

TRABAJOS DE REVISIÓN

ANTIBACTERIANOS DE ACCIÓN SISTÉMICA. PARTE III. SULFONAMIDAS Y TETRACICLINAS

Manuel Cué Brugueras¹ y Moisés Morejón García²

RESUMEN: Se presenta la tercera parte de una revisión bibliográfica sobre los antibacterianos de elección, en la cual se abordan los grupos sulfonamidas y tetraciclinas; además, se incluye un cuadro resumen con los antibióticos tratados en las tres partes, así como sus vías de administración y nombres comerciales que se utilizan en Cuba. Se hacen algunas consideraciones sobre la manera de enfrentar la gran variedad de antibióticos y el costo de la antibióticoterapia por parte de los países en vías de desarrollo, tomando como referencia algunas recomendaciones hechas por la OPS/OMS.

Descriptores DeCS: **SULFONAMIDAS/farmacología; ANTIBIOTICOS TETRACICLINAS/farmacología.**

2.16. SULFONAMIDAS Y SUS COMBINACIONES

Las *sulfonamidas* son análogos del ácido p-aminobenzoico. La primera de importancia clínica fue el prontosil (sulfamidocrisoidina), que se sintetizó en 1935, en Alemania, y se metaboliza *in vivo* a sulfanilamida. Después, se han sintetizado

muchas *sulfonamidas*, las cuales difieren poco en sus actividades antimicrobianas, pero bastante en sus propiedades farmacocinéticas. Usualmente son bacteriostáticas e interfieren con la síntesis del ácido fólico, actuando como inhibidores competitivos del ácido p-aminobenzoico en los microorganismos susceptibles. Su espectro de acción es amplio, abarca la mayoría

¹ Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Departamento de Servicios Especiales de Información. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna. Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Comandante Manuel Fajardo".

de los microorganismos grampositivos y muchos gramnegativos, especialmente estos últimos, pero su uso se ha limitado debido al desarrollo de resistencia. La mayoría se absorbe bien por vía oral, siendo el intestino delgado su lugar principal de absorción. La administración parenteral es difícil, ya que las sales solubles son altamente alcalinas e irritantes para los tejidos. Se distribuyen ampliamente en todos los tejidos y alcanzan niveles altos en los líquidos pleural, peritoneal, sinovial y ocular. Los niveles en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son eficaces en las infecciones meníngeas, pero raras veces se usan para esta indicación.

Cuando se administran durante la gestación, se alcanzan niveles altos en el feto. Se unen débilmente, en grado variable y de forma reversible a la albúmina sérica, forma en la que es inactiva y no difunde, lo cual puede afectar su eficacia antibacteriana, su distribución y su eliminación. La acción antibacteriana de las sulfamidas se inhibe por el pus y actualmente se indican sólo en el tratamiento de infecciones urinarias (IU) y otras pocas infecciones, como nocardiosis. Para el tratamiento sistémico hay que elegir las más posibles, como el sulfisoxazol y el sulfametoxazol, y el paciente debe estar bien hidratado. Se usan como alternativa a la penicilina en la profilaxis de la fiebre reumática, y para la profilaxis contra ciertas cepas de meningococos sensibles. De acuerdo con su tiempo de excreción se clasifican en: acción corta, media o intermedia, larga, ultralarga y de escasa absorción.^{1,2}

Las de *acción corta* se excretan por la orina en concentraciones altas y por ello se usan en el tratamiento de IU. Las primeras *sulfonamidas* de acción corta, como la sulfapiridina y su metabolito acetilo, se usan poco hoy día debido a la cristaluria que originan por su baja solubilidad. La

sulfadiazina, es la más usada, aunque es también poco soluble en la orina, mientras que la sulfadimidina y el sulfafurazol y su derivado acetilo son muy solubles. El sulfafurazol por su parte, se absorbe y excreta rápidamente y tiene una excelente actividad antibacteriana, por lo que ha reemplazado a los agentes menos solubles; debido a que su alta solubilidad elimina mucho de la toxicidad renal inherente al uso de las *sulfonamidas* anteriores. La sulfacitina alcanza concentraciones sanguíneas menores que el sulfisoxazol y sólo se usa en el tratamiento de IU, al igual que el sulfametizol. Las triple sulfas, son tres *sulfonamidas* de acción corta que se usan juntas para reducir el riesgo de cristaluria.^{1,3-5}

Las *sulfonamidas* de acción media, como el sulfametoxazol, no originan altas concentraciones en la orina. El sulfametoxazol es un congéneres cercano del sulfisoxazol, pero sus porcentajes de absorción entérica y excreción urinaria son menores. Se emplea para infecciones sistémicas y del tracto urinario, pero deben tomarse precauciones para evitar la cristaluria, debido a la alta proporción de la forma acetilada, relativamente insoluble, del fármaco en la orina.^{1,3,4}

Las *sulfonamidas* de acción larga, como sulfadimetoxina, sulfametoxidiazina y sulfametoxipiridazina y las de *acción ultralarga*, como sulfadoxina y sulfametopirazina no originan tampoco altas concentraciones en la orina, y raramente causan cristaluria. Las *sulfonamidas* que se excretan más lentamente del organismo, es más común que desarrollen reacciones adversas como el síndrome de *Stevens-Johnson*.^{1,6}

Las sulfasalazina, es una *sulfonamida* de escasa absorción que en su estructura es un conjugado del ácido 5-aminosalicílico (mesalazina) y sulfapiridina.

Se usa en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino y de artritis reumatoide. Se absorbe poco en el tracto gastrointestinal y se utiliza en el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enteritis regional, aunque tiende a producir recidivas en alrededor de un tercio de los pacientes que experimentan una respuesta inicial satisfactoria. También se emplea como el primer enfoque para el tratamiento de los casos algo leves de enteritis regional y colitis granulomatosa.^{1,7,8}

2.16.1. Combinaciones con otros fármacos

El cotrimoxazol o sulfametoxazol con trimetoprima (SMX/TMP) es una combinación fija (5:1) de los 2 fármacos, por lo general bacteriostática. Ambos agentes bloquean el ciclo metabólico del ácido fólico de las bacterias y son muchos más activos juntos que por separado. Es activo frente a la mayoría de las bacterias grampositivas y gramnegativas; sin embargo, la *P. aeruginosa* suele ser resistente. Al mismo tiempo, es el medicamento de elección en el tratamiento y profilaxis de la neumonía causada por el protozoo *Pneumocystis carinii*, en pacientes inmunocomprometidos, como son los enfermos de SIDA, y en aquellos que estén recibiendo medicamentos inmunosupresores y ha reemplazado el uso de las *sulfonamidas* solas en el tratamiento y profilaxis de IU, para convertirse en el medicamento de elección en las infecciones urinarias bajas (cistitis) y en las altas (pielonefritis) no complicadas. Es útil en el tratamiento de la fiebre tifoidea, cuando no puede emplearse ampicilina o cloramfenicol, en la shigelosis, diarrea por *E.coli* enterotoxigénica, infecciones por *Nocardia*, *Salmonella*, *Xanthomonas maltophilia*, *P. cepacia*, chancro blando,

otitis media, sinusitis, bronquitis bacteriana, gonorrea e infecciones micobacterianas no tuberculosas. Puede causar fotosensibilidad, náuseas, vómitos, hepatitis, leucopenia, trombocitopenia, insuficiencia renal e hipercalcemia.^{1,3,9-11}

Otras *sulfonamidas* que se usan en combinación con la trimetoprima son la sulfadiacina (cotrimazina), sulfamoxol (cotrifamol), sulfametopiracina, sulfametrol, sulfadimidina y sulfametoxipiridacina. La sulfadiacina también se combina con la tetroxoprima (cotetroxazina). En asociación con pirimetamina se usa en el tratamiento o profilaxis de algunas infecciones protozoarias; la combinación de sulfadoxina y pirimetamina se usa en la malaria, y la sulfadiacina con pirimetamina en el tratamiento de la toxoplasmosis.^{6,11,12}

2.17. TETRACICLINAS

Las *tetraciclinas* son un grupo de antibióticos, que originalmente se obtuvieron de ciertos *Streptomyces spp.* Se caracterizan por tener el mismo núcleo tetracíclico, naftaceno y propiedades similares. Se pueden administrar por vía oral y a las concentraciones usuales son generalmente bacteriostáticas, actuando por interferencia de la síntesis proteica en microorganismos susceptibles al fijarse en la subunidad 30s del ribosoma. Tienen un espectro de acción amplio, que incluye bacterias grampositivas y gramnegativas, clamidias, rickettsias, micoplasmas y espiroquetas; pero sus reacciones adversas y el desarrollo de cepas resistentes y de otros agentes antimicrobianos han reducido su utilización.

Las infecciones por estreptococos beta hemolíticos del grupo A no deben tratarse con *tetraciclina*, ya que el 25 % de estas bacterias son resistentes *in vitro*.

Asimismo, las *tetraciclinas* no constituyen el antibiótico de elección en las infecciones estafilocócicas graves. La resistencia bacteriana a una tetraciclina por lo general se acompaña de resistencia cruzada a las otras. Las tetraciclinas penetran en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, sin embargo, los niveles en el LCR no son suficientes desde el punto de vista terapéutico.

Entre las reacciones adversas que producen se encuentran los trastornos gastrointestinales y deposición en huesos y dientes, por lo que están contraindicadas en mujeres embarazadas y niños. Producen también efectos catabólicos; sobre todo, en pacientes con insuficiencia renal, cambios lipídicos en el hígado y fotosensibilidad, especialmente con la demeclociclina. A pesar de sus limitaciones, las *tetraciclinas* tienen un espacio en el tratamiento de infecciones por clamidia, rickettsias, micoplasmas, así como tífus, algunas fiebres manchadas, neumonías atípicas, inflamaciones pélvicas, enfermedad de *Lyme*, brucelosis, tularemia, plaga, cólera y acné severo. También se usa en pacientes alérgicos a la penicilina, en enfermedades reumáticas, venéreas, anthrax, acti-nomicosis, bronquitis, leptospirosis e infecciones estomatológicas. Debe tenerse en cuenta que los alimentos interfieren en su absorción, con excepción de la doxiciclina y la minociclina y que ésta disminuye, también, en presencia de antiácidos que contengan aluminio, calcio o magnesio y de preparados que contengan hierro.^{10,13,14-18}

La primera *tetraciclina* que se obtuvo fue la clortetraciclina, en 1948, e inmediatamente después la oxitetraciclina y la tetraciclina. Las tres tienen propiedades similares, aunque la clortetraciclina se absorbe menos en el tracto gastrointestinal y la oxitetraciclina mancha menos los dientes. La demeclociclina (clortetraciclina dime-

tilada), que es natural al igual que las anteriores, tiene una vida media más larga que la tetraciclina y ha originado la mayor cantidad de reportes de reacciones foto-tóxicas. Se ha usado con algún éxito en pacientes con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.^{4,13}

Las tetraciclinas más recientes se han obtenido por vías semisintéticas. La metaciclina tiene, al igual que la demeclociclina, una vida media más larga, por lo que puede administrarse dos veces al día. La doxiciclina y minociclina son más activas *in vitro* que la tetraciclina contra muchas especies, y la minociclina es activa contra algunas bacterias tetraciclino-resistentes, inclusive las cepas de estafilococos. Se administran en dosis más bajas que las tetraciclinas más antiguas, la minociclina puede ser dada 2 veces al día y la doxiciclina una sola vez. La doxiciclina no se acumula, significativamente, en pacientes con insuficiencia renal y, al igual que la minociclina, es más liposoluble que otras tetraciclinas y penetra bien dentro de los tejidos; se utiliza en el tratamiento de cervicitis y uretritis no gonocócicas o posgonocócicas y en infecciones por clamidias y trichomonas. La minociclina, debido a su alta solubilidad en los lípidos, es la única *tetraciclina* que penetra en las lágrimas y la saliva en niveles suficientemente altos como para erradicar el estado de portador de meningococo; no obstante, su uso se ha limitado debido a sus efectos adversos vestibulares, sobre todo en las mujeres.^{9,19-22}

Consideraciones finales

Como hemos visto, existen en la actualidad decenas de antibióticos en el mercado mundial, a pesar de que en este trabajo sólo nos hemos referido a los más representativos y utilizados internacionalmente.

Sin embargo, esta cantidad y variedad inimaginable hace unos años, constituye un problema para la planificación de los países pobres a la hora de seleccionar su arsenal antibacteriano, al igual que ocurre con los medicamentos que responden a otras categorías farmacológicas.

Por tal motivo la OMS ha venido promoviendo la importancia de que estos países elaboren su propia selección de medicamentos esenciales o básicos, en concordancia con el desarrollo de los servicios de salud de cada país y, para ello, han propuesto listas modelo de medicamentos esenciales. La última recibida en Cuba, la 6ta., de 1990,²³ recomienda la priorización de un grupo reducido de antibacterianos, el cual exponemos a continuación:

Lista principal

Penicilinas	Otros antibacterianos
* Amoxicilina	* Cloramfenicol
* Ampicilina	* Cotrimoxazol
Bencilpenicilina (cristalina)	* Eritromicina
Bencilpenicilina procaínica	Espectinomomicina
Bencilpenicilina benzatínica	* Gentamicina
* Cloxacilina	* Metronidazol
* Fenoximetilpenicilina	* Sulfadimidina
	* Tetraciclina

* Piperacilina

Lista complementaria (específicos para algunos casos)

Doxiciclina
Nitrofurantoína
Trimetoprima

* Ejemplo de un grupo que puede ser sustituido por otro medicamento.

Como se puede apreciar esta lista no es categórica en cuanto a sus propuestas para la selección de antibióticos antibacterianos, sino todo lo contrario, deja abierta la posibilidad de que los países hagan sus propios ajustes; además, hay que tener en cuenta el desarrollo y validación de nuevos productos que hayan demostrado ser más eficaces que sus predecesores. Lo importante es el concepto de que con austeridad, pero con un buen análisis de los problemas de salud, y tomando en consideración la experiencia clínica de los especialistas, se pueden resolver la mayoría de las infecciones bacterianas de un territorio; sin que esto quiera decir que no se planifiquen otros antibióticos en cantidades más reducidas, con el objetivo de cubrir casos de infecciones menos frecuentes por cepas resistentes, o en pacientes alérgicos a los antibióticos principales.

Por último queremos resaltar la importancia que tiene el uso correcto de los antibióticos, lo cual, unido a la adopción de barreras para evitar la transmisión de microorganismos multirresistentes, no podrá impedir la progresiva resistencia a los antibióticos, pero sí retrasará su desarrollo.

ANEXO

Lista de antibióticos de uso sistémico por grupos químicos y vías de administración

(* Comercializados en Cuba, con sus marcas, si se conocen por éstas)

Oral	Parenteral	Rectal
Aminociclitolos	Espectinomomicina	

ANEXO (Continuación)		
Oral	Parenteral	Rectal
Aminoglucósidos		
	Amikacina* (<i>Amikin</i>)	
	Bekanamicina	
	Dehidroestreptomicina	
	Dibekacina	
Estreptomicina	Estreptomicina*	
Framicetina	Framicetina	
	Gentamicina* (<i>Genticin</i>)	
	Isepamicina	
Kanamicina	Kanamicina* (<i>Kannasyn</i>)	
Neomicina	Neomicina	Neomicina*
	Micronomicina	
	Netilmicina	
Paramomicina		
	Sisomicina	
	Tobramicina	
Amfenicoles		
Cloramfenicol*	Cloramfenicol*	
Tiamfenicol	Tiamfenicol	
Carbacefémicos		
Loracarbef		
Carbapenémicos		
	Imipenem	
	Meropenem	
Cefalosporinas		
1ra. generación		
Cefaclor		
Cefadroxilo		
Cefalexina* (<i>Ceporex</i>)		
	Cefaloridina	
	Cefalotina	
	Cefapirina	
Cefatrizina		
	Cefazolina* (<i>Cefamezine</i>)	
Cefprozilo		
Cefradina	Cefradina* (<i>Velosef</i>)	
Cefroxadina		
	Ceftezol	
Pivcefalexina		
2da. generación		
	Cefamandol	
	Cefbuperazona	
	Cefmetazol	
	Cefminox	
	Cefonicida	
	Ceforanida	
	Cefotetán	
	Cefotiam	
	Cefoxitina	

