

UN ANTIBIOTICO DE INESTIMABLE VALOR

Bajo el título "Another Look at Erythromycin" el farmacólogo J. L. Strughan publicó en el *South African Medical Journal* una revisión objetiva sobre la eritromicina, para señalar las características que hacen de este medicamento un antibiótico de inestimable valor terapéutico en la práctica médica general.

A continuación presentamos la traducción del artículo, aparecido en *S. Afr. Med. J.*, 53 527 (1978).

RESUMEN

Las eritromicinas son revisadas ampliamente desde un punto de vista clínico. Se presentan el espectro antibacteriano, las indicaciones clínicas, la farmacocinética y la toxicidad. Se destaca la utilidad de la eritromicina en las infecciones del sistema respiratorio. Se presenta nueva evidencia para sustentar la actividad bactericida de este antibiótico. Hay poca razón para utilizar la forma de estolato de eritromicina, potencialmente hepatotóxica. Se destaca la seguridad de otras formas de este antibiótico disponibles en el país.

* * *

La eritromicina fue descubierta por Mc Guire en 1952, entre los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus* aislada de una muestra del suelo recogida en las Filipinas.

Después de 1952 han aparecido numerosos antibióticos nuevos, o pretendidamente nuevos, y estas sustancias de introducción más reciente tienden a desplazar el interés y la experiencia con los beneficios de algunos agentes más antiguos todavía disponibles. En su última edición de "Antibióticos y Quimioterapia", Garrod y Col. (1) señalan que "Dejando a un lado el problema particular de la hepatotoxicidad del estolato, no hay duda que de los antibióticos actualmente utilizados la eritromicina es uno de los más inocuos". Este artículo espera mostrar que la eritromicina también es uno de los antibióticos más útiles, particularmente en la práctica médica general.

¿QUE ES LA ERITROMICINA?

La eritromicina está clasificada como un antibiótico macrólido. La palabra "macrólido" indica que en su estructura química posee un anillo lactónico macrocíclico. La eritromicina es fundamentalmente un agente antibacteriano, pero también es activo contra otros microorganismos.

La inestabilidad marcada de la molécula de eritromicina base en un medio ácido, ha permitido a los investigadores farmacéuticos la producción de derivados que son más ácido-resistentes y mejor absorbidos. Así, se encuentran en el mercado una variedad de formas para administración oral que corresponden a derivados rela-

tivamente ácido resistentes, a formulaciones ácido resistentes, o a los dos.

¿CUAL ES EL MECANISMO DE ACCION DE LA ERITROMICINA?

La eritromicina inhibe la síntesis intracelular de proteínas en los microorganismos, uniéndose a la sub-unidad 50S del ribosoma y paralizando la formación de los enlaces peptídicos (2-4). Así, su acción primordial es intracelular, y por ello es efectiva contra la mayoría de cepas de *Mycoplasma* clínicamente importantes, y tóxica selectivamente para los microorganismos puesto que las células humanas no poseen sub-unidad 50S en sus ribosomas.

¿LA ERITROMICINA ES BACTERICIDA O BACTERIOSTATICA?

La respuesta a esta pregunta es "las dos cosas". Dependiendo del microorganismo en cuestión y de la concentración del antibiótico que pueda lograrse en su medio ambiente, la eritromicina puede actuar como bactericida o bacteriostático, o ser completamente ineficaz (5). Lo mismo puede decirse de la penicilina. Los términos bactericida y bacteriostático siempre son relativos (6-7). A las dosis bajas recomendadas para la penicilina V y para la eritromicina en el tratamiento de la fiebre reumática, éstos antibióticos producen niveles que son letales (bactericidas) para el *Streptococcus B-hemolítico A*, altamente susceptible, pero escasamente afectan otros microorganismos— lo cual explica por qué es inocua la profilaxis.

Estudios elegantes presentados al Congreso Internacional de Quimