Aspectos Esenciales sobre la Seguridad de los Antimicrobianos en el Embarazo y la Lactancia

Arlette LINARES BORGES ¹ *, Pedro M. MILIÁN VÁZQUEZ ¹ , Jesús M. RODRIGUEZ MUÑIZ ² , Luis M. MARTIN GARCIA¹, Higinio ALEMÁN AGUILAR ¹, Liset JIMÉNEZ FERNANDEZ ¹ & Juan M. CHALA TANDRÓN ²

¹ Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara. "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Carretera de Acueducto y Circunvalación, Apartado 860, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

² Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau", Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

RESUMEN. Teniendo en cuenta la gravedad del daño que pueden ocasionar los antimicrobianos en el embarazo y la posible repercusión sobre el feto y el neonato se exponen las consideraciones maternas, placentarias y fetales a tener en cuenta durante la exposición a este tipo de medicamentos durante este período. Se explican las formas en las que los antimicrobianos pueden influir en el desarrollo del feto. Se exponen en tablas resúmenes las categorías clasificatorias de la Food and Drugs Administration (FDA) para cada tipo de antimicrobiano, la posible administración de estos fármacos en el embarazo y la lactancia y se explican detalladamente los efectos perjudiciales que pueden ocasionar durante esta etapa.

SUMMARY. "Remarkable aspects about antimicrobial security during pregnancy and breastfeeding". Taking into account both the critical damage that antimicrobial can cause in pregnant women and the possible consequences on the fetus and the neonate, the fetal, placental and maternal considerations that should be taken into consideration during the exposure of the mother to antimicrobial therapy during pregnancy are presented. The ways in which antimicrobials can influence upon the development of the fetus are also explained. The summary of the classification categories of the Food and Drugs Administration (FDA) for each type of antimicrobial drug and the possible administration of these drugs during pregnancy and lactation are presented in tables. The side effects of these medications during pregnancy and lactation are also explained in detail.

INTRODUCCIÓN

Hace algunos años, la tragedia causada por la talidomida demostró la gravedad del daño que pueden ocasionar los medicamentos durante el embarazo. Desde entonces se introdujeron acuerdos de homologación para la fabricación y comercialización de los fármacos. Actualmente, ningún medicamento que se introduce en el mercado contiene una recomendación para el uso en el embarazo o durante la lactancia, a menos que existan estudios preclínicos y/o ensayos clínicos que los respalden. Tanto es así que aproximadamente el 80% de los fármacos registrados en EE.UU. están oficialmente contraindicados durante el embarazo ¹.

Por tanto, durante este periodo lo mas acon-

sejable es no utilizar medicamentos o por lo menos restringir al máximo la utilización de éstos, reservándolos sólo para cuando los beneficios superen el riesgo ². A pesar de esto, más del 90% de las embarazadas toman algún fármaco durante la gestación, lo que demuestra que con gran frecuencia es necesario utilizar medicamentos para tratar diversas afecciones como las sepsis urinaria, entidad muy frecuente en esta etapa ^{3,4}.

Los antimicrobianos (AM) se utilizan no sólo en el tratamiento de las sepsis urinarias sino también en cualquier proceso infeccioso que presente la mujer durante la gestación, por lo que es imprescindible conocer los datos disponibles de seguridad de éstos sobre la gestación

PALABRAS CLAVE: Antibioticos/Efectos Adversos, Embarazo/Efecto de Drogas, Leche Humana.

KEY WORDS: Antibiotics/Adverse Effects, Human Milk, Pregnancy/Drug Effects.

* Autor a quien dirigir la correspondencia.

y la lactancia, etapas muy vulnerables para provocar daño, en ocasiones irreparables ⁵.

Las vías de llegada de los fármacos al feto y neonato son la placentaria y la leche materna respectivamente ⁶. Para comprender cómo el antimicrobiano que se administra puede ejercer algún efecto sobre uno u otro es necesario hacer ciertas consideraciones maternas, placentarias y fetales.

CONSIDERACIONES MATERNAS

En la mujer embarazada se producen cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos ^{6,7}: a) aumento del volumen intra y extracelular que llega a ser mayor del 50% en el tercer trimestre, lo que trae consigo un aumento del volumen de distribución y una disminución de la concentración de la albúmina plasmática, lo que produce una disminución del fármaco en la sangre materna; b) aumento del metabolismo hepático, del flujo sanguíneo renal (FSR) y del filtrado glomerular (FG) por acción progestágena, lo que conlleva a un aumento de la biotransformación y de la excreción del antimicrobiano; c) compresión y desplazamiento del tracto gastrointestinal por el útero junto con un aumento de las concentraciones de progesterona en sangre: se produce entonces un enlentecimiento del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal con una absorción variable e imprevisible; la absorción de los fármacos por vía intramuscular se favorece durante los primeros meses del embarazo porque existe mayor perfusión de los tejidos periféricos como consecuencia de la vasodilatación regional; pero en la medida en que este progresa disminuye notablemente el flujo sanguíneo en las extremidades y la absorción de las inyecciones intramusculares a nivel glútea y de las piernas se hacen irregulares debido a las modificaciones hemodinámicas; d) adelgazamiento de la barrera placentaria a medida que avanza la gestación, lo que facilita una mayor difusión del antimicrobiano con un aumento de la concentración del mismo en el feto y disminución en la madre.

Los cambios farmacodinámicos son evidentes en el tercer trimestre y se mantienen durante el post-parto inmediato. Se produce un aumento de la sensibilidad a la acción hepatotóxica de las tetraciclinas y la eritomicina.

CONSIDERACIONES FETALES

Las variaciones en la concentración del AM en el plasma fetal dependen de la unión proteí-

nas plasmáticas-antimicrobiano (PP-AM) en la madre ^{6,7}:

Si existe una fuerte unión PP-AM en la madre disminuye la difusión a través de la placenta, con lo que disminuye la concentración del AM en el feto y viceversa.

El AM llega al feto a través de la vía placentaria y del líquido amniótico. A pesar de la baja capacidad metabólica de los sistemas enzimáticos hepáticos fetales, éstos pueden transformar medicamentos por oxidación en metabolitos muy polares incapaces de atravesar la barrera placentaria en dirección feto-madre. Pueden acumularse en el hígado y en el agua corporal total y producir daños fetales. El feto tiene un FSR importante, lo que aumenta la excreción del fármaco que llegó por vía placentaria; por la orina llega al líquido amniótico, se deglute y se produce la absorción del AM por vía intestinal ^{1, 6-8}.

CONSIDERACIONES PLACENTARIAS

El paso del AM a través de la placenta se produce por difusión concentración dependiente, sin energía involucrada ⁸. ¿Qué implicaciones tiene como tal el uso del AM?: la disminución de la concentración del antimicrobiano en la madre no implica fracaso terapéutico y sólo requiere de la administración de dosis más altas que lo habitual en situaciones donde se necesiten concentraciones mayores para lograr eficacia terapéutica, por ejemplo en las endocarditis ^{6, 9, 10}.

La repercusión sobre el feto depende de dos factores ^{1,7,10} : a) la edad fetal y b) la potencia, duración y dosis del AM: una sola exposición puede ser suficiente. Si se administra en la fase de cigoto (antes del décimo séptimo día), el efecto puede ser "todo o nada" (muere el huevo o no se produce daño sobre el blastómero, pues este es capaz de sustituir las células dañadas por células nuevas). Cuando se prescribe durante la tercera y la octava semana (organogénesis) puede que no se produzca ningún efecto perjudicial, pero puede que ocurra un efecto teratogénico, aborto, defecto anatómico subletal o un defecto metabólico o funcional que se manifiesta más tarde. En el segundo y tercer trimestre se producen alteraciones del crecimiento y de las funciones bioquímicas y metabólicas.

El antimicrobiano puede influir en el desarrollo del feto de varias formas ^{1, 6, 9, 11}, entre ellas: a) mediante un efecto indirecto relacionado con las alteraciones que puede producir en el tejido materno por disminución de la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre, hi-

po-hiperglicemia y disminución de la disponibilidad de vitaminas; b) dentro del efecto embriotóxico directo las mutaciones en las células fetales, alteraciones cromosómicas, alteraciones de las membranas celulares y la inhibición enzimática tienen un lugar importante; c) al afectar la placenta interfiere con el paso normal de oxígeno, glucosa, nutrientes, etc, hacia el feto.

Se ha demostrado que en la producción de las malformaciones congénitas están involucrados diferentes factores ¹²: infecciones maternas (3%), enfermedades maternas (4%), genéticas (20%) y la hipoxia, los factores nutricionales, factores ambientales y desconocidos (65-70%).

Actualmente la FDA ha establecido categorías para definir la acción de los fármacos sobre el embarazo, atendiendo a los efectos teratogénicos descritos en animales y humanos ¹³:

Clase A: No se ha demostrado riesgo en humanos. Se utiliza cuando sea necesario.

Clase B: No se ha demostrado riesgo en animales, pero no se dispone de datos en humanos. Se ha demostrado riesgo en animales, pero no en humanos. Se utilizan si es necesario.

Clase C: Se produce riesgo en animales y no se dispone de datos en humanos. No hay datos en animales ni en humanos. Sólo se utilizan si el beneficio supera el riesgo.

Clase D: Hay riesgos para el feto pero el beneficio en la embarazada compensa el riesgo. Sólo se utilizan si el beneficio supera el riesgo.

Clase X: Riesgo inaceptable.

El riesgo del feto es mayor que el beneficio para la embarazada. Hay otros tratamientos eficaces y más seguros.

Siempre existe el riesgo de que cualquier antimicrobiano se excrete por la leche materna aunque sean bajas sus concentraciones, pero si existe insuficiencia hepática o renal éstas aumentan ^{1,6,7,12}.

Existen diferentes mecanismos para que un fármaco llegue desde la circulación materna hasta el feto ^{1,2,6,7}:

Difusión pasiva: Es la forma esencial de transporte de los medicamentos. Esta modalidad depende directamente del gradiente de concentración entre el plasma materno y el contenido alveolar, así como de las características del fármaco.

Difusión a través de los poros para el agua de la membrana celular: Esto permite el paso de sustancias solubles en agua que pueden estar ionizadas. Es un mecanismo poco frecuente y más lento que el anterior.

Transporte mediante la ayuda de proteínas lipofílicas vehiculadoras.

Transporte activo: Se realiza en contra de un gradiente de concentración y requiere gasto de energía.

Bypass directo o paso al intersticio y entrada al lumen alveolar por la unión intercelular.

La difusión está condicionada por dos factores fundamentales: el gradiente de concentración entre ambos medios (plasma materno y leche) y las propiedades fisicoquímicas del medicamento ⁶. La concentración de medicamento en el plasma de la madre depende de la dosis, la frecuencia y la vía de administración, del perfil farmacocinético materno donde los procesos de absorción, distribución y aclaramiento, modulan en conjunto la cantidad de fármaco disponible para pasar la barrera alveolar mamaria. La irrigación sanguínea de la glándula también puede modificar la cantidad de sustancia disponible para su paso a la leche. Una elevación del flujo sanguíneo en el tiempo en que la tasa plasmática del medicamento alcanza altas concentraciones supone una mayor cantidad de fármaco disponible para atravesar las membranas. Por eso se recomienda que la toma del medicamento se haga inmediatamente después de la lactancia para separar lo más posible el momento del pico con el de aquélla ^{1,2,10}.

Al analizar las características físico químicas del fármaco se debe tener en cuenta ^{2,6,10}:

a) *la unión a proteínas plasmáticas:* las células alveolares no tienen suficiente capacidad para separar fármacos unidos a las proteínas y solo la fracción libre es capaz de difundir, por tanto cuanto menor es el grado de unión a las proteínas, mayor será el paso a la leche;

b) *la ionización:* únicamente la fracción no ionizada es capaz de difundir. El grado de ionización depende a su vez del pH del medio y del pKa del fármaco. Las moléculas se concentran en el medio en el que se hallen más ionizadas.

c) *la liposolubilidad:* es una característica importante tanto para atravesar las membranas lipídicas como para mantener su concentración en la leche, muy rica en grasas. Dentro de la leche, los fármacos más liposolubles se encuentran en la fracción lipídica, mientras que los menos liposolubles están en la fase acuosa o parte no proteica.

d) *el peso molecular:* las sustancias con peso molecular superior a 200 daltons tienen dificultades para atravesar las estructuras en su camino hacia la leche y los productos con peso molecular por encima de 600 no pueden atravesarlas por difusión pasiva.

Antimicrobiano	Embarazo	Lactancia
Penicilinas ^{2,11,9,14-21}	Categoría B	Sí. Cantidades pequeñas pueden producir hipersensibilidad.
Cefalosporinas ^{2,11,9,14-21}	Categoría B. Cefepima y cefpiroma: dnd.	Sí. Cefepima y cefpiroma: dnd.
Carbapenémicos ^{2,11,9,14-21}	Imipenen. ps. Categoría C. Meropenen: Evitar. Categoría B.	Sí. Evitar.
Monobactamas ^{2,11,9,14-21}	Aztreonam. ps. Categoría B.	Sí.
B lactámicos + IBL ^{2,11,9,14-21}	Sí. Categoría B.	Sí.
Quinolonas y fluorquinolonas ^{22,31}	Ciprofloxacino, norfloxacino y enoxacino. Categoría C. Riesgo potencial de artropatía.	Reiniciar 18 horas después de suspendido el tratamiento. Acido nalidixico: Emplear excepto si existe déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD).
Vancomicina ^{2,9,11,32}	Evitar. Produce ototoxicidad. Categoría C.	Evitar. Alergia y alteración de la flora intestinal.
Teicoplanín ^{2,9,11,32}	Evitar. dnd.	Evitar. dnd.
Aminoglucósidos ^{13,33,40}	Amikacina y gentamicina: No existen reportes de malformaciones congénitas ni ototoxicidad por exposición intraútero. Riesgo potencial. Categoría C. Tobramicina: Reporte de malformaciones congénitas cardiovasculares postadministración en el primer trimestre del embarazo. No ototoxicidad por exposición intraútero. Riesgo potencial. Categoría D. Estreptomicina: La incidencia de ototoxicidad congénita es baja con dosis cuidadosa y tiempo limitado. Categoría D. Kanamicina: Ototoxicidad por exposición intraútero. Categoría D. Netilmicina: Reporte de teratógeno y embriotóxico. Riesgo potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad. Categoría D.	La absorción es poco probable. Riesgo de ototoxicidad pequeño. Riesgo de diarreas y alteración de la flora intestinal.
Clindamicina ^{2,11,20}	Sí. Categoría B	Sí. Categoría B
Metronidazol ^{2,10,13}	1er. Trimestre: Evitar. Mutagénico en bacterias. Carcinogénico en animales. 2do Trimestre: Sólo si el beneficio supera al riesgo. Malformaciones congénitas y abortos espontáneos reportados. Categoría B.	Sí. Suspender durante el tratamiento y reanudar después de 24 horas.
Cloramfenicol ^{10,11}	Evitar. Categoría C. Produce aplasia medular a la madre. No reportes de malformaciones congénitas.	Evitar. Riesgo teórico de Síndrome Gris del Recién Nacido. Depresión de la Médula ósea. Modificación de la flora intestinal.
Cotrimoxazol ^{2,30,31}	Trimetoprim. 1er Trimestre: Posiblemente teratógeno. Categoría C. Sulfametoxazol: 3er Trimestre: Ocupa los sitios de unión de la bilirrubina en el plasma y aumenta el riesgo de kernícterus por aumento de la bilirrubina libre el suero. Riesgo de malformación congénita. Categoría B/D (si se administra al término).	Peligro de anemia hemolítica, especialmente en lactantes con déficit de G6PD. Riesgo de kernícterus en niños ictericos.
Rifampicina ^{2,8,11,32}	Sólo si el beneficio justifica el riesgo. Causa malformaciones congénitas y enfermedad hemolítica del recién nacido. Categoría C.	Sí.

Tetraciclinas ^{2,8,11,32}	Evitar. Categoría D. 22 semanas a los 6 meses: Coloración rojiza de dientes temporales anteriores. 6 meses a 5 años: Coloración rojiza de dientes permanentes anteriores. Hipoplasia ósea. Malformaciones congénitas. Madre: Hígado graso. Hepatotoxicidad.	Coloración de dientes en el neonato: Riesgo pequeño. Hipoplasia del esmalte dentario. Inhibición del crecimiento lineal óseo. Reacción de fotosensibilidad. Candidiasis oral y vaginal. Modificación de la flora intestinal.
Macrólidos ^{2,10,32,41}	Eritromicina: Sí. Categoría B. Hepatotoxicidad por estolato. Claritromicina: Teratogénico. Categoría C. Azitromicina: categoría B.	Produce ictero por estolato en el 1er. mes y diarreas. Sí. Sí.
Antivirales ^{2,8,11,42,43}	Acyclovir: teratogénico, informes de polidactilia, espina bífida y malformaciones cardiovasculares. Zidovudina: riesgo de depresión de la médula ósea fetal y retardo del crecimiento. Ganciclovir: teratogénico, embriotóxico, produce retardo del crecimiento, órganos aplásicos. Foscarnet. Alteraciones del esqueleto. Vidarabina: Teratogénica, toxicidad materna, anormalidades fetales. Zalcitabina: teratogénica. Estavudina: toxicidad en animales. Lamivudina y estavudina: embriotóxica en animales, no teratogénica. Interferón: no teratogénico, aumenta el número de abortos. Nevirapina e Indinavir: categoría C. Todos se incluyen en la categoría C. Ribavirina: categoría X. Malformaciones congénitas. Didanosina y Famciclovir: Categoría B. Nelfinavir, ritonavir, saquinavir. No teratogénico en animales. Categoría B. Estudios insuficientes. Cidofovir, penciclovir: dnd.	Sorivudina, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (delavirdina, nevirapina), inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (estavudina, zalcitabina) y los inhibidores de la proteasa (indinavir, saquinavir, nelfinavir, ritonavir): dnd.
Antimicóticos ^{2,10,11}	Anfotericin B : categoría B. Flucitosina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y miconazol: Categoría C. Fluconazol: teratogénico en animales y humanos. Miconazol: Puede causar déficit congénitos. Flucitosina: embriotóxico y teratogénico en animales, su efecto en humanos está sin establecer. Ketoconazol: teratogénico en animales. No existen reportes de efectos adversos fetales. Itraconazol: embriotóxico y teratogénico.	No. Probablemente seguro. Dnd. Dnd. Dnd. Dnd.
Oxazolidinonas: Linezolida y eperezolida ⁴⁴⁻⁴⁶	No. Aumentan la fusión del cartilago articular. Disminuyen el peso fetal. Producen muerte del embrión post-implantación. Categoría C. * Esto ocurre a altas dosis en animales.	Se excreta por la leche de ratas lactantes. No se conoce si se excreta por la leche materna.
Fusidanos: Acido fusídico ^{2,8,11}	Evitar. Categoría C. Produce kerníctero por desplazamiento de la bilirubina de la albúmina.	Evitar o usar bajas dosis. Efecto sin establecer.
Nitrofurantoina ^{8-10,31}	Contraindicada en el embarazo a término.	Precaución: produce anemia hemolítica en el recién nacido con déficit de G6PD.

Tabla 1. Clasificación de medicamentos indicando su teratogenicidad potencial según las categorías de la FDA. *dnd*: Datos no disponibles. *ps*: probablemente seguro.

La relación leche-plasma (L/P) es un índice de gran valor para calcular la dosis que recibe el niño a través de la madre. Para evitar errores es imprescindible que se evalúen las concentraciones del fármaco en ambos medios simultáneamente y que estas se realicen frecuentes y consecutivamente; es necesario constatar las características físico-químicas del fármaco y sobre todo del pH de ambos medios ⁶.

La dosis que recibe el niño no es el único factor para establecer las contraindicaciones farmacológicas en la mujer que amamanta. No se deben administrar en esta etapa fármacos con rangos terapéuticos muy estrechos y efectos adversos muy severos.

Casi todas las mujeres acuden al médico entre cinco y siete semanas después de la concepción. Por tanto, para evitar daños de origen me-

dicamentoso en las primeras semanas del embarazo es importante minimizar la exposición a los medicamentos. Se debe evaluar el riesgo-beneficio basado en los datos epidemiológicos disponibles sobre el uso del medicamento durante esta etapa, en la información sobre los resultados observados en las mujeres expuestas accidentalmente a un medicamento durante el embarazo o en los estudios realizados en los animales. En la Tabla 1 se brinda una clasificación de medicamentos indicando su teratogenicidad potencial según las categorías de la FDA.

Es evidente que el principio fundamental durante el embarazo es evitar el uso innecesario de medicamentos; si fuese necesario se deben emplear aquellos más conocidos para evitar posibles riesgos al feto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anónimo (1996) *Drug Ther. Bull.* **4**: 26-9.
2. Johnson, M.R. & D.J. Ritchie (2001) "Antimicrobials", en *"The Washintong Manual of Medical Therapeutics"* (N. Ahyas, K. Flood, S. Paranjot hi & R.A. Schaiff, eds) 30 ed. Washintong: Lippincott Williams & Wilkins, págs. 275-8.
3. Nicolle, L.E. (2001) "Bacterial infections of the urinary tract in women", en *"Lasted Approved Methods of Treatment for the Practicing Physician. Conn's Current Therapy"* (R.E. Raquel & E.T. Bope, eds) 53a. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, págs. 697-700.
4. de Quirós, J.B. (1997) *Salud rural* **14**: 75-6.
5. Sadler, T.W. (1996) "Langman Embriología Médica", Ed. Médica Panamericana, México.
6. Arjol, A., Y. Coll, A. Fernández, J.R. Gómez, L. Gómez & E. Mauri. (1993) "Antimicrobianos, embarazo y lactancia", en *"Manejo de la infección: situaciones especiales"*. Madrid: Editorial Elba, págs. 11-9.
7. Guyton, A.C. & J.E. Hall (1998) "Embarazo y lactancia", en *"Tratado de Fisiología Médica"* 9a. ed. Nueva York, McGraw-Hill Interamericana, págs. 1133-49.
8. Range, H. P., M.M Dale, J.M. Ritter (1999) "Antibacterial drugs", en *"Pharmacology"* 4a. ed. London, Churchill Livingstone, págs. 685-707.
9. Sherer, J. & D. Nissen (2001) "Mosby Gen Rex", Ed. Mosby, St. Lois.
10. Jacobs, R. A. & J.B. Guglielmo (2001) "Antiinfective Chemotherapeutic & Antibiotic agent", en *"Current Medical Diagnosis & Treatment"* (L.M. Tierney, S.J. McPhee & M.A. Papadakis, eds.) 40a. ed. New York, Mc Graw-Hill, págs. 1494-537.
11. Rosenfeld, G.C. & D.S Loose- Mitchell (1998) "Drug used in treatment of infectius diseases", en *"Pharmacology"* (Board review series). 3a. ed. USA, Williams & Wilkins, págs. 309-57.
12. Cotran, R.S. & D. Schofield (2000) "Enfermedades durante la lactancia y la niñez", en *"Robbins, Patología Estructural y Funcional"* (R.S. Cotran, V. Kumar & T. Collins, eds.) 7a. ed. Madrid, Mc Graw-Hill Interamericana, págs. 485-518.
13. Anónimo (1995) *Bol. Terap. Andaluz* **8**: 5-46.
14. Linares, A., E. Béquer & L.M. Martín (2000) "Actualización en antimicrobianos", Ed. Academia de Ciencias, Ciudad de La Habana, Cuba (en prensa).
15. Chambers, H.F., W.K. Hadley & E. Jawetz (1998) "Beta-lactam antibiotics & others inhibitors of cell wall synthesis", en *"Basic & Clinical Pharmacology"* (B.G. Katzung, ed.) 7a. ed. San Francisco, Appleton & Lange, págs. 724-43.
16. Wright, A. J (1999) *Mayo Clin. Proc.* **74**: 290.
17. Mandell, G. L. & W.A. Petry (1996) "Antimicrobial agents. Penicillins, cephalosporins, and other B-lactam antibiotics", en *"Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutic"* (J.G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff & R.W. Ruddon, eds.) 9a. ed. New York, Mc Graw Hill, págs. 1073-102.
18. Mariutin, P.V., D.V. Mikhailovich, V.G. Uchvatkin & S.G. Kravets (1998) *Anesteziol-Reanimatol.* **4**: 20-2.

