

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

ACTUALIDAD Y PERSPECTIVAS DE LA FARMACOLOGÍA DE DROGAS ANTIBACTERIANAS

Tte. Cor. Alfredo J. Céspedes Valcárcel¹ y Mayor Pablo F. Portal González²

RESUMEN

Se hizo una revisión de los grupos y fármacos antimicrobianos que con mayor éxito se utilizan para tratar infecciones bacterianas provocadas por los microorganismos más resistentes y preocupantes. Se adicionaron los que por los resultados obtenidos en las fases iniciales de investigación tienen mayores perspectivas de ser introducidos en la práctica clínica con el fin de controlar y resolver infecciones bacterianas de difícil manejo.

Decriptores DeCS: INFECCIONES BACTERIANAS; ANTIBIOTICOS LACTAMICOS/farmacología; CARBAPENEMOS/farmacología; AGENTES ANTIINFECCIOSOS DE QUINOLONA/farmacología; ANTIBIOTICOS MACROLIDOS/farmacología; CEFALOSPORINAS/farmacología.

En la actualidad existe la presencia de una amplia y variada gama de antimicrobianos. El arsenal terapéutico disponible hace algunas décadas atrás se limitaba a las penicilinas, cefalosporinas de 1ra. generación, aminoglucósidos, sulfamidas, eritromicina, cloranfenicol y tetraciclinas.

A mediados de la década del 80, comenzaron a incorporarse nuevas moléculas, unas de nueva síntesis y otras por modificación de las ya existentes, tendencia que ha continuado y probablemente seguirá en el futuro.

Esta situación facilita el empleo de la terapéutica antiinfecciosa pero, a su vez, tiene consecuencias negativas como: el aumentar la confusión en el prescriptor; la aparición y diseminación de microorganismos cada vez más resistentes y el encarecimiento de la asistencia médica.

La existencia de estas ventajas e inconvenientes obligan al médico de asistencia a una actualización permanente en el conocimiento del manejo de este importante grupo farmacológico.¹⁻⁴

¹ Especialista de I.G. en Farmacología. Instructor.

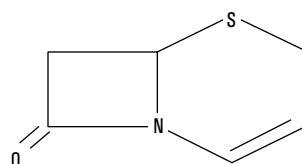
² Especialista de I.G. en Alergología.

BETALACTÁMICOS: CEFALOSPORINAS,
PENEMOS E INHIBIDORES DE LAS
BETALACTAMASAS

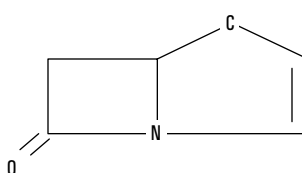
Los betalactámicos constituyen un amplio grupo de antimicrobianos cuyo número tiende a elevarse considerablemente, dada la gran cantidad de ellos actualmente en proceso de investigación y las enormes posibilidades químicas de modificación que ofrece la molécula.

Las cefalosporinas y los penemos son los 2 componentes de esta familia que están siendo más intensamente estudiados. Los nuevos penemos y cefalosporinas en estudio poseen mayor actividad contra microorganismos resistentes como la *Pseudoma aeruginosa*, el *Staphilococcus aureus* resistente la meticilina, los estreptococos resistentes a las penicilinas y los enterococos. También están en fase de obtención otros inhibidores de las betalactamasas que incluyen los de las cefalosporinasas y metalobetalactamasas que hidrolizan penemos y cefalosporinas.⁵⁻¹⁰

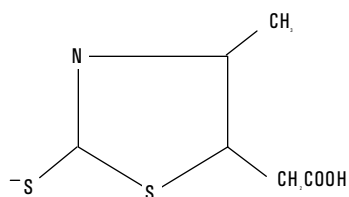
La cefodizima, una molécula de las cefalosporinas de 3ra. generación, puede ser un buen candidato como precursor de fármacos antiinfecciosos con función sobre el sistema de defensa corporal agentes antimicrobianos modificadores de la respuesta inmune. Este aminotiazolil se considera el precursor de un nuevo grupo de fármacos y actualmente parece ser la única molécula con actividad antimicrobiana que altera el sistema inmunitario específico/inespecífico de múltiples formas: por activación de la función de los macrófagos y por incremento de la actividad fagocítica y del índice de destrucción bacteriano. La estructura química responsable de esta actividad se ha identificado como el radical tiotiazolil unido a la posición 3 del anillo cefémico (fig. 1).^{11,12}



Cefalosporinas
y
Cefamicinas



Penemos
(Carbapenemos)



Anillo tiazolil

Fig. 1. Estructuras nucleares de cefalosporinas, cefamicinas y penemos. Estructura química responsable de la intensificación de la respuesta inmune en la cefodizima.