ANEXO (Continuación)	Parenteral	Rectal
Oral		
Cefuroxima axetilo	Cefuroxima* (<i>Zinacef</i>)	
3ra. generación		
Cefdinir	Cefmenoxima	
Cefetamet pivoxilo		
Cefixima	Cefodizima Cefoperazona Cefotaxima* (<i>Claforan</i>) Cefpiramida	
Cefpodoxima proxetilo	Cefsulodina Ceftazidima* (<i>Fortum</i>)	
Ceftibuten	Ceftizoxima Ceftriaxona* (<i>Rocephin</i>) Latamoxef Moxalactam	
4ta. generación		
	Cefaclidina Cefelidina Cefepima Cefpiroma Cefoselis	
Diaminopiridinas		
Brodimoprima		
Metioprima		
Trimetoprima	Trimetoprima	
Tetroxoprima		
Estreptograminas		
Pristinamicina		
Virgimiamicina	Quinupristina-dalfopristina	
Fosfomicinas		
Fosfomicina*	Fosfomicina* (Fosfocina)	
Fosmidomicina	Fosmidomicina	
Fusidanos		
Ácido fusídico		
Fusidato de sodio		
Glicopéptidos		
	Ramoplanina Teicoplanina Vancomicina* (<i>Vancocin</i>)	
Vancomicina		
Lincosamidas		
Clindamicina	Clindamicina	
Lincomicina	Lincomicina	
Macrólidos		
Azitromicina		
Claritromicina		
Diritromicina		
Eritromicina*	Eritromicina	
Espiramicina		
Fluritromicina		
Josamicina		

ANEXO (Continuación)	Parenteral	Rectal
Oral		
Kitasamicina	Kitasamicina	
Midecamicina		
Miocamicina		
Oleandomicina	Oleandomicina	
Rokitamicina		
Rosaramicina		
Roxitromicina		
Triacetiloleandomicina		
Monobactámicos		
Carumonam	Aztreonam	
Tigemonam		
Nitrofuranos		
Nitrofurantóina		
Nitroimidazoles		
Metronidazol* (Flagyl)	Metronidazol* (Flagyl)	Metronidazol
Penicilinas		
Amidinopenicilinas		
Pivmecilinam	Mecilinam	
Aminopenicilinas		
Amoxicilina		
Ampicilina	Ampicilina	
Bacampicilina		
Ciclacilina		
Epicilina		
Hetacilina		
Metampicilina	Metampicilina	
Pivampicilina		
Talampicilina		
Bencilpenicilinas Naturales		
	Penicilina cristalina (sódica o potásica)*	
	Penicilina benzatínica*	
	Penicilina procaínica*	
	Penicilina rapilenta (cristalina y procaínica)*	
Carboxipenicilinas		
Carfecilina	Carbencilina* (Pyopen)	
Carindacilina		
	Sulbencilina	
	Temocilina	
	Ticarcilina	
Fenoxipenicilinas		
Feneticilina		
Fenoximetilpenicilina*		
Propicilina		

