

Antibióticos. Su uso racional

Dr. * Ricardo José Cerda

Introducción

Triángulo ecológico

- ▶ De la interrelación huésped, germen y antimicrobianos, surgen las bases principales del uso racional de tales medicamentos, mediante una selección adecuada y con un discernimiento específico y razonado que puede y, más aun, debe aplicarse en caso del tan temido fracaso terapéutico en presencia de una infección o de un cuadro de sepsis de origen bacteriano.
- ▶ Es por ello que el razonamiento de selección de los antimicrobianos se asienta en el conocimiento de los tres "catetos" del triángulo ecológico que vemos en la figura 1.

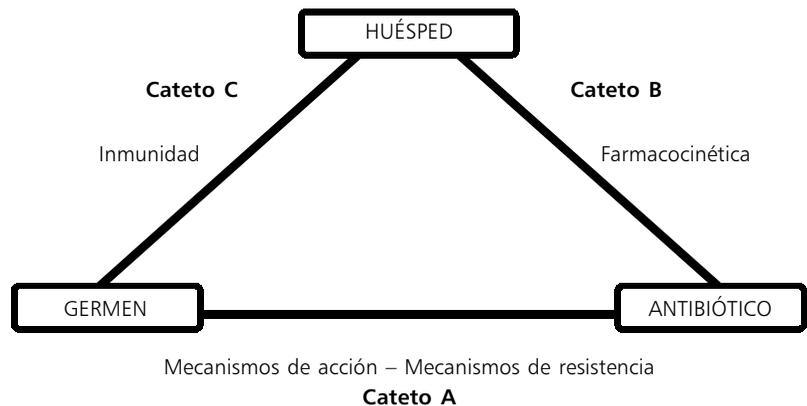


Fig. 1.- En la base o cateto A, se visualiza la relación germen-antibacteriano, basada en los aspectos de la farmacodinamia, o sea, los mecanismos de acción y los mecanismos de resistencia.

En el cateto B, se observa la interrelación entre el antimicrobiano y el huésped, es decir, todos los parámetros de la farmacocinética (vías de administración, biodisponibilidad, unión a las proteínas, distribución en los tejidos, volumen de distribución, metabolismo, excreción), en especial en las distintas condiciones del huésped –pediátrico, geriátrico, embarazada, insuficiente renal o hepático, etc.–, y los efectos tóxicos del antibiótico sobre el huésped.

En el cateto C, se aprecia la relación huésped-germen (estado inmunológico, efectos de microbiodinámica y microbiocinética –mecanismos de acción del germen sobre el huésped y llegada, colonización y reproducción de los gérmenes en el huésped, estado de las barreras externas, mecanismos de agresión y de respuesta de unos u otros).

* Doctor en Medicina, Especialista Universitario Consultor en Clínica Médica, Clínico Farmacólogo, Docente Universitario en Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNLP, Jefe del Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de La Plata.

Cateto A: Farmacodinamia

Inhibición de la síntesis y de la estructura de la pared microbiana

Los distintos antimicrobianos pueden agruparse de acuerdo con una clasificación farmacodinámica (FD), que nos permitirá hacer una selección, teniendo en cuenta algunos conceptos farmacológicos que se enumeran a continuación:

- Dos antimicrobianos con igual mecanismo de acción, en general, se antagonizan.
- Los antimicrobianos que actúan en distintos pasos de una misma cadena metabólica suelen potenciarse.
- Los mecanismos de resistencia suelen ser similares para antibióticos que actúan de igual forma y sobre las mismas colonias.

Existen diferencias en la estructura de los gérmenes que hacen que algunos antimicrobianos taxativamente queden excluidos de la selección, pues son incapaces de alcanzar el interior de la bacteria.

Las bacterias Gram (-) tienen una membrana externa de lipopolisacáridos que dificulta la llegada de antibióticos como la penicilina, macrólidos, rifampicina, vancomicina (figura 2).

Otro concepto de selección antimicrobiana es el conocimiento de la respuesta de la sensibilidad entre el germen productor de la afección y el antimicrobiano. Para ello es importante conocer la respuesta bacteriostática o bactericida de la relación germen-antibiótico (ATB). Se dice que dicha respuesta es bactericida cuando entre la concentración mínima del antimicrobiano (en antibiograma de dilución) que inhibe el crecimiento parcial y temporariamente (concentración inhibitoria mínima –CIM) y aquella concentración mínima que la inhibe en forma definitiva (concentración efectiva mínima –CBM), existe una diferencia menor que 10 concentraciones. Si tal diferencia es mayor que 10 concentraciones, el antimicrobiano actúa como bacteriostático para esas colonias, y si tal diferencia es 32 veces mayor, se trata de una relación de tolerancia gérmenes-ATB (actualmente se intenta diferenciar entre tolerancia genotípica y fenotípica, lo que no se consigue con el valor de 32 veces antes definido, sino mediante técnicas de recuento que evidencian disminuciones en fase logarítmica del crecimiento bacteriano).² (Cuadro 1.)

Cuadro 1

Concentración efectiva mínima (CBM): es la concentración más baja del ATB que elimina el crecimiento luego del cultivo habiéndose suprimido la concentración del ATB o determina la eliminación del 99,9% del recuento de colonias después de 12 a 16 horas de incubación.
Concentración inhibitoria mínima (CIM): es la concentración más baja del ATB que detiene el crecimiento visible después de 18 a 24 horas.

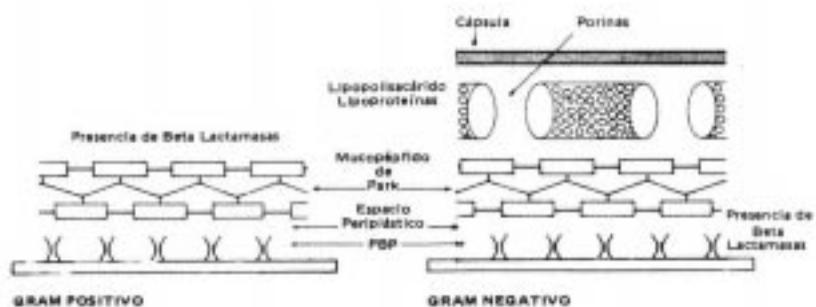


Fig. 2.- Diferencia entre cubiertas externas de los gérmenes (Rang y Dale1)

Los ensayos de sensibilidad *in vitro* no siempre sirven para predecir el éxito del uso del ATB *in vivo*.

Los sitios y mecanismos de acción de los distintos antimicrobianos se resumen en la tabla I.

Tabla I
(Basada en E. Manuchair³ y en R. Cerdá y otros⁴.)

A) INHIBICION DE LA SINTESIS Y DE LA ESTRUCTURA DE LA PARED CELULAR	a) Precoz	FOSFOMICINA	
	b) Intracitoplasmática	BACITRACINA CICLOSERINA VANCOMICINA TEICOPLANINA	
	c) Extracitoplasmática	PENICILINAS CEFALOSPORINA PENEMS	
B) INHIBICION DE LA FUNCION DE LA MEMBRANA CELULAR		ANFOTERICINA B COLISTINA NISTATINA POLIMIXINAS	
C) INHIBICION DE LA SINTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS (antimetabolitos)	a) antifolico	SULFAMIDAS	
	b) antidihidrogenasa	PIRIMETAMINA TRIMETOPRIMA	
	a) + b)	COTRIMOXAZOL NORFLOXACINA	
	c) antiDNA girasa	QUINOLONAS CIPROFLOXACINA OFLOXACINA TROVAFLOXACIN	
	d) antiRNAPolimerasa Dna dependiente	RIFAMPICINA RIFAMICINA	
	e) anti NO redox	METRONIDAZOL ORNIDAZOL	
D) INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE PROTEINAS EN LOS ARN			
1.- PORCION 30 S	1.1 (ARNt)	TETRACICLINAS	TETRACICLINA DOXICICLINA MINOCICLINA
	1.2 (ARNm)	AMINO GLUCOSIDOS	GENTAMICINA TOBRAMICINA AMIKACINA NEOMICINA
2.- PORCION 50 S	2.1 (ARNr)	MACROLIDOS	ERITROMICINA CLARITROMICINA ESPIRAMICINA AZITROMICINA ROXITROMICINA
	2.2 (ARNr)		CLORANFENICOL
	2.3 (ARNr)	LINCOSAMIDAS	LINCOMICINA CLINDAMICINA

Mecanismos de acción

Farmacodinamia: mecanismos de acción

► *Antimicrobianos que actúan sobre la membrana bacteriana*

En general, son drogas de característica anfipática (lipofílica y lipofóbica al mismo tiempo).

El mecanismo de acción se dirige a la desestructuración de los constituyentes fosfolipídicos de las membranas bacterianas, por medio de una acción detergente superficial, con lo que se aumenta la permeabilidad membranar, con la consiguiente desintegración y pérdida del citoplasma y posterior lisis bacteriana. Su espectro (polimixina-colistina) es más selectivo contra gérmenes Gram (-). (Figura 3.)

En general, la resistencia a estos ATB se produce por un impedimento a la penetración del ATB en el complejo membrana-pared bacteriana. Algunos antimicóticos como la anfotericina B, la nistatina, etc. actúan sobre ergosteroles que componen la membrana de los hongos con un mecanismo similar al de las polimixinas sobre las bacterias⁵.

Inhibición del ADN en sus distintos pasos:

- a.- Antideshidrogenasa fólica.
- b.- Anti ADN girasa.
- c.- Anti ARN polimerasa ADN dependiente.
- d.- ADN líticos por nitrorreducción intracelular.
- e.- Inhibidores de la síntesis de proteínas en el nivel de los ARN:

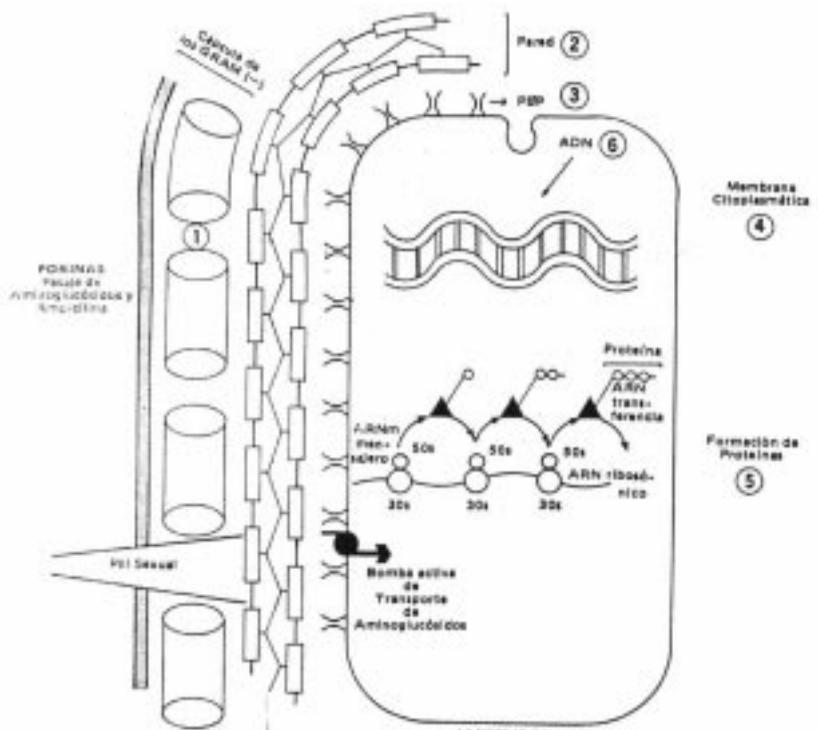


Fig. 3 - Farmacodinamia de los antibióticos sobre las estructuras bacterianas

Resistencia bacteriana

1. En la porción 30 S del ARNribosómico: Dos grupos de antimicrobianos desarrollan su principal acción uniéndose a la porción 30 S del ARNribosómico.
 - Tetraciclinas (inhibición de la llegada del ARNtransferencia y de su unión al ARNribosómico).
 - Aminoglucósidos (modificación del ARNmensajero). En este grupo se encuentran drogas muy polares de características farmacocinéticas especiales.
2. En la porción 50 S del ARNribosómico
 - Macrólidos (inhibición de la translocación y la transpeptidación).
 - Cloranfenicol (inhibición de la transpeptidación).
 - Lincosamidas (inhibición de la transpeptidación).

Farmacodinamia: resistencia bacteriana

► Dentro de los mecanismos farmacodinámicos de resistencia bacteriana, debemos referirnos a cuatro aspectos principales:

- 1.- La capacidad de las bacterias de presentar resistencia natural o genética o de adquirir dicha resistencia por diversos mecanismos.
- 2.- Los mecanismos moleculares por medio de los cuales ejercen dicha resistencia y se defienden del ataque de los antimicrobianos.
- 3.- La capacidad de los antimicrobianos de fomentar y favorecer la resistencia contra sí mismos y contra otros antimicrobianos similares (resistencia cruzada).
- 4.- Las consecuencias de la resistencia bacteriana: superinfección, selección de cepas y eliminación de cepas saprófitas.⁶

Cateto B: Farmacocinética

► De la interacción droga antibacteriana-huésped surgen una serie de parámetros a tener en cuenta ante la selección de un antibiótico, que se relacionan con la llegada al lugar de acción, la persistencia en el mismo, la concentración y la duración total en el organismo, la eliminación y las modificaciones de otros parámetros farmacocinéticos en condiciones especiales del huésped.

La interacción huésped-antibacteriano comienza cuando se decide la administración del último.

Farmacocinética de absorción

Absorción

- a.- Vía de administración.
- b.- Tiempo de absorción (en caso de una vía mediata).
- c.- Biodisponibilidad (concentración máxima en el sitio de acción en el menor tiempo posible). (Tabla II.)

Tabla II
Agentes antimicrobianos con buena biodisponibilidad
 (Datos tomados, con modificaciones, de M. Ma y J. Rho⁷.)

Droga	% de absorción
Amoxicilina Clavulánico	60
Cloranfenicol	80
Ciprofloxacina	70
Clindamicina	90
Doxiciclina	93
Metronidazol	90
Ofloxacina	98
TMP-SMX	90-100

*Farmacocinética de distribución***Distribución**

► Los mecanismos farmacocinéticos se producen en virtud de la distribución de los antimicrobianos, que responden a un volumen de distribución (VD). A partir de este proceso se consiguen los distintos parámetros de medición:

- a.- Concentración sanguínea en el compartimento central.
- b.- Unión a proteínas sanguíneas.
- c.- Concentración en el compartimento periférico, en los tejidos y órganos con mayor o menor pasaje e irrigación.
- d.- Llegada a y concentración en los tejidos de la zona infectada (especial atención se debe poner en los tejidos de difícil llegada, como: sistema nervioso central, próstata, hueso, compartimentos oculares, líquido amniótico, etc.).

El volumen de distribución aparente es la distribución relativa de una droga en el organismo como si éste estuviera formado por un solo compartimento (por ello es aparente), tomada a tiempo cero, o sea, el tiempo en el cual no comenzó la eliminación y en el que no influye la distribución inicial.

Si el VD es de entre 0 y 0,20 l/kg (es decir, 12 litros), la distribución corporal será escasa, pues se concentrará en su mayor parte en el líquido extracelular; si es de 0,20 a 0,60 l/kg (de 12 a 42 litros), se distribuirá en todos los líquidos corporales; y si es mayor que 0,60 l/kg (más de 42 litros), se acumulará en los tejidos periféricos.

Mayor VD significa mayor liposolubilidad y, en general, también mayor pasaje a través de las membranas y mayor unión a las proteínas del plasma.

*Farmacocinética de permanencia en el organismo***Permanencia en el organismo**

► Es importante tener en cuenta el tiempo de permanencia del antibiótico en el organismo, en lo que influyen los mecanismos cinéticos de concentración/tiempo, de donde puede extraerse el parámetro de la vida media ($t_{1/2}$), es decir, el tiempo necesario para que se produzca la mitad de un proceso. En cinética de eliminación, es el tiempo transcurrido para que caiga a la mitad una concentración determinada de un antibiótico.

En relación con la vida media, también podemos tener "engramas recordatorios", que facilitan el agrupamiento farmacocinético de los antibióticos con el mismo criterio de generalidad antes expresado. (Tabla III.)

Tabla III

Droga	Vida media
a.- Beta lactámicos	menos de 1,5 hs
b.- Aminoglucósidos	2,3 hs
c.- Cloranfenicol	3 a 6 hs
Vancomicina	
Sulfisoxazol	
Ciprofloxacina	
Norfloxacina	
d.- Sulfametoxazol	6 a 12 hs
Tetraciclina	
Trimetoprima	
Ceftriaxona	
e.- Pefloxacina	10 a 12 hs
f.- Doxiciclina	20 hs
g.- Teicoplanina	40 a 70 hs

Eliminación de las drogas

Para mayor precisión sobre datos farmacocinéticos, aconsejamos observar los de textos de farmacología⁵ o de farmacocinética⁸.

Farmacocinética de eliminación de las drogas

- ▶ El otro parámetro de farmacocinética con relación al tiempo de permanencia del ATB en el organismo es la eliminación, para lo cual se tienen que conocer los mecanismos de metabolismo y excreción.

El metabolismo se produce en general a nivel hepático, por mecanismos biodegradantes: hidroxilación, deshalogenación, etc., o por mecanismos biosintéticos: glucuronoconjugación, sulfuconjugación, etc., lo que puede conducir a una inactivación de la droga o, con menor frecuencia, a una activación

Tabla IV
(Modificada de W. Ritschel¹⁰.)

Vía	Mecanismo	Ejemplo de ATB
URINARIA	Filtración glomerular Drogas con poca unión a proteína	Aminoglucósidos Anfotericina B
	Secreción tubular Drogas unidas a proteínas	5-Fluorocitocina Beta lactámicos
BILIAR	Transporte activo	Penicilina (escaso)
	Difusión pasiva	Estreptomicina
	Pinocitosis	Tetraciclina Rifampicina Macrólidos
INTESTINAL	Difusión pasiva Drogas sin recirculación Enterohepática	Doxiciclina
SALIVA	Difusión pasiva	Penicilina
	Transporte activo	Tetraciclina Lincomicina Espiramicina Cloranfenicol
PULMÓN	Difusión pasiva	Tetraciclina Eritromicina
SUDOR LECHE MATERNA	Difusión pasiva	Sulfamidas
	Difusión pasiva	Ac. Nalidíxico
	Transporte activo	Penicilina Rifampicina Tetraciclina Eritromicina Beta lactámicos Cloranfenicol Lincomicina Furadantina

► de la misma; pero, en general, lo que favorecen los mecanismos metabólicos es una polarización de la droga, que conduce a su posterior excreción. Además, algunos antibióticos, como las eritromicinas, pueden inducir mecanismos hepáticos biodegradantes, como algunos de los componentes del complejo del citocromo P 450, y aumentar la metabolización de otras drogas (teofilina, cafeína, carbamacepina, triazolam, warfarina, terfenadina, astemizol, valproato)⁹.

En relación con la excreción de los antibióticos, podemos decir que los mismos se pueden eliminar por vía renal o hepática en la gran mayoría de los casos y, en menor medida, por otras vías accesorias como la fecal, la salival, la láctea, etc.