La cefepima y la cefpiroma son cefalosporinas llamadas de 4ta. generación, su diferencia con las de 3ra. generación radica en ser más estables a la hidrólisis de muchas de las betalactamasas e inducen débilmente las enzimas de esa índole. De este modo actúan contra muchas enterobacterias resistentes a otras cefalosporinas, pero siguen siendo sensibles a otras, que expresan betalactamasas mediadas por plásmidos de espectro ex-

tendido. El espectro antibacteriano de estos 2 antimicrobianos es similar al de las cefalosporinas de 3ra. generación, pero con las siguientes particularidades: mayor actividad *in vitro* que cefotaxima contra bacterias gramnegativas fotoespecíficas (*H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*), acción similar a ceftazidima contra *P. aeruginosa*, pero menor contra otras especies de *Pseudomonas*. La actividad contra otros microorganismos es similar a cefotaxima. Sus propiedades farmacocinéticas son similares a las cefalosporinas de 3ra. generación.^{5,13,14}

Los penemos, se caracterizan por presentar un anillo pentacíclico no saturado de conformación variable unido al anillo betalactámico, cuentan con una cadena lateral de hidroxietilo unida al carbono 6 del anillo betalactámico.^{5,15} Se subdividen en familias de acuerdo con la presencia de un átomo de azufre, oxígeno o carbono en la posición 1 del pentaciclo: sulfopenemos, oxapenemos o carbapenemos, y estos últimos son los de mayor relevancia clínica¹⁵ (fig. 1).

Los carbapenemos son antibióticos de origen natural, que se obtienen de diferentes especies de estreptomyces, aunque en la actualidad se sintetizan en laboratorio. Se caracterizan por poseer una elevada eficacia contra microorganismos grampositivos y estabilidad frente a las betalactamasas. El primer carbapenemo que se sintetizó fue la tienamicina, caracterizada por un amplio espectro de acción y resistencia a betalactamasas y que ejerce también una acción inhibitoria sobre estas enzimas. La tienamicina es muy inestable químicamente, lo que impide su uso clínico en soluciones, desventaja que originó estudios encaminados a estabilizar la molécula del antibiótico y condujo al descubrimiento por *Leanza* y otros del formimidol-tienamicina, conocido por imipenem, una

amida cristalina que se mantiene estable en soluciones y en estado sólido.^{5,15,16}

El imipenem es el antimicrobiano con mayor espectro que se conoce, es capaz de actuar contra cocos y bacilos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios, de importancia clínica. Son resistentes: *P. maltophilia*, *Flavobacterium*, *Chlamydia*, *Mycoplasmas*, *Mycobacterium*, *Enterococo faecium* y *E. faecalis* resistentes a ampicilina, puede aparecer resistencia adquirida a *P. aeruginosa*, *Estafilococo Coagulasa Negativa*, *eromona hydrophilla* y *B. fragilis* e induce la aparición de betalactamasas en especies de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas* y otras bacterias. No es absorbido por vía oral. La distribución hacia tejidos y líquidos corporales es extensa y atraviesa la barrera hematoencefálica. Se hidroliza por una dipeptidasa renal (dihidropetidasa I) y la formación de metabolitos causa nefrotoxicidad. Para superar este inconveniente se administra la cilastatina, un inhibidor muy selectivo de la dihidropetidasa I. Como resultado de la unión de estos compuestos se logra un bloqueo del metabolismo renal del antimicrobiano, aumentan sus concentraciones terapéuticas y disminuye su nefrotoxicidad. El medicamento ha sido utilizado con efectividad en diversas afecciones, pero su principal indicación se reservaba para las infecciones graves hospitalarias provocadas por microorganismos multiresistentes. El costo del tratamiento es muy alto.^{5,12,15-19}

