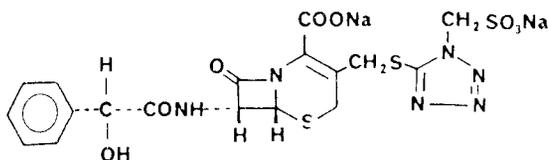


## CEFONICIDO

Cefonicido sódico

Cefonicid

Monocid (NR)

SKF-D-75073-Z<sub>2</sub> $C_{18}H_{18}N_6O_8S_3$  P.M.: 542,56 $C_{18}H_{16}N_6Na_2O_8S_3$  P.M.: 586,52

C: 39,85%; H: 3,34%; O: 23,59%; N: 15,49%; S: 17,73%

Acido[6R-[6 $\alpha$ ,7 $\beta$ (R\*)]]-7-[(hidroxifenilacetil)amino]-8-oxo-3-[[[1-(sulfometil)-1H-tetrazol-5-il]tio]metil]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico, sal disódica<sup>1</sup>

Acido(6R,7R)-7-[(R)-mandelamido]-8-oxo-3-[[[1-(sulfometil)-1H-tetrazol-5-il]tio]metil]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico, sal disódica<sup>1</sup>

*Historia*

Los antibióticos cefalosporínicos integran un grupo de drogas de extensa utilización. Su desarrollo se debe a diversos factores, destacando entre ellos los siguientes: 1) aumento de la resistencia a los antimicrobianos por parte de los bacilos Gram-negativos, 2) limitación que la toxicidad impone al uso de los aminoglucósidos y otros antibióticos y 3) posibilidad de introducir cambios en el núcleo *cefem*, que pueden alterar la actividad antimicrobiana y las propiedades farmacocinéticas.

Las cefalosporinas se clasifican en tres "generaciones", que fueron surgiendo a medida que se producían sucesivas ampliaciones en su espectro antimicrobiano, sobre todo en la actividad frente a los bacilos Gram-negativos. Algunos autores han objetado este criterio por considerar que al establecer una equivalencia

entre la eficiencia y la asignación a las nuevas generaciones de cefalosporinas de reciente introducción se practica una táctica publicitaria engañosa ("misleading advertising-gambit"). Sin embargo, en el lenguaje de las cefalosporinas el término "generación" se emplea habitualmente y parece más lógico utilizarlo con la máxima precisión, que sustituirlo por otros tal vez más complejos y no exentos de limitaciones.

Todas las cefalosporinas de *Primera generación* (cefalotina, cefaloridina, cefradina, cefalexina, cefazolina, etc.) tienen un espectro similar, incluyendo algunos bacilos Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*) y numerosos cocos Gram-positivos.

Las de *Segunda generación* se caracterizan por un espectro más amplio frente a bacterias Gram-negativas, consecuen-

cia de su resistencia a las beta-lactamasas. Presentan diferencias entre sí, no existiendo obligadamente sensibilidad cruzada entre cefaclor, cefamandol, cefoxitina y cefuroxima. El *Cefonicido* pertenece a este grupo precisamente por su resistencia a las beta-lactamasas.

Completando esta clasificación, digamos que las cefalosporinas de *Tercera generación* son menos activas que las de la Primera generación frente a los cocos Gram-positivos, pero más activas contra bacilos Gram-negativos (incluidas cepas multirresistentes), con el rasgo diferencial de poseer una moderada actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*; es destacable su elevada actividad frente a *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoea*, que no excluye a las cepas productoras de penicilinasas.

#### *Relación estructura-actividad*

Es evidente que la introducción de la cadena lateral aminotiazolil-acetilo en la molécula del ácido 7-aminocefalosporánico incrementa marcadamente su actividad, determinando una mayor fijación en la bacteria, mientras que los derivados sin metoximino son muy estables frente a las beta-lactamasas. Entre las cefalosporinas que tienen ambos grupos químicos tenemos cefotaxima, ceftizoxima, cefmenoxima y ceftriaxona. En contraste, cefazima (que es una aminotiazolil-cefalosporina) difiere en que el grupo metoximino está sustituido por el grupo 2-carboxi-2 oxipropanoimino.

Podemos resumir algunas características de las modificaciones, para entender mejor el mecanismo de acción del *Cefonicido*.

1) El cambio de un átomo de azufre por uno de oxígeno en el anillo dihidrotiazolidina determina: a) incremento de la actividad antibacteriana, si bien al au-

mentar la capacidad acilante se eleva la tasa relativa de hidrólisis frente a algunas beta-lactamasas, es decir se incrementan la actividad y la labilidad, b) mayor capacidad de penetración en las bacterias, dependiendo de la hidrofília del núcleo oxa-cefem y c) descenso de la conjugación con las proteínas plasmáticas.

2) La presencia de un grupo metoxi en posición 7 le confiere una mayor estabilidad frente a penicilinasas tipo TEM, pero no frente a cefalosporinasas, mientras que la adición de la función carboxilo en la cadena malonilo estabiliza la molécula, no pudiendo atacarla las beta-lactamasas.

3) La introducción del grupo parahidroxifenilo produce niveles hemáticos altos y cambia el tipo de eliminación.

4) El grupo metiltetrazolio en posición 3 aumenta la actividad antibacteriana, pero puede provocar un alargamiento del tiempo de protrombina y es responsable del efecto antabus (disulfiram) porque inhibe la enzima acetaldehidodehidrogenasa y produce acúmulo de acetaldehído.

#### *Acción del Cefonicido*

El mecanismo de acción está relacionado con una interferencia en la síntesis de la pared celular bacteriana. Como ocurre con otras cefalosporinas y penicilinas, este mecanismo se produce por inhibición de la síntesis de mucopéptidos en la pared celular.

La entrada de una beta-lactamina en la bacteria es imprescindible para que alcance las proteínas ("penicilin-binding-proteins": PBPs) situadas en la membrana interna. La penetración es más difícil en microorganismos Gram-negativos que en Gram-positivos, a causa de la membrana externa, primera barrera que las cefalosporinas —con su carga iónica— deben

salvar. Las cefalosporinas acilan la transpeptidasa bacteriana; esta reacción impide la formación de enlaces cruzados de trenzas de péptidoglicanos que contienen ácido murámico, produciendo defectos en la pared celular a medida que la célula madura y aumenta de tamaño. La pared celular defectuosa es causa de una elevada presión osmótica interna, lo que produce la lisis y muerte celular.

El *Cefonicido* es muy resistente a las beta-lactamasas producidas por *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* y las beta-lactamasas del tipo I de Richmond. El *Cefonicido* es resistente a la degradación por las beta-lactamasas de determinadas cepas de *Enterobacteriaceae*<sup>2</sup>.

También inhibe las beta-lactamasas

de tipo I producidas por varias bacterias Gram-negativas. Las beta-lactamasas de los microorganismos Gram-negativos son generalmente de origen plasmídico, con mayor actividad sobre penicilinas, mientras que las de naturaleza cromosómica son inducibles y actúan primariamente como cefalosporinasas. La mayoría de las cepas de bacilos Gram-negativos multirresistentes poseen una o más beta-lactamasas intracelulares situadas en el espacio periplásmico.

*In vitro*, el *Cefonicido* es activo contra diversos microorganismos Gram-negativos y Gram-positivos<sup>4-9</sup>. La droga es normalmente activa contra los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en situaciones clínicas:

- 1) **Aerobios Gram-positivos** (*in vitro* - con ensayo clínico)
  - Staphylococcus aureus* (productores y no productores de  $\beta$ -lactamasas)
  - Staphylococcus epidermitis* (Los estafilococos meticilina-resistentes lo son también a las cefalosporinas, comprendido el *Cefonicido*)
  - Streptococcus pneumoniae*
  - Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico del grupo A)
  - Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* del grupo B)
- 2) **Aerobios Gram-negativos** (*in vitro* - con ensayo clínico)
  - Escherichia coli*
  - Klebsiella pneumoniae*
  - Proteus mirabilis* (*Proteus* indolnegativos)
  - Hemophilus influenzae* (cepas sensibles a la ampicilina y cepas resistentes a la ampicilina)
- 3) **Aerobios Gram-negativos** (*in vitro* - sin eficacia clínica)
  - Klebsiella oxytoca*
  - Providencia rettgeri*
  - Enterobacter aerogenes*
  - Neisseria gonorrhoeae* (cepas penicilina-sensibles y penicilina-resistentes)
  - Citrobacter freundii*
  - Citrobacter diversus*
- 4) **Aerobios Gram-positivos** (*in vitro* - sin ensayo clínico)
  - Peptostreptococcus anaerobius*
  - Propionibacterium acnes*

El *Cefonicido* es generalmente inactivo *in vitro* contra la mayoría de las cepas de:

- Pseudomonas*
- Serratia*
- Enterococcus*
- Acinetobacter*

La mayoría de las cepas de *Bacillus fragilis* son resistentes al fármaco. Pueden consultarse revisiones recientes sobre la acción del *Cefonicido*<sup>10, 11</sup>.

#### Farmacocinética

El tiempo necesario para alcanzar niveles plasmáticos máximos después de la administración intramuscular (i.m.) de *Cefonicido* fue de 1 a 3 horas<sup>12</sup>. Concentraciones séricas máximas de 112 y 48  $\mu\text{g/ml}$  se alcanzaron después de administrar dosis de 1 g y 500 mg, respectivamente (por vía i.m.). Los niveles séricos máximos después de la administración intravenosa (i.v.) fueron 221 y 81  $\mu\text{g/ml}$  después de dosis de 1 g y 500 mg, respectivamente.

La semivida biológica sérica después de la administración i.v. de *Cefonicido* fue de casi 5 hs. después de la administración i.m. fue de 5 a 6 hs. aproximadamente y después de la administración i.m. en presencia de probenecida alcanzó poco menos de 8 hs.<sup>13</sup>. Después de una dosis i.v. de *Cefonicido*, los niveles séricos en ratones, monos y perros también fueron elevados y prolongados con respecto a la mayoría de las cefalosporinas<sup>14</sup>. En seres humanos, con la perfusión de 7,5 mg/kg durante 5 min se observan niveles plasmáticos máximos de 95-156  $\mu\text{g/ml}$ , que descendieron hasta 6-12  $\mu\text{g/ml}$  a las 12 hs.<sup>15</sup>. El *Cefonicido* se fija a las proteínas séricas en aproximadamente un 98%<sup>15-17</sup>. Se han determinado niveles variados del producto en tejido uterino, próstata, apéndice auricular, esputo, bilis, líquido pleural, humor acuoso, hueso, líquido de las heridas quirúrgicas, pared de la vejiga biliar, tejido adiposo subcutáneo y abscesos de los tejidos blandos<sup>18</sup>.

En la leche de mujeres que amamantan, los niveles de *Cefonicido* mostraron

valores promedio de 0,1  $\mu\text{g/ml}$ , mientras que el valor promedio de los niveles séricos fue de 67  $\mu\text{g/ml}$ . El volumen de distribución estacionario del *Cefonicido* es de 0,11 l/kg<sup>19</sup>.

Un promedio del 88% de una dosis inyectada se eliminó en la orina durante las primeras 48 hs.<sup>16</sup>. El metabolismo del fármaco en el organismo es escaso o nulo<sup>17</sup>.

Este fármaco constituye la primera cefalosporina que posee una semivida biológica suficientemente prolongada como para permitir una sola administración diaria.

#### Evaluación clínica

La farmacología clínica se ha caracterizado por el empleo de la droga en variadas patológicas, así como en la profilaxis prequirúrgicas de infecciones. La eficiencia del *Cefonicido* ha sido evaluada en numerosos estudios en animales<sup>20</sup> y en muchos estudios clínicos<sup>21</sup>.

*Infecciones del tracto urinario.* La eficiencia de una dosis única de 1 g de *Cefonicido* fue comparada con la de 500 mg de amoxicilina administrada oralmente 3 veces al día durante 7 días, para el tratamiento de infecciones no complicadas de las vías urinarias inferiores<sup>21</sup>; cincuenta mujeres de más de 18 años de edad se incluyeron en un estudio aleatorizado con los dos fármacos, pero once de ellas fueron excluidas del estudio a causa de que presentaron menos de 10<sup>5</sup> bacterias/ml en las muestras iniciales de orina. La bacteria aislada con mayor frecuencia de la orina fue *Escherichia coli* (en 29 de 39 muestras). Otros microorganismos aislados fueron *Proteus mirabilis*, especies de *Staphylococcus coagulans*-negativas, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* y *Citrobacter diversus*. Cuatro de las cepas aisladas fueron resis-

tentes al *Cefonicido*, todas de *E. coli*, mientras que 14 de las cepas aisladas fueron resistentes a la amoxicilina. De 21 pacientes tratadas con *Cefonicido*, se curaron 19 (90%) en el primer seguimiento efectuado (5-18 días). Los dos casos que fracasaron presentaban infecciones por *E. coli* resistente. De 18 pacientes tratadas con amoxicilina, 16 (89%) resultaron curadas en el primer seguimiento. En un control posterior (6-7 semanas) 16 de 18 (89%) pacientes tratadas con *Cefonicido* y 14 de 15 (93%) de las pacientes tratadas con amoxicilina se curaron. Se observaron menos efectos secundarios en el grupo tratado con *Cefonicido*. Los autores concluyeron que un tratamiento con una dosis única de *Cefonicido* era, al parecer, tan seguro y eficaz como el tratamiento multidosis convencional con amoxicilina para las infecciones de las vías urinarias inferiores en mujeres.

En una recopilación de estudios<sup>21</sup> se comunicó que el porcentaje global de eficacia clínica en 285 pacientes con infecciones de las vías urinarias era del 89,1%.

*Infecciones del tracto respiratorio inferior.* El porcentaje de eficacia clínica global en las infecciones de las vías respiratorias bajas se comunicó que era del 95% en 160 pacientes<sup>21</sup>.

*Infecciones de la piel y de la estructura cutánea.* La eficacia clínica total en 105 pacientes con infecciones de la piel y de las estructuras cutáneas fue del 93,3%<sup>8</sup>.

*Infecciones óseas y articulares.* Sobre un total de 30 infecciones óseas y articulares, la eficacia clínica global fue del 86,7%<sup>21</sup>.

*Septicemia.* Sobre 29 pacientes con diagnóstico secundario de septicemia, 19 fueron tratados con *Cefonicido* (en 15 de ellos el foco primario de infección fueron las vías respiratorias y en los o-

tros 4 el tracto urinario), con una eficacia clínica y bacteriológica del 100%<sup>6</sup>.

*Histerectomía vaginal.* Una dosis preoperatoria única de *Cefonicido* proporciona una protección contra infecciones postoperatoria en histerectomía vaginal equivalente a la cefoxitina administrada preoperatoriamente y durante 24 hs. en el período postoperatorio. El porcentaje de éxitos en el empleo de *Cefonicido* en histerectomía vaginal en 49 pacientes fue del 93,9%. El porcentaje de éxitos globales en todos los procedimientos quirúrgicos combinados fue del 96,3% en 461 pacientes.

#### Indicaciones

El *Cefonicido* está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos que se señalan a continuación:

a) Infecciones de las vías respiratorias inferiores causadas por *Streptococcus pneumoniae* (antes *Diplococcus pneumoniae*), *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Hemophylus influenzae* (cepas ampicilina resistentes y ampicilina sensibles)<sup>22</sup>.

b) Infecciones de las vías urinarias causadas por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* (*Proteus* indolnegativas), *Klebsiella pneumoniae*<sup>23, 24</sup>.

c) Infecciones de la piel y de las estructuras cutáneas causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* del grupo A) y *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* del grupo B).

d) Septicemias causadas por *Streptococcus pneumoniae* (antes *Diplococcus pneumoniae*) y *Escherichia coli*.

e) Infecciones óseas y articulares causadas por *Staphylococcus aureus*.

*Profilaxis quirúrgica.* Con la administración de una dosis única de 1 g de *Cefonicido* antes de la cirugía se puede disminuir la frecuencia de infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas clasificadas como de campo contaminado o potencialmente contaminado (por ejemplo: cirugía colorrectal, histerectomía vaginal o colecistectomía en casos de elevado riesgo) o en pacientes en los que la infección en el sitio de la operación supondría un grave riesgo (por ejemplo: cirugía a corazón abierto o artroplastia protésica).

#### *Observaciones y Advertencias*

Las reacciones de hipersensibilidad pueden requerir medidas de emergencia, como la administración de adrenalina. La colitis pseudomembranosa ha sido comunicada con el empleo de cefalosporinas y otros antibióticos de amplio espectro; en consecuencia es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que experimentan diarrea asociada con el empleo de antibióticos. El tratamiento con antibióticos de amplio espectro altera la flora colónica normal y puede facilitar un sobrecrecimiento de *Clostridium*. En algunos estudios se ha observado que la toxina producida por el *Clostridium difficile* es una de las principales causantes de la colitis asociada al tratamiento con antibióticos. *In vitro* las resinas de colestiramina y colestipol han demostrado fijar la toxina. Los casos leves de colitis pueden responder con la interrupción del tratamiento. Los casos moderados o graves deben ser controlados con suministro de líquidos, electrolitos y proteínas, según esté indicado. Otras causas de colitis también deben ser consideradas.

Los estudios de reproducción han sido realizados en ratones, conejos y ratas a dosis de hasta 40 veces la equivalente

habitual en humanos adultos. En estos estudios no se puso de manifiesto un deterioro en la fertilidad ni lesiones en el feto atribuibles al *Cefonicido*<sup>25</sup>, pero no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios de reproducción en animales no siempre permiten predecir la respuesta en humanos, este fármaco sólo deberá emplearse en el embarazo si hay clara necesidad de ello.

En la operación cesárea el medicamento sólo debe administrarse después de haber seccionado el cordón umbilical.

Puesto que en la leche materna se eliminan niveles bajos de *Cefonicido*, el producto podrá ser empleado, aunque con precaución, en mujeres que amaman ten.

Su inocuidad y eficacia en niños no han sido establecidas.

#### *Reacciones adversas*

El *Cefonicido* es generalmente bien tolerado y las reacciones adversas se han producido con poca frecuencia. La más reiterada ha sido el dolor en el sitio de la inyección i.m. Otros efectos que se han observado en más del 1% de los pacientes tratados con *Cefonicido* fueron:

a) Reacciones en el sitio de la inyección, manifestadas por dolor y/o molestia por la inyección y, menos frecuentemente, por sensación de ardor y flebitis en el sitio de la inyección i.v. (5,7%).

b) Elevación del número de plaquetas (1,7%).

c) Elevación del número del eosinófilos (2,9%).

d) Alteración de valores normales en las pruebas de la función hepática: elevación de las fosfatasa alcalinas, transaminasas glutámico-pirúvica y oxalacética, gamma glutamil transpeptidasa y láctico dehidrogenasa (1,6%).

Las reacciones que se han observado en menos del 1% de los pacientes tratados con *Cefonicido* fueron: reacciones de hipersensibilidad (fiebre, erupción, prurito, eritema, mialgia y reacciones de tipo anafiláctico), reacciones hematológicas (disminución del recuento leucocitario, neutropenia y resultado positivo en la prueba de Coombs) y diarrea.

#### *Interacciones medicamentosas*

Aunque se ha comunicado que el *Cefonicido* causa una reacción del tipo del disulfiramo cuando se administra con alcohol en ratones<sup>18</sup> la droga no parece producir este efecto en humanos<sup>19</sup>.

La probenecida prolonga la semivida biológica sérica del *Cefonicido* de modo que pueda emplearse con este propósito. Se ha comunicado nefrotoxicidad después de la administración concomitante de otras cefalosporinas o de antibióticos aminoglucosídicos.

#### *Administración*

El *Cefonicido* es inestable en medio ácido, lo que produce su inactivación cuando se administra por vía oral. Se emplea tanto por inyección intramuscular profunda (masa de un músculo relativamente grande) o mediante inyección intravenosa lenta durante 3 a 5 minutos.

#### *Presentación*

En frascos viales, equivalentes a 500 mg o 1 g de *Cefonicido*.

#### *Dosificación*

La dosis habitual en adultos es de 1 g por día administrado en una sola vez. Dosis superiores a 1 g al día raramente son necesarias; no obstante, en casos excepcionales han sido bien toleradas dosis de hasta 2 g administrados una sola vez al día.

Cuando se inyectan dosis de 2 g i.m. una vez al día, la mitad de la dosis debe ser administrada en grandes masas musculares diferentes<sup>26</sup>.

En la profilaxis quirúrgica, cuando se administra una hora antes del acto operatorio una dosis de 1 g proporciona protección contra la mayoría de infecciones causadas por microorganismos sensibles durante el curso de la intervención y hasta aproximadamente 24 hs. después de su administración. Dosis diarias de *Cefonicido* pueden ser administradas durante dos días adicionales en los pacientes sometidos a artroplastía protésica o a cirugía de corazón abierto. En pacientes con la función renal disminuida es necesaria una reducción de la dosificación.

ELOY L. MANDRILE

GRACIELA M. BONGIORNO

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. *The Merck Index* (1983), Merck & Co. Inc. N.J., pág. 1904
2. Metha. R.J., D.J. Newman, B.A. Bowie y C.H. Nash (1981) *J. Antibiot.* **34**: 202-5
3. Barry, A.L., R.N. Jones y C. Thornsberry (1983) *J. Clin. Microbiol.* **17**: 232-9
4. Actor, P., J.V. Uri, I. Zajac, J.K. Guarini, J.K. Phillips, D.H. Pitkin, D.A. Berges, G.L. Duna, J.R.E. Hoover y J.A. Weisbach (1978) *Antimicrob. Agents Chemother.* **13**: 784-90
5. Grappel, S.F., J.R. Guarini, P. Actor y J.A. Weisbach (1980) *J. Antibiot.* **33**: 85-7
6. Bayer, A.S., J.O. Morrison y K.S. Kim (1982) *Antimicrob. Agents Chemother.* **21**: 344-56
7. Sweet, R.L., M.J. Ohm-Smith y W.K. Hadley (1982) *J. Antimicrob. Chemother.* **10**: 553-7

8. Kerbs, S.B., J.R. Stone y S.W. Berg (1983) *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 541-4
9. Goulton, J.W., P. Mason y D. Dorrance (1983) *J. Antimicrob. Chemother.* 12: 435-49
10. Dewsnub, D.H. y D.N. Wright (1984) *Antimicrob. Agents Chemother.* 25: 165-7
11. Dudley, M.M., R. Quintiliani y C.H. Nightingale (1984) *Clin. Pharm.* 3: 23-32
12. Sterling, R.P., J.D. Connor, J.C. Norman y D.A. Cooley (1983) *Antimicrob. Agents. Chemother.* 23: 790-2
13. Dudley, M.M., W.C. Shyu, C.H. Nightingale y R. Quintiliani (1984) *Clin. Pharmacol. Ther.* 35: 236
14. Intoccia, A.P., S.S. Walkenstein, G. Joseph, R. Wittendorf, C. Girman, D.T. Walz, P. Actor y J. Weisbach (1978) *J. Antibiot.* 31: 1188-94
15. Pitkin, D.H., P. Actor y J.A. Weisbach (1980) *J. Pharm. Sci.* 69: 354-6
16. Barrière, S.L., G.J. Hatheway, J.G. Gambertoglio, E.T. Lin y J.E. Conte (1982) *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 935-8
17. Blair, A.D., B.M. Maxwell y S.C. Forland (1984) *Clin. Pharmacol. Ther.* 35: 798-803
18. Bryskier, A. (1983) *Lyon Pharm.* 34: 99-110
19. Uri, J.V. y D.B. Parks (1983) *Ther. Drug Monit.* 5: 219-24
20. Grappel, S.F., L. Phillips, H.B. Lewis, D.G. Morgan y P. Actor (1983) *J. Antibiot.* 36: 161-6
21. Pontzer, R.E., R.E. Krieger, J.A. Boscía, W. Mc Namee, M.E. Levison y D. Kaye (1983) *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 814-6
22. Abbona, C., P. Caviglia y J. Hartwing (1983) *Drugs Exp. Clin. Res.* 9: 703-6
23. Sánchez, P.L., D.J. Lancaster, W. Berg, S.B. Kerbs y W.O. Harrison (1984) *West J. Med.* 140: 224-6
24. Duncan, W.C. y M.E. McBride (1982) *Sex Transm. Dis.* 9: 93-5
25. Barrière, S.L. (1984) *Clin. Pharm.* 3: 78
26. Dudley, M., S. Barrière y J. Mills (1982) *N. Engl. J. Med.* 307: 689-90