Los patrones de excreción se resumen en la tabla IV.

La eliminación por vía renal o hepática se puede medir en base al aclaramiento plasmático (*clearance*) de la droga, o sea, de acuerdo con la cantidad de plasma depurado o clarificado de la droga por minuto.

Los antibióticos que se eliminan exclusivamente por vía renal pueden hacerlo por filtración, por secreción tubular con o sin reabsorción tubular.

Los aminoglucósidos (AG), la anfotericina B y la 5-fluorocitocina tienen excreción renal casi exclusiva por filtrado, y deben regularse sus dosis según el grado de suficiencia renal del paciente mediante el *clearance* de creatinina o mediante la fórmula de creatinina en sangre, que permite regular el intervalo de dosis.

Para determinar el porcentaje de *clearance* de creatinina que tiene el paciente y reducir la dosis de estos antibióticos según tal disminución, se utiliza la fórmula de cálculo siguiente, en el caso de los varones:

$$\text{Clearance} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{70 \times \text{creatinina}}$$

Para las mujeres se usa la misma fórmula, pero al resultado se lo multiplica por 0,85.

En caso de querer regular el intervalo de dosis, se utiliza una fórmula que, aunque sencilla, no deja de ser útil:

Intervalo de dosis = Creatinina en sangre x 8 (o por 9 en los casos de aminoglucósidos que contienen potasio)¹¹.

Excreción de drogas por vía biliar:

La excreción de drogas por vía biliar se puede producir de dos formas, en las que la droga puede o no ser modificada:

a.- Inmodificadas:

- rifampicina,
- penicilina.

b.- Modificadas o como metabolitos inactivos:

- eritromicina,
- cloranfenicol,
- sulfamidas,
- isoniacida.

Aspectos prácticos de dosificación

Cuando administramos un antimicrobiano, debemos tener en cuenta los elementos farmacocinéticos expresados, entre los que se destacan las variaciones del antimicrobiano, las características de resistencia del germen productor, que

obligan a conseguir concentraciones diferentes y en ocasiones muy elevadas en el sitio de la infección, y las características de accesibilidad al sitio u órgano infectado (ojo, hueso, próstata, sistema nervioso central, válvulas cardíacas).

Entre los parámetros de dosificación hay que tener en cuenta la variación entre la concentración "pico", la concentración "valle" antes de la siguiente dosis y las concentraciones CIM y CBM para el tipo de gérmenes productores de la infección, tal como las observadas en las distintas tablas disponibles en los textos de infectología, con lo cual podemos obtener un adecuado intervalo de dosis, respetando y evitando la capacidad tóxica del antibiótico y también las relaciones de concentración sanguínea/órgano infectado, que también se pueden obtener de las tablas disponibles para cada antibiótico específico o grupo de antibióticos.

A fin de poder determinar las concentraciones mínima y máxima alcanzadas por un antibacteriano entre que se administra el valor "pico" y el valor "valle" antes de la siguiente dosis, se pueden utilizar las siguientes fórmulas:

$$\text{Concentración mínima} = \frac{\text{Dosis (mg)}}{\text{Vd (l)} \cdot (2^n - 1)}$$

n = cantidad de vidas medias del antibiótico comprendidas en el período del intervalo de dosis.

Ej: ampicilina $t_{1/2} = 1,2$ horas; intervalo de dosis = 6 horas = > 5 vidas medias.

Por lo tanto, $2^n - 1$: $2^5 = 2^5 = 32 - 1 = 31$

$$\text{Ej: } \text{CM} = \frac{500 \text{ mg}}{14 \text{ l} \cdot 31}$$

$$\frac{500}{434} = 1,2 \text{ g/l o mg/ml}$$

En cambio, para la concentración máxima, la fórmula es la siguiente:

$$\text{C. max} = \text{C. mínima} \times 2^n$$

$$1,2 \text{ g/l} \times 32 = 38,4 \text{ g/l}$$

Si comparamos estas concentraciones con la CIM y la CBM de cada germen para ese determinado antibiótico, veremos si es efectivo o no.

