

## REVISIONES

# Nuevas cefalosporinas, macrólidos y quinolonas orales en Pediatría: Aspectos microbiológicos, farmacológicos y terapéuticos

J. BRINES\*, R. HERNÁNDEZ\*, A. PERIS\*\*, y C. MARTÍNEZ COSTA\*

### A. INTRODUCCIÓN

Las infecciones, especialmente las respiratorias de vías altas, determinan en su conjunto, la mayor morbilidad del niño, especialmente del lactante y preescolar.

El tratamiento de estas enfermedades se infiere a partir de las características de los tres protagonistas implicados en la infección: el niño, el agente infeccioso y el fármaco, así como de sus interrelaciones (Fig. 1). Cuando se sospecha que la infección es, primaria o secundariamente, de origen bacteriano la antibioterapia suele prescribirse, en general, de modo empírico, en base a datos epidemiológicos locales; esto es debido a que el aislamiento e identificación del agente patógeno sólo se efectúa raramente. Identificado el (los) agente(s) patógeno(s), el estudio de la susceptibilidad orienta la elección antibiótica. Los antibióticos constituyen recursos terapéuticos muy eficaces para este tipo de patología.

Sin embargo, tras 50 años de su empleo persiste el debate sobre la posibilidad de predecir la eficacia terapéutica de la antibioterapia en base a datos microbiológicos farmacológicos y del enfermo; ello es debido a que se mantienen sin definir con precisión algunas cuestiones de gran interés referidas al

germen, al fármaco y al propio niño. Entre estas cuestiones destacan las siguientes (1-5):

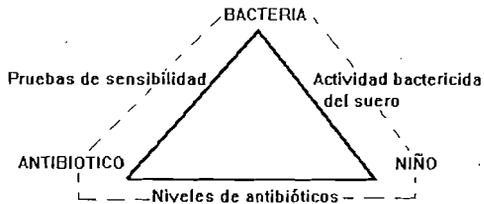


FIG. 1. Protagonistas del tratamiento antibiótico en las infecciones del niño y técnicas para predecir su eficacia.

*a. Relativas al microorganismo:* 1. Conociendo la identidad del agente patógeno se puede garantizar «a priori» su sensibilidad a los antibióticos ¿En qué ocasiones la susceptibilidad del patógeno diferirá de la inferida de la estadística bacteriológica? 2. Puede predecirse la respuesta al antibiótico en base a la identificación y a la susceptibilidad individual de los gérmenes?

*b. Relativas al antibiótico:* 1. La farmacocinética y farmacodinamia de un antibiótico, constituyen las bases para la predicción de su eficacia terapéutica? 2. De qué modo la información farmacológica y microbiológica justifica la modifi-

\* Area de Pediatría. Universidad de Valencia.

\*\* Centro de Salud de Carlet. Valencia.

cación de una antibioterapia empírica inicial? 3. De qué forma afecta la posología a la farmacocinética de los antibióticos?

*c. Relativas al niño:* 1. Qué papel desempeñan los elementos estructurales, funcionales e inmunitarios en la eficacia terapéutica? 2. Es diferente la respuesta a los antibacterianos en el niño que en el adulto? O planteado de otro modo, pueden predecirse los resultados terapéuticos en el niño por inferencia de lo observado en el adulto?

Otro punto de interés para valorar la eficacia terapéutica es tomar en consideración la evolución natural de la infección; así, para infecciones tan comunes como la otitis media aguda, moderada o leve se acepta que la remisión espontánea sin tratamiento es de un 50% en el primer caso y de un 90% en el segundo (6); por otro lado, los virus constituyen la causa del 75-90% de las neumonías agudas del lactante y preescolar siendo indistinguibles, muchas veces, clínica, analítica o radiográficamente de las bacterianas, no modificándose, obviamente, por el tratamiento antibiótico.

Cuando la infección es bacteriana, la erradicación del agente patógeno constituye el objetivo prioritario de la antibioterapia. Ahora bien, en algunos casos, los cambios en la flora bacteriana, como los que acontecen en las infecciones respiratorias de vías altas, y la constante aparición de resistencias subrayan la necesidad de revisar y actualizar periódicamente estos tratamientos a fin de asegurar su eficacia terapéutica.

El desarrollo de nuevos productos de administración oral en varias fracciones diarias ha permitido, hace algunos años, alcanzar resultados similares a los observados anteriormente con antibióticos parenterales. Sin embargo la facilidad con que se solucionaban estos problemas alentó su consideración de afecciones banales con el consiguiente descuido en la cumplimentación terapéutica, siendo

cada vez más frecuente el abandono de la medicación apenas el niño mejoraba. El incumplimiento de la medicación, cuando obligaba a un fraccionamiento en 3 ó 4 tomas regulares al día, ha constituido un serio problema que ha aumentado secundariamente el número de recaídas y de resistencias.

Con el objetivo de paliar estos inconvenientes se han sintetizado en los últimos años nuevos productos con un espectro antibacteriano ampliado respecto a sus antecesores por su resistencia a la mayoría de betalactamasas; por ello suelen ofrecer más eficacia en la terapéutica empírica de los agentes más frecuentes de las infecciones bacterianas respiratorias altas: *S. pneumoniae* *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis* siendo útiles para procesos pediátricos tan comunes como la otitis media aguda (OMA) y la faringoamigdalitis estreptocócica (FAE). Ofrecen, además, mayor facilidad en la cumplimentación posológica permitiendo una administración oral en una o dos fracciones al día. También presentan menos efectos secundarios entre los que destacan trastornos gastrointestinales. Su principal inconveniente es el alto coste de los tratamientos. Ninguno de ellos constituye la terapéutica de elección de los procesos para los que se indican.

La mayoría de estos productos son cefalosporinas y macrólidos. El análisis y actualización de estos antibacterianos constituirá el objetivo de este artículo que completaremos con la descripción de nuevas quinolonas que comparten algunas de las propiedades más interesantes de los anteriores.

## B. CEFALOSPORINAS ORALES

Son todas ellas bactericidas actuando mediante la inhibición de la síntesis de la

pared bacteriana. Poseen un anillo beta-lactámico y se clasifican según su actividad en de 2.<sup>a</sup> o 3.<sup>a</sup> generación (Tabla I). En general son más activas, frente a gérmenes comunes como *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, que sus predecesoras de la misma generación. Las de 3.<sup>a</sup> generación tienen un espectro aumentado frente a enterobacterias; aunque *in vitro* su actividad suele ser buena frente al neumococo, las cepas penicilin-resistentes son menos susceptibles a las nuevas cefalosporinas orales. Lo mismo acontece con el *S. aureus* y *S. saprophyticus* que frecuentemente son resistentes. También se observa resistencia para la gran mayoría de especies de *Pseudomonas*, *B. fragilis*, *Listeria* y enterococo (7).

Nos referiremos en exclusiva a las cefalosporinas orales que se encuentran disponibles en nuestro país (Tabla I); información sobre las restantes se ha publicado en recientes revisiones (7-8).

1. CEFUROXIMA AXETIL. Es una cefalosporina semisintética de la segunda generación que actúa como precursor de la

cefuroxima y presenta una buena absorción intestinal..

*Espectro antimicrobiano:* Es muy estable frente a beta-lactamasas especialmente las mediadas por plásmidos de enterobacterias (7). Al igual que otras cefalosporinas de la 2.<sup>a</sup> generación es activa frente a gérmenes gram negativos como *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Shigella* spp, *Salmonella* spp y la mayoría de especies *Proteus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* (MIC90<0.06 mcg/ml), *N. gonorrhoeae* (MIC90<0.25 mcg/ml) y *Borrelia burgdorferi* (*in vitro*). También es activa frente a cocos gram positivos como *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* (MIC90 0.25-0.5 mcg/ml) y *S. aureus* (MIC90= $\leq$  2 mcg/ml).

Son resistentes la mayoría de aislamientos de *Providencia*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, especies de *Bacteroides* y de *Pseudomonas* y los enterococos.

*Farmacología clínica:* a) *Farmacocinética.* La biodisponibilidad se facilita si se toma el producto con los alimentos.

TABLA I. NUEVAS CEFALOSPORINAS, MACRÓLIDOS Y QUINOLONAS ORALES:

I. CEFALOSPORINAS:	II. MACRÓLIDOS:
A. Segunda generación:	1. Claritromicina
1. Cefuroxima axetil	2. Azitromicina
2. Cefprozil	3. Roxitromicina
3. Loracarbef*	4. Diritromicina
B. Tercera generación:	III. QUINOLONAS:
4. Cefixima	1. Ciprofloxacino
5. Cefitibuteno	2. Ofloxacino
6. Cefpodoxima proxetil	3. Enoxacino
C. Cefalosporinas orales en estudio:	4. Lomefloxacín*
7. Cefetamel*	
8. RU 246*	
9. S 1108*	

\* No disponibles en España

Tras la absorción, se produce una hidrólisis de la molécula con liberación del componente activo, cefuroxima (9). Se excreta por la leche materna. En la tabla II se incluyen las características farmacocinéticas más destacadas.

*b. Efectos secundarios:* Una cuarta parte de los pacientes describieron efectos secundarios leves que no requirieron suspender el tratamiento (10). En raras ocasiones se ha desarrollado colitis por el antibiótico. La aceptación de la suspensión oral europea no es muy buena (11) pero al parecer se ha mejorado en la aprobada para EE.UU. (12).

*Estudios clínicos:* Entre los más notables se incluyen:

1. Faringitis y amigdalitis estreptocócica: La cefuroxima axetil ofreció resultados iguales o mejores que la penicilina, especialmente en adolescentes (13). A pesar de la erradicación de los estreptococos en la orofaringe la cefuroxima no está indicada en la profilaxis de la fiebre reumática ya que no existen datos que avalen esta indicación.

2. OMA: Este antibiótico ofreció resultados iguales a la amoxicilina-clavulánico y superiores al cefaclor (14, 15).

3. Sinusitis: Se obtuvieron curas bacteriológicas superiores a las conseguidas con cefaclor (16).

4. Infecciones cutáneas por *S. aureus* y *S. pyogenes*: Los resultados clínicos fueron superiores a los obtenidos con cefadroxilo o con cefalexina (17).

5. Infecciones urinarias por *E. Coli* y *Klebsiella* sp: Se obtuvieron buenos resultados en infecciones del tracto urinario sin complicaciones urológicas (18).

