

Evaluación Comparativa de la Eficacia y Tolerabilidad del Cefadroxilo vs Oxacilina en el Tratamiento de las Infecciones de Piel y Tejidos Blandos

K Contreras¹, J Serrano¹, J Suárez¹, O Nuñez¹, A Carreño², A Zambrano²⁻³, X Delgado⁴, M Miranda⁴, L Agreda⁴, M Fuentes⁴ y M González⁵.

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital IVSS "Patrocinio Peñuela Ruiz", San Cristóbal, Edo Táchira.
2. Servicio de Medicina Interna, Hospital Central "Dr. Antonio María Pineda".
3. Hospital "Rosario", Barquisimeto, Estado Lara.
4. Servicio de Pediatría, Hospital "Ricardo Baquero González", Caracas, Distrito Capital.
5. Grupo de Empresas Laboratorios Leti, S.A.V.; Guarenas, Estado Miranda.

RESUMEN

Objetivos. Comparar la eficacia y tolerabilidad del cefadroxilo contra la oxacilina en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos. **Población y Métodos.** Realizamos un estudio controlado aleatorizado, simple ciego, de grupos en paralelo, donde se incluyeron un total de 64 pacientes adultos divididos al azar en dos grupos para recibir cefadroxilo (31 pacientes) u oxacilina (33 pacientes). Se practicó examen clínico basal que incluyó evaluación local de la lesión con escala de inflamación estandarizada a 15 puntos, temperatura corporal y conteo leucocitario. Esta evaluación se repitió a las 48 horas, al 4to día y día 10 de ser necesario. En la comparación de efectividad se consideraron parámetros de curación clínica y fracaso terapéutico, además de modificaciones en el score de inflamación, temperatura y conteo blanco. **Resultados.** Se comprobó curación definitiva en 89% de los casos con cefadroxilo, que fue superior al grupo tratado con oxacilina que presentó curación en el 78.8%. El fracaso terapéutico fue del 12.9% con cefadroxilo y 21.2% en el grupo de la oxacilina. La comparación intragrupal del día 0 vs día 2 y día 0 vs día 4, demostraron una reducción significativa en la escala de inflamación de los dos grupos de tratamiento. Ambos tratamientos lograron una mejoría clínica significativa del cuadro inflamatorio en 5 a 6 días, permitiendo el paso del tratamiento de la vía parenteral a la oral en ese lapso. La curación definitiva fue lograda en un promedio 8 días. No hubo diferencias en el descenso de la temperatura corporal en ambos grupos. El conteo blanco mostró descenso notable y sostenido en los dos grupos, alcanzando significación en los días 2 y 4 del tratamiento. Solo dos pacientes en cada grupo fueron retirados por efectos adversos (cefadroxilo 6.45% y oxacilina 6.06%) **Conclusiones.** El Cefadroxilo fue mas efectivo que la oxacilina en el tratamiento de infecciones leves a moderadas de piel y partes blandas, bajo los rangos de dosis planteados para los medicamentos en estudios. Oxacilina mostró mayor porcentaje de fracaso en comparación al cefadroxilo. Sin embargo, los pacientes que alcanzaron curación clínica con oxacilina, lo realizaron en un lapso de tiempo mas corto. El Cefadroxilo y la oxacilina fueron medicamentos

seguros en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, mostrando una proporción comparable y aceptable de efectos adversos.

Palabras Clave: Infecciones de piel, Tejidos blandos, Cefadroxilo, Oxacilina.

Abstract

Objective. Compare the effectiveness and tolerability of the cefadroxil vs oxacillin in the treatment of the skin infections and soft tissue. **Population and Methods.** We carried out a randomized controlled study, in single blind fashion, of groups in parallel. A total of 64 patients were divided at random in two groups to receive cefadroxil (31 patients) or oxacillin (33 patients). It was carried out a basal clinical exam that included local evaluation of the lesion with inflammation scale of 15 points, besides basal temperature and white cell count. We repeat this evaluation at 48 hours, at the 4th day and day 10. In the comparison of effectiveness we were considered the parameters of clinical cure, clinical improvement and therapeutic failure, the modification on inflammation scale, temperature and cell count were also analyzed. **Results** The obtained data demonstrated that it was proven definitive cure in 87% of the cases with cefadroxil that was similar to the group treated with oxacillin (78,8%). The therapeutic failure was 12% with cefadroxil and 21% with oxacillin. The results of the intragrupal comparison on day 0 vs day 2, and day 0 vs day 4, demonstrated a significant reduction in the inflammation scales, so much in the patients treated with cefadroxil and oxacillin. Both treatments achieved a significant clinical improvement of the inflammatory scale on days 5 to 6, allowing the step of the treatment from parenteral to route oral, in that period. The definitive cure was achieved in an average of 8 days. There were not significant differences in the time of descent of the basal temperature. As for the white counts, it could be proven a remarkable descent and sustained in both groups of treatment, reaching statistical significance in days 2 and 4. Only two patients in each group were removed by adverse effects (cefadroxil 6.45% and oxacillin 6.06%) **Conclusions.** We concluded that the cefadroxil has a superior therapeutic effectiveness against oxacillin in the treatment of slight to moderate infections of skin and soft tissue, oxacillin showed a higher percentage of therapeutic failure and both were safe drugs in the treatment of this infections, showing a low proportion of adverse effects.

Key Words: Skin infections, Soft tissue, Cefadroxil, Oxacillin.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las infecciones de piel y tejidos blandos constituyen una causa importante de consulta e incluso hospitalización. De hecho, en el informe epidemiológico (Epi - 15) del año 1999 en el estado Táchira, las infecciones de piel y tejidos blandos constituyen la cuarta causa más común de consulta entre los procesos infecciosos, con 29.393 casos, siendo las tres primeras causas los procesos infecciosos del tracto respiratorio, síndromes virales y las infecciones del tracto gastrointestinal(1).

Dentro del grupo de infecciones de piel y tejidos blandos; la celulitis, los abscesos, furunculosis y la erisipela, constituyen las formas más comunes de presentación clínica, donde la clasificación sobre bases morfológicas permite una orientación inicial sobre los posibles agentes etiológicos involucrados(2).

La celulitis es una infección aguda de la piel que involucra tejidos subcutáneos y secundariamente puede o no abscedarse. En pacientes adultos, las celulitis adquiridas en la comunidad son más frecuentemente producidas por el *Estafilococos áureos* y *Streptococo beta hemolítico del grupo A*. Otros tipos de estreptococos del grupo C, G y B (especialmente en neonatos), así como bacilos gram negativos, han sido ocasionalmente implicados en la etiología de estos procesos(3).

Por otro lado, la erisipela es una forma característica de infección superficial, con afectación predominante a piel y sistema linfático(4). Se manifiesta inicialmente como pequeñas zonas de lesión indurada, edematosa, rojiza, brillante y caliente, que rápidamente se disemina a grandes áreas, la mayoría de los casos involucra las extremidades (70 a 80% de los casos) y la cara (5 a 20%)(5). La erisipela es casi siempre producida por el *Streptococo beta hemolítico del grupo A* en adultos (raramente grupo C o G), ya que el *Streptococo del grupo B* ha sido implicado en erisipelas del recién nacido(2). Este tipo de infección tiende a ocurrir en áreas de obstrucción linfática preexistente, otros factores predisponentes son: trauma local, abrasiones, lesiones psoriáticas, eccematosas, estasis venosa, Diabetes Mellitus y abuso de alcohol(5).

En forma tradicional, el tratamiento empírico de este tipo de procesos, se ha realizado en base a los antibióticos del grupo de las penicilinas, en especial de las penicilinas semisintéticas resistentes a la penicilinas, como oxacilina, meticilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina e isoxazolyl penicilina(6). Otros grupos de agentes antibacterianos de gran utilidad incluyen a las cefalosporinas de primera generación como cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefalexina, cefadrina y cefadroxi; que poseen en general excelente actividad contra los cocos gram positivos, incluyendo en algunos casos estafilococos meticilino-resistentes (con al menos buena actividad in vitro por algunos de estos agentes)(7).

El mecanismo de acción de estos antibióticos en general es similar, ya que impiden la traspeptidación de peptidoglicanos para formar parte de la pared celular bacteriana, interactuando específicamente sobre las proteínas fijadoras de penicilinas o PBP, localizadas en la membrana celular. Estas PBP conforman una amplia familia de serino proteasas claves en procesos de traspeptidación y carboxipeptidación bacteriana. No obstante, la interacción específica entre los antibióticos antes mencionados y tipo particular de PBP involucrado no ha sido bien establecido en la actualidad(8).

En nuestro medio, la oxacilina se ha constituido como agente de primera línea en el tratamiento de infecciones de partes blandas. Es utilizada en dosis de 2 a 12 gramos/día en adultos y de 100-300 mg/kg/día en niños; administrándose por vía intramuscular o intravenosa, a intervalos de 4 a 6 horas. Puede ser administrado posteriormente por vía oral en dosis de 1 a 4 gr/día en adultos y de 50 a 100 mg/día en niños, dividiéndose en 4 tomas diarias. Es importante considerar que la biodisponibilidad por vía oral no es adecuada, dado por una baja absorción (30%) y un alto metabolismo de primer paso (45%); incluso debe ser administrada 1 a 2 horas antes de las comidas(6,9).

Por otro lado, tenemos dentro del grupo de cefalosporinas de primera generación, al cefadroxi, que es el análogo parahidroxi de la cefalexina. Este antibiótico posee una vida media más larga (1.2 horas) que agentes del mismo grupo como cefadrina y cefalexina. La absorción por vía oral es casi del 100% y la excreción es principalmente

por vía renal. La capacidad para mantener concentraciones séricas y urinarias en rango terapéutico permite el tratamiento de infecciones menos severas con dosis únicas o dos veces al día(10).

Las particulares características farmacodinámicas y farmacocinéticas, de los antibióticos antes descritos plantean una clara interrogante, en relación a cuál antibiótico es superior en lo que respecta a eficacia clínica o si realmente existe una adecuada bioequivalencia entre los dos fármacos en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas.

Nuestra hipótesis principal plantea que el cefadroxilo y la oxacilina poseen una eficacia clínica similar en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, así como una baja incidencia de efectos adversos.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico controlado, aleatorizado en simple ciego, de grupos en paralelo. En este estudio se incluyeron un total de 64 pacientes adultos, mayores de 14 años, los cuales acudieron al servicio de emergencia y de consulta externa del Hospital "Dr. Patrocinio Peñuela Ruiz" de San Cristóbal, Edo Táchira, Hospital Central "Dr. Antonio María Pineda" y Hospital El Rosario, ambos en Barquisimeto, estado Lara y el Hospital "Dr. Ricardo Vaquero González" en la región capital, durante el período entre el mes de enero a julio del año 2001. Todos presentaban como diagnóstico infecciones de partes blandas (celulitis) y/o piel (erisipela, impétigo buloso, furunculosis abcedada, etc), que no habían sido previamente tratadas con antibioticoterapia.

El grupo de 64 pacientes estuvo constituido por los siguientes tipos de infecciones: celulitis 42, abscesos 7, erisipelas 5, mastitis 4, furunculosis abcedada 3 e impétigo buloso 1. No hubo pacientes con procesos infecciosos en heridas operatorias. Fueron excluidos los pacientes con hipersensibilidad a penicilina o cefalosporinas, bacteriemia sospechada o documentada, infección micótica, pacientes en tratamiento con esteroides tópicos o sistémicos, diabéticos, sujetos inmunocomprometidos, con insuficiencia renal o hepática, desordenes del SNC, heridas operatorias contaminadas previamente o con origen séptico de vísceras huecas perforadas y mujeres embarazadas o lactantes.

Los pacientes fueron aleatoriamente divididos en dos grupos para recibir: Cefadroxilo: 31 pacientes (Cedroxim® Laboratorios Leti SAV, en ampollas y cápsulas) a 25 mg/kg/día por vía parenteral en las primeras 48 a 72 horas administrándose una dosis única diaria si había respuesta clínica satisfactoria se continuaba el tratamiento por vía oral con cefadroxilo en cápsulas de 500 mg cada 12 horas hasta lograr una resolución por completa de los signos y síntomas.

El otro grupo fue conformado por 33 pacientes que recibieron Oxacilina sódica a una dosis de 50 a 100 mgs/Kg/día por vía endovenosa (EV), empleando como promedio 2 gramos EV cada 6 horas. Una vez controlados los signos locales y generales de infección se administraba la oxacilina por vía oral a 500 mg cada 6 horas (Oxacilina cápsulas, Laboratorios Calox).

En el momento del ingreso los pacientes no fueron informados en que grupos de tratamiento habían sido incluidos siguiendo criterios de protocolo simple ciego. Se realizó un examen clínico basal que incluyó temperatura corporal (basal 0 horas, 24

horas, 48 horas, 4to día, 10mo. día), evaluación local de la lesión con escala de clasificación de inflamación que incluyó ítems de dolor, rubor, edema, induración y absceso; cada uno con escala independiente de 0 a 3 (Escala 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo). Esta evaluación se repetía a las 48 horas, 4to día y día 10 eventualmente. Paralelamente se realizó análisis paraclínico con determinación de conteo blanco a las 0 horas, 48 horas, 4 días y 10 días.

