

## Uso de los Macrólidos en infecciones pediátricas

América Edith Ortega Guillén\*

Macrolide antibiotics for pediatric infections

Fecha de aceptación: diciembre 2009

### Resumen

Los macrólidos son conocidos por su acción contra gérmenes como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Bordetella pertussis*, principalmente, para los cuales siguen siendo antibióticos de primera elección. También son drogas alternas en pacientes con alergia a las penicilinas y cefalosporinas. Desde hace varios años se han comprobado sus efectos antiinflamatorios y actualmente se han probado clínicamente en patologías pulmonares como asma, bronquiectasias y fibrosis quística, comprobándose eficacia no asociada, al parecer, a su efecto antibacteriano, sino como antiinflamatorio e inmunomodulador. Si bien no son ajenos a efectos adversos, tienen un amplio margen de seguridad con mínimos efectos secundarios reportados.

### Abstract

The macrolide activity against *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Bordetella pertussis* has been considered as being first choice. For patients with penicillin hypersensitivity macrolides are an alternative. Their anti-inflammatory and immunomodulatory effects in lung diseases (asthma, cystic fibrosis, bronchiectasis) not associated with antibacterial activity has been described. Some side effects are recognized, however, but are mild or minimum.

## Introducción

Los macrólidos han sido una parte integral en el manejo de las infecciones en pediatría desde su introducción en 1952 sin modificaciones en las indicaciones de primera elección.<sup>1-3</sup> En cuanto a su uso en infecciones de vías aéreas, este se ha modificado en los últimos treinta años como resultado de resistencias antimicrobianas por los gérmenes más frecuentemente involucrados en dicho tipo de patologías, incluidos: *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* no tipificables y *Moraxella catarrhalis*, como causantes de otitis media aguda y sinusitis aguda; *S. pyogenes*, en amigdalitis aguda; y *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, causantes de neumonía. Se han hecho múltiples estudios en los que se han evidenciado cepas de *S. pneumoniae* eritro-resistente con impacto clínico y bacteriológico no favorable, que han orillado a evaluar la indicación de este grupo de antibióticos

en los esquemas empíricos de infecciones de vías aéreas.<sup>4-10</sup> Por otro lado, paulatinamente ha venido creciendo la evidencia de que tienen, además, propiedades antiinflamatorias en patologías como el asma y, desde finales del siglo pasado se plantea su utilidad en patologías como la fibrosis quística, las bronquiectasias y otras no relacionadas con la esfera pulmonar como son las ateromatosis, la artritis y el cáncer, entre otros.<sup>11-14</sup>

Hoy gana todavía mayor importancia la presencia de gérmenes como *Mycoplasma* y *Chlamydia pneumoniae* no sólo como exacerbadores de patologías respiratorias como el asma, sino como perpetuadores de un proceso inflamatorio para los que el uso de macrólidos sigue siendo de primera elección desde las décadas de 1960 y 1970, en las que se identificó cada germen respectivamente.<sup>1</sup> La

\* Pediatra infectólogo, Hospital ISSSTE Hidalgo; Profesor titular de Infectología teoría y práctica de la Escuela de Medicina UAEM.

primera evidencia científica sobre las nuevas propiedades de este grupo de antibióticos fue demostrada en pacientes con panbronquiolitis difusa, en los que se encontró un aumento dramático de la sobrevida en quienes fueron manejados con ciclos largos de macrólidos.<sup>11</sup> A partir de entonces se ha intentado utilizar dichos antibióticos en las otras patologías mencionadas, más por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador que por su acción antibiótica. Se han postulado los mecanismos concretos por los cuales los macrólidos pueden bloquear el proceso inflamatorio, lo que sí parece estar claro es que a dosis subterapéuticas, desde el punto de vista antibacteriano, juegan un papel importante en patologías como el asma y la bronquiectasia, pero lo que falta por dilucidar es el mecanismo de acción concreto y el impacto en el desarrollo de patógenos eritro-resistentes causantes de infección de vías aéreas. A continuación se revisan la historia, las indicaciones actuales y los posibles nuevos campos de acción de estos antibióticos que, en un futuro, podrían ser encasillados en un nuevo grupo de drogas por sus múltiples acciones.