6. Enfermedad de Lyme: En las fases precoces los resultados fueron similares a los conseguidos con doxiciclina (19).

*Indicaciones y dosis:* Los principales usos de la cefuroxima axetil los constituyen (7):

1. OMA.

2. Infecciones de la piel y anexos causadas por *S. aureus* y *S. pyogenes*.

En ambas condiciones la cefuroxima axetil ofrece una importante alternativa terapéutica especialmente cuando están producidas por cepas productoras de beta-lactamasa. Otras posibles indicaciones del producto son:

3. Faringitis y amigdalitis estreptocócica.

4. Infección del tracto respiratorio inferior (Bronquitis aguda y crónica; neumonías bacterianas por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* sensibles a ampicilina).

5. Infección de vías urinarias sin complicación urológica (Cistitis y uretritis).

La *dosificación* recomendada es 30 mg/kg/día dividida en 2 fracciones. Se recomiendan 40 mg/kg/día en el caso de OMA; por ello, la presentación de 60 ml de suspensión (5 ml = 125 mg) suele ser a menudo muy insuficiente para completar el tratamiento y tiene el inconveniente de su mal sabor. El laboratorio indica para la mayoría de afecciones 15 mg/kg/día. Se ha observado en tratamientos prolongados sobrecrecimiento y sobreinfección intestinal por candidas, enterococos y *C. difficile* que puede requerir la interrupción del producto.

2. CEFPROZIL. Es una cefalosporina semisintética de la segunda generación de amplio espectro con actividad significativa contra las bacterias comúnmente asociadas a infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, de la piel y de los tejidos blandos (20). Es la última incorporación al mercado español en cefalosporinas orales (finales 1994).

*Espectro antimicrobiano:* Es activo contra la mayoría de cocos gram positivos incluyendo *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae* y *S. pneumoniae* (MIC90 < 0,06 mcg/ml). *Staphylococcus aureus*

susceptibles a la metilina y estafilococos coagulasa negativos son susceptibles (MIC<sub>90</sub> < 1 mcg/ml). Tiene una actividad moderada *in vitro* contra *H. influenzae*, tanto cepas productoras como no productoras de beta-lactamasa, así como contra *Moraxella catarrhalis*, similar al cefaclor pero inferior a cefixima, ceftibuten y cefpodoxima. También es menos activa *in vitro* que otras cefalosporinas orales de la tercera generación frente a bacterias gram negativas aunque tiene una moderada actividad frente *E. coli*, *Salmonellae* y especies de *Klebsiella* y *Shigella*.

Son resistentes los siguientes agentes: *Proteus*, *Providencia*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *B. fragilis* (7, 20).

**Farmacología clínica:** a. **Farmacocinética.** La absorción del cefprozil no se afecta por los alimentos. La absorción del producto se efectúa en un 90-95%, excretándose por la orina del 57 al 70 % sin metabolizar. Las características farmacocinéticas más destacadas se encuentran en la tabla II. La semivida del producto es de 1,3 a 1,9 hs (7, 20, 21).

b. **Efectos secundarios.** Es bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Se han descrito diarrea, náuseas, vómitos, exantemas y vértigos en un tanto por ciento de niños inferior al 5% que han revertido al suprimir el tratamiento (7, 20, 22).

**Estudios clínicos:** Entre ellos destacan:

1. El cefprozil ha demostrado ser tan eficaz como la penicilina, cefaclor y eritromicina en las faringoamigdalitis por el estreptococo del grupo A (23, 24).

2. En OMA a dosis de 30 mg/kg/día en 2 fracciones se demostró superior a la amoxicilina-clavulánico (25). También se han observado similares resultados clínicos cuando se comparó con la cefixima y con el cefaclor en la OMA, si bien los

efectos secundarios gastrointestinales fueron menores (26).

3. Se ha comparado con el cefaclor en infecciones de la piel no complicadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* obteniéndose resultados similares (27).

4. Se han descrito buenos resultados, como los de la cefuroxima axetil y amoxicilina-clavulánico, en infecciones respiratorias de vías bajas en adultos aunque la experiencia en niños es más limitada.

**Indicaciones y dosis:** está indicado en los siguientes procesos infecciosos:

1. Faringitis y amigdalitis estreptocócica

2. OMA.

3. Infecciones del tracto respiratorio inferior.

4. Infecciones de la piel y estructuras cutáneas.

La **dosificación** recomendada es de 15 mg/kg/día en dos fracciones. Para la OMA se aconsejan 30 mg/kg/día en dos fracciones. En niños mayores de 12 años para FAE e infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas, se recomienda una dosis de 500 mgs. cada 24 hs; en OMA y neumonía en estos adolescentes, se recomienda 500 mgs. cada 12 hs.

3. **CEFIXIMA.** Es un cefem oral de amplio espectro. Su estructura química le aporta estabilidad frente a las beta-lactamasas, alta afinidad para la unión a proteínas y buena absorción oral.

**Espectro antibacteriano:** Tiene una actividad *in vitro* frente a bacterias gram negativas similar a las de las cefalosporinas de la 3.<sup>a</sup> generación (28-30). Esta actividad es excelente frente *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus* y especies de *Providencia* y *E. coli*. Igualmente es muy activa frente *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Inibe el 90% de las enterobacterias a

concentraciones inferiores a 1 mcg/ml, pero algunas cepas de *Citrobacter*, *Serratia* y *Acinetobacter* requieren concentraciones de hasta 16 mcg/ml.

Es activa frente a la mayoría de cocos gram positivos como *S. agalactiae*, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* sensible a penicilina (MICs 90 < 0.2 mcg/ml).

Son resistentes *Pseudomonas* spp y *B. fragilis*, enterococos, especies de *Listeria*, *B. cereus* y *Enterobacter*. *S. aureus* es muy resistente.

**Farmacología clínica: a Farmacocinética.** La absorción de la cefixima no se afecta por los alimentos. Del 40% al 50% del antibiótico ingerido se absorbe (31). La mitad de la dosis absorbida se excreta sin metabolizar por la orina en las primeras 24 h; una pequeña fracción (un 10%) lo hace por bilis. La concentración pico tras la administración oral del producto tiene lugar hacia las 3 h. La semivida media es de unas 3,4 h.; a las 8, 12 y 18 h. tras la administración oral se alcanzan concentraciones séricas que superan los 2, 1, y 0,5 mcg/ml respectivamente, por lo que se puede administrar en una sola fracción diaria. Otras características farmacocinéticas de la cefixima se detallan en la tabla II.

b. **Efectos secundarios.** Son escasos y leves y entre ellos se han descrito diarrea (16%), náuseas (7%), vómitos (<2%), vértigo (2%) y alteraciones bioquímicas menores (32). Esporádicamente se ha asociado colitis por desarrollo de *C. difficile* (33).

**Estudios clínicos:** Existen estudios clínicos de eficacia y seguridad de la cefixima en niños mayores de 6 meses y adultos. Como consecuencia, existen dudas sobre la actividad *in vivo* de la cefixima frente a *S. pneumoniae* (34) y se conoce su ineficacia frente a infecciones estafilocócicas. Entre los resultados más interesantes de diversos ensayos clínicos se citan:

1. La defixima ha sido muy eficaz en el tratamiento de faringitis bacteriana (35, 36).

2. En OMA, varios ensayos clínicos no han mostrado diferencias en cuanto a resultados terapéuticos entre la cefixima y la amoxicilina (37, 39); tampoco se observaron diferencias terapéuticas cuando se comparó con el cefaclor (40-41) aunque la cefixima apareció más efectiva para las infecciones causadas por organismos productores de betalactamasa; sin embargo, en un estudio reciente, se ha comunicado mayor eficacia en la erradicación de *H. influenzae* y menor en la erradicación del *S. pneumoniae* (42).

3. Se han obtenido buenos resultados con este antibiótico en el tratamiento de cistitis en niños (35, 43).

4. Se ha empleado también en infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior aunque los resultados no han sido tan buenos (35, 44).

**Indicaciones y dosis:** Los procesos infecciosos en los que está indicado los constituyen:

1. Faringitis y amigdalitis estreptocócica; no se aconseja en la profilaxis de la fiebre reumática.

2. OMA.

3. Bronquitis aguda.

4. Exacerbaciones de bronquitis crónica.

5. Infecciones urinarias no complicadas por *E. coli* y *P. mirabilis*.

La **dosificación** recomendada en pediatría es de 8 mg/kg/día en una sola toma en caso de OMA o en dos fracciones en las otras indicaciones. En los niños mayores de 12 años la dosis es de 400 mg/día, igual que en el adulto. La administración mediante suspensión consigue niveles séricos más altos y más precoces que cuando se emplean cápsulas

TABLA II. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LAS NUEVAS CEFALOSPORINAS, MACRÓLIDOS Y QUINOLONAS ORALES

ANTIBIÓTICO	SEMIVIDA (h)	CONCENTRACIÓN SÉRICA PICO (mg/l)	LIGAZÓN A PROTEÍNAS (%)	VÍA DE ELIMINACIÓN	DOSIFICACIÓN RECOMENDADA (mg/kg/24 h)
CEFALOSPORINAS:					
SEGUNDA GENERACIÓN:					
Cefuroxima axetil	1,2-1,4	5,7		Renal	30, fraccionado cada 12 h*
Cefprozil	1,3 (1,6)**	10,5	36 a 44***	Renal	15-20, fraccionado cada 12 h
Loracarbef #	1,2	20,3	25	Renal	30, fraccionado cada 12 h
TERCERA GENERACIÓN					
Cefixima	3,8	3,9	69	Renal y otras	8, cada 24 h
Ceftibuteno	2,5	10,9	65	Renal	9, cada 24 h
Cefpodoxima proxetil	2,2	3,7	40	Renal	10, fraccionado cada 12 h
MACRÓLIDOS					
Eritromicina	1,5	0,3-1,5	42-84		40, fraccionado cada 6 h
Claritromicina	3,0-4,0	6,2	70	Biliar	15, fraccionado cada 12 h
Azitromicina	12,0****	0,4	7,5-12	Biliar	10, cada 24 h durante 3 días
Roxitromicina	19,8-21	8,7-10,1	90*****	Fecal y otras	5, fraccionado cada 12 h
Diritromicina	29,6-33,3	1,3-1,7	15-30	Biliar	No disponible
QUINOLONAS:					
Ciprofloxacina	2,0-4,0	2,1	30	Renal y otras	45, fraccionado cada 8 h*****
Ofloxacina	4,0-5,0	5,3	25	Renal	No disponible
Enoxacina	6	1,3	35	Renal	No disponible
Pefloxacina	10,9-35	4	25	Renal	No disponible
Lomefloxacina #	8	3,5	—	Renal	No disponible

# No comercializada en España  
 \* 15 mg/kg/día, según el laboratorio  
 \*\* Otros informes  
 \*\*\* Isómeros cis y trans respectivamente  
 \*\*\*\* 68 h en fase terminal  
 \*\*\*\*\* Específica y saturable con la alfa-1-glicoproteína  
 \*\*\*\*\* En el adolescente 30 mg/kg, fraccionado cada 12 h

por lo que se aconseja el primer excipiente en la OMA del niño.

4. CEFIBUTENO. El ceftibuteno es una nueva cefalosporina semisintética oral de la 3.<sup>a</sup> generación muy estable frente a betalactamasas, en especial frente a las penicilinasas mediadas por plásmidos y

frente a las cefalosporinasas (7). No es estable frente a ciertas cefalosporinasas mediadas por cromosomas en microorganismos como *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp y *Bacteroides*.

Es activa frente a los patógenos gram negativos aislados más frecuentemente.

*Espectro antibacteriano:* Cefitibuteno ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos (45, 46):

Gram positivos: *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*.

Gram negativos: *H influenzae* (cepas productoras y no productoras de betalactamasa; CIM90 = 0.06-2 mcg/ml), *H. parainfluenzae* (cepas productoras y no productoras de betalactamasa), *M. catarrhalis* (CIM90 = 0.25-4 mcg/ml) y *N. gonorrhoeae* (CIM90 = 0.015-0.5 mcg/ml). Es activo en más del 90% de los aislamientos clínicos de enterobacterias a concentraciones de  $\leq$  8 mcg/ml. Sólo cinco especies entéricas (*C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *M. morganii* y *S. marcescens*) presentaron más de 15% de cepas resistentes a CIMs > 16 mcg/ml. Fueron altamente sensibles (CIM50  $\leq$  0.13 mcg/ml) las bacterias que causan enteritis como *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* y *Yersinia* spp. También fueron sensibles especies de *Klebsiella*, incluyendo *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*, *Proteus* indol positivos, (entre ellos *P. vulgaris*), otras especies de *Proteus*, como *Providencia* (entre ellas *P. rettgeri* y *P. stuartii*), *P. mirabilis* y especies de *Enterobacter*, entre ellas *E. cloacae* y *E. aerogenes*.

Cefitibuteno ha demostrado actividad «*in vitro*» frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismo pero su actividad clínica no está bien documentada:

Gram positivos: *Streptococos* del grupo C

Gram negativos: *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei* y *Edwardsiella tarda*.

Es inactivo frente: *Estafilococo*, *enterococo*, especies de *Acinetobacter*, *Listeria*, *Flavobacterium* y *Pseudomonas*.

Muestra poca actividad frente a la mayoría de anaerobios, entre ellos la mayoría de especies de *Bacteroides*.

*Farmacología clínica:* a. *Farmacocinética.* Se absorbe casi completamente ( $\geq$  90%) por vía oral (47). Tras su administración oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a las 2-3 h. Si se administra en forma de cápsulas con las comidas la absorción no se ve afectada, lo que sí ocurre cuando se emplea la suspensión. Las comidas ricas en calorías y grasas reducen la efectividad del cefitibuteno hasta un 20%. Concentraciones elevadas y mantenidas en plasma, tejidos, líquidos inflamatorios y orina. Se une en un 62 - 64% a proteínas plasmáticas. No se metaboliza. La semivida plasmática del producto es elevada, de 2-4 h con promedio de 2,5 h. Pasa fácilmente a los líquidos y tejidos orgánicos donde también tiene una semivida prolongada. En el líquido del oído medio en niños con OMA, se alcanzan concentraciones iguales o mayores que las plasmáticas. Las concentraciones pulmonares de cefitibuteno son aproximadamente 40% de las plasmáticas; en secreciones nasales, traqueales, bronquiales y en el líquido de lavado broncoalveolar las concentraciones fueron aproximadamente 46%, 20%, 24%, y 6% de las plasmáticas, respectivamente. En las células del líquido de lavado broncoalveolar se informaron concentraciones 81% de las plasmáticas. No se detecta en la leche materna.

b. *Efectos secundarios.* Excelente tolerancia. Pocos efectos secundarios del tipo cefalea (2%) y gastrointestinales, náuseas ( $\leq$  3%) y diarrea (3%) (48).

*Estudios clínicos:* Entre otros se han efectuado los siguientes:

1. En la FAE la administración durante 10 días en una toma diaria de cefitibuteno fue segura y más efectiva que tres administraciones diarias de penicilina V durante el mismo período de tiempo (49).

2. En la OMA la tasa de curaciones fue similar a la obtenida con amoxicilina-clavulánico, pero los efectos secundarios fueron menos frecuentes y menos graves con ceftibuteno (50). Otro estudio obtuvo resultados igualmente buenos cuando se comparó con el cefaclor (51).

3. En infecciones de vías urinarias complicadas o recurrentes ha demostrado tasa de curación superiores y menores efectos secundarios que el cotrimoxazol (52).

*Indicaciones y dosis:* Se ha indicado en:

1. Faringitis y amigdalitis agudas

2. OMA

3. Infecciones de vías urinarias recurrentes, complicadas y no complicadas.

La *dosificación* recomendada en pediatría es de 9 mg/kg/día en una sola toma de suspensión extemporánea (36 mg/ml) o cápsulas (400 mg). No se ha establecido la eficacia y seguridad del ceftibuteno en menores de 6 meses.

5. CEFPODOXIMA PROXETIL. Es una nueva cefalosporina oral de la 3.<sup>a</sup> generación que se ha indicado para niños mayores de 6 meses como tratamiento de faringitis, amigdalitis, OMA, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel y anejos e infecciones del tracto urinario (7).

*Espectro antibacteriano:* Posee actividad antibacteriana de amplio espectro y es resistente a muchas beta-lactamasas (53, 54).

Su actividad «in vitro» frente a bacterias gram negativas es similar a la de otras cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> generación. Así es activa frente a *E. coli*, *Salmonella* spp. y especies de *Klebsiella*, *Shigella*, *Profeteus* y *Providencia* (MIC  $\leq$  0.5 mcg/ml).

Son resistentes a la cefpodoxima, especies de *Citrobacter*, *Serratia* y *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *B. fragilis*. Aun-

que actúa frente a ciertos anaerobios, aparte de *B. fragilis*, esta acción tiene ciertas excepciones como *Peptostreptococcus magnus* (MIC  $\geq$  32 mcg/ml) y *Veillonella* (= 0.25-8 mcg/ml).

Es activa «in vitro» contra la mayoría de cocos gram positivos tales como *S. agalactiae*, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* (MIC<sub>90</sub>  $<$  0.12 mcg/ml). También lo es frente a *S. aureus* meticilin-sensible y estafilococos coagulasa-negativos.

Es activa in vitro frente a *H. influenzae* (productor y no productor de beta-lactamasa) y *M. catarrhalis* (MIC<sub>90</sub>  $\leq$  0.5 mcg/ml). También es muy efectiva frente a *N. gonorrhoea* tanto cepas penicilinsensibles como resistentes (MIC<sub>90</sub>  $\leq$  0.06 mcg/ml).

Son resistentes *L. monocytogenes*, *E. faecalis* y *E. faecium*.

*Farmacología clínica:* a. *Farmacocinética.* Las características farmacocinéticas más destacadas de la cefpodoxima se describen en la tabla II (55). Aproximadamente el 50% de la dosis administrada por vía oral alcanza la circulación sistémica tras eliminación del componente proxetil por acción esterásica. Su absorción se ve incrementada si se asocia a las comidas; está reducida por los antiácidos y antagonistas de los receptores H-2 como la ranitidina. A las 12 h de administración se ha eliminado por orina un tercio del antibiótico. Las concentraciones pico se alcanzan aproximadamente a las 2 h de ingestión con unos valores de unos 2,4 mcg/ml. La semivida es de 2,1-2,8 h permitiendo el fraccionamiento de la intersticial, amígdalas, pulmón y líquido pleural donde las concentraciones son superiores a las del plasma.

b. *Efectos secundarios.* Los efectos secundarios son escasos e incluyen náuseas (3,8%), vómitos (1,1%) y diarrea (7,1%), exantema (1,4%), vértigo y alteraciones bioquímicas séricas menores (55).

*Estudios clínicos:* Entre otros se han efectuado los siguientes ensayos clínicos:

1. En niños se la ha comparado, en ensayo clínico, con la penicilina V en el tratamiento de faringoamigdalitis por estreptococo del grupo A con resultados favorables (56).

2. También fueron favorables los resultados comparativos con amoxicilina-clavulánico en la OMA (57, 58).

3. En infecciones cutáneas y en cistitis aguda se ha comparado su eficacia con el cefaclor con tasas de curaciones buenas y similares en ambos productos.

4. En neumonía de adulto su eficacia ha sido similar a la de la ceftriaxona (59).

*Indicaciones y dosis:* Las más fundamentadas son:

1. OMA.

2. Infecciones de vías respiratorias bajas.

3. Faringoamigdalitis estreptocócica, aunque existen otros productos igual de eficaces y más económicos. Sin embargo los informes de curaciones con tratamientos de sólo 5 días permiten reconsiderar la indicación.

4. Infecciones de la piel y anexos, aunque existen productos más baratos.

La *dosificación* recomendada en pediatría es de 10 mg/kg/día en dos fracciones, cada 12 h (7). En niños mayores de 12 años la dosis es la de adulto: 200 mgs cada 12 h (400 mg/día). La única presentación en el mercado español es la de comprimidos de 100 mg que no facilita la generalización de su uso para niños pequeños.

### C. MACRÓLIDOS

Entre ellos estudiaremos por su existencia en el mercado español la claritromicina, azitromicina, roxitromicina y diritromicina.

1. CLARITROMICINA. Macrólido semisintético que, al igual que la eritromicina, está constituido por un anillo lactona de 14 átomos. Se diferencia de la eritromicina por tener un radical CH<sub>3</sub> en la posición 6 en lugar de un grupo hidroxilo, lo que le proporciona una mayor estabilidad en el medio ácido del estómago, una biodisponibilidad aumentada y un menor número de efectos secundarios gastrointestinales.

El mecanismo de acción de la claritromicina es similar al del resto de macrólidos (60, 61).