19. Sidorenko, S.V., S.P. Rezvan, S.A. Grudinina, G.V. Sterkhova & I.A. Aleksandrova (1998) *Antibiot-Khimioter.* **43**: 4-14.
20. Mensa, J., M. Gatell & M.T. Jiménez de Anta (1998) "Guía de Terapéutica Antimicrobiana", Ed. Masson, España, pág. 442.
21. Cué, M. & M. Morejón (1998) *Rev. Cubana Med. Gen. Integr.* **14**: 347-61.
22. Masterton, R. G. (1999) *Hosp. Med.* **60**: 82-3.
23. Anónimo (1999) *Bol. Terap. Andaluz* **15**: 5-6.
24. Delon, A., C. Pariat, P. Courtois, S. Bouquet & W. Couet (1998) *Antimicrob. Agents-Chemother.* **42**: 2756-8.
25. Hooper, D.C. (2000) *Clin. Infect. Dis.* **30**: 243.
26. Walker, R.C. (1999) *Mayo Clin. Proc.* **74**: 1030.
27. Lode, H., K. Borner & P. Koeppe (1998) *Clin. Infect. Dis.* **27**: 33-9.
28. Anónimo (2000) *Med. Lett. Drugs Ther.* **432**: 15.
29. Stacy, J.Ch. (2000) *Infect. Urol.* **13**: 3-10.
30. Chambers, H.F. & E. Jawetz (1998) "Sulfonamides, trimetoprim & quinolones", en *"Basic & Clinical Pharmacology"* & B.G. Katzung, ed.) 7a. ed. San Francisco, Appleton & Lange, págs.761-70.
31. Mandell, G.L. & W.A. Petry (1996) "Antimicrobial agents. Sulfonamides, trimetoprim-sulfametoxazole, quinolones, and agents for urinary tract infections", en *"Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutic"* (J.G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff & R.W. Ruddon, eds.) 9a. ed. New York, Mc Graw Hill, págs. 1057-72.
32. Cué, M. & M. Morejón (1998) *Rev. Cubana Med. Gen. Integr.* **14**: 361-73.
33. Lacy, M.K., D.P. Nicolau, C.H. Nightingale & R. Quintiliani (1998) *Clin. Infect. Dis.* **27**: 23-7.
34. Zembower, T.R., G.A. Noskin, M.J. Postelnick, C. Nguyen & L.R. Peterson (1998) *Int. J. Antimicrob. Agents* **10**: 95-105.
35. Lima da Costa, D., J.P. Erre, F. Pehourq & J.M. Aran (1998) *Audiology* **37**: 162-73.
36. Schacht, J. (1998) *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* **118**: 674-7.
37. Schwarz,A. & A. Perez-Canto (1998) *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **36**: 164-7.
38. Edson, R. S. (1999) *Mayo Clinic. Proc.* **74**: 519.
39. Chambers, H.F. & M.A. Sande (1996) "Antimicrobial agents. The aminoglicosides", en *"Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutic"* (J.G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff & R.W. Ruddon, eds.) 9a. ed. New York, Mc Graw Hill, págs. 1103-22.
40. Chambers, H. F., W.K. Hadley & E. Jawetz (1998) "Aminoglicosydes & Espectinomycin", en *"Basic & Clinical Pharmacology"* (B.G. Katzung, ed.) 7a. ed. San Francisco, Appleton & Lange, págs. 761-70.
41. Igea, J.M. & M. Lazaro (1998) *Allergy* **53**: 107-9.
42. Montaner, J.S., R. Hogg & J. Raboud (1998) *Lancet* **352**: 1919-22.
43. Carpenter, C.C., M.A. Fischl & S.M. Hammer (1998) *J. Am. Med. Assoc.* **280**: 78-86.
44. Friedland, I.R. & I. Luts (1998) *Curr. Opin. Pediatr.* **10**: 41-5.
45. Martin, J.P., J.T. Herberg, J.G. Slatter & M.J. Dupuls (1998) Abstract A-85 at the Thirty-eighth Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, E.U.A.
46. Rybak, M.J., D.M. Cappelletty & T. Moldovan (1998) *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**: 721-24.