El meropenem es un carbapenemo con igual espectro de acción que el imipenem, aunque con mayor potencia sobre gramnegativos, sin embargo, su actividad contra bacterias grampositivas y hemófilos es menor. Ambos compuestos se comportan de forma similar frente a anaerobios. Existe resistencia cruzada entre el

imipenem y el meropenem. Este último tiene acción sinérgica con la gentamicina y la vancomicina contra *P. aeruginosa* y estafilococos, respectivamente. Se muestra bastante estable en relación con la dihidropeptidasa renal, por lo que no necesita ser empleado junto a la cilastatina. En otros aspectos farmacocinéticos es bastante similar al imipenem. La experiencia existente con este compuesto es menor que con el imipenem.^{5,15,18}

El panipenem posee un espectro comparable al imipenem, es nefrotóxico y debe ser administrado con una sustancia llamada betamipron, reductora de su nefrotoxicidad debido a la disminución de su metabolismo por la dihidropeptidasa I.¹⁵

Los laboratorios Lederle en Japón han registrado un nuevo carbapenemo con el código LJC 10,627 ó L-627 o biapenem que muestra una mayor actividad que el imipenem contra enterobacterias y *P. aeruginosa*, pero menor acción contra microorganismos grampositivos. Este compuesto es resistente a las betalactamasas de origen plasmidial. El biapenem es susceptible a la acción de la dehidropeptidasa renal y para ser utilizado debe adicionársele un inhibidor de la enzima.^{13,15,18,19}

Los sulfopenemos fueron subvalorados por su escasa potencia antimicrobiana hasta 1983, fecha en que *Franceschi* y otros sintetizaron una nueva variante del grupo denominada FCE 22101, con mayor resistencia a betalactamasas, amplio espectro y poder bactericida. El FCE 22101 o ritipenem se caracteriza por presentar un amplio espectro de acción sobre la mayoría de las bacterias grampositivas y gramnegativas, *aerobias* y *anaerobias*. No tiene acción contra *pseudomonas* y enterococos. Es bastante estable frente a las betalactamasas y se metaboliza en el riñón por las dihidropeptidasas. No se absorbe por vía oral, aunque para posibili-

tarlo se ha sintetizado un éster, el acetoximetiléster o FCE 22891 conocido como ritipenem acoxil, que se comporta como una prodroga.¹⁵

Las carpetimicinas, las asparenomicinas y los ácidos olivánicos son carbapenemos con propiedades inhibitorias sobre las betalactamasas. Los 2 primeros tienen acción antimicrobiana e inhibidora de las betalactamasas así como acción sinérgica con penicilinas y cefalosporinas contra bacterias resistentes productoras de enzimas. No actúan contra las *pseudomonas*, pero pueden potenciar el efecto de la carbenicilina contra estos microorganismos. Se encuentran en fase de estudios clínicos. Los ácidos olivánicos poseen poca actividad antimicrobiana, pero tienen la propiedad de inhibir las betalactamasas, aunque no tan desarrollada como la de otros compuestos betalactámicos (ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam).^{15,10-22}

QUINOLONAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS

Desde hace aproximadamente 3 décadas la humanidad dispone de agentes antimicrobianos sintéticos del tipo de las quinolonas o relacionados con ellas. En el escaso tiempo transcurrido este grupo de antimicrobianos ha sido objeto de progresos impresionantes con la introducción de las fluorquinolonas en los últimos 10 años. El descubrimiento inicial del ácido nalidixico (una naftiridina), fue seguido de la obtención de amplio espectro de compuestos relacionados (piridopirimidinas, cinolinas y quinolonas): ácido pipemídico, cinoxacina, enoxacina, norfloxacin, ciprofloxacina ofloxacin, esparfloxacina, lomefloxacina, fleroxacin, pefloxacina, amifloxacina y temafloxacina. Entre estos compuestos resalta el éxito obtenido en el

empleo clínico de las fluorquinolonas y naftiridinas. Su atractivo radica en una elevada biodisponibilidad por vía oral y sus relativamente escasos efectos adversos. Sin embargo, la mayoría de estos compuestos son más eficaces para tratar infecciones causadas por bacterias gramnegativas, por consiguiente se encuentran en estudios nuevas fluorquinolonas y otros grupos de compuestos relacionados con un mayor espectro de actividad antimicrobiana que incluyen, en algunos casos, su eficacia contra infecciones por microorganismos grampositivos y anaerobios. La mayor actividad de las nuevas quinolonas, como esparfloxacina contra microorganismos anaerobios, cepas de neumococos resistentes a penicilinas y cefalosporinas ha conllevado al estudio de otras fluorquinolonas, por ejemplo: levofloxacin, clinafloxacin, grepafloxacin, CP-99,219, DU 6859 a y Bay 3118, que muestran un aumento de su acción frente a bacterias grampositivas y anaerobios. Otro empleo destacable incluye la obtención y uso de quinolonas para tratar infecciones por micobacterias (ciprofloxacina, ofloxacina, fleroxacin y esparfloxacin).^{12,13,23-30}

Los agentes antimicrobianos del tipo de las quinolonas o relacionados con ellas se comercializaron mucho antes de que se dilucidara la base molecular de su acción en términos de inhibición de la ADN girasa.

La ADN girasa es una enzima esencial, perteneciente a la clase de enzimas topoisomerasas. Este grupo de enzimas se encuentra en procariotas y eucariotas. Las nuevas fluorquinolonas actúan selectivamente sobre las protoisomerasas procariotas, en particular la ADN girasa, y también sobre la topoisomerasa IV, un homólogo de la ADN girasa, aunque su acción sobre esta última ha sido menos estudiada.^{23,24,31}

Un nuevo grupo de inhibidores de la ADN girasa y probablemente de la topoisomerasa IV, las 2 piridonas, fueron presentadas en la XXXIV Conferencia Interdisciplinaria sobre Agentes Antimicrobianos y Quimioterápicos, celebrada en

Florida en 1994. Estas 2 piridonas se relacionan con otras clases de inhibidores de la ADN girasa y al igual que las quinolonas son bactericidas. Los grupos carbonilos y carboxilos unidos al núcleo son necesarios para la actividad antigirasa de las quinolonas y se mantienen en las 2 piridonas. Fluorinas y sustitutos de anillos cargados positivamente, unidos al núcleo, que son componentes de las fluorquinolonas más potentes, también son componentes de las 2 piridonas²⁴ (fig. 2).

El ABT 719 (llamado también A-86719.1), un compuesto de 2 piridonas, es notable por su amplitud de espectro y el sustancial aumento de su actividad frente a bacterias grampositivas y anaerobios, comparado con la ciprofloxacina. Así el ABT 719 demostró un aumento de 20 a 24 veces en la actividad *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus* (incluidas ciertas cepas resistentes a meticilina y ciprofloxacina) enterococos (incluidas algunas cepas resistentes a la vancomicina, *Streptococcus pyogenes* y *Bacteroides fragilis*). El ABT 719 retuvo la intensa actividad frente a patógenos gramnegativos, característica de las fluorquinolonas actuales, aunque se mostró de 2 a 10 veces más activo frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.²⁴

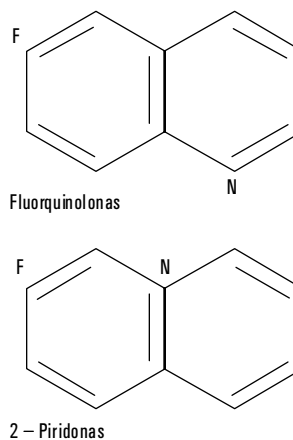


Fig. 2. Estructuras nucleares de las quinolonas y 2 piridonas.

Con las 2 piridonas se espera la obtención de nuevos inhibidores de la girasa, de amplio espectro frente a ciertos gérmenes grampositivos más resistentes. Este grupo de compuestos y otras fluorquinolonas que muestran actividad frente a bacterias grampositivas y anaerobias están en proceso de estudio. Los próximos pasos en la evaluación de estos fármacos serán analizar su tolerancia y demostrar su eficacia clínica en seres humanos.²⁴

MACRÓLIDOS, LINCOSAMINAS Y ESTREPTOGRAMINAS (MLS)

Estos antibióticos fueron muy valiosos y mostraron eficacia en el uso clínico, pero la aparición creciente de resistencia bacteriana ha limitado su utilidad.

Los llamados nuevos macrólidos han ido sustituyendo la tirada clásica: eritromicina, espiramicina y oleandomicina. Una clasificación química de los macrólidos basada en el número de átomos de carbono de la molécula del anillo lactónico es de escasa utilidad clínica.^{7,32,33}

Los nuevos macrólidos presentan ciertas ventajas y desventajas con respecto a la droga patrón del grupo, la eritromicina. Entre las ventajas pueden mencionarse: sus moléculas más estables en pH ácido, por lo cual el jugo gástrico las inactiva menos; tienen una mayor tolerabilidad digestiva; no interfieren el metabolismo de la teofilina; poseen menor hepatotoxicidad y muchos ofrecen mejores pautas de dosificación. En cuanto a los inconvenientes de los nuevos macrólidos se mencionan su alto precio; el retraso de su absorción, si se administran con alimentos (excepto midecamicina) y que con excepción de la azitromicina y la claritromicina, no supe-

ran el espectro de acción de la eritromicina.^{7,32,34-39}

La claritromicina es 4 veces más potente que la azitromicina, pero esta última compensa esta característica con su mayor penetración intracelular. Estos 2 antimicrobianos poseen mayor actividad contra *H. influenzae*, *Micobacterium avium* y otros tipos de micobacterium no tuberculosos, excepto el *M. simiae*; aunque puede aparecer resistencia en estos patógenos.^{7,30,32,40,41}

En la actualidad, el lugar de los nuevos macrólidos está por definir, especialmente como sustitutos de la eritromicina o tratamiento de las micobacteriosis.^{7,30,32}

La necesidad de obtener nuevos antimicrobianos ha conllevado al estudio de otras sustancias del llamado grupo de antibióticos MLS (macrólidos, lincosaminas y estreptograminas) y por ello nuevos fármacos con mayores posibilidades antibacterianas se encuentran en fase de síntesis y estudio.

El RP59500 es una estreptogramina inyectable que se compone de estreptogramina A (dalfopristina) y estreptogramina b (quinupristina) en proporción de 70: 30. Ambos componentes se unen al 23 S RNA de la subunidad ribosómica 50 S y de forma sinérgica inhiben la síntesis de proteínas. Este fármaco es bactericida; no induce la metilasa responsable de la resistencia al MLS; es activo contra muy diversas bacterias grampositivas; y muchos microorganismos resistentes a la eritromicina son sensibles *in vitro* al RP59500. El compuesto puede ser eficaz en infecciones por cepas de estafilococos, neumococos y enterococos multiresistentes además posee una actividad comparable a la vancomicina frente a *S. aureus* resistente a la metilasa.³²

Las glicilglicinas son antibióticos derivados de las tetraciclinas. De este grupo

hay 2 compuestos en estudio: CL 329.998 y CL 331.002 derivados de N, N-dimetilgliamicido de la aminociclina y de 6-dimetil-6 desoxitetraciclina, respectivamente. Sus espectros de acción son similares a los de las tetraciclinas, incluidos aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos; pero su potencia es mayor y poseen actividad frente a algunos microorganismos resistentes a ellos. Si se logra su introducción en la clínica podrán ser útiles contra cepas de estafilococos y neumococos multirresistentes y cepas de enterococos resistentes a la vancomicina.³²

Existe en investigaciones o en uso una amplia variedad de moléculas que son una muestra importante del progreso científico en el área de la farmacología y la terapéutica antimicrobianas. Sin embargo, son consecuencia directa de la competencia exis-

tente entre los microorganismos patógenos capaces de desarrollar diferentes mecanismos de resistencia y del desarrollo de nuevos fármacos destinados a eludirlas.

Un uso irracional de los antimicrobianos y su repercusión sobre la ecología bacteriana del hospital, son los mejores aliados que tienen los gérmenes patógenos en esa lucha. Por consiguiente, sólo un uso juicioso de este tipo de fármaco va a permitir seguir afrontando ese reto en el futuro. Al problema de la aparición de gérmenes cada vez más resistentes se le adicionó el hecho de que los nuevos antimicrobianos son muy costosos y constituyen una de las mayores fuentes de gasto hospitalario, por lo que su uso muchas veces es privativo de las clases privilegiadas y de países industrializados.

SUMMARY

A review of the antimicrobial groups and drugs which are more successfully used to treat bacterial infections caused by the most resistant and preoccupying microorganisms was made. Those that according to the results obtained in the first stages of research are more likely to be introduced in the clinical practice to control and solve bacterial infections of difficult management were added.

Subject headings: BACTERIAL INFECTIONS; ANTIBIOTICS, LACTAM/pharmacology; CARBAPENEMOS/pharmacology; ANTI-INFECTIVE AGENTS, QUINOLONE/pharmacology; ANTIBIOTICS, MACROLIDE/pharmacology; CEPHALOSPORINS/pharmacology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pujol M, Peña C. Antibióticos más y peor? *Med Clin (Barc)* 1993;100:778-9.
2. Geddes AM. Antibioticoterapia en el hospital. (Monografía). Birmingham: East Birmingham Hospital, 1987.
3. Carton JA. Tendencias registradas en el empleo de antimicrobianos en un hospital español entre 1986-1991. *Med Clin (Barc)* 1993;100:361-765.
4. New HC. Antibioticoterapia ayer, hoy y mañana. (Monografía) College of Physicians and Surgeons: New York, 1987.
5. Mandell GL, Petri WA. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos. En: Goodman y Gilman, eds: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9na. edición. Vol. II. México DF: McGraw-Hill interamericana, 1996:1123-40.
6. Forti IN. Revisión de cefalosporinas orales: bases para una elección nacional. *Medicina (B. Aires)* 1994;54:439-58.
7. Del Castillo F. Nuevos macrólidos y cefalosporinas orales en pediatría. *An Esp Pediatr* 1995;42:321-7.

8. Baldwin JE. Cephalosporin Biosynthesis. An Branched Pathway Sensitive to an Isotope Effect. *Tetrahedron* 1991; 47(47):9881-9900.
9. Sugiyama I, Komatsu Y, Yamauchi H. Synthesis and Structure-Activity Relationships of a New Series of Cephalosporins, E 1040 and related compounds. *J Antibiot* 1992;45(1):103-12.
10. Gustaferró CA, Brewer NS. Cephalosporin Antimicrobial Agents and Related Compounds. *Mayo Clin Proc* 1991;66(10):1064-73.
11. Labro MT. Defensas corporales e infección. New York: Marcel Dekker Inc, 1994:55-73.
12. Rosenstein E. Diccionario de Especialidades farmacéuticas. Versailles: Rand McNally Book Service, 1995:267-1867.
13. Solomirín JS, Miyagawa CI. Principles of antibiotic therapy. *Surgical Clinics of North America* 1994;74(3):497-514.
14. Funtomc J. In vitro activities of cefepime alone and with amikacin against aminoglycoside-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents chemother* 1991;35(12):2652-4.
15. Tavares W. Novos antibióticos beta-lactámicos: penemos, carbapenemos y carbacefemas. *Arq bras Med* 1995; 69(3):139-44.
16. Lipman B, Neu HC. Imipenem: un nuevo antibiótico carbapenémico. En: Neu HC, Ed. *Clinicas de Norteamérica. Actualización sobre antibióticos II*. La Habana: edición revolucionaria; 1987:605-18.
17. Hellinger WC, Brewer NS. Imipenem. *Mayo Clin Proc* 1991;66(10):1074-81.
18. Yasawa K. In vitro Activity of New Carbapenem Antibiotics -Comparative Studies with Meropenem, L-627 and Imipenem Against Pathogenic Norardia SPP. *J Antimicrob Chemater* 1992;29(2):169-72.
19. Hikida M. Renal Dehydropeptidase-I Stability of LJC 10627, a New carbopenem antibiotic. *Antimicrob Agent Chemother* 1992;36(2):481-3.
20. Qadri SMH. Evaluation of BRL 42715, a Betalactamase-Inhibiting Penem. *Chemotherapy* 1991, 37(6):398-404.
21. Bennet IS. 6-(Substituted Methylene) Penems, Potent Broad Spectrum Inhibitors of Bacterial beta-lactamase. 5 Chiral 1, 2, 3-triazolil Derivatives. *J. Antibiot* 1991,44 (9):969-78.
22. Bouthillier G. The Synthesis, antibacterial and beta-lactamase inhibitory activity of a novel asparenomicin analog. *J Antibiot* 1992, 45(2):240-5.
23. Mandell GL, Pedtri WA. Sulfonamidas, trimetroprimasulfametoxazol, quinolonas y fármacos contra infecciones urinarias. En: Goodman y Gilman, eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9na. ed. Vol. II. México DF: Mc gram-Hill interamericana, 1996:1123-40.
24. Hooper DC. De las fluorquinolonas a las 2 piridonas. *The lancet* (ed. esp) 1995; 27(4):12-3.
25. Debbia EA, Perce A, Schito GC. In vitro assesment of the postantibiotic effect of Lomefloxacin against Gram-positive and Gram-negative pathogens. *Am J Med* 1992;92 (54 A):545-7.
26. Baldwin DR. The distribution of temafloxacin in bronchial epithelial lining fluid, alveolar macrophages and bronchial mucosa. *Eur Resp J* 1992, 5(4):471-6.
27. Bergogneberezin E, Mullerserleys C, Kafé H. Penetration of Lomefloxacin into Bronchial Secretions Following Single and Multiple Oral Administration. *Am J Med* 1992;92 (54A):58-511.
28. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of Penicillin-Susceptible and Penicillin-Resistant Strains of *Streptococcus Pneumoniae* to RP-59 500, Vancomycin, Erythromycin, PD-131628, Sparfloxacin, Profloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(49):840-50.
29. Institut Catalá de Farmacología. Nuevas y viejas quinolonas: Cuáles son más seguras. *Bulleti groc* 1989;2(3):9-11.
30. Lázaro MT. La enfermedad tuberculosa y su tratamiento. *Rev Clin Esp* 1995;195(2):109-14.
31. Smith JT. Mecanismo de acción de los inhibidores de la girasa. (Monografía). Londres: Universidad de Londres, 1987.
32. Kaapusnik-Uner JE, Sande MA, Chamber HF. Tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina y diversos antibacterianos. En: Goodman y Gilman, eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9na. ed. Vol. II. México DF: McGraw-Hill interamericana, 1996:1193-1224.
33. Hamiltonmiller JMT. In vitro activities of 14-membered, 15 membered and 16 membered. Macrolides Against Gram-Positive Cocci. *J. Antimicrob Chemother* 1992, 29(2):141-7.
34. Goldsmith MF. New forms and new needs may make macrolides antibiotic of the decade. *Jama* 1992;267(7):903-4.
35. Kirst HA. New macrolides-expanded horizons for an old class of antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother* 28(6):787-90.
36. Maslring RC. Revolutionary changes in the macrolide and azalide antibiotics-introduction. *American Journal of Medicine* 1991;91(S34):51-4.

37. New HC. Clinical Microbiology of Azithromycin. American Journal of Medicine 1991;91(S3A):51-4.
38. Nakagawa Y. Physicochemical properties and stability in the acidic solution of a new macrolide antibiotic, clarithromycin, in comparison with erythromycin. Chem Pharm Bull Tokio 1992;40(3):725-8.
39. Institut Català de Farmacologia. ¿Los nuevos macrólidos son hepatotóxicos? Butlletí grac 1993;6(4):15-6.
40. Nowby SR. Azithromycin -An antibiotic with unusual properties Eur J. Clin Microbiol 1991;10(10):805-6.
41. McDonald PJ, Pruel H. Phagocyte uptake and transport of azithromycin. Eur J. Clin Microbiol 1991;10(10):828-33.

Recibido: 21 de octubre de 1997. Aprobado: 12 de marzo de 1998.

Tte. Cor. *Alfredo J. Céspedes Valcárcel*. Instituto Superior de Medicina Militar. "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.