*Espectro antibacteriano:* *In vitro* es similar a la de la eritromicina, pero con una actividad aproximadamente dos veces mayor excepto para el *H. influenzae* y el *Propionibacterium acne*. El espectro comprende cocos gram positivos aerobios y anaerobios facultativos (estreptococos, estafilococos, enterococos) y bacilos gram positivos aerobios (*L. monocytogenes* y algunas especies de *Corynebacterium*); es activa frente a *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y *B. catarrhalis*; también muestra sensibilidad frente a bacilos gram negativos como *Bordetella* spp., *Campylobacter* spp., *Helicobacter* spp., *Legionella* spp., *Gardnerella vaginalis* y *Haemophilus* spp. Su actividad es 10 veces mayor que la eritromicina frente a *Clamidia trachomatis* y es también activa frente a *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* y *Toxoplasma gondii*. Asimismo posee actividad frente a ciertas micobacterias, entre ellas, el *M. avium* y *M. leprae*; no es activa frente a *M. Tuberculosis*.

La claritromicina y su metabolito, 14-OH-claritromicina, en la proporción 4/1, que es la que espontáneamente se establece en el organismo, inhiben el 90% de las cepas de *H. influenzae*; sin embargo este metabolito posee, en general, una actividad aproximadamente 2 veces menor que la claritromicina (60).

**Farmacología clínica: a. Farmacocinética.** La claritromicina es estable en medio ácido, lo que permite la administración oral, siendo su absorción rápida y casi completa (90% de la dosis administrada). La concentración máxima se alcanza a las 2 horas de la administración oral y es de cinco a seis veces superior a la que se observa con una dosis similar de eritromicina (6,2 mg/L tras una dosis de 15 mg/kg/día). La presencia de alimentos puede retrasar la absorción del fármaco sin modificar su actividad antibacteriana. Tiene una buena distribución tisular, alcanzando concentraciones elevadas en pulmón (15 veces mayor que la obtenida con eritromicina), amígdalas, oído medio y senos paranasales. La concentración intracelular es mayor que la observada con otros macrólidos, por lo que constituye un tratamiento de elección para las infecciones por bacterias intracelulares sensibles (*Legionella*, *Chlamydia* y micobacterias no tuberculosas).

Se metaboliza fundamentalmente por el hígado produciendo un metabolito activo, la 14-OH-claritromicina. La excreción se realiza principalmente por vía biliar; solamente el 18% de la dosis administrada se encuentra en la orina. La semivida de eliminación es de 3 a 4 horas casi el doble de la observada con la eritromicina, por lo que puede administrarse cada 12 horas (60, 61).

**b. Efectos secundarios.** Se han referido epigastralgias leves, que no obligan a suspender el tratamiento, en un 5% de los casos y náuseas y vómitos de intensidad moderada. Interacciona con la carbamacepina y su administración simultánea con teofilina no afecta la farmacocinética de esta última (62). El sabor de la solución oral es un inconveniente para la cumplimiento terapéutica.

**Estudios clínicos:** En Europa, la administración de claritromicina en suspensión oral a niños se ha acompañado de

un elevado porcentaje de curaciones, entre el 95% y el 97%, similar a otras terapéuticas convencionales, en casos de faringitis estreptocócica, OMA e impétigo (62, 63). Más recientemente, en estudios en USA, la claritromicina se ha mostrado tan eficaz como la amoxicilina-clavulánico en el tratamiento de la OMA observándose una menor frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales (64-66). Al igual que lo observado en adultos, la administración oral de claritromicina a dosis elevadas (15 mg/kg cada 12 horas) se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la infección por *M. avium* complex en niños con SIDA (67).

**Indicaciones y dosis:** Las indicaciones clínicas en el niño incluyen (60, 62, 67):

1. FAE
2. Sinusitis maxilar
3. OMA y otitis serosa
4. Neumonía extrahospitalaria
5. Infecciones de la piel y tejidos blandos
6. Infecciones por *M. avium* complex.

La **dosificación** recomendada para las infecciones del tracto respiratorio y cutáneas es 15 mg/kg/día en dos fracciones y de 30 mg/kg/día en dos fracciones en pacientes con SIDA e infección por micobacteria atípica.

**2. AZITROMICINA.** Es el primer miembro de una nueva clase de macrólidos derivados de la eritromicina, denominados azálidos. La sustitución en el C-9 del anillo lactona por un grupo aza-metilo le confiere una mayor estabilidad a nivel gástrico favoreciendo su absorción. El mecanismo de acción es similar al de los otros macrólidos (7).

**Espectro antibacteriano:** Se asemeja al de la eritromicina aunque muestra una actividad mayor «in vitro» frente a microorganismos gram negativos (*E. Coli*, *Sal-*

*monella* spp. *Shigella* spp.). En un estudio se ha mostrado más activa frente a *H. influenzae* que la eritromicina, la claritromicina, la roxitromicina, la diritromicina y la josamicina. Igualmente se ha mostrado más activa «in vitro» e «in vivo» frente al *S. pyogenes*. Por lo general es menos potente «in vitro» frente a los patógenos gram positivos, aunque ha demostrado una alta eficacia en infecciones causadas por estos patógenos. Por sus elevadas concentraciones intracelulares, azitromicina es eficaz en infecciones por patógenos intracelulares sensibles como *Chlamydia* spp. *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma* spp., incluyendo el *M. hominis* que es resistente a la eritromicina (7).

**Farmacología clínica:** a. **Farmacocinética.** Se absorbe bien por vía oral, alcanzando una concentración máxima de 0.6 mg/L a las 2-3 horas tras una dosis de 500 mg en el adulto. La presencia de alimentos disminuye un 37% a un 50% la absorción oral. La unión a proteínas es escasa, próxima al 7%. Muestra un volumen de distribución muy alto (31 L/kg) con concentraciones tisulares muy elevadas, incluso más de 100 veces las séricas, que superan ampliamente la CIM de los diversos patógenos, lo que asegura su acción antimicrobiana; estos parámetros farmacológicos varían poco tras dosis múltiples. También alcanza altas concentraciones intracelulares incluidos los fagocitos. Estos altos niveles persisten en los tejidos hasta 4 días después de administrar una dosis.

Debido a su alta fijación a los tejidos se elimina lentamente detectándose en orina hasta 14 días después de su administración. La principal vía de eliminación es la hepatobiliar. La excreción urinaria representa menos del 6% durante una semana tras la administración de una dosis oral. Este patrón de eliminación le proporciona una vida media muy prolongada entre 55 y 65 horas (68).

No interacciona con la teofilina ni con la carbamacepina.

b. **Efectos secundarios.** Al igual que con la claritromicina son escasos y en su mayoría de tipo gastrointestinal; entre ellos, diarrea (6%), náuseas (5%), dolor abdominal (4%) y vómitos (2%), no precisando, por lo general, la suspensión del tratamiento (69).

**Estudios clínicos:** La eficacia de la azitromicina está bien documentada en pacientes adultos con infecciones leves y moderadas del tracto respiratorio y cutáneas e infecciones genitourinaria por *Chlamydia*. En niños se ha mostrado igualmente eficaz que la amoxicilina-clavulánico en el tratamiento de la otitis media aguda (70, 71) y que la eritromicina en la FAE (72) y en la curación clínica y bacteriológica de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior (73). En adolescentes sexualmente activas e infección genitourinaria no complicada por *C. trachomatis*, una sola dosis de 1 g de azitromicina fue tan eficaz como el tratamiento estándar de 100 mg cada 12 horas durante 7 días de doxiciclina (74). Finalmente, en 2 niños con cáncer y diarrea severa por *Cryptosporidium* se observó mejoría significativa tras su administración (75).

**Indicaciones y dosis.** Puede estar indicada en aquellos niños en los que sea necesario facilitar la cumplimentación terapéutica en infecciones del tracto respiratorio y cutáneas y en adolescentes con cervicitis y uretritis por clamidias (69, 70, 74).

La **dosificación** recomendada es de 10 mg/kg en una dosis diaria durante 3 días o una primera dosis de 10 mg/kg seguido por una dosis diaria de 5 mg/kg durante 4 días más. En la cervicitis no complicada por *C. trachomatis* se recomienda una dosis única de 1 g. Debe administrarse 1 hora antes o 2 horas después de la ingesta de alimento (7). La reconstrucción de la suspensión de 15 ml

debe efectuarse con sólo 10 ml de agua a fin de conseguir la adecuada concentración.

3. ROXITROMICINA. Es un nuevo macrólido semisintético, derivado de la eritromicina A por sustitución de una cadena éter oxicina en el C-9, con lo que se mejora la absorción oral del fármaco.

La roxitromicina, como el resto de macrólidos, inhibe la síntesis proteica uniéndose de forma reversible a la subunidad 50S de los ribosomas (76).

*Espectro antibacteriano* (76): Tiene una actividad «in vitro» similar a la de la eritromicina, aunque es menos activa frente a *Staphylococcus* spp., y frente a estreptococos del grupo D, incluyendo *E. faecalis*. Es activa frente al estreptococo hemolítico del grupo A (CIM90 < 0,06 mc/ml); también son susceptibles los estreptococos del grupo B y C y *S. pneumoniae*.

La mayoría de *S. aureus* sensibles a penicilina son sensibles a roxitromicina.

Muestra una actividad adecuada frente a *L. monocytogenes*, *B. cereus*, *B. anthracis* y es más activa que la eritromicina frente a *Corynebacterium*.

Tiene una actividad similar a la de la eritromicina frente a algunas bacterias gram negativas asociadas a infecciones respiratorias como *B. catarrhalis*, *B. pertussis* y *H. influenzae*.

También son susceptibles la *G. vaginalis* y el *H. ducreyi*.

La roxitromicina es activa frente al 90% de los cocos gram positivos anaerobios, *Peptococcus* spp., y *Peptostreptococcus*. La mayoría de especies de *Clostridium* son susceptibles excepto el *C. difficile* que es resistente.

Es activa frente a *M. tuberculosis*, *M. avium* y *M. leprae*. Tiene actividad frente a la *B. burgdorferi* y *T. gondii*. Muestra una actividad similar a la eritromicina

frente a *C. trachomatis*, *Cl. pneumoniae* y *M. pneumoniae*. No presenta actividad frente *M. hominis*. También presenta actividad anti-rickettsia (*R. rickettsii* y *R. conorii*) que son resistentes a la eritromicina.

La actividad *in vivo* es superior a la de la eritromicina, especialmente frente a *Legionella*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*.