En la evaluación de la efectividad se consideró como curación clínica la desaparición por completo de los signos focales y generales. La mejoría clínica fue considerada como franca resolución de los síntomas y signos sin desaparición por completo de los mismos. Se tomó como fracaso terapéutico la no mejoría ni resolución de los signos y síntomas.

El análisis estadístico fue llevado a cabo con el programa estadístico SPSS V para Windows, versión para estudiantes 6.0.1 (1989) y el paquete estadístico GraphPAD InStat Versión 1.0 (Motulsky H. J, 1989); en la comparación de las escalas de inflamación en intragrupo se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon en rangos pareados, el análisis en la escala de inflamación entre ambos grupos (intergrupo), se realizó mediante prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

La comparación entre conteo leucocitario y temperatura corporal en fase basal, contra los datos obtenidos a las 48 horas y el cuarto día de tratamiento fue realizado por el método de test de Student en muestras apareadas para la comparación en intragrupo y el método de test de Student para muestras independientes en la comparación intergrupo. Se realizó el análisis de variables de eficacia (curados, mejorados y fracasos) mediante análisis porcentual, prueba no paramétrica de Chi cuadrado y test de Student para muestras independientes. Fue establecido un nivel de significación estadística de $p < 0.05$, con un nivel a de 0,05 y un nivel b de 0,01.

RESULTADOS

Los datos obtenidos con este protocolo demostraron que en el grupo de pacientes tratados con cefadroxilo se comprobó curación definitiva en el 87.09% de los casos (27/31), que fue superior a la proporción de pacientes con curación definitiva en el grupo tratado con oxacilina en donde se alcanzó el 78.8% (26/33). En el primer grupo solo cuatro (4) pacientes fueron retirados del protocolo por fracaso terapéutico, que fue equivalente al 12.9%, mientras que en el grupo con oxacilina se retiraron 21.2% por falla del tratamiento.

La mejoría clínica del proceso inflamatorio se produjo en el grupo de cefadroxilo con una media de 5.40 ± 2.04 días, estos datos no difirieron significativamente del grupo tratado con oxacilina, el cual alcanzó mejoría clínica significativa en una media de 5.45 ± 2.41 días ($p = 0.462$). No obstante la curación clínica definitiva ocurrió en un lapso discretamente menor en el grupo de oxacilina con 7.5 ± 3.07 días, con una diferencia marginal ($p = 0.055$) en comparación a los 8.5 ± 3.07 días en los que se alcanzó curación en el grupo con cefadroxilo. Por otro lado, la duración total del tratamiento fue definitivamente mas corta con la oxacilina con respecto al cefadroxilo (8.22 ± 2.99 días vs 9.60 ± 2.23 días, $p = 0.032$).

Es también importante señalar que al realizar la distribución aleatoria de los pacientes entre los dos grupos de tratamiento se apreció un puntaje mas elevado en la escala

global de inflamación en la evaluación inicial, a favor del grupo de oxacilina en relación al cefadroxilo ($p = 0.02$).

Posterior a la administración del tratamiento, se comparó el puntaje total en la escala global de inflamación del día cero contra el día 2 y el día 4 en cada grupo por separado (comparación intragrupal), encontrándose una reducción significativa del puntaje en ambos grupos durante el segundo día de tratamiento con media de 6.62 ± 1.96 pts ($p = 0.035$) para el grupo con cefadroxilo y 7.47 ± 2.80 pts ($p = 0.035$) en el grupo con oxacilina. Esta reducción fue aun más significativa durante el cuarto día de tratamiento en ambos grupos, durante el análisis intragrupal del día 0 vs día 4, alcanzando medias de 3.81 ± 1.42 pts con cefadroxilo y 4.11 ± 2.61 pts con oxacilina ($p < 0.0001$, respectivamente). Sin embargo, la comparación en los puntajes totales de la escala de inflamación obtenida al segundo y al cuarto día de tratamiento, fue equivalente en ambos grupos estudiados (análisis intergrupar: $p = 0.15$, día 2; $p = 0.091$, día 4).