### Espectro de actividad

Los macrólidos poseen un anillo lactónico macrocíclico de 14 miembros en cuya cadena lateral se agregan azúcares variados y complejos. Su mecanismo de acción es unirse a la subunidad 50s y 70s de los ribosomas bacterianos, inhibiendo la síntesis proteica, con acción bactericida y/o bacteriostática, según la especie bacteriana, la concentración de la droga, la fase de crecimiento del microorganismo y el sitio de inoculación.<sup>1,3</sup> Para *Streptococcus*, principalmente *S. pneumoniae*, las MICS requeridas son altas en el caso de cepas penicilina resistentes que de manera variable también son eritro-resistentes.<sup>7</sup> Para *H. influenzae* no alcanza las MICS necesarias en el caso de la eritromicina. Muchas cepas de *Staphylococcus aureus*, sin embargo, son tolerantes para eritromicina y no es útil para la destrucción bacteriana. La eritromicina se presenta en diferentes sales, mismas que varían fundamentalmente en su absorción por vía oral, tales como la eritromicina base, el estearato, el etilsuccinato y el estolato. Esta última es la que se absorbe con más eficacia y alcanza los mejores niveles circulantes y permanentes, pues su eliminación es lenta. Se han formulado tabletas con capa entérica de eritromicina base para su mejor absorción. Sin embargo, no se distribuye en México. También hay formas tópicas, intravenosas e intramusculares, las dos últimas muy dolorosas que tampoco se distribuyen en nuestro país.<sup>1,3</sup> La actividad de la eritromicina ha sido evaluada contra una gran cantidad de patógenos comunes en las infecciones pediátricas durante las últimas cinco décadas. No obstante, no se ha acompañado de un incremento de sus aplicaciones clínicas. La actividad de los macrólidos contra cocos grampositivos los coloca como un antibiótico que cubre el mismo espectro que la penicilina natural, siendo una de sus indicaciones su utilidad en los pacientes que presentan hipersensibilidad a las penicilinas y que no se sospeche infección por *S. pneumoniae* penicilino-resistente.<sup>7</sup>

Es, además, una droga segura, con bajo riesgo de efectos adversos serios. Los más frecuentes ocurren en el nivel digestivo, como cólicos abdominales, náuseas, vómi-

tos, diarrea y gases, síntomas relacionados con la dosis. Afectan con más frecuencia a niños y adultos jóvenes que a individuos mayores, y pueden estar asociados tanto a la administración intravenosa como a la oral. Estos efectos colaterales parecen estar relacionados con el efecto agonista de los receptores de motilidad intestinal y en vesícula biliar. Dicha actividad está relacionada con el anillo lactona de 14 miembros de la eritromicina. Las reacciones alérgicas son erupción cutánea, hipertermia y eosinofilia. Rara vez sobreviene hepatitis colestásica, casi siempre con el preparado de estolato. Esta colestasis se presenta después de 20 días de tratamiento, pero con más rapidez en aquellos con tratamiento previo, y consiste en náuseas, vómito, dolor abdominal seguido de ictericia, hipertermia y pruebas de función hepática alterada compatible con hepatitis colestásica; en ocasiones se acompaña de *rash*, leucocitosis y eosinofilia. Lo anterior desaparece días o semanas después de suspender el antibiótico. Efectos raros, como la hipoacusia transitoria, la taquicardia ventricular polimórfica, la colitis pseudo membranosa o la superinfección por *Candida* o bacilos gramnegativos son escasamente reportados.<sup>1,3</sup>

Las interacciones medicamentosas registradas son con uso concomitante de teofilina, carbamazepina, warfarina, ciclosporina y terfenadina con incremento de los niveles sanguíneos al interferir con su metabolismo hepático a través del sistema de enzimas citocromo P-450. Se ha comunicado incompatibilidad cuando se administra intravenoso con otros preparados, pero en nuestro país no contamos con esta presentación. El uso secuencial de eritromicina y clindamicina debe de ser evitado por la posible aparición de resistencia cruzada.<sup>6</sup>