*Farmacología clínica: a. Farmacocinética.* La absorción oral es buena (70-80%) y rápida alcanzando concentraciones séricas entre 8,7 y 10 mg/L a las 2 horas de la administración oral de 2,5 mg/kg cada 12 horas. Esta concentración sérica es mayor que la observada con otros macrólidos. Difunde bien a los tejidos, a pesar de unirse en una proporción elevada a las proteínas, principalmente con la alfa-1-glicoproteína; esta unión es específica y saturable y no modifica la actividad del fármaco. La alfa-1-glicoproteína se eleva en procesos inflamatorios y durante el primer año de vida la concentración plasmática se incrementa en un 50%, lo que provoca variaciones interindividuales de los parámetros farmacocinéticos en relación con la edad. Alcanza concentraciones elevadas en pulmón, amígdalas, tejido adenoideo, oído medio y seno maxilar y, como el resto de macrólidos, se acumula de forma significativa en el interior del macrófago, aunque con concentraciones menores que las observadas con los macrólidos más nuevos.

La roxitromicina se elimina principalmente en forma no metabolizada por vía fecal. Parte de la roxitromicina libre se elimina en una proporción mucho menor por vía renal y biliar lo que explica que los parámetros farmacocinéticos se modifiquen poco en caso de insuficiencia renal o hepática. Una pequeña fracción, del 5% al 7%, es metabolizada (desmetilación) a un compuesto no activo bacteriológicamente que se elimina principalmente por vía renal y biliar. La elimina-

ción fecal se realiza por secreción del enterocito a la luz intestinal, de forma similar a lo observado con otros antibióticos como la doxiciclina y la ciprofloxacina (76, 77).

b. *Efectos secundarios.* Son escasos y en su mayoría de tipo gastrointestinal (vómitos, epigastralgia) que por lo general no precisan suspensión del tratamiento. No se observa interacción con la carbamacepina ni con la ranitidina.

*Estudios clínicos:* Diferentes estudios multicéntricos (63, 78, 79) han establecido relativamente bien la eficacia de la roxitromicina en niños afectos de faringitis, amigdalitis, reumonías y piodermitis; algunos de estos estudios observan un porcentaje menor de curaciones en niños con OMA. Este macrólido se ha mostrado igualmente eficaz que la eritromicina en el tratamiento de la conjuntivitis por *C. trachomatis* en el recién nacido (80). Diferentes ensayos clínicos en pacientes adultos con infecciones odontológicas (periodontal y pericoronal) han demostrado una eficacia clínica similar a la terapia convencional con josamicina en relación a las elevadas concentraciones del antibiótico en el hueso mandibular (76).

*Indicaciones y dosis:* La roxitromicina es efectiva en el tratamiento de (76, 78, 80):

1. Faringitis y amigdalitis agudas bacterianas
2. Sinusitis
3. Neumonía
4. Piodermitis
5. Infecciones periodontales.
6. Puede utilizarse igualmente en el recién nacido afecto de conjuntivitis por *C. trachomatis*.

*La dosificación* recomendada es de 2,5 mg/kg cada 12 horas. No existe en España la forma galénica en jarabe lo que dificulta la dosificación correcta en el niño de menos de 20 kg. Los sobres contienen 2,7 gs. de sacarosa.

4. **DIRITROMICINA.** Macrólido semisintético constituido por un anillo lactona macrocíclico de 14 átomos; se diferencia de la eritromicina por tener un radical NH en el C-9

El mecanismo de acción y el espectro antibacteriano son similares a los de la eritromicina.

*Farmacología clínica: a. Farmacocinética.* Los aspectos farmacocinéticos son únicos y distintos de los de la eritromicina (81).

Se absorbe bien por vía oral. En humanos adultos, tras una dosis de 500 mg por vía oral, la concentración máxima se alcanza a las 4 horas (valor medio de 0,48 mg/L) con una concentración mínima media de  $0,09 \pm 0,17$  mg/L. En general, la presencia de alimentos no interfiere su absorción, aunque en algunos pacientes la presencia de alimentos y de anti-H2 puede aumentar la biodisponibilidad del fármaco. No se ha demostrado acumulación plasmática tras dosis repetidas. Puede administrarse por vía IV, obteniéndose una concentración máxima de 1,3-1,7 mg/L a los 30 minutos. La unión a proteínas es del 15-30%, muy inferior a la de la eritromicina (70%), lo que favorece su amplia distribución con concentraciones tisulares superiores a la CIM de la mayoría de los patógenos respiratorios y cutáneos.

Durante el proceso de absorción la diritromicina es rápidamente convertida por hidrólisis no enzimática en eritromicilamina que posee actividad antibacteriana completa; a los 90 minutos de la administración intravenosa, la práctica totalidad de la droga se encuentra en su forma hidrolizada. En relación a la eritromicina, la diritromicina interacciona menos con otros fármacos que son metabolizados en el hígado por el sistema citocromo P450. La principal vía de eliminación de la diritromicina/eritromicilamina es la hepática/fecal tanto tras la administración oral (81-97%) como pa-

reneral (75-83%); la eliminación urinaria, inferior al 20% de la dosis administrada, es máxima en las primeras 48 horas aunque persiste más allá de las 240 horas después de su administración. La semivida plasmática calculada se sitúa entre  $29,6 \pm 3,5$  h y  $32,3 \pm 1,3$  h, lo que permite su administración una vez al día (81).

b. *Efectos secundarios*. La frecuencia y tipo de efectos adversos es similar a la descrita para la roxitromicina y la claritromicina (63).

*Estudios clínicos*: No se ha publicado en niños.

*Indicaciones y dosis*. En la actualidad no existe preparación pediátrica ni recomendaciones en cuanto a su dosificación. Por sus características farmacocinéticas, en el adulto se administran 500 mg. cada 24 horas (63).

#### D. QUINOLONAS

Constituyen un grupo de antimicrobianos relativamente nuevo que, tras la introducción en 1978 de la norfloxacin, se encuentran en la actualidad en fase desarrollo explosivo (nuevas quinolonas o fluorquinolonas) como consecuencia de su espectro antibacteriano mucho más amplio. Desde su aparición, estos compuestos han sido utilizados ampliamente en el adulto para el tratamiento de infecciones del aparato respiratorio, infecciones genitourinarias, diarrea, infecciones osteoarticulares y de muchas otras localizaciones. Con excepción de alguna de las quinolonas iniciales, principalmente el ácido nalidíxico, las nuevas quinolonas han sido prácticamente excluidas en el niño como consecuencia de su actividad tóxica experimental sobre el cartílago articular. En la actualidad, no existe autorización en Europa ni América para su utilización en niños; el empleo compasivo en grupos controlados de adolescen-

tes afectos de fibrosis quística y en recién nacidos y niños con infecciones graves por patógenos multiresistentes está permitiendo conocer la farmacocinética y efectos tóxicos en la edad infantil de manera que su utilización en determinados casos pueda realizarse dentro de márgenes de seguridad necesarios para el paciente. La reciente aparición de revisiones y monografías indica el interés creciente por el tema (7, 82, 83).

Desde el punto de vista químico, las quinolonas comparten una estructura base común de carácter bicíclico. La incorporación de un átomo de flúor en la posición 6 del anillo base (fluorquinolonas) mejora los aspectos farmacocinéticos y, sobre todo, amplía extraordinariamente la actividad antimicrobiana.

Son sustancias bactericidas que actúan inhibiendo la DNA-girasa del cromosoma impidiendo la replicación del DNA y provocando la muerte de la bacteria (84).

*Espectro antibacteriano*: Las fluorquinolonas tienen un espectro mucho más amplio y una actividad intrínseca muy superior, con CIM hasta 1000 veces menores, que las quinolonas iniciales (ácido nalidíxico, ácido oxolínico y ácido pipemídico). Las fluorquinolonas son activas frente a las *Enterobacteriaceae* y los géneros *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Gardnerella*, *Branhamella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Ureaplasma* y *Brucella*, entre otros. La ciprofloxacina y la ofloxacina muestran actividad «in vitro» contra las micobacterias, incluyendo *M. tuberculosis* y *M. avium complex*. La actividad frente a bacterias anaerobias es moderada o nula, con excepción de la nueva quinolona tosufloxacina que es efectiva frente a *Bacteroides fragilis*; sin embargo esta sustancia ha sido eliminada del mercado por sus efectos adversos severos que inclu-

yen hipoglucemia grave, anemia hemolítica, hepatitis tóxica, anafilaxia y muerte (7). Atendiendo a su actividad frente al conjunto de bacterias, el orden de clasificación de las diferentes quinolonas sería ciprofloxacina > ofloxacina > fleroxacina > lomefloxacina > pefloxacina > norfloxacina > enoxacina > ácido pipemídico > ácido nalidíxico (84). La ampliación del espectro de la ciprofloxacina y la ofloxacina frente a la enoxacina, la norfloxacina y la lomefloxacina radica principalmente en su gran actividad frente a bacterias aerobias gram positivas. Comparativamente, las nuevas quinolonas tienen una actividad similar a la ceftazidima frente a las bacterias gram negativas; son más activas frente a *Staphylococcus* que la vancomicina y es menos activa que la ampicilina frente a *Gardnerella* y *Enterococcus faecalis* (84). En la actualidad están apareciendo resistencias principalmente en infecciones por *P. aeruginosa* y *Serratia marcescens*. El mecanismo de resistencia, que frecuentemente afecta a todos los integrantes de la familia, se establece por mutaciones de la DNA-girasa e impermeabilidad de la bacteria a la penetración del fármaco.

**Farmacología clínica:** a. **Farmacocinética.** Ha sido ampliamente estudiada en el adulto pero existen muy pocos datos en niños (85). Por lo general, de los estudios realizados en adultos, todas se absorben por vía oral, aunque con biodisponibilidad variable entre el 90% (pefloxacina, afloxacina y fleroxacina) y el 35-50% (norfloxacina, enofloxacina). La ciprofloxacina se absorbe en una proporción entre el 45% y el 65% pero de forma irregular. Los alimentos pueden enlentecer la absorción pero no afectan a la biodisponibilidad. No se dispone de ningún preparado comercial en forma de solución oral. La ciprofloxacina, la ofloxacina y la pefloxacina se administran también por vía intravenosa. La concentración plasmática máxima se alcanza en aproximadamente 1,5 horas. Se unen

escasamente a proteínas, entre un 15% y un 30% sin que afecte a su efectividad clínica. Una característica farmacológica que debe destacarse en este grupo de antimicrobianos es su amplia distribución y sus elevadas concentraciones tisulares, a menudo superiores a las concentraciones plasmáticas, excepto en el hueso, que es similar al plasma, y el LCR que es inferior (84); no obstante, las concentraciones son suficientes para inhibir la mayoría de los patógenos humanos. En niños con ventriculitis por *Pseudomona aeruginosa* y *Enterobacter cloacae* multi-resistentes se han alcanzado CIM terapéuticas y curaciones clínicas con la administración intravenosa de ciprofloxacina (7). A diferencia de los antibióticos beta-lactámicos, las quinolonas penetran bien en los macrófagos y en los leucocitos polinucleares, siendo capaces de destruir patógenos intracelulares habituales (*Legionella*, *Salmonella*, *Brucella*, *Chlamydia*, *Mycobacterium*) y ocasionales (*Neisseria*, *Pseudomonas*, *Haemophilus* y *Staphylococcus*) (84).

Todas las quinolonas sufren procesos de metabolización (desmetilación, oxidación, rotura del anillo bicíclico), aunque de grado muy variable; es máxima con la nefloxacina (85%) y mínima en el caso de la ofloxacina (menos del 10%). Algunos de los metabolitos tienen actividad bactericida. La mayoría de las fluorquinolonas se eliminan por vía renal, entre el 30-40% de la ciprofloxacina y el 80-90% de la ofloxacina y la fleroxacina. Del 25% al 30% de la norfloxacina se elimina por vía biliar y porcentajes inferiores en el caso de la ciprofloxacina y la ofloxacina (5-15%) (84). La semivida plasmática muestra alguna variabilidad significativa. La ciprofloxacina y la ofloxacina muestran  $T_{1/2}$  entre 4 y 6 horas, mientras que es de 8 a 10 horas en el caso de la pefloxacina, lomefloxacina y fleroxacina. La edad modifica de manera significativa los parámetros farmacocinéticos. Sin embargo, los datos disponibles son escasos, Compa-

rando con pacientes adultos, los adolescentes tratados con ofloxacin muestran un  $T_{1/2}$  algo menor (4,19  $\pm$  0,93 h frente a 5,6  $\pm$  1,8 h), un aclaramiento ligeramente mayor (126  $\pm$  34 ml/min frente a 116  $\pm$  22 ml/min) y un volumen de distribución más pequeño (56,8  $\pm$  8,2 l/m<sup>2</sup> frente a 68,1  $\pm$  7,6 l/m<sup>2</sup>) (85). En el lactante de 5 a 14 semanas, tras la administración de ciprofloxacina se observó un  $t_{1/2}$  de 2,73  $\pm$  0,28 h, algo más prolongado que el observado en el mismo estudio en niños de mayor edad (1,28  $\pm$  0,52 h) (86).

De los parámetros farmacocinéticos disponibles de pacientes adultos, en caso de insuficiencia renal, sólo se precisa modificar la dosis de la norfloxacina y de la ofloxacin y, en menor proporción, de la ciprofloxacina y la pefloxacina. Por su elevada metabolización hepática, la pefloxacina es la única fluorquinolona que precisa disminuir su dosificación en caso de insuficiencia hepática (84).

b. *Efectos secundarios*. Datos experimentales en animales demuestran producción de artropatía por efecto tóxico sobre el cartílago articular. La acción tóxica es dosis dependiente y es variable según el tipo de animal y la sustancia administrada. En la mayoría de los estudios la condrotoxicidad se produce a los 3 ó 4 día de iniciado el tratamiento y afecta principalmente a las grandes articulaciones de los miembros (7, 84). Este efecto tóxico ha sido el motivo de la contraindicación de las fluorquinolonas en niños menores de 18 años (82). En ciprofloxacina no se ha observado efecto tóxico sobre el cartílago articular demostrable por resonancia nuclear magnética ni por el microscopio electrónico (87). Asimismo, no se han observado signos clínicos de toxicidad articular permanente en ninguno de los más de 1000 pacientes pediátricos referidos en la literatura e incluidos en una revisión reciente. En algunos pacientes, un 1,3% pertenecientes a un estudio multicéntrico sobre 634

niños y adolescentes, se han referido artralgias transitorias que han desaparecido tras la supresión del tratamiento (88). Se ha referido que la pefloxacina tendría un mayor efecto tóxico en el niño (89). Sin embargo, a pesar de estas observaciones los mismos autores concluyen que probablemente debe mantenerse la contraindicación de su utilización en niños menores de 18 años ya que existen alternativas terapéuticas más seguras.

Otros efectos adversos referidos incluyen la decoloración de los dientes, molestias gastrointestinales leves (náusea dolor abdominal y diarrea) y cefalea. Reacciones severas son infrecuentes pero se han referido en adultos, entre las que se incluyen anafilaxia, convulsiones, aplasia medular reversible y hepatitis tóxica (7, 88). Interaccionan con la teofilina y compuestos relacionados al igual que los macrólidos, por interferir en la metabolización hepática, por lo que se deben monitorizar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos durante el tratamiento con quinolonas (84).

*Estudios clínicos*: No existe información sobre la utilización de enoxacin y lomefloxacina en niños.

La norfloxacina se ha mostrado eficaz en la descontaminación intestinal de niños con neutropenia, si bien se ha observado un incremento de las infecciones por estreptococos (90). En las infecciones urinarias, dos estudios retrospectivos demuestran su utilidad en el tratamiento de niños con cistitis y pielonefritis (91).

La ofloxacin y, sobre todo la ciprofloxacina; al disponer de presentación oral y parenteral han sido las más utilizadas en las exacerbaciones pulmonares en niños con fibrosis quística con pautas de hasta 6 semanas, y en infecciones del niño neutropénico e inmunosuprimido; de forma aislada se ha utilizado con un porcentaje de curaciones clínicas superior al 80% en pacientes con neumonía nosocomial, infección osteoarticular por

*Pseudomona*, osteítis por micobacterias atípicas, otitis media crónica sin colesteatoma, infección urinaria complicada y meningitis neuroquirúrgica y del recién nacido por gérmenes multiresistentes (7, 83, 88).

La pefloxacina se ha utilizado de forma aislada pero eficaz en niños con fibrosis quística, meningitis neuroquirúrgica, inmunodeprimidos y en infecciones intestinales por *Salmonella* y *Shigella* (92, 93).

*Indicaciones y dosis.* Como ya se ha referido, a pesar de la eficacia demostrada en los estudios clínicos, las fluorquinolonas están contraindicadas y no deben emplearse como antimicrobianos de primera elección en las infecciones de niños y adolescentes. En general, su uso compasivo debe reservarse para procesos producidos por patógenos multiresistentes o por intolerancia a los regímenes terapéuticos convencionales. Durante su administración debe establecerse una especial vigilancia de los efectos tóxicos,

principalmente articulares, que puedan producirse.

La *dosificación* sólo dispone de recomendaciones para la ciprofloxacina: 15 mg/kg cada 8 horas, en el niño y pequeño y cada 12 horas en el adolescente (oral o intravenosa) (7, 82).

#### E. OTRAS CONSIDERACIONES DE INTERÉS

La oferta de nuevas cefalosporinas, macrólidos y quinolonas en nuestro país es numerosa; en la tabla III se incluyen algunos de los preparados comerciales más empleados en la práctica así como sus distintas formas de presentación.

Dado que uno de sus inconvenientes más reiterados en la bibliografía es el coste del producto, en la tabla IV se incluye a título de aproximación lo que supondría el tratamiento antibiótico para un niño en edad escolar con faringoamigdalitis estreptocócica considerando la forma de presentación más económica y la provisión exacta de la dosis total.

TABLA III. NUEVAS CEFALOSPORINAS, MACRÓLIDOS Y QUINOLONAS ORALES: PREPARADOS COMERCIALES EN ESPAÑA

NOMBRE GENÉRICO	PREPARADO COMERCIAL	PRESENTACIONES
<b>CEFALOSPORINAS</b>		
Cefuroxima axetil	Nivador (Menarini)	Suspensión, 5 ml = 125 mg. Sobres de 125 mg y de 250 mg. Comprimidos de 125 mg. 250 mg y 500 mg.
	Selan (Iquinosá)	Suspensión, 5 ml = 125 mg. Sobres de 125 mg y de 250 mg. Comprimidos de 125 mg. 250 mg y 500 mg.
	Zinnat (Glaxo)	Suspensión, 5 ml = 125 mg. Sobres de 125 mg y de 250 mg. Comprimidos de 125 mg. 250 mg y 500 mg.
Cefixima	Denvar (Merck)	Suspensión, 5 ml = 100 mg. Sobres de 100 mg. Cápsulas 200 mg.
	Necopén (Esteve)	Suspensión, 5 ml = 100 mg. Sobres de 100 mg. Cápsulas 200 mg.
Ceftibutén	Biocef (Antibióticos)	Suspensión, 5 ml = 180 mg. Cápsulas de 400 mg.
	Cedax (Schering Plough)	Suspensión, 5 ml = 180 mg. Cápsulas de 200 y 400 mg.
	Cepifran (Juste)	Suspensión, 5 ml = 180 mg. Cápsulas de 400 mg.
Cefpodoxima	Kelbium (Faes)	Comprimidos de 100 mg.
	Orelox (Hosbon)	Comprimidos de 100 mg.
Cefprozil	Brisoral (Bristol-Myers-Squibb)	Suspensión, 5 ml = 125 mg, 250 mg. Comprimidos de 250 y 500 mg.
<b>MACRÓLIDOS:</b>		
Clarithromicina	Bremón (Pensa)	Suspensión, 5 ml = 125 mg. Comprimidos de 250 mg.
	Klacid (Abbott)	Suspensión, 5 ml = 125 mg. Sobres de 250 mg. Comprimidos de 250 mg.
	Kofrón (Ross)	Suspensión, 5 ml = 125 mg. Comprimidos de 250 mg.
Azitromicina	Vinzam (Funk)	Suspensión, 5 ml = 200 mg. Sobres de 100, 150, 200 y 250 mg. Cápsulas de 250 mg.
	Zitromax (Pfizer)	Suspensión, 5 ml = 200 mg. Sobres de 100, 150, 200, 250 y 1000 mg. Cápsulas de 250 mg.
Roxitromicina	Macrosil (Faes)	Comprimidos de 150 mg.
	Rotesan (Knoll-basf)	Sobres de 50 mg. Comprimidos de 150 mg.
	Rotramín (Britisfarma)	Comprimidos de 150 mg.
	Rulide (Roussel)	Sobres de 50 mg. Comprimidos de 150 mg.
Diritromicina	Nortrón (Dista) y 2 más	Comprimidos de 250 mg.
<b>QUINOLONAS:</b>		
Ciprofloxacino	Baycip (Bayer)	Comprimidos de 250, 500 y 750 mg.
	Rigorán (Vita) y 17 más	Comprimidos de 250, 500 y 750 mg. Ampollas de 100 mg. Viales de 200 y 400 mg.
Ofloxacino	Surnox (Roussel)	Comprimidos de 200 mg. Solución inyectable de 100 ml., de 2 mg/ml.
	Tarivid (Hoechst)	Comprimidos de 200 mg. Viales de 100 ml, de 2 mg/ml
Enoxacino	Almitil (Tecnobio)	Comprimidos de 200 mg y 300 mg.