La temperatura corporal basal del grupo de cefadroxilo mostró una tendencia a ser mayor, con una media de $38.12 \pm 1.13^\circ$; con relación al grupo de oxacilina con una media de $38.05 \pm 0.54^\circ$ ($p = 0.051$). Luego de 48 horas de tratamiento, los pacientes de ambos grupos experimentaron reducción significativa en la temperatura corporal con respecto a valores basales, alcanzando $37.44 \pm 0.84^\circ$ en el grupo de cefadroxilo y $37.46 \pm 0.63^\circ$ en el grupo de oxacilina (análisis intragrupal: $p = 0.036$ y $p < .0001$, respectivamente). En el cuarto día de tratamiento, solo 5 pacientes en el grupo de oxacilina permanecían con fiebre, contra solo dos del grupo con cefadroxilo.

Desde el punto de vista paraclínico, se pudo apreciar que ambos grupos presentaban contajes leucocitario similares en el período basal del estudio, con una media de 13.084 ± 3.169 leucocitos x mm en el grupo tratado con cefadroxilo y 12.955 ± 2.254 leucocitos x mm en el grupo tratado con oxacilina ($p = 0.180$). En el análisis intragrupal del día 0 vs el segundo y cuarto día de tratamiento se pudo comprobar un descenso notable y sostenido del contaje blanco en los dos grupos de tratamiento, alcanzando significación estadística en los pacientes con cefadroxilo durante el día dos (11.218 ± 2.600 ; $p = 0.01$) y en el día 4 (9.351 ± 2.617 ; $p > 0.0001$); de la misma manera ocurrió en el grupo con oxacilina durante el día dos (11.475 ± 2.539 leucocitos x mm, $p = 0.017$) y el día 4 (9.123 ± 1.931 leucocitos x mm, $p > 0.0001$). En la comparación intergrupar del día 4 de tratamiento en los pacientes con cefadroxilo y oxacilina no se observó diferencia estadísticamente significativa en el contaje blanco ($p = 0$).

Solo dos pacientes en cada grupo fueron retirados por efectos adversos, dados por reacciones de hipersensibilidad, del tipo dermatitis atópica secundaria a fármacos, de grado leve en todos los casos. Esta proporción fue equivalente al 6.45% en el grupo de cefadroxilo y al 6.06% en el grupo de oxacilina. El número de pacientes con reacciones adversas de hipersensibilidad en ambos grupos de tratamiento fue similar, sin mostrar diferencia estadística significativa ($p > 0.05$).

DISCUSIÓN

Los pacientes que conformaron los grupos de prueba fueron distribuidos al azar, a pesar de ello los grupos no fueron del todo uniformes, ya que 26 pacientes del grupo con oxacilina presentaban infecciones con escala total de inflamación igual o mayor a los 10 puntos, contra 19 pacientes del grupo con cefadroxilo que igualaron o superaron ese

puntaje. Todos los otros parámetros estudiados en fase basal fueron perfectamente comparables, tanto en distribución etérea, tipo de infección, temperatura corporal y conteo leucocitario basal. No obstante, lo anteriormente expuesto no limita la validez del estudio, las muestras siguen siendo comparables.

Los resultados expuestos en torno a la escala total de inflamación y los respectivos análisis en la comparación intragrupal del día 0 vs día 2 y día 0 vs día 4, demostraron una reducción significativa en las escalas de inflamación, tanto en los pacientes tratados con cefadroxilo como los tratados con oxacilina. Lo más importante es que ambos tratamientos lograron una mejoría clínica significativa del cuadro inflamatorio en 5 a 6 días, permitiendo el paso del tratamiento de la vía parenteral a la vía oral en ese período. La curación definitiva fue lograda en un promedio de 8 días.

La mejoría en el cuadro febril fue constatada por una reducción en la temperatura corporal media basal del día 0, en comparación a los días 2 y 4, donde se normalizó la temperatura en casi todos los casos. Fenómeno semejante se observó en el conteo leucocitario promedio, con reducciones desde alrededor de 13.000 leucocitos x mm, hasta 11.000 el día dos y a un conteo menor a 9.000 x mm el cuarto día de tratamiento en ambos grupos.

Todo indica una mejoría notable en los síntomas y signos de infección, tanto locales y sistémico, así como en los perfiles paraclínicos evidenciados en los dos grupos de tratamientos, los cuales demostraron ser efectivos en el tratamiento de este tipo de infecciones.

El porcentaje de mejoría y curación fue de alrededor de 87% en el grupo tratado con cefadroxilo y de 78% en el grupo tratado con oxacilina, lo cual plantearía una mayor efectividad terapéutica en el primer grupo de tratamiento; pero no se debe olvidar que en el momento inicial del estudio en ambos grupos, el puntaje total en la escala de inflamación era mayor en el grupo tratado con oxacilina, por lo cual era factible que tener una mayor proporción de fracaso terapéutico (21% vs 12%) en ese grupo, considerando que las dosis de oxacilina planteadas en este protocolo no llegaban hasta la dosis tope estipulada para la oxacilina (300 mg/kg/día), por ende podíamos esperar este tipo de resultados a estos niveles de dosis.

Estos datos no son muy diferentes de los ya publicados(11,12,13,14), donde en términos generales los antibióticos beta-lactámicos son capaces de lograr curación en procesos infecciosos de leve a moderado de piel y partes blandas en una proporción equivalente, utilizando el rango de dosis planteada en este protocolo para la oxacilina y el cefadroxilo.

Esta situación no se debe presentar en infecciones severas de partes blandas que obligatoriamente ameritan ajuste a dosis tope para ambos medicamentos, empleando incluso hasta 12 gramos al día para oxacilina. La no respuesta a este nivel, plantea presencia de agentes resistentes del tipo estafilococos aureus meticilino resistentes.

Por otro lado, 54 de los 64 pacientes en nuestro protocolo presentaron procesos infecciosos sin supuración, como fue el caso de las celulitis, erisipelas y mastitis, por lo cual no fue posible el aislamiento del agente patógeno. En los cinco casos donde se pudo realizar el cultivo se aisló estafilococos aureus coagulasa (+) sensible a oxacilina.

CONCLUSIONES

- El Cefadroxilo fue más efectivo que la oxacilina en el tratamiento de infecciones leves a moderadas de piel y partes blandas, bajo los rangos de dosis planteados para los medicamentos en estudios. La oxacilina mostró un mayor porcentaje de fracaso terapéutico en comparación al cefadroxilo. Sin embargo, los pacientes que alcanzaron curación clínica con oxacilina, lo realizaron en un lapso de tiempo más corto.
- El Cefadroxilo y la oxacilina fueron medicamentos seguros en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, mostrando una proporción comparable y aceptable de efectos adversos.

RECOMENDACIONES

Extender la investigación con una muestra de 100 pacientes para aumentar el poder estadístico de la muestra y además establecer una mas uniforme redistribución de pacientes con mayor severidad de infección en los dos grupos en estudios de la muestra total.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informe Epidemiológico. Epi 15 acumulado año 1999, Edo Táchira. Ministerio de Salud y Desarrollo SIEN.
2. Morton S. Skin and Soft Tissue Infections. Mandell, Douglas and Benett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Edition. 2000; p1037.
3. Trujillo H. Fundamentos de Enfermeades Infecciosas. Cuarta Edición. 1991; 338-340.
4. Reese R, Betts R and Gumustop B. Handbook of Antibiotics. Lippicott Williams & Wilkins. Third edition. 2000; 73-75.
5. Jorup R. Epidemiological, bacteriological and complicating features of erisipelas. Scand J Infect Dis. 1986; 18: 519-525.
6. Neu HC. Antistaphilococcal Penicilins. Med Clinic of North Am. 1982; 66: 51-56.
7. Neu HC. Oral B-Lactam antibiotics from 1960 to 1993. Infect Dis Clin Pract. 1993; 6: 394-404.
8. Chambers H and Karchmer F. Penicilins. Mandell, Douglas and Benett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Edition. 2000; 262-263.

9. Nightingale C. Pharmacokinetics of the oral cephalosporins in adults. *J. Int Med Res.* 1980; (suppl 1): 28-31.
10. Harstein AL, Patrick KE, Jones SR. Comparison of pharmacologic properties of cephadroxil and cephalixin. *Antimicrob Agent Chemother.* 1997; 12: 93-97.
11. Hebert A, Still G, Reuman P. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and cefadroxil suspensions in the treatment of mild to moderate skin and skin structure infections in children. *Pediatric Infects Dis J.* 1993; 12: S112-S117.
12. Ballantyne F. Comparative efficacy of cefadroxil and cefaclor in the treatment of skin and soft tissue infections. *Clinical Therapeutics.* 1985; 7(4): 487-491.
13. Neldner K. Double blind randomised study of oral temafloxacin and cefadroxil in patients with mild to moderately severe bacterial skin infection. *Am J Med.* 1991; (suppl 6a): 1115-1145.
14. Hanna C. Cefadroxil in the management of facial cellulitis of odontogenic origin. *Oral Surg Med and Pathol.* 1991; 71(4): 496-498.