Con la introducción, en la década de 1960, de técnicas para identificar *Mycoplasma pneumoniae*, la actividad de la eritromicina también fue demostrada y, a través del tiempo, ha sido parte importante en el manejo de neumonías en escolares, adolescentes y adultos jóvenes, por la cobertura de *Streptococcus pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. La actividad contra *Ureaplasma urealyticum* conduce a estudios en los que se demuestra la eficacia de la eritromicina para reducir el número de recién nacidos prematuros y con bajo peso al nacer por infección intrauterina con este germen.<sup>1,2</sup>

En la década de 1970 la *Chlamydia trachomatis* fue identificada como un importante agente etiológico de infecciones del tracto respiratorio en neonatos, germen sensible a la eritromicina, cuyo espectro se extendió posteriormente a infecciones por *Chlamydia pneumoniae* y *Campylobacter* sp. La *Legionella pneumophila* fue establecida como causa de enfermedad de los Legionarios, con alta sensibilidad a la eritromicina.<sup>1,2</sup>

La eritromicina tiene indicaciones terapéuticas de elección en infecciones por los siguientes gérmenes: *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Campylobacter jejuni* especies fetal e infantil, *Ureaplasma urealyticum*. Es una droga alternativa para infecciones causadas por *Streptococcus* del grupo A, B, C y E, *Streptococcus pneumoniae* y *Treponema pallidum* en pacientes con alergia hipersensibilidad tipo I probada a betalactámicos. Tiene indicaciones

profilácticas en contactos intradomiciliarios de pacientes con infección por *B. pertussis*, y en profilaxis de fiebre reumática y endocarditis en pacientes que son alérgicos a antibióticos betalactámicos.<sup>1-3,6,7,15</sup>

## Nuevos macrólidos

La azitromicina y la claritromicina son el resultado de la investigación encaminada hacia el desarrollo de una nueva generación de macrólidos que incrementaría la estabilidad gástrica y, consecuentemente, su mejor absorción. Ambas moléculas son extensamente distribuidas en tejidos, con concentraciones similares a las séricas. La presencia de nitrógeno en el anillo lactónico clasifica a la azitromicina como un antibiótico azárido más que macrólido.<sup>1-3</sup>

La buena penetración y vida media de eliminación prolongada les permite una dosificación de una o dos veces al día. Por lo prolongado de la vida media tisular, 5 días de tratamiento equivalen a 10 días con otros antibióticos estándares utilizados en faringitis por *Streptococcus pyogenes* y para neumococo en otitis media aguda no supurada.<sup>15,16</sup> La penetración intracelular adecuada contribuye a su eficacia en infecciones causadas por gérmenes intracelulares incluyendo el *Micobacterium avium intracelular* (MAC).<sup>17</sup> La falta de unión de la azitromicina a fagocitos incrementa la liberación de la droga en el sitio de acción. Estudios han mostrado que la claritromicina y la azitromicina se acumulan activamente en neutrófilos humanos.<sup>3</sup>

*In vitro*, los nuevos macrólidos son mas activos que la eritromicina contra *Staphylococcus* y *Streptococcus pneumoniae*, en el caso de la claritromicina, y la azitromicina es más activa contra *H. influenza* no tipificables, *Campylobacter* spp y *M. pneumoniae*.<sup>2,3</sup> Ambos son mejores contra las especies de *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, el complejo *Micobacterium avium* intracelular y *Ureaplasma urealyticum*. Similarmente, las cepas de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, que son sensibles a la eritromicina lo son también a los nuevos macrólidos, y las cepas resistentes, incluido el neumococo penicilina-resistentes, muestran sensibilidad variable por su alta concentración tisular que alcanzan los nuevos macrólidos por largos tiempos.<sup>1,7,8</sup>

Existen múltiples estudios que han probado el incremento de la resistencia a macrólidos de los patógenos comúnmente involucrados en infecciones de las vías respiratorias y la falla terapéutica en niños, demostrando una relevancia clínica de dicha resistencia a macrólidos y no sólo resistencia en pruebas *in vitro*.<sup>6,8,9</sup> En estudios realizados en otitis media aguda (OMA) con derrame en poblaciones pediátricas de Estados Unidos se obtuvieron aislamientos bacterianos de *S. pneumoniae* a partir de cultivos de líquido en oído medio obtenido por timpanostomía. En ellos se encontró que un 92% de las cepas eran penicilina-resistentes y, de éstas, 78% altamente resistentes, mostrando macrólido-resistencia similar. En esta población se probó azitromicina 60mg/k dosis total dividida en 3 dosis de 20mg/kg/día, siendo menos eficaz que la amoxicilina con ácido clavulánico de 80 a 90 mg/k/d dividido en dos dosis por 10 días en otitis media aguda recurrente. Identificándose, además, en este mismo estudio factores de riesgo

para *S. pneumoniae* penicilino-resistente, ya encontrados en otros estudios, como lo son: haber padecido OMA antes de los 6 meses, tener un hermano con OMA recurrente, y contacto con tabaquismo en la familia.<sup>6,7</sup>

Actualmente, las indicaciones de los nuevos macrólidos incluyen las aceptadas para la eritromicina, y en infección de vías aéreas las aprobadas por el CDC para otitis media aguda, sinusitis aguda, amigdalitis por *S. pyogenes*, y neumonía. El CDC los recomienda en el manejo ambulatorio de paciente con neumonía adquirida en la comunidad y que se sospeche como germen causal *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*, como es en los niños mayores de 5 años, el uso de macrólidos (claritromicina), doxiciclina ( $\geq 8$  años) y betalactámicos con buena actividad antineumocócica como lo son la amoxicilina a dosis de 80-90mg/kg/día, la amoxicilina con ac. Clavulánico, o la axetil cefuroxima. En niños menores de 5 años de edad, debido a que los agentes patógenos atípicos son menos comunes y tanto la doxiciclina como la fluoroquinolonas están contraindicados, los betalactámicos siguen siendo los de primera elección.<sup>4,7</sup> Debido al pobre aislamiento bacteriano en neumonía adquirida en la comunidad existe aún contro-versia en cuanto al uso de estas recomendaciones. Tan sólo en estudios realizados en varias comunidades de Norteamérica se encontraron hasta 25% de neumococo macrólido-resistentes como agente causal en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, semejante a lo reportado en estudios con población de Europa Occidental, comparado con una diferencia amplia de lo reportado en Asia con 75% de cepas eritro-resistentes.<sup>7</sup>

En otitis media aguda el CDC recomienda la amoxicilina como el antibiótico de primera línea, con una dosificación al doble en forma rutinaria (80 a 90mg/k/día. En los pacientes con falla terapéutica clínicamente definida a los 3 días de tratamiento, se recomienda amoxicilina con ácido clavulánico, axetil cefuroxima o ceftriaxona vía intramuscular. Los macrólidos y el trimetropin con sulfametoxazol no fueron recomendados por el CDC como antibióticos de primera línea, debido a los altos niveles de resistencia.<sup>4,5,7,9</sup> El uso amplio y a menudo indiscriminado de éstos ha contribuido a incrementar la resistencia de patógenos, describiéndose un incremento de las MICS  $\geq 1$  mug/ml desde 16%, en 1994, a 31% en 1999, con eritromicina para *S. pneumoniae* con MICS  $\geq 4$  mug/l.<sup>7</sup> Además, el uso de niveles subinhibidores como resultado de propiedades farmacocinéticas en el caso de la azitromicina ocasiona selección de cepas resistentes. Estudios similares, tanto en Estados Unidos como en Europa, han demostrado un incremento de cepas resistentes de *S. pneumoniae* a la azitromicina, con falla clínica de esquemas empíricos que incluyen el uso de macrólidos.<sup>4,5,7,9</sup> Los factores de riesgo que favorecen la selección y proliferación de cepas resistentes a los macrólidos ya identificados son: niños que acuden a guardería, aquellos tratados en los últimos dos meses con antimicrobianos, y pacientes que no responden a terapia inicial con macrólidos.<sup>6,8,10</sup>

La AAP recomienda que la claritromicina y la azitromicina están indicados en sinusitis aguda leve a moderada en pacientes que no acuden a guardería, que no hayan recibido tratamiento antimicrobiano previo, y que tengan

severa alergia (hipersensibilidad tipo I inmediata) probada a la penicilina.<sup>7</sup>

Los mecanismos de resistencia a los macrólidos se han detectado por dos vías. La primera, y la más común, es por metilación de sitios blanco del macrólido dentro del RNA ribosomal bacteriano. El sitio blanco es codificado por el gen ERM (conocido como ERM (AM)), también confiere resistencia al grupo macrólido-lincosamida-estreptogramina con MICs >64mg/l. La segunda vía es por mecanismo de salida, a través del cual la droga es bombeada o eliminada de la pared bacteriana y es codificado por el gen MEF (A) que confiere resistencia sólo a macrólidos de I4 y I5 miembros en el anillo (por ejemplo, eritromicina, claritromicina y azitromicina), también llamado fenotipo M con MICs 1-32mg/l.<sup>6</sup> Jacobs encontró que dos tercios de los aislamientos de *S. pneumoniae* eritro-resistentes se asociaron más con un mecanismo de salida.<sup>7</sup>

Efectos adversos con azitromicina, tales como diarrea, vómito, dolor abdominal y náuseas, se han reportado en 7.3%, mismos que desaparecen con la suspensión de la droga, y un 15.5% con claritromicina, ocasionando la discontinuación del macrólido en 0.6 % y 1.7%, respectivamente. La ototoxicidad es una complicación reportada en cursos largos de tratamiento, con reversión total del daño auditivo cuando se suspende, según lo han reportado estudios de seguimiento de niños con VIH que recibieron macrólido para infecciones del complejo Micobacterias Avium Intracelular a dosis altas por 3 meses. No existe ninguna interacción medicamentosa significativa con la azitromicina. Con la claritromicina está contraindicado usar teofilina, carbamazepina, y terfenadina por la elevación sérica tóxica en los niveles de estos medicamentos.<sup>1-3</sup>

## Efecto antiinflamatorio de los macrólidos

Desde 1950 existe evidencia de que los macrólidos tienen propiedades antiinflamatorias en enfermedades pulmonares. En las pasadas dos décadas ha crecido el interés en estas propiedades, por seguimiento observacional de largos tratamientos con macrólidos, ya que éstos incrementan dramáticamente la sobrevida en los pacientes con panbronquiolitis difusa, una entidad que tiene cierta similitud con la fibrosis quística. Los macrólidos renacieron en los años setenta, cuando aparentemente surgió el interés no por los efectos bactericidas, sino por los efectos inmunológicos de estas moléculas, con posible aplicación en varias enfermedades inflamatorias infecciosas y no infecciosas.<sup>11-14</sup>

La eritromicina y la troleandomicina fueron los primeros con los que se describió este efecto. Según la observación clínica, mejora los pacientes esteroide dependientes en asma y, más recientemente, se ha propuesto que reduce la hiperactividad bronquial por mecanismos que están en estudio actualmente.<sup>11,14</sup> La roxitromicina se probó en rinosinusitis crónica, con 150 mg al día por 3 meses, y se encontró evidencia *in vitro* de su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador.<sup>13</sup>

## Mecanismo antiinflamatorio propuesto

1. **Supresión de expresión de endotelina.** La endotelina I, el más potente vasoconstrictor conocido, también tiene efecto bronconstrictor; ha sido reportado como estimulante de la secreción mucosa y edema secundario importante. Los corticoides reducen la producción de endotelina I. Similares efectos han sido observados con los macrólidos.
2. **Modulación de la cascada inflamatoria.** Los macrólidos modulan la actividad quimiotáctica de los neutrófilos, disminuyendo citoquinas, lo cual se ha demostrado en el lavado broncoalveolar de pacientes con panbronquiolitis cuando son tratados con macrólidos por largos períodos (entre 1-24 meses). Han sido medidas específicamente IL 6-8, además, en pacientes con fibrosis quística, asma y bronquiectasias, se ha encontrado disminución en estas patologías. Hoy se conoce que éstas, especialmente la IL 8, juegan un papel importante en la producción de eosinófilos. También se ha demostrado una reducción de IL 8 liberada por eosinófilos en pacientes atópicos que recibieron macrólidos, y parece que éstos pueden reducir el reclutamiento de eosinófilos en la vía aérea.
3. **Apoptosis.** Usando microscopía electrónica, se demostró que la eritromicina incrementa los niveles de AMPc en neutrófilos *in vitro*. Al parecer, esto aceleraría la apoptosis en las primeras 24 horas, a manera de dosis dependiente, y ésta puede ser otra razón para la reducción del número de neutrófilos en el esputo mediante la terapia con macrólidos.
4. **Película biológica.** La colonización de *Pseudomonas spp* ocurre en el 70% de los pacientes con panbronquiolitis, y alrededor del 80% de los pacientes con fibrosis quística, reduciendo la supervivencia en ambas enfermedades. Lo anterior está asociado con incremento del número de polimorfonucleares y proteasas en el esputo. Las *Pseudomonas aeruginosa* mucoide producen alginate que forma una película biológica, hecho que dificulta su erradicación. Esta película se comporta como un antígeno e induce una reacción antígeno anticuerpo en la superficie de la vía aérea, lo que desencadena una respuesta inmune y daño tisular secundario. La claritromicina disminuye los complejos inmunes séricos, de ahí la mejoría de los pacientes con panbronquiolitis. A lo anterior se suma que las dosis administradas son inferiores a la concentración mínima inhibitoria que se requiere contra el germen en mención, lo cual hace suponer efectos diferentes al antibacteriano. Además, se ha observado, *in vitro*, que la combinación ciprofloxacina y azitromicina incrementa la erradicación de *Pseudomonas aeruginosa*, en comparación con la ciprofloxacina sola. Al parecer, el macrólido puede incrementar la penetración de la quinolona.
5. **Reología del moco.** En los pacientes con fibrosis quística los macrólidos como la roxitromicina



disminuyen hasta en un 80% la viscosidad del moco, y parece que esto está relacionado con la disminución en la producción de alginato. Esto también ha sido comprobado en pacientes con adenocarcinoma endometrial. La *Chlamydia pneumoniae*, junto con el *Mycoplasma pneumoniae*, juegan un papel importante en la patogénesis del asma crónico. Se han realizado estudios en pacientes asmáticos tratando de identificar la prevalencia de estos microorganismos mediante PCR, con posterior administración de claritromicina, donde se observó mejoría de las pruebas de función pulmonar, sólo en pacientes con PCR positivo para *Chlamydia* o *Mycoplasma pneumoniae*. Estas respuestas son asociadas con baja regulación de la respuesta antiinflamatoria inespecífica del huésped a la lesión de estos tejidos.<sup>11</sup>

Es importante resaltar que el uso prolongado de los macrólidos no se ha asociado con una emergencia de resistencias bacterianas clínicamente significativas o inmunosupresión.<sup>14</sup> El uso de bajas dosis de claritromicina, por largo plazo, utilizado en estudios clínicos controlados aleatorios en problemas crónicos como sinusitis y otitis media con derrame han mostrado que no se produce ningún efecto en la selección de patógenos de la

nasofaringe de estos niños; tampoco la selección de portadores de *S. pneumoniae* eritro-resistente, con igual efecto benéfico del antibiótico, independientemente de la presencia o ausencia de *S. pneumoniae* eritro-resistente.<sup>8</sup>

## Conclusiones

Las indicaciones para el uso de macrólidos como antibiótico de primera elección no han cambiado en los últimos 30 años. Han surgido modificaciones en las guías de antibióticos empíricos en pacientes con infección de vías aéreas debido al surgimiento de patógenos penicilino-resistentes, que muestran una sensibilidad variable a los macrólidos, con falla terapéutica clínica y bacteriológica, motivo por el cual no son de primera elección a menos de que se trate de paciente con reacción anafiláctica probada a la penicilina y sinusitis aguda leve a moderada. La utilización de macrólidos en pacientes con inflamación en la vía aérea, asociada a infección respiratoria, podría ser una alternativa de primera línea, ya que no sólo se controlaría la infección respiratoria, sino que se tendría un efecto benéfico antiinflamatorio como se ha demostrado en pacientes asmáticos o con padecimientos inflamatorios pulmonares crónicos.

## Referencias

1. Klein JO. "History of macrolide use in pediatrics". *Ped Infect Dis J* 1997; 16(4): 427-431.
2. Neal HS. "Macrolides", in: Mandell L. Gerald. *Infections Diseases*. 2002. 5ª ed., tomo I: 370-377.
3. MacCacken GH. "Microbiology activities of the Newer macrolide antibiotics". *Ped Infect Dis J* 1997; 16(4): 432-437.
4. Lonk JR, Garau J, Medeiros A. "Implications of antimicrobial resistance in the empirical treatment of community-acquired respiratory tract infections: The case of macrolides". *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(S3): 87-94.
5. Arrieta A, Singh J. "Management of recurrent and persistent acute otitis media: New options with familiar antibiotics". *Ped Infect Dis J* 2004; 23(S2): 115-124.
6. Low DE, Pichichero ME, Schaad UB. "Optimizing antibacterial therapy for community-acquired respiratory tract infections in children in an era of bacterial resistance". *Clin Ped* 2004; 43(2): 135-151.
7. Jacobs M, Jonson C. "Macrolide resistance: an increasing concern for treatment failure in children". *Ped Infect Dis J* 2003; 22(s8): 131-138.
8. Lino Y, Sasaki Y, Miyasawa T, et al. "Nasopharyngeal flora and drug susceptibility in children with macrolide therapy". *Laryngoscope* 2003; 113(10): 1780-1785.
9. Hyde TB, Gay KU, et al. "Macrolide resistance among invasive *streptococcus pneumoniae* isolates". *JAMA* 2001; 286(15): 1857-1862.
10. Mason EO, Wald ER, Bradley J, et al. "Macrolide resistance among middle ear isolates of *Streptococcus pneumoniae* observed at eight United States pediatric centers: Prevalence of M and MLSB phenotypes". *Ped Infect Dis J* 2003; 22(7): 623-628.
11. Jaffe A, Bush A. "Anti-inflammatory effects of macrolides in Lung diseases". *Ped Pneumonol* 2001; 31(3): 137-148.
12. Rubin BK, Henke MO. "Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease". *Chest* 2004; 125(2): 70-78.
13. Wallwork B, Camon W, Mackay SA, et al. "A double-blind, randomized, placebo controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis". *Laryngoscope* 2006; 116(2): 189-193.
14. Garey KW, Alvani A, Danziger LH, et al. "Tissue reparative effects of macrolide antibiotics in chronic inflammatory sinopulmonary diseases". *Chest* 2003; 123(1): 261-265.
15. Casey JP, Michael E. "Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group A streptococcal tonsillitis". *Ped Infect Dis J* 2005; 24(10): 909-917.
16. Gonzalez, B E., Martinez AG., Mason EO. "Azithromycin compared with [beta]-Lactam antibiotic treatment failures in pneumococcal infections of children". *Ped Infect Dis J* 2004; 23(5): 399-405.
17. Field SK, Cowie RL. "Treatment of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease with a macrolide, Etambutol, and Clofazimine". *Chest* 2003; 124(4): 1482-1486.