.a. Curación clínica: completa desaparición de los signos y síntomas de la infección.
  - 1.b. Mejoría clínica: disminución de los hallazgos clínicos significativamente al término del periodo de medicación pero con una resolución incompleta de los signos y síntomas, posiblemente relacionado con el estado subyacente en el que se presentara la enfermedad.
  - 1.c. Fracaso: no hubo respuesta al tratamiento. Si el sitio de infección que fuera utilizado para hacer el diagnóstico mejoraba, pero otros sitios de la misma infección progresaban de manera diferente, se consideraba como una falla.
  
2. Recurrencia: la presencia o ausencia de evidencia clínica de infección recurrente después de la discontinuación del tratamiento farmacológico, debía señalarse. La duración del seguimiento después del tratamiento (consulta final) debía señalarse y registrarse (2-3 semanas después de la discontinuación del tratamiento). Todos los pacientes debían regresar para la evaluación final (2-3 semanas; día 28-35) después de discontinuar el tratamiento y en cualquier momento si el paciente presentaba un episodio recurrente. Con propósitos de

análisis, las infecciones recurrentes debían ser clasificadas como fallas.

3. Respuesta bacteriológica: Se evaluó de dos maneras, mediante el patógeno y mediante el paciente, clasificadas de acuerdo a las definiciones mencionadas abajo. En infecciones mixtas donde más de un patógeno fuera aislado del mismo sitio, cada patógeno sería evaluado por separado ya sea erradicado o no erradicado. Cada paciente se evaluó después de la terminación del tratamiento como se menciona a continuación:
  - 3.a. Curación: cada patógeno inicial fuera erradicado después del tratamiento. Se consideró curación bacteriológica si no se podía obtener material para cultivo y el paciente estaba clínicamente curado.
  - 3.b. Falla: cualquier patógeno inicial no erradicado al final del tratamiento.
4. Recurrencia bacteriológica: debía señalarse si ocurría después de la discontinuación del tratamiento farmacológico, hasta 2-3 semanas después.
5. Superinfección: el aislamiento de uno o más patógenos nuevos al final del tratamiento del sitio inicial de infección debía registrarse en aquellos pacientes en que ocurriera.

## RECURSOS

### 1. Recursos humanos:

Investigador responsable: Dr. Roberto Cortés Franco.

Investigador principal: Dra. Rosa María Lacy Niebla.

Investigador asociado: Dr. Luciano Domínguez-Soto.

Número de horas dedicadas por semana: variable de acuerdo a la afluencia de pacientes.

2. Recursos materiales: hojas de captura de datos; exámenes de laboratorio enlistados previamente, incluyendo cultivos, para cada uno de los pacientes; medicamentos encapsulados para cubrir los regímenes preestablecidos para cada paciente en el periodo de tiempo ya señalado (proporcionados por The Upjohn Company).

3. Recursos financieros: cubiertos por The Upjohn Company.

## VALIDACIÓN DE DATOS

Se utilizó estadística inferencial y, al tratarse de una investigación comparativa, se fijó el nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula ( $H_0$ ) de  $p < 0.05$ .

Después de completar el estudio, se aplicaron estadísticas descriptivas,

análisis de variancia y técnicas de análisis categórico para comparar los grupos de tratamiento de acuerdo a lo siguiente: demografía (edad, sexo, raza, peso corporal y enfermedad subyacente); eficacia (desarrollo de complicaciones, presencia de infecciones, evaluación médica de las respuestas terapéuticas, respuesta bacteriológica); y seguridad (tipos e índice de reacciones adversas).

Las medidas de eficacia primaria fueron la evolución clínica y la bacteriológica. La seguridad se evaluó al enlistar los efectos secundarios reportados para cada grupo de tratamiento. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales.

Las variables clínicas y de eficacia se probaron para significado estadístico usando la prueba de chi-cuadrada. El análisis de la temperatura usando análisis de métodos de variancia para el modelo completo si la interacción era de interés, o una prueba de *t* si el modelo básico era apropiado.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

“Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud.”

Título tercero, Capítulo 11, Artículo 66, Fase IV.

“Para el estudio de medicamentos tendientes a generar nueva información sobre la seguridad durante su empleo generalizado.”

## **RESULTADOS**

En la Tabla I se presenta el número de pacientes que participaron en el estudio, de acuerdo a los tres grupos de tratamiento diferentes.

La Tabla II contiene la información del número de pacientes que terminaron el tratamiento y por lo tanto el protocolo. De ellos, dos pacientes no regresaron al seguimiento del tratamiento, uno más violó el tratamiento en tanto que se autoadministró otro antibiótico y suspendió el del estudio y un paciente más abandonó voluntariamente el estudio.

De los 56 pacientes que terminaron el estudio, 32 fueron mujeres y 24 fueron hombres. Se distribuyeron en los grupos de tratamiento de acuerdo a la Tabla III. La edad de los pacientes fluctuó de 16 a 68 años, con promedio de 32.6 años y desviación estándar de 14.59 años (Tabla IV). 23 de nuestros pacientes eran blancos y 33 mestizos. La distribución por grupos está en la Tabla V.

Título tercero, Capítulo 11, Artículo 66, Fase IV.

“Para el estudio de medicamentos tendientes a generar nueva información sobre la seguridad durante su empleo generalizado.”

## **RESULTADOS**

En la Tabla I se presenta el número de pacientes que participaron en el estudio, de acuerdo a los tres grupos de tratamiento diferentes.