Cateto C: Relación huésped-germen

- En este cateto debemos tener en cuenta los aspectos emergentes de la relación entre el germen y el huésped que puedan interferir en la respuesta a la infección y en la posibilidad de respuesta a la terapéutica antimicrobiana. Fundamentalmente nos referimos a los mecanismos de: a.- agresividad, b.- reproducción, c.- accesibilidad del germen, d.- colonización, e.- interacción, y a los mecanismos de prevención y respuesta del huésped ante la agresión bacteriana, o sea, las barreras corporales externas o internas (inmunidad celular y humoral).

Los mecanismos defensivos de primera línea del huésped se presentan en el ámbito de la piel y las mucosas, por lo que ante situaciones de efracción de la piel (quemaduras, heridas o traumatismos) o de las mucosas (erosiones esofágicas o gástricas, úlceras, divertículos, etc.) se produce una puerta de entrada para la invasión de gérmenes que pueden colonizar al huésped y desencadenar infecciones. Es por ello que, ante heridas previsibles o programadas (cirugía), existe un mecanismo de antibioticoterapia profiláctica que evita dicha invasión.

Mecanismos biodinámicos**Mecanismos biocinéticos**

También hay que tener en cuenta los mecanismos agresivos que modifican dichas barreras (sondas, catéteres, drenajes, etc.), que además actúan como factores favorecedores y perpetuantes de las infecciones.

En relación con la inmunidad del huésped ante los gérmenes, podemos apreciar:

- ▶1. Los mecanismos microbiodinámicos, o sea, de unión germen-receptor celular/tisular: a.- mecanismos de adherencia por medio de intermediarios llamados adhesinas –factor imprescindible y causante de la agresividad y destrucción celular–; b.- tropismos: existen gérmenes que colonizan con preferencia determinados tejidos.
- ▶2. Los mecanismos microbiocinéticos, o sea, de a.- acceso, b.- permanencia y c.- eliminación de los gérmenes por los tejidos.
La flora bacteriana autóctona del huésped se puede clasificar en:
 - simbiótica,
 - comensal,
 - parasitaria.

La flora comensal presenta algunas características que la hacen de suma importancia para mantener el equilibrio ecológico-inmunitario del huésped.

El mal uso o el uso indiscriminado e irracional de los antibióticos puede destruir la flora comensal y favorecer la agresividad y la penetración de la flora parasitaria.

Sin lugar a dudas, el cateto C, de la interrelación huésped-bacteria, es el más importante y, desde ya, el primero en alterarse cuando se produce el desarrollo del proceso infeccioso inflamatorio. También es frente a este tipo de interacción que se deben extremar las medidas preventivas para evitar el acceso, el desarrollo y la colonización de bacterias parásitas en el huésped.

El conocimiento de alteraciones en este nivel debe ayudarnos para la adecuada selección farmacoterapéutica. Por ejemplo, en un huésped inmunocomprometido, está contraindicado el uso de antibióticos con actividad bacteriostática, siendo necesaria la utilización de antibióticos bactericidas.

La poliantibioticoterapia nos guía hacia la posibilidad de desarrollo de cepas multirresistentes y/o cepas desreprimidas, lo que nos obliga a pensar en una adecuada selección de antibióticos dirigidos a gérmenes resistentes y cepas oportunistas.

También la inmunodepresión del huésped nos obliga a extremar las medidas diagnósticas a fin de descartar la presencia de otro tipo de gérmenes que requieran tratamientos específicos. Ejemplos: micosis sistémicas = *Candida albicans*, *Aspergillus* => anfotericina B o fluconazol;

HIV = toxoplasmosis => sulfadiacina-espíramicina;

mieloma múltiple = *Neumocystis carinii* => cotrimoxazol a altas dosis o pentamidina;

quimioterapia o politransfundidos = citomegalovirus => rivotin.

El desarrollo de la interacción de los tres componentes del ecosistema infectológico mediante un triángulo interactivo y la claridad de la participación de los tres elementos constituyentes (huésped-germen-antimicrobiano) cuando debemos seleccionar el antimicrobiano específico nos permiten actuar en forma racional, científica y con criterios universales para una correcta farmacoterapia antimicrobiana.

A la consideración de estos elementos debemos agregar la de las características propias de cada antibiótico y de los elementos de farmacoepidemiología (eficacia, efectividad, es decir, beneficios-riesgos-costos), lo que nos llevará a una mejor y más segura terapéutica antimicrobiana.

Bibliografía

1. Rang HP, Dale MM. Farmacología, 874, Madrid, Ed. Churchill, Livinston, 1992.
2. Marin M, de Stamboulia D. Infectología para la práctica diaria, tomo II, Funcei, 1992, 42-56.
3. Manuchair E. Pharmacology, 3ª ed., Little Brown, 1996, 35: 281.
4. Cerdá R, Farina O, Touloupas C. Formulario terapéutico nacional, fasc. 3, AM Platense, 1988.
5. Kapusnik-Uner J, Sande M, Chambers, H. en Bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman Gilman, 9ª ed., Bs. As., Interamericana, 1996.
6. Levy Stuart B. La resistencia a los antibióticos, Investigación y Ciencia, 19-21 (mayo de 1998).
7. Ma M, Rho J. Considerations in antimicrobial prescribing, Med. Clin. N.A., 79: 3 (mayo de 1995).
8. Rowland M, Tozer Th. Clinical Pharmacokinetics. Concepts and applications, 3ª ed., WW USA, 1995.
9. Schlossberg D. Azytromycin and clarytromycin, Antimicrobial Terapy II, Med. Clin. N.A., 79, 4: 803 (julio de 1995).
10. Ritschel WA. Handbook of Basic Pharmacocinetics, 4ª ed., Hammilton USA, 1992.
11. Berboglio O. Antibióticos, 5ª ed., Bs. As., Panamericana, 1993.

Bibliografía consultada

- AMA Drugs Evaluations, USA, 1994.
- Chambers H, Neu H. Penicilinas, en: Mandell, Douglas y Bennett, Enfermedades infecciosas, 4ª ed., Bs. As., Ed. Panamericana, 1997, T I.
- Courvali P. Interpretative reading of antimicrobial suceptibility tests, ASM News, 1992, 58: 368-375.
- Fred J, Hinthorn D. The Cephalosporins, Year Book MP, 1985.
- Klein N, Cunha B. Tetracyclines, Med. Clin N. A., 79, 4: 789 (julio de 1995).
- Lewis P. Farmacología clínica en obstetricia, Bs. As., Panamericana, 1985.
- Lorthohary O, Tod M, Cohen Y, Pettijean O. Aminoglucoasides, Med. Clin N.A., 79, 4: 761 (julio de 1995).
- Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas, 4ª ed., Bs. As., Ed. Panamericana, 1997, T I: 223.
- Mayer K, Opal S, Medeiros A. Mecanismos de resistencia a los antibióticos, en: Mandel, Douglas, Bennet, Enfermedades infecciosas, 4ª ed., Bs. As., Ed. Panamericana, 1997, T I: 236.
- Mycek M, Gertner S, Menna Pepper M. Pharmacology, NY, Ed. Lippincot, 1992.
- Nicolau D, Quintiliani R, Nightingale Ch. Antibiotics kinetics and dynamics for the clinicians, Med. Clin. N.A., 79: 3 (mayo de 1995).
- Vázquez S. Prevención de infecciones en la embarazada, en: Stamboulia D, Infectología para la práctica diaria, tomo I, Funcei, octubre de 1995.
- Yoshikawa Th, Norman D. Treatment of infections in the elderly patients, Med. Clin. N.A, 1995, 79: 3.