ANEXO (Continuación)		
Oral	Parenteral	Rectal
Isoxazolil penicilinas		
Cloxacilina		
Dicloxacilina		
Flucoxacilina	Flucoxacilina	
Nafcilina	Nafcilina	
Oxacilina* (Oxacillin)	Oxacilina	
Ureidopenicilinas		
	Apalcilina	
	Azlocilina* (Securopen)	
	Mezlocilina	
	Piperacilina	
Otras penicilinas semisintéticas		
Azidocilina		
	Benetamina	
	Pencilina clemizol	
	Meticilina* (Celbenin)	
Polipéptidos		
Bacitracina		
Colistina		
	Colistina	
	Polimixina B*	
Quinolonas		
Acido Nalidíxico*		
Acido Oxolínico		
Acido Pipemídico		
Acido Piromídico		
Acrosoxacino		
Cinoxacino		
Flumequino		
Quinolonas fluorinadas		
Amifloxacino		
Ciprofloxacino*	Ciprofloxacino* (<i>Ciproxina</i>)	
Enoxacino		
Esparfloxacino		
Fleroxacino	Fleroxacino	
Lomefloxacino		
Levofloxacino		
Nadifloxacino		
Norfloxacino		
Ofloxacino		
Pefloxacino	Pefloxacino	
Rufloxacino		
Sulfloxacino		
Tosufloxacino		
Rifamicinas		
Rifabutina		
	Rifamicina	
	Rifamida	
Rifampicina	Rifampicina	
	Rifapentina	

ANEXO (Continuación)

Oral	Parenteral	Rectal
------	------------	--------

Sulfonamidas

Acción corta

Sulfacitina

Sulfadiazina

Sulfadiazina

Sulfadimidina

Sulfadimidina

Sulfafurazol

Sulfafurazol

Sulfametizol

Sulfapiridina

Triplesulfas*

Acción media

Sulfametoxazol

Acción larga

Sulfadimetoxina

Sulfametoxidiazina

Sulfametoxipiridazina

Acción ultralarga

Sulfadoxina

Sulfadoxina

Sulfametopirazina

Escasa absorción

Sulfasalazina* (Salazosulfapiridina)Sulfasalacina

Con diaminopirimidinas

Cotetroxazina

Cotrifamol

Cotrimacina

Cotrimoxazol*

Cotrimoxazol

Tetraciclinas

Clomociclina

Clortetraciclina

Demeclociclina

Doxiciclina*

Doxiciclina* (Vibramicina)

Limeciclina

Limeciclina

Metaciclina

Minociclina

Oxitetraciclina

Oxitetraciclina

Rolitetraciclina

Tetraciclina*

Tetraciclina

Otros antibióticos y compuestos relacionadosCicloserina (producido por *S. orchidaceus* y *S. garyphalus*)Novobiocina (producido por *S. niveus* y *S. spheroides*)**Inhibidores de betalactamasa**

Acido clavulánico

Acido clavulánico

Sulfabactam

Salfabactam

Tazobactam

Nota: Los antibióticos que no están marcados con *, o sea, que no se comercializan en Cuba, no significa que no circulen esporádicamente en nuestro país al recibirse por donaciones o debido a compras especiales de algunas instituciones.

BIBLIOGRAFÍA UTILIZADA EN EL ANEXO

- Compendium of Pharmaceutical and Specialities. The Canadian Reference for Health Professionals. 31 Ed. Toronto: CKProductions, 1996.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 41 Ed. México DF: Ediciones PLM de CV, 1995.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 8 Ed. Lima: Editorial PLM SA, 1996.
- Lista Modelo de Medicamentos Esenciales. 6 Ed. Serie de Informes Técnicos 796. Ginebra: OMS, 1990.
- Martindale. the Extra Pharmacopoeia. 30 Ed. London: The Pharmaceutical Press, 1995.
- Physicians' Desk Reference. 48 Ed. Montvale, Medical Economics Data Production Co., 1994.
- Vademecum Internacional. 36 Ed. Madrid: Medicom SA, 1995.

SUMMARY: The third part of a bibliographic review on the elective antibacterials in which the groups of sulfonamides and tetracyclines are approached is presented. It is also included a summary picture with the antibiotics dealt with in the three parts, the routes of administration, and the trade names used in Cuba. Some considerations are made on the way to face the wide range of antibiotics and the cost of antibiotic therapy in the developing countries, taking into account some recommendations made by the PAHO/WHO.