La Tabla II contiene la información del número de pacientes que terminaron el tratamiento y por lo tanto el protocolo. De ellos, dos pacientes no regresaron al seguimiento del tratamiento, uno más violó el tratamiento en tanto que se autoadministró otro antibiótico y suspendió el del estudio y un paciente más abandonó voluntariamente el estudio.

De los 56 pacientes que terminaron el estudio, 32 fueron mujeres y 24 fueron hombres. Se distribuyeron en los grupos de tratamiento de acuerdo a la Tabla III. La edad de los pacientes fluctuó de 16 a 68 años, con promedio de 32.6 años y desviación estándar de 14.59 años (Tabla IV). 23 de nuestros pacientes eran blancos y 33 mestizos. La distribución por grupos está en la Tabla V.

54 pacientes nunca presentaron hipertermia, sólo dos de ellos que pertenecieron al grupo de cuatro dosis de clindamicina de 150 mg/día. (Tabla VI).

El peso de los pacientes varió de 40 kg como mínimo a 90 kg como máximo, con un promedio de 66.2 kg y una desviación estándar de 13.16 kg (Tabla VII).

Todos los pacientes fueron examinados cuidadosamente antes de ingresar al protocolo de estudio y las anomalías encontradas no impidieron su aceptación. Entre ellas puedo mencionar hipertensión arterial leve o moderada controlada, diabetes mellitus o psoriasis. Las Tablas VIII y IX muestran la distribución de estos antecedentes por grupo de tratamiento y por aparatos y sistemas.

La duración de la infección al momento del ingreso al estudio y tratamiento, se muestra en la Tabla X. La de menor duración fue de 1 día y la de mayor duración fue de 7 días.

Las infecciones de la piel fueron clasificadas, como ya se ha mencionado, en seis grupos. Cinco pacientes tuvieron celulitis; otros cinco, foliculitis; 17 presentaron heridas infectadas; solo cuatro pacientes presentaron impétigo; 20 pacientes, carbúnculos y cinco pacientes presentaron erisipela. La distribución en los tres grupos de tratamiento se presentan en la Tabla XI.

Los registros de la presión sistólica de todos los pacientes se presenta en la Tabla XII. La mínima registrada fue de 100 mm Hg y la máxima de 170 mm Hg. El promedio fue de 119.8 mm Hg y la desviación estándar de 11.57 mm Hg. La mínima presión diastólica registrada fue de 60 mm Hg y la máxima de 110 mm Hg, con un promedio de 78.8 mm Hg y una desviación estándar de 9.49 mm Hg. La frecuencia respiratoria fluctuó de 12 a 24 respiraciones por minuto (Tabla XIII). El pulso se mantuvo en un rango de 60 a 114 latidos por minuto. Las frecuencias más altas correspondieron a los pacientes con hipertermia (Tabla XIV).

La Tabla XV muestra el número de días en que los pacientes estuvieron bajo medicación en cualquiera de los tres grupos de tratamiento.

Al final del estudio, 46 pacientes presentaron curación, 4 mejoraron y no se pudo evaluar a 6 pacientes más. El 78.9% de los pacientes del grupo de clindamicina a dosis de 150 mg cuatro veces al día presentaron curación no pudiendo ser evaluables el 21.1%. Del grupo de clindamicina a dosis de 300 mg dos veces al día, el 94.4% de los pacientes presentó curación, un paciente (5.6%) presentó mejoría. Del grupo de diclaxacilina 250 mg cuatro veces al día, el 73.7% curó, el 15.8% mejoró y el 10.5% no pudo ser evaluado (Tabla XVI). La Tabla XVII muestra la evaluación clínica de acuerdo al tipo de infección. En la Tabla XVIII, que muestra la evaluación clínica de acuerdo a la severidad de la infección al momento del ingreso al estudio, podemos observar que de los 9 pacientes que

tuvieron infecciones leves, todos presentaron curación; y de los 40 pacientes con infección moderada, 36 curaron y 4 presentaron mejoría.

La evaluación clínica por patógeno aislado en cada uno de los tres grupos la presentamos en la Tabla XIX y la Tabla XX resume la severidad de la infección en los tres diferentes grupos de tratamiento, en el periodo de pretratamiento, de los días 2-3, del día 7, al final del tratamiento y a las 2-3 semanas después de terminar la medicación.

La evaluación bacteriológica al final del tratamiento, por grupo de tratamiento, se presenta en la tabla XXI. Consideramos curación a la erradicación de cada patógeno inicial y se consideró a los pacientes como bacteriológicamente curados si no presentaba ningún material para cultivo y presentaba mejoría o curación clínicas. El total de pacientes fueron 17.

Cuarenta y cinco pacientes del total de los del estudio, no presentaron ningún evento médico y 11 presentaron por lo menos uno. Nueve pacientes presentaron eventos médicos relacionados al fármaco del estudio, siendo el 27% para los pacientes que recibieron clindamicina en dos dosis de 300 mg al día; y el 10.5% para cada uno de los otros dos grupos (Tabla XXII).

Muchos de los pacientes utilizaban ciertos medicamentos específicos como consecuencia de alguna otra enfermedad intercurrente a la infección. Estos se

encuentran resumidos en la Tabla XXIII. Hubo pacientes que tomaron medicamentos dentro del tiempo de tratamiento y fueron acetaminofén, caolin-pectina y ciprofloxacina (Tabla XXIV). El paciente que tomó ciprofloxacina fue excluido del estudio.

Los estudios hematológicos se encontraron en límites normales la mayoría, con elevaciones no significativas los que cuyos títulos se elevaban sobre límites considerados como normales (Tabla XXV). La Tabla XXVI agrupa los resultados de laboratorio de todos los pacientes y la Tabla XXVII, los resultados de los análisis de orina de todos los pacientes.

## DISCUSIÓN

En general las infecciones de la piel y los tejidos blandos son producidas por cocos gram-positivos. Hasta la década de los 80's se consideraba que las infecciones comunes de la piel, como el impétigo, eran causadas por el *Streptococcus β hemolítico* del grupo A. Sin embargo han habido varios estudios en diferentes partes del mundo en las dos últimas décadas que revelan que el agente causal más común es el *Staphylococcus aureus* (25, 26). En el presente estudio el *S. aureus* fue el germen más comúnmente encontrado seguido en menor proporción por estreptococos; algunos casos se encontraron asociados

encuentran resumidos en la Tabla XXIII. Hubo pacientes que tomaron medicamentos dentro del tiempo de tratamiento y fueron acetaminofén, caolin-pectina y ciprofloxacina (Tabla XXIV). El paciente que tomó ciprofloxacina fue excluido del estudio.

Los estudios hematológicos se encontraron en límites normales la mayoría, con elevaciones no significativas los que cuyos títulos se elevaban sobre límites considerados como normales (Tabla XXV). La Tabla XXVI agrupa los resultados de laboratorio de todos los pacientes y la Tabla XXVII, los resultados de los análisis de orina de todos los pacientes.

## **DISCUSIÓN**

En general las infecciones de la piel y los tejidos blandos son producidas por cocos gram-positivos. Hasta la década de los 80's se consideraba que las infecciones comunes de la piel, como el impétigo, eran causadas por el *Streptococcus β hemolítico* del grupo A. Sin embargo han habido varios estudios en diferentes partes del mundo en las dos últimas décadas que revelan que el agente causal más común es el *Staphylococcus aureus* (25, 26). En el presente estudio el *S. aureus* fue el germen más comúnmente encontrado seguido en menor proporción por estreptococos; algunos casos se encontraron asociados

organismos gram-negativos.

Varios estudios de las últimas dos décadas acerca de la cobertura de los antibióticos para las infecciones de la piel y partes blandas, han mostrado que las penicilinas resistentes a la penicilinas, como la dicloxacilina, además de la eritromicina, cefalosporinas, ácido clavulánico-amoxicilina y la clindamicina, producen mejores resultados que la penicilina y la amoxicilina, que son buenos contra los estreptococos pero tienen pobre efectividad contra estafilococos (27). El presente estudio confirma que tanto la dicloxacilina como la clindamicina, son altamente efectivas para el tratamiento de estas infecciones. La cobertura bacteriana y los índices de efectividad indican que estos medicamentos pueden usarse empíricamente antes de los resultados bacteriológicos.

En muchos estudios en los que se ha usado clindamicina para tratar las infecciones de la piel y tejidos blandos, los pacientes han recibido dosis orales de clindamicina HCl de 50-300 mg cada 6-8 horas, que es la dosis comúnmente recomendada. Sin embargo, sobre la base de estudios farmacocinéticos (15, 16), los niveles sanguíneos comparativos obtenidos de la administración de clindamicina HCl, han mostrado una  $C_{max}$  de 2.43mcg/ml y AUC de 20.11mcg/ml x hr cuando se administraba a 150 mg cada 6 horas y una  $C_{max}$  de 3.41 mcg/ml a tres horas y AUC de 21.12 mcg/ml x hr cuando se administraba a 300 mg cada 12 horas. Ambos esquemas proveen a la circulación clindamicina al mismo grado y a niveles razonablemente comparables, y son concentraciones sustancialmente

altas que la CIM *in vitro* para *Staphylococcus* spp y *Sreptococcus* spp (28). Hay otra razón que apoya el esquema de la administración de clindamicina dos veces al día, y es el que los inhibidores de la síntesis protéica bacteriana, tales como este antibiótico, ejercen un efecto postantibiótico pronunciado contra especies susceptibles (22-24). Los experimentos *in vitro* con clindamicina han demostrado un efecto postantibiótico prolongado (2.5 a 5.5 horas) para una variedad de especies incluyendo *Staphylococcus* y *S. pyogenes* (22, 23). El efecto postantibiótico de la clindamicina demostrada *in vitro* se ha confirmado en estudios en animales (24).

En este estudio el hidrocloreuro de clindamicina a 300 mg dos veces al día mostró una eficacia clínica y bacteriológica similar a la dosis estándar de clindamicina (150 mg cada 6-8 horas por día), en las infecciones leves y moderadas de la piel y partes blandas. Además, ambos esquemas mostraron índices de eficacia clínica y bacteriológica similares al esquema de referencia estándar de dicloxacilina a la dosis de 250 mg cuatro veces al día. Los resultados de los esquemas de clindamicina, que son similares a los de otros reportes previos (6, 29) indican que el esquema de administración de dos veces al día debe ser considerado como una buena alternativa para esta indicación. Hay un estudio que usó las mismas dosis de clindamicina oral pero en pacientes con parotiditis-faringitis estreptocóccica aguda que mostró los mismos índices de eficacia (30).

En relación a la tolerancia de los tres esquemas evaluados en el presente estudio,

todos ellos fueron bien tolerados. Los dos esquemas de clindamicina produjeron mayor incidencia de episodios abdominales y, de éstos, diarrea. Todos se clasificaron de leve a moderados y ninguno obligó a los pacientes a abandonar el estudio. La incidencia de diarrea por el tratamiento con clindamicina en este estudio está en el rango de la de otros estudios epidemiológicos publicados previamente (31-34). No hubo ningún caso de colitis pseudomembranosa en esta serie.

En este estudio la incidencia de diarrea fue más baja en el esquema de clindamicina dos veces al día que en el esquema de cuatro veces al día. Baliña y sus cols. ya habían reportado hallazgos similares en el caso de lincomicina, que es un antibiótico muy relacionado a la clindamicina (35).

## **CONCLUSIÓN**

En conclusión, los dos esquemas de clindamicina oral estudiados (150 mg cuatro veces al día y 300 mg dos veces al día) tienen índices de eficacia clínica y bacteriológica similares al esquema estándar de diclinoxilina de 250 mg cuatro veces al día, para el tratamiento de infecciones leves y moderadas de la piel y partes blandas.

todos ellos fueron bien tolerados. Los dos esquemas de clindamicina produjeron mayor incidencia de episodios abdominales y, de éstos, diarrea. Todos se clasificaron de leve a moderados y ninguno obligó a los pacientes a abandonar el estudio. La incidencia de diarrea por el tratamiento con clindamicina en este estudio está en el rango de la de otros estudios epidemiológicos publicados previamente (31-34). No hubo ningún caso de colitis pseudomembranosa en esta serie.

En este estudio la incidencia de diarrea fue más baja en el esquema de clindamicina dos veces al día que en el esquema de cuatro veces al día. Baliña y sus cols. ya habían reportado hallazgos similares en el caso de lincomicina, que es un antibiótico muy relacionado a la clindamicina (35).

## **CONCLUSIÓN**

En conclusión, los dos esquemas de clindamicina oral estudiados (150 mg cuatro veces al día y 300 mg dos veces al día) tienen índices de eficacia clínica y bacteriológica similares al esquema estándar de diclinoxilina de 250 mg cuatro veces al día, para el tratamiento de infecciones leves y moderadas de la piel y partes blandas.

Tabla I. Participación de los pacientes.

Visita	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos	
	# Pac	% Pac	# Pac	% Pac	# Pac	% Pac	# Pac	% Pac
Universo	19	100	18	100	19	100	56	100
Día 3-4	18	94.7	18	100	19	100	55	98.2
Día 7	18	94.7	17	94.4	18	94.7	53	94.6
Fin de tx	15	78.9	17	94.4	17	89.5	49	87.5
2-3 sem post-tx	15	78.9	17	94.4	16	84.2	48	85.7
Completaron curso de tx	16	84.2	17	94.4	17	89.5	50	89.3

Tabla II. Información de continuación y discontinuación del estudio.

	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos	
	# Pac	% Pac	# Pac	% Pac	# Pac	% Pac	# Pac	% Pac
Completaron curso de tx	16	84.2	17	94.4	17	89.5	50	89.3
Violación del protocolo			1	5.6			1	1.8
Pérdidas de seguimiento	2	10.5			2	10.5	4	7.1
Otros	1	5.3					1	1.8
Total	19	100	18	100	19	100	56	100

Tabla III. Distribución de los pacientes por sexo.

Clin 150		Clin 300			Diclox			Todos			
Fem.	Masc	Todos	Fem	Masc	Todos	Fem	Masc	Todos	Fem	Masc	Todos
7	12	19	10	8	18	15	4	19	32	24	56

Tabla IV. Distribución de los pacientes por edad.

Clin 150				Clin 300				Diclox				Todos							
prom	de	n	min	max	prom	de	n	min	max	prom	de	n	min	max	prom	de	n	min	max
31.2	15.47	19	16	68	33.9	13.08	18	17	62	32.7	15.68	19	16	55	32.6	14.59	56	16	6.8

Tabla V. Distribución de los pacientes por raza.

Clin 150			Clin 300			Diclox			Todos		
blanco	mestizo	todos	blanco	mestizo	todos	blanco	mestizo	todos	blanco	mestizo	todos
10	9	19	7	11	18	6	13	19	23	33	56

NOTA: No hubo pacientes negros ni orientales.

Tabla VI. Temperatura de los pacientes en grados Celcius al momento de ingreso al estudio

Clin 150			Clin 300			Diclox			Todos		
baja	ni	alta	baja	ni	alta	baja	ni	alta	baja	ni	alta
	17	2		18			19			54	2
		19		18				19			56

NOTA: Baja: <36  
 Normal: 36-37.5  
 Alta: >37.5

Tabla VII. Peso de los pacientes en kg.

Clin 150			Clin 300				Diclox				Todos			
prom	de	n	min	max	prom	de	n	min	Max	prom	de	n	min	max
66	11.59	19	42	86	67.6	13.84	18	47	90	65.2	14.53	19	40	90
											66.2	56	40	90

Tabla VIII. Resultados del examen físico de los pacientes al momento de entrar al estudio.

Tipo de examen	Clin 150			Clin 300			Diclox			Todas		
	No.	anl.	%	No.	anl.	%	No.	anl.	%	No.	anl.	%
Cabeza y cuello	19	4	21.1	18	8	44.4	19	6	31.6	56	18	32.1
Boca	19	3	15.8	18			19	1	5.3	56	4	7.1
Tórax / pulmones	19			18			19	1	5.3	56	1	1.8
Corazón	19			18			19			56		
Mamas	19	1	5.3	18			19	1	5.3	56	2	3.6
Tórax posterior	19	1	5.3	18	1	5.6	19	1	5.3	56	3	5.4
Abdomen	19			18			19	2	10.5	56	2	3.6
Genitales	19			18			19			56		
Extremidades	19	13	68.4	18	9	50	19	10	52.6	56	32	57.1
Ganglios linf.	19	2	10.5	18			19			56	2	3.6
Sist. nervioso	19			18			19			56		
Edo. mental	19			18			19	1	5.3	56	1	1.8
Otros	19			18	1	5.6	19	1	5.3	56	2	3.6

Tabla IX. Historial médico de los pacientes.

Tipo de historial	Clin 150			Clin 300			Diclox			Todas		
	No. exa- mados	No. c/ histo- rial	%									
	Cardiovascular	19	1	5.3	18	1	5.6	19	2	10.5	56	4
Pulmonar	19			18			19	1	5.3	56	1	1.8
Gastrointestinal	19	1	5.3	18	2	11.1	19	1	5.3	56	4	7.1
Hepatobiliar	19	1	5.3	18			19	3	15.8	56	4	7.1
Renal / urinario	19	1	5.3	18			19	1	5.3	56	2	3.6
Hematológico	19			18			19			56		
Inmunológico	19			18			19			56		
Metab/ endócrino	19	2	10.5	18	2	11.1	19	3	15.8	56	7	12.5
Alérgicos	19			18	1	5.6	19	1	5.3	56	2	3.6
Dermatológico	19	4	21.1	18	7	38.9	19	3	15.8	56	14	25
Neoplásico	19	1	5.3	18			19			56	1	1.8
Cavidad oral	19	2	10.5	18	1	5.6	19	1	5.3	56	4	7.1
Infección de piel y tejidos blandos	19	2	10.5	18			19	3	15.8	56	5	8.9
Otros	19	1	5.3	18	1	5.6	19			56	2	3.6

Tabla X. Duración de la enfermedad al momento de ingresar al estudio.

prom	Clin 150				Clin 300				Diclox				Todos						
	de	n	min	max	prom	de	n	min	Max	prom	de	n	min	max	prom	de	n	min	max
4.8	1.54	19	1	6	4.7	1.53	18	1	6	5.1	1.33	19	2	7	4.9	1.45	56	1	7

Tabla XI. Tipo de infección al momento de ingresar al estudio.

Tipo de infección	Clin 150			Clin 300			Diclox			Todos		
	No. Pac	% Pac		No. Pac	% Pac		No. Pac	% Pac		No. Pac	% Pac	
Celulitis	3	15.8		1	5.6		1	5.3		5	8.9	
Foliculitis				1	5.6		4	21.1		5	8.9	
Herida infectada	6	31.6		5	27.8		6	31.6		17	30.4	
Impétigo	1	5.3		1	5.6		2	10.5		4	7.1	
Carbúnculo	6	31.6		9	50		5	26.3		20	35.7	
Erisipela	3	15.8		1	5.6		1	5.3		5	8.9	
Total	19	100		18	100		19	100		56	100	

Tabla XII. Presión sistólica y diastólica en mm. Hg al momento de ingresar al estudio.

Presión	Clin 150					Clin 300					Diclox					Todos				
	prom	sd	n	min	max	prom	sd	n	min	max	prom	sd	n	mi	max	prom	sd	n	min	max
	Sistólica	119.5	9.85	19	100	140	117.7	9.29	18	110	140	122.1	14.8	19	110	170	119.8	11.5	56	100
Diastólica	79.2	8.54	19	70	100	76.4	7.44	18	65	85	80.8	11.8	19	60	110	78.8	9.4	56	60	110

Tabla XIII. Frecuencia respiratoria de los pacientes al momento de ingresar al estudio.

Clin 150					Clin 300					Diclox					Todos				
prom	ds	n	min	max	prom	sd	n	min	max	prom	sd	n	min	max	prom	sd	n	min	max
16.4	3.55	19	12	24	18.2	2.64	18	4	24	16.7	1.83	19	14	20	17.1	2.82	56	12	24

Tabla XIV. Pulso de los pacientes al momento de ingresar al estudio

Clin 150					Clin 300					Diclox					Todos				
prom	ds	n	min	max	prom	sd	n	min	max	prom	sd	n	min	max	prom	sd	n	min	max
75.6	14.99	19	60	114	77	8.18	18	60	95	76.2	9.3	19	60	96	76.3	11.09	56	60	114

Tabla XV. Número de días de medicación del estudio.

Dosis tomadas	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos	
	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac
3-7 días (9-28 dosis)	9	47.4	9	50	7	36.8	25	44.6
11-14 días (41-56 dosis)	9	47.4	9	50	10	52.6	28	50
Perdidas	1	5.3			2	10.5	3	5.4
Total	19	100	18	100	19	100	56	100

Tabla XVI. Evaluación clínica al final del estudio. Pacientes evaluables y no evaluables.

	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos		
	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	
Pacientes clinicamente evaluables	Curados	15	100	16	94.1	14	82.4	45	91.8
	Mejorados			1	5.9	3	17.6	4	8.2
	Total	15	100	17	100	17	100	49	100
Pacientes no evaluables clinicamente	Curados			1	100			1	14.3
	No evaluables	4	100			2	100	6	85.7
	Total	4	100	1	100	2	100	7	100
Todos los pacientes	Curados	15	78.9	17	94.4	14	73.7	46	82.1
	Mejorados			1	5.6	3	15.8	4	7.1
	No evaluables	4	21.1			2	10.5	6	10.7
Total	19	100	18	100	19	100	56	100	

Tabla XVII. Evaluación clínica de acuerdo al tipo de infección. Pacientes clínicamente evaluables.

	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos		
	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	
Celulitis	Curados	3	100	1	100	1	100	5	100
	Total	3	100	1	100	1	100	5	100
Foliculitis	Curados			1	100	4	100	5	100
	Total			1	100	4	100	5	100
Herida infectada	Curados	4	100	4	100	4	66.7	12	85.7
	Mejorados					2	33.3	2	14.3
Impétigo	Total	4	100	4	100	6	100	14	100
	Curados			1	100	2	100	3	100
Carbúnculo	Total			1	100	2	100	3	100
	Curados	5	100	8	88.9	3	100	16	94.1
Erisipela	Mejorados			1	11.1			1	5.9
	Total	5	100	9	100	3	100	17	100
Total	Curados	3	100	1	100			4	80
	Mejorados					1	100	1	20
Total	Total	3	100	1	100	1	100	5	100
	Curados	15	100	16	94.1	14	82.4	45	91.8
Total	Mejorados			1	5.9	3	17.6	4	8.2
	Total	15	100	17	100	17	100	49	100

Tabla XVIII. Evaluación clínica por severidad de la infección al momento de entrar al estudio. Pacientes clínicamente evaluables.

Severidad (principio)	Evaluación clínica (final)	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos	
		No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac
Leve	Curados	2	100	3	100	4	100	9	100
	Total	2	100	3	100	4	100	9	100
Moderada	Curados	13	100	13	92.9	10	76.9	36	90
	Mejorados			1	7.1	3	23.1	4	10
	Total	13	100	14	100	13	100	40	100

Tabla XIX. Evaluación clínica por patógeno. Pacientes clínicamente evaluables.

Patógeno	Clin 150		Clin 300		Diclox	
	curados n/N	falla n/N	FES n/N	curados n/N	falla n/N	FES n/N
<i>Staphylococcus aureus</i>	7/7		10/11	1/11	9/11	2/11

NOTA: FES: falla por efectos secundarios.  
n: Número de pacientes  
N: examinados

Tabla XX. Severidad de la infección. Pacientes clínicamente evaluables.

Periodo	Clin 150						Clin 300						Diclox						Todos											
	N		L		M		S		T		N		L		M		S		T		N		L		M		S		T	
Pre - tx	2	13	3	14	17	17	4	13	17	17	4	13	17	17	9	40	49													
Día 2-3	9	6	14	3	17	17	13	2	2	17	36	11	2	49																
Día 7	6	8	1	15	8	9	17	8	7	2	17	22	24	3	49															
Final tx	15		1	15	16	1	17	14	3	17	45	4	49																	
2-3 sem post - tx						2				2											2									2

NOTA:

N: ninguna.

L: leve.

M: moderada.

S: severa.

T: todas.

Tabla XXI. Evaluación bacteriológica al final del tratamiento. Pacientes bacteriológicamente evaluables.

	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos	
	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac
Curados	6	100	10	100	1	100	17	100
Total	6	100	10	100	1	100	17	100

Tabla XXII. Eventos médicos de todos los pacientes.

	Clin 150 (N=19)		Clin 300 (N=18)		Diclox (N=19)		Todos (N=56)	
	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac
Sin eventos médicos	16	84.2	12	66.7	17	89.5	45	80.4
Con por lo menos un evento	3	15.8	6	33.3	2	10.5	11	19.6
Con eventos relacionados con el medicamento investigado	2	10.5	5	27.8	2	10.5	9	16.1

Tabla XXIII. Frecuencia de empleo de medicamentos fuera de la investigación durante cinco días previos al ingreso al estudio.

	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos	
	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac
Acetaminofén	2	10.5					2	3.6
Biperidina					1	5.3	1	1.8
Captopril	1	5.3					1	1.8
Carbamazepina	1	5.3					1	1.8
Clorpropamida	1	5.3					1	1.8
Dipirona	1	5.3					1	1.8
Glibenclámda			1	5.6	1	5.3	2	3.6
G+Fenformin			1	5.6			1	1.8
Insulina			1	5.6			1	1.8
Isorbide			1	5.6			1	1.8
Ketocozolol	1	5.3					1	1.8
Metoprolol	1	5.3					1	1.8
Naproxén	2	10.5			1	5.3	3	5.4
Nifedipina					1	5.3	1	1.8
Perfenazina					1	5.3	1	1.8
Piroxicam					1	5.3	1	1.8
Ac. Salicílico					3	15.8	3	5.4

Tabla XXIV. Frecuencia de uso de medicamentos fuera de la investigación después de ingresar al protocolo.

	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos	
	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac
Acetaminofén	1	5.3	1	5.6			2	3.6
Caolin-pectina			1	5.6			1	1.8
Ciprofloxacina			1	5.6			1	1.8

Tabla XXV. Resultados hematológicos al ingreso al estudio.

	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos		
	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	
Basófilos	Normal	19	100	18	100	19	100	56	100
	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
Eosinófilos	Normal	18	94.4	18	100	17	89.47	53	94.64
	Alto	1	5.26			2	10.53	3	5.36
	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Bajo	1	5.26	1	5.56	1	5.26	3	5.36
Hematocrito	Normal	17	89.47	16	88.89	18	94.74	51	91.07
	Alto	1	5.26	1	5.56			2	3.57
	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Bajo	5	26.32	6	33.33	11	57.89	22	39.29
Hemoglobina	Normal	13	68.42	12	66.67	7	36.84	32	57.14
	Alto	1	5.26			1	5.26	2	3.57
	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Bajo	1	5.26	2	11.11			3	5.36
Linfocitos	Normal	16	84.21	15	83.33	18	94.74	49	87.50
	Alto	2	10.53	1	5.56	1	5.26	4	7.14
	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
Monocitos	Normal	19	100	18	100	19	100	56	100

(Continúa)

Tabla XXV. Continuación.

	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos		
	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	
Monocitos	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Bajo	3	15.79	1	5.56	2	10.53	6	10.71
	Normal	14	73.68	16	88.89	17	89.47	47	83.93
	Alto	2	10.53	1	5.56			3	5.36
Plaquetas	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Bajo	7	36.84	4	22.22	6	31.58	17	30.36
	Normal	12	63.16	13	72.22	13	68.42	38	67.86
	Perdido			1	5.56			1	1.79
Cuenta de células blancas	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Bajo	1	5.26	1	5.56			2	3.57
	Normal	18	94.74	16	88.89	19	100	56	94.64
	Alto			1	5.56			1	1.79
Total	19	100	18	100	19	100	56	100	

Tabla XXVI. Resultados de química sanguínea.

	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos		
	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	
Albumina	Normal	19	100	18	100	19	100	56	100
	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
Fosfatasa alcalina	Normal	19	100	18	100	17	89.47	54	96.43
	Alto					2	10.53	2	3.57
ALT	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Normal	14	73.6	17	94.4	17	89.47	48	85.71
Creatinina	Alto	5	26.32	1	5.56	2	10.53	8	14.29
	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
Glucosa	Normal	19	100	18	100	19	100	56	100
	Bajo					1	5.26	1	1.79
Bilirrubinas totales	Normal	16	84.21	16	88.89	17	89.47	49	87.50
	Alto	3	15.79	2	11.11	1	5.26	6	10.71
Proteínas totales	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Normal	19	100	18	100	19	100	56	100
Proteínas totales	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Bajo			1	95.56			1	1.79
Proteínas totales	Normal	17	89.47	15	83.33	19	100	51	91.07

(Continúa)

Tabla XXVI. Continuación.

	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos	
	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac
Alto	2	10.53	2	11.11			4	7.14
Total	19	100	18	100	19	100	56	100

Tabla XXVII. Resultado de los análisis urinarios al momento de entrar al estudio.

	Clin 150		Clin 300		Diclox		Todos		
	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	
pH	Bajo	6	31.58	4	22.22	5	26.32	15	26.79
	Normal	10	52.63	13	72.22	12	63.16	35	62.50
	Alto	3	15.79	1	5.56	2	10.53	6	10.71
Total	19	100	18	100	19	100	56	100	
Bilirrubina	Normal	19	100	18	100	19	100	56	100
	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Normal	18	94.74	17	94.44	18	94.74	53	94.64
Sangre	Alto	1	5.26	1	5.56	1	5.26	3	5.36
	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Normal	19	100	18	100	19	100	56	100
Células epiteliales	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Normal	18	94.74	18	100	18	94.74	54	96.43
	Alto	1	5.26			1	5.26	2	3.57
Glucosa	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Normal	17	89.47	18	100	18	94.74	53	94.64
	Alto	2	10.53			1	5.26	3	5.36
Cetonas	Total	19	100	18	100	19	100	56	100
	Normal	18	94.74	18	100	18	94.74	54	96.64
	Alto	1	5.26			1	5.26	2	3.57

(Continúa)

Tabla XXVII. Continuación.

	Cilin 150		Cilin 300		Diclox		Todos	
	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac	No. Pac	% Pac
Proteínas	19	100	18	100	19	100	56	100
Cuenta de células rojas	18	94.74	17	94.44	18	94.74	53	94.64
	1	5.26	1	5.56	1	5.26	3	5.36
Total	19	100	18	100	19	100	56	100
Bajo			2	11.11			2	3.57
Normal	17	19.47	14	77.78	17	89.47	48	85.71
Alto	2	10.53	1	5.56	2	10.53	5	8.93
Perdidos			1	5.56			1	1.79
Total	19	100	18	100	19	100	56	100
Normal	19	100	16	88.89	19	100	54	96.43
Perdidos			2	11.11			2	3.57
Total	19	100	18	100	19	100	56	100
Cuenta de células blancas / HPF	18	94.74	18	100	18	94.74	54	96.43
Alto	1	5.26			1	5.26	2	3.57
Total	19	100	18	100	19	100	56	100

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feingold DS, Hirshmann JV. Approach to the Patient with Skin or Soft Tissue Infections. En: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. Philadelphia, WB Saunders Co.; p. 1064-1066, 1992.
2. Swartz MN. Cellulitis and Superficial Infections. En: Mandell GL, Douglas RG, Benner JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3a. ed. New York, NY: Churchill Livingstone; p. 796-807, 1990.
3. Roth RR, James WD. Microbiology of the Skin: Resident Flora, Ecology, Infection. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 367.
4. Ferrieri P, Dajani AS, Wannamaker LW et al. Skin Microflora. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 65s.
5. Hirschmann JV, Feingold DS. Staphylococcal and Streptococcal Skin or Soft Tissue Infections. En: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious diseases*. Philadelphia, WB Saunders Co.; p. 1069-1071, 1992.
6. Klempner MS, Styrt B. Prevention of Recurrent Staphylococcal Skin Infections with Low-Dose Oral Clindamycin Therapy. *JAMA* 260: 2682-2685.
7. Sweetman L, Ellis-Pegler RB. Treatment of Recurrent Staphylococcal Furunculosis. *Med J Aust* 1992; 156 (4) p. 292.
8. Lang E, Foldes M, Marghescu S. Teicoplanin in the Treatment of Skin and Soft Tissue Infections Results of a Multiclinic Study. *Infection* 1991; 19 (3) p. 190-4.

9. Kremer M, Zuckerman R, Abraham Z, Raz R. Long-term Antimicrobial Therapy in the Prevention of Recurrent Soft Tissue Infections. *J Infect* 1991; 22 (1) p. 337-40.
10. Weinberg A, Swartz M. Bacterial Disease with Cutaneous Involvement *Dermatology in General Medicine*. Fitzpatrick TB, eds. v. 1, 2. c 1993.
11. Bagley DH, Maclowry J, Beazley RM. Antibiotic Concentration in Human Tissue. 14th ICCAC, 1974.
12. Berger SA, Barza M, Haheer J. Penetration of Clindamycin into Decubitus Ulcers. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14: 498-499.
13. Phillips I, Fernandez R, Marren C. In vitro comparison of Erythromycin, Lincomycin and Clindamycin. *Br Med J* 1970; 2: 89-90.
14. Rodríguez-Noriega E. Clindamycin in the Treatment of Skin and Soft Tissue and Bone and Joint Infections. En: Zambrano D (ed). *Clindamycin in the Treatment of Human Infections*, Kalamazoo, MI: The Upjohn Company: p. 8-1/28, 1992.
15. Disanto AR. Serum Clindamycin Levels Study following Multiple Oral Doses of Cleocin HCL Given According to Q-6H and a Q-12H. Dosage Regimen. Protocol No. 313, Clinical Study # 036. The Upjohn Company, 1972.
16. Jungbluth GL, Easterday PL, Borin MT et al. Bioavailability Evaluation of Clindamycin Following Two Multiple Dose Regimens of Cleocin HCL Capsules. Technical Report 7215/89/012. The Upjohn Company, septiembre 8, 1989.
17. Leigh DA. Antibacterial Activity and Pharmacokinetics of Clindamycin. *J Antimicrob Chemother* 1981; 7 (Suppl a): 3-9.

18. Klempner MS, Styr B. Clindamycin Uptake by Human Neutrophils. *J Infect Dis* 1981; 144: 472-279.
19. Hand WL, King-Thompson NL, Steinberg TH. Interactions of Antibiotics and Phagocytes. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 (suppl C): 1-11.
20. Johnson JD, Hand WL, Francis JB et al. Antibiotic Uptake by Alveolar Macrophages. *J Lab Clin Med* 1980; 95: 429-439.
21. Gemmell CG, Peterson PK, Schmeling D et al. Potentiation of Opsonization and Phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* Following Growth in the Presence of Clindamycin. *J Clin Invest* 67: 1249-1256.
22. Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL et al. Postantibiotic Suppression of Bacterial Growth. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 28-37.
23. Kuenzi B, Segessenmann Ch, Gerber AU. Postantibiotic Effect of Roxithromycin, Erythromycin and Clindamycin against selected Gram-Positive Bacteria and *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (Suppl b): 39-46.
24. Vogelman B, Gudmundsson S, Turnidge J et al. *In vivo* postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. *J Infect Dis* 1988; 157: 287-298.
25. Finnerty EF, Folan DW Jr. Changing antibiotic sensitivities of bacterial skin disease office practice 1977-1978. *Cutis* 1979; 23: 227-230.
26. Carruthers R, Cox GB. Impetigo and its treatment. *Med J Australia* 1987; 147: 56-57.
27. Phillips TJ, Dover JS. Recent advances in dermatology. *N Engl J Med* 1992; 326: 167-168.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

28. Barton LL, Freedman AD, Purilla MG. Impetigo contagiosa. A comparison of erythromycin and dicloxacilin therapy. *Ped Dermatol* 1988; 5: 88-91.
29. Wilson DH. Clindamycin in the treatment of soft tissue infections: a review of 15019 patients. *Br J Surg* 1980; 67: 93-96.
29. Wilson DH. Clindamycin in the treatment of soft tissue infections: a review of 15019 patients. *Br J Surg* 1980; 67: 93-96.
30. Gallegos B, Ríos A, Espide! A et al. A double-blind multicenter comparative study of two regimens of clindamycin hydrochloride in the treatment of patients with acute streptococcal tonsillitis-pharyngitis. *Clin Ther* 1995; 17: 613-621.
31. Swartzberg JE, Maresca RM, Remington JS. Gastrointestinal side effects associated with clindamycin. *Arch Int Med* 1976; 136: 876-879.
32. Leigh DA, Simmons K, Williams S. Gastro-intestinal side effects following clindamycin and lincomycin treatment -a follow up study. *J Antimicrob Chemother* 1980; 6: 639-645.
33. Lusk RH, Fekety FR Jr, Silva J Jr et al. Gastrointestinal side of clindamycin and ampicillin therapy. *J Infect Dis* 1977; 135 (suppl): S111-S119.
34. Brause BD, Romankiewics JA, Gots V et al. Comparative study of diarrhea associated with clindamycin and ampicillin therapy. *Am J Gastroenterol* 1980; 73: 244-248.
35. Baliña LM, Gatti JC, Cardama JE et al. Estudio clínico-bacteriológico de la lincomicina por vía oral. *Orientación Médica* 1966; 7: 247-248.