TABLA IV. COSTE DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ORAL PARA UN NIÑO DE 6 AÑOS Y 20 KG.

ANTIBIÓTICO	Dosis (mg/kg/día)	Preparado comercial	Precio (pts)/día tratamiento	Precio (pts.) tratamiento completo (10 días)
Penicilina V	50 mg/kg	Penilevel sobres	75	750
Eritromicina	40 mg/kg	Pantomicina Forte	132	1320
Roxitromicina	5 mg/kg	Rulide	156	1560
Azitromicina	10 mg/kg	Zitromax	530	1590*
Amox/Cláv.	40 mg/kg	Augmentine	165	1650
Cefixima	8 mg/kg	Denvar	198	1980
Cefprozil	15 mg/kg	Brisoral	273	2738
Claritromicina	15 mg/kg	Klacid	318	3182
Ceftibuteno	9 mg/kg	Cedax	335	3350
Cefuroxima ax.	30 mg/kg	Zinnat	432	4320
Ciprofloxacina	45 mg/kg	Baycip	473	4732
Cefpodoxima prox.	10 mg/kg	Kelbium	484	4840

(\*) Tratamiento completo de 3 días.

## BIBLIOGRAFÍA

- SORIANO, F.: *Predicción de la eficacia de los antibióticos en base a datos microbiológicos y farmacológicos*. VI Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Libro de Actas. Valencia, 1994: 192-193.
- MARTÍNEZ-BELTRÁN, J.: *Predicción de la eficacia de los antimicrobianos en base a la identificación del patógeno*. VI Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Libro de Actas. Valencia, 1994: 193-194.
- GREENWOOD, D.: *Predicting clinical efficacy based on antimicrobial susceptibility data*. VI Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Libro de Actas. Valencia, 1994: 194-195.
- AZANZA PEREA, J.: *Parámetros farmacocinéticos y predicción de eficacia y tolerancia de los antibióticos*. VI Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Libro de Actas. Valencia, 1994: 197-198.
- ROGERS, T. R.: *Management of infection*. En: Barltrop D., Brueton M. J. ed. Paediatric. Therapeutics. Principles and Practice. London, Butterworth Heinemann, 1991; 51-81.
- HARRISON, C. J.: *Selección racional de antimicrobianos para infecciones respiratorias altas*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Supl. en español): S5-S12.
- RODRÍGUEZ, W. J.; WIEDERMANN, B. L.: *The role of newer oral cephalosporines, fluoroquinolones, and macrolides in the treatment of pediatric infections*. *Adv. Pediatr. Infect. Dis.* 1994; 9: 125-159.
- EICHENWALD, H. F.: *New directions in antimicrobial therapy*: Loracarbef. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992; 11 (Suppl.): S5-S41.
- POWERLL, D. A.; JAMES, N. C.; OSSI, M. J. *et al.*: *Pharmacokinetics of cefuroxime axetil suspension in infants and children*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2042-2045.
- POWERLL, D. A.; MILAP, C. N.; POWERLL, N. E. *et al.*: *The safety, efficacy and tolerability of cefuroxime axetil suspensions in infants and children receiving previous intravenous antibiotic therapy*. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 1991; 25: 1236-1238.
- DAGAN, R.; SHVARTZMAN, P.; LISS, Z.: *Variation in acceptance of common oral antibiotic suspensions*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; 13: 686-690.
- HARRIS, A. M.; RAUCH, A. M.: *Cefuroxime axetil oral suspensión*. (Letter). *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; 13: 838.
- GOOCH, W. M.; MCLINN, S. E.; ARONOVITZ, G. H.; PICHICHERO, M. E.: *Comparative efficacy and safety of cefuroxime axetil suspension and penicillin V suspension in the treatment of acute Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis*. *Res. Clin. Forums* 1990; 12: 49-55.
- PICHICHERO, M. E.; ARONOVITZ, G. H.; GOOCH, W. M. *et al.*: *Comparison of cefuroxime axetil, cefaclor, and amoxicillin-clavulanate potassium suspensions in acute otitis media in infants and children*. *South Med. J.* 1990; 83: 1174-1177.
- MCLINN, S. E.; MOSKAL, M.; GOLDFARD, J. *et al.*: *Comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin-clavulanate suspensions in treatment of*

- acute otitis media with effusion in children.* Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 315-318.
16. SYDNOR, A.; GWALTENEY, J.; COCHETTO, D. *et al.*: *Comparative evaluation of cefuroxime axetil and cefaclor for treatment of acute bacterial maxillary sinusitis.* Arch. Otolaryngol Head Neck Surg. 1989; 115: 1430-1433.
  17. JACOBS, R. F.; TUCKER, N. C.: *A multicenter comparative trial of cefuroxime axetil versus cefadroxil for skin and skin structure infections in children.* Res Clin. Forums 1990; 12: 91-101.
  18. WILLIAMS, K. J.; HEBBLETHWAITE, E. M.; BROWN, G. W. *et al.*: *Cefuroxime axetil in the treatment of uncomplicated UTI: A comparison with cefaclor and augmentin.* Drugs. Exp. Clin. Res. 1987; 12: 95-99.
  19. NADELMAN, R.; LUGER, S.; FRANK, E. *et al.*: *Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease.* Ann. Intern. Med. 1992; 117: 273-280.
  20. STUTMAN, H. R.: *Cefprozil.* Pediatr. Ann. 1993; 22: 167-8, 171-6.
  21. SÁEZ-LLORENS, X.; SHYU, W. C.; SHELTON, S. *et al.*: *Pharmacokinetics of cefprozil in infants and children.* Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1204-1209.
  22. WILBER, R. B.; DOYLE, C. A.; DURHAM, S. J. *et al.*: *Safety profile on cefprozil.* Clin. Infect. Dis. 1992; 14 (Suppl 2): S264-S271.
  23. McCARTY, J. M.; RENTERÍA, A.: *Treatment of pharyngitis and tonsillitis with cefprozil: Review of Three multicenter trials.* Clin. Infect. Dis. 1992; 14 (Suppl. 2): S224-S230.
  24. CHRISTENSON, J. C.; SWENSON, E.; GOOCH, W. M. *et al.*: *Comparative efficacy and safety of cefprozil (BMY-28199) and cefaclor in the treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis.* Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1127-1130.
  25. AARGUEDAS, A. G.; ZALESKA, M.; STUTMAN, H. *et al.*: *Comparative trial of cefprozil vs. amoxicillin clavulanate potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1991; 10: 375-80.
  26. POOLE, J. M.; ROSENBERG, R.; ARONOVITZ, G. H. *et al.*: *Cefprozil vs cefixime and cefaclor in otitis media in children.* Infect. Med. 1992; 9 (Suppl. E.): 21-32.
  27. FAINGEZICHT, I.; BOLANOS, H. J.; ARIAS, G.; GUEVARA, J.; RUIZ, M.: *Comparative study of cefprozil and cefaclor in children with bacterial infections of skin and skin structures.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1992, 11: 976-78.
  28. NEU, H. C.; CHIN, N. X.; LABTHAVIKUL, P.: *Comparative in vitro activity and beta lactamase stability of FR 17027, a new orally active cephalosporin.* Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 174-180.
  29. BLUESTONE, C. D.: *Review of cefixime in the treatment of otitis media in infants and children.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1993; 12: 75-82.
  30. HARRISON, C. J.; CHARTRAND, S. A.; PICHICHERO, M. E.: *Microbiologic and clinical aspects of a trial of once daily cefixime compared with twice daily cefaclor for treatment of acute otitis media in infants and children.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1993; 12: 62-69.
  31. FAULKNER, R.; YACOBI, A.; BARONE, J. *et al.*: *Pharmacokinetic profile of cefixime in man.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 963-970.
  32. TALLY, F.; DESJARDINS, R.; MCCARTHY, E. *et al.*: *Safety profile of cefixime.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 976-980.
  33. GREMSE, D. A.; DEAN, P. C.; FARQUHAR, D. S.: *Cefixime and antibiotic-associated colitis.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1994; 13: 331-333.
  34. HOWIE, V. M.; OWEN, M. J.: *Bacteriologic and clinical efficacy of cefixime compared with amoxicillin in acute otitis media.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 989-991.
  35. RISSER, W.; BARONE, J.; CLARK, P. *et al.*: *Noncomparative, open label, multicenter trial of cefixime for treatment of bacterial pharyngitis, cystitis and pneumonia in pediatric patients.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 1002-1006.
  36. BLOCK, S. L.; HEDRICK, J. A.; TYLER, R. D.: *Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1992; 11: 919-925.
  37. McLINN, S. E.: *Randomized, open-label, multicenter trial of cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media with effusion.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 997-1001.
  38. LEIGH, A. P.; ROBINSON, D.; MILLAR, E. D.: *A general practice comparative study of a new third-generation oral cephalosporin, cefixime, with amoxicillin in the treatment of acute paediatric otitis media.* Brit. J. Clin. Pract. 1989; 43: 140-143.
  39. JOHNSON, C. E.; CARLIN, S. A.; SUPER, D. M. *et al.*: *Cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media.* J. Pediatr. 1991; 119: 117-122.
  40. KENNA, M. A.; BLUESTONE, C. D.; FALL, P. *et al.*: *Cefixime vs cefaclor in the treatment of acute otitis media in infants and children.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 992-996.
  41. RODRÍGUEZ, W. J.; DHAN, W.; SAIT, T.; CHABRA, O. P. *et al.*: *Cefixime vs. cefaclor in the treatment of acute otitis media in children: a randomized comparative study.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1993; 12: 70-74.
  42. OWEN, M. J.; ANWAR, R.; NGUYEN, H. K.; SWANK, P. R.; BANNISTER, E. R.; HOWIE, V. M.: *Efficacy of cefixime in the treatment of acute otitis media in children.* Am. J. Dis. Child. 1993; 147: 81-86.

43. DAGAN, R.; EINHOM, M.; LAND, R. *et al.*: *Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of urinary tract infection in infants and children.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992; 1: 198-203.
44. BOUDIGNAT, O.; ZYLBERTREST, T.; ROCHE, G.: *Comparative study of two dosage regimens of cefixime in the treatment of upper or lower respiratory tract infections.* *Drugs Today* 1990; 26 (Suppl. 10): S21-S23.
45. JONES, R. N.: *Ceftibuten: a review of antimicrobial activity, spectrum and other microbiologic features.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl.): S37-S44.
46. NEU, H. C.: *Ceftibuten: minimal inhibitory concentrations, postantibiotic effect beta-lactamase stability - a rationale for dosing programs.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S49-S54.
47. BARR, W. H.; AFFRIME, M.; LIN, C.; BATRA, V.: *Pharmacokinetics of ceftibuten in children.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S55-S63.
48. KAMMER, R. B.: *Worldwide safety experience with ceftibuten pediatric suspension.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S92-S94.
49. PICHICHERO, M. E.; MCLINN, S. E.; MANFORDGOOCH III W. *et al.*: *Ceftibuten vs. penicillin V in Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S64-S70.
50. MCLINN, S. E.; MCCARTY, J. M.; PERROTTA, R. J. *et al.*: *Multicenter controlled trial comparing ceftibuten with amoxicillin/clavulanate in the empiric treatment of acute otitis media.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S70-S76.
51. BLUMER, J. L.; MCLINN, S. E.; DEABATE, C. A. *et al.*: *Multinational multicenter controlled trial comparing ceftibuten with cefaclor for the treatment of acute otitis media.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S77-S83.
52. BANFI, A.; GABRIELE, G.; HILL-JUÁREZ, J. M. *et al.*: *Multinational comparative trial of ceftibuten and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of children with complicated or recurrent urinary tract infections.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S84-S91.
53. WIEDEMANN, B.; LUHMER, E.; ZUHLSDORF, T.: *In vitro activity of cefpodoxime and ten other cephalosporins against gram-positive cocci, enterobacteriaceae and pseudomonas aeruginosa, including beta lactamase producen.* *Infection* 1991; 19: 363-369.
54. BAUERNFIEND, A.; JUNGWIRTH, R.: *In vitro evaluation of cefpodoxime, a new oral cephalosporin of the third generation.* *Infection* 1991; 19: 353-362.
55. BORIN, M.; HUGHES, G.; PATEL, R. *et al.*: *Pharmacokinetic and tolerance studies of cefpodoxime, after single and multiple dose oral administration of cefpodoxime proxetil.* *J. Clin. Pharmacol* 1991; 31: 1137-1145.
56. KLINE, N. E.; KLINE, M. W.: *Cefpodoxime proxetil versus penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis in children.* *Curr. Ther. Res.* 1991; 49: 807-813.
57. MENDELIMAN, P. M.; DEL BECCARO, M. A.; MCLINN, S. E.; TODD, W. M.: *Cefpodoxime proxetil compared with amoxicillin-clavulanate for the treatment of otitis media.* *J. Pediatr.* 1992; 121: 459-465.
58. ASMAR, BL.; DAJANI, A. S.; DEL BECCARO, M. A.; MENDELIMAN, P. M. *et al.*: *Comparación de la cefpodoxima prosetilo y la cefixima en el tratamiento de la otitis media aguda en lactantes y niños.* *Pediatrics* (ed. esp.) 1994; 38: 351-356.
59. ZUCH, P.; RÍO, Y.; ICHOU, F.: *Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil compared with ceftriaxone in vulnerable patients with bronchopneumonia.* *J. Antimicrob. Chemother* 1990; 26: 71-77.
60. PETERS, D. H.; CLISSOLD, S. P.: *Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential.* *Drugs* 1992; 44: 117-64.
61. NEU H. C.: *The development of macrolides: clarithromycin in perspective.* *J. Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl. A): 1-9.
62. MARTÍN LUENGO, F.: *Clarithromicina. Experiencia clínica.* *Rev. Esp. Quimioterap* 1992; 5 (Supl. 3): 55-58.
63. ADAM, D.: *Clinical use of the new macrolides, azalides, and streptogramins in pediatrics.* *J. Chemother* 1992; 4: 371-375.
64. PUKANDER, J. S.; JERO, J. P.; KAPRIO, E. A.; SORR, M. J.: *Clarithromycin versus amoxicillin suspensions in the treatment of pediatric patients with acute otitis media.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12: 118-121.
65. MCCARTHY, J. M.; PHILLIPS, A.; WILSANEN, R.: *Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12: 122-127.
66. ASPIN, M. M.; HOBBERMAN, A.; MCCARTY, J. *et al.*: *Comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children.* *J. Pediatr.* 1994; 125: 136-141.
67. HUSSON, R. N.; ROSS, L. A.; SANDELLI, S. *et al.*: *Orally administered clarithromycin for the treatment of systemic Mycobacterium avium complex infection in children with acquired immunodeficiency syndrome.* *J. Pediatr.* 1994; 124: 807-814.
68. NAHATA, M. C.; KORANYI, K. L.; GADGIL, S. D.; HILLIGOSS, D. M.; FOUDA, H. G.; GARDNER, M. J.: *Pharmacokinetics of azithromycin in pediatric patients after oral administration of multiple doses of suspension.* *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 314-316.

69. HOPKINS, S.: *Clinical safety and tolerance of azithromycin in children*. J. Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl. E): 111-117.
70. PESTALOZZA, G.; CIOCE, C.; FACCHINI, M.: *Azithromycin in upper respiratory tract infections: a clinical trial in children with otitis media*. Scand J. Infect. Dis. 1992; 83 (Suppl.): 22-25.
71. DANIEL, R. R.: *Comparison of azithromycin versus amoxicillin clavulanate in the treatment of otitis media in children*. J. Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl. E): 65-71.
72. WEIPPL, G.: *Multicenter comparison of azithromycin versus erythromycin in the treatment of paediatric pharyngitis or tonsillitis caused by group A streptococci*. J. Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl. E): 95-101.
73. MANFREDI, R.; JANNUZZI, C.; MANTERO, E. et al.: *Clinical comparative study of azytrbomicin versus erythromycin in the treatment of acute respiratory tract infections in children*. J. Chemother 1992; 4: 364-370.
74. HAMMERSCHLAG, M. R.; GOLDEN, N. H.; OH, M. K. et al.: *Single dose of azithromycin for the treatment of genital chlamydial infections in adolescents*. J. Pediatr. 1993; 122: 961-965.
75. VARGAS, S. L.; SHENEP, J. L.; FLYNN, P. M.; PUI, C. H.; SANTANA, V. M.; HUGHES, W. T.: *Azithromycin for treatment of severe Cryptosporidium diarrhea in two children with cancer*. J. Pediatr. 1993; 123: 154-156.
76. PAULSEN, O.; ROXITHROMYCIN: *A macrolide with improved pharmacokinetic properties*. Drugs of Today 1991; 27: 193-222.
77. BÉGUÉ, P.; KAFETZIS, D. A.; ALBIN, H.; SAFRAN, CH.: *Pharmacokinetics of roxithromycin in paediatrics*. J. Antimicrob Chemother 1987; 20 (Supl. B): 101-106.
78. KAFETZIS, D. A.; BLANC, F.: *Efficacy and safety of roxithromycin in treating paediatric patients. A European multicentre study*. J. Antimicrob. Chemother 1987; 20 (Supl. B): 171-177.
79. BAZET, M. G.; BLANC, F.; CHUMDERMPADETSUK, S. et al.: *Roxithromycin in the treatment of paediatric infections*. Br. J. Clin. Pract. 1987; 55 (Suppl.): 117-118.
80. STENBERG, K.; MARDH, P. A.: *Treatment of chlamydial conjunctivitis in newborns and adults with erythromycin and roxithromycin*. J. Antimicrob Chemother 1991; 28: 301-307.
81. SIDES, G. D.; CERIMELE, B. J.; BLACK, H. R.; BUSCH, U.; DE SANTE, K. A.: *Pharmacokinetics of dirithromycin*. J. Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl. C): 65-75.
82. AUJARD, Y.; GENDREL, D.: *Les quinolones en Pédiatrie*. París: Flammarion, 1994.
83. SCHAAD, U. B.: *Use of quinolones in pediatrics*. Eur. J. Clin. Microbiol Infect. Dis 1991; 4: 355-60.
84. GOBERNADO, M.; SANTOS, M.: *Quinolonas*. En: Drobnic, L. (ed.). Tratamiento antimicrobiano. Barcelona: Ediciones Doyma, 1993; 155-167.
85. PONS, G.; REY, E.; VAUZELLE-KERVROËDAN, F.: *Farmacologie des quinolones chez l'enfant*. En: Aujard, Y.; Gendrel, D. Les quinolones en Pédiatrie. París: Flammarion, 1994; 25-31.
86. PELTOLA, H.; VAAVALA, M.; RENKONEN, O. V.; NEUVONEN, P. J.: *Pharmacokinetics of single dose oral ciprofloxacin in infant and small children*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1086-1090.
87. SCHAAD, U. B.; STOUPIS, C.; WEDGWOOD, J. et al.: *Clinical, radiologic and magnetic resonance monitoring for skeletal toxicity in pediatric patients with cystic fibrosis receiving a three-month course of ciprofloxacin*. Pédiatr. Infect Dis. J. 1991; 10: 723-729.
88. CHIYSKY, V.; KAPILA, K.; HULLMANN, R. et al.: *Safety of ciprofloxacin in children: worldwide clinical experience based on compassionate use*. Emphasis on joint evaluation. Infection 1991; 19: 289-296.
89. JOB-DESLANDRE, C.: *Toxicité articulaire des quinolones*. En: Aujard, Y., Gendrel, D. Les quinolones en Pédiatrie. París: Flammarion, 1994; 61-64.
90. ROHRICH, P.; VILMER, E.: *Quinolones chez l'enfant neutropénique et chez l'enfant immunodéprimé*. En: Aujard, Y.; Gendrel, D. Les quinolones en Pédiatrie. París: Flammarion, 1994; 71-75.
91. BRUN, P.: *Utilisation des quinolones dans le traitement des infections urinaires de l'enfant*. En: Aujard, Y.; Gendrel, D. Les quinolones en Pédiatrie. París: Flammarion, 1994; 99-104.
92. CHEESBROUGH, J. S.; MWEMA, FL.; GREEN, S. D. R. et al.: *Quinolones in children with invasive salmonellosis*. Lancet 1991; 338: 127.
93. GENDREL, D.; RAYMOND, J.: *Quinolones et infections gastro-intestinales de l'enfant*. En: Aujard, Y.; Gendrel, D. Les quinolones en Pédiatrie. París: Flammarion, 1994; 93-97.

*Petición de separatas:*

J. BRINES  
Hospital Clínico. Pediatría  
Paseo del Mar, 17  
46010 VALENCIA