Subject headings: **SULFONAMIDES/pharmacology; ANTIBIOTICS, TETRACYCLINE/pharmacology.**

Referencias Bibliográficas

1. Mandell GL, Sande MA, Sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, quinolonas y agentes para infecciones del tracto urinario. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8 ed. México, DF: Editorial Médica Panamericana, 1993;1018-34.
2. Lerner BH. Scientific evidence versus therapeutic demand: introduction of the sulfonamides revisited. *Ann Intern Med* 1991;(115):315-20.
3. Calderwood SB, Moellering RC Jr. Principles of anti-infective therapy. En: Stein JH. Internal medicine. 3 ed. Boston: Little Brown, 1990:1202-18.
4. Enfermedades infecciosas y parasitarias. Fármacos antiinfecciosos. En: Berkow R, ed. El manual Merck de diagnóstico y terapéutica. 9 ed. Madrid: Mosby-Royman Libros, 1994:26-52.
5. Comisión del Formulario Nacional. Guía Terapéutica. La Habana: Editorial Orbe, 1981:690.
6. Reynolds JEF, ed. Martindale. The extra pharmacopoeia, 30 ed. London: The Pharmaceutical, 1995:79-113.
7. Watkinson G. Sulfasalazine: review of 40 years' experience. *Drugs* 1986;32(Suppl 1):32:1H.
8. Houlth JR. Pharmacological and biochemical actions of sulfasalazine. *Drugs* 1986;32(Suppl 1):18-26.
9. Barnas G, Nimphius N. Antibiotic guide. Wiscosin, Medical College, 1996. [INTERNET(<http://www.intermed...g/antibiotics.html>)
10. Prevención y tratamiento de la neumonía causada por *Pneumocystis carinii* en pacientes infectados por el VIH. *Med Terap* 1994;13(3):3-11.
11. Toma de decisiones: infección urinaria. *Antibiot Infec* 1996;4(1):46.

12. Bergan T, Ortengren B, Westerlund D. Clinical pharmacokinetics of co-trimazine. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:372-86.
13. Mandell GL, Sande MA. Tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina y agentes bacterianos varios. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 8 ed. México, DF: Editorial Médica Panamericana, 1993:1083-109.
14. Speer BS, Shoemaker NB, Salyers AA. Bacterial resistance to tetracycline: mechanism, transfer, and clinical significance. *Clin Microbiol Rev* 1992;5(4):387-99.
15. Paniako DM, Keystone JS. Treatment of malaria-1990. *Drugs* 1990;39:160-89.
16. Egerman RS. The tetracyclines. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19(3):551-61.
17. Kloppenburg M, Dijmans BA, Breedveld FC. Antimicrobial therapy for rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9(4):759-69.
18. Slots J, Winkelshoff AJ van. Antimicrobial therapy in periodontics. *J Calif Dent Assoc* 1993;21(11):51-6.
19. Bossche L van den. Application sous-gingivale d'antibiotiques: revue de la literature. *Rev Belge Med Dent* 1994;49(2):53-7.
20. Klein NC, Cunha BA. Tetracyclines. *Med Clin North Am* 1995;79(4):789-801.
21. Tally FT, Ellestad GA, Testa RT. Glycylcyclines: a new generation of tetracyclines. *J Antimicrob Chemother* 1995;35(4):449-52.
22. Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:355-66.
23. Lisby SM, Nahata MC. Recognition and treatment of chlamydial infections. *Clin Pharmacol* 1987;6:25-36.
24. Comité de Expertos de la OMS. *Uso de medicamentos esenciales. Lista modelo de medicamentos esenciales [6ta. lista] Serie de Informes Técnicos; No. 796.* Ginebra: OMS, 1990:44-69.

Recibido: 30 de marzo de 1998. Aprobado: 3 de junio de 1998.

Lic. *Manuel Cué Braqueras*. Departamento de Servicios. Especialista en Información. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Calle E # 452 e/ 19 y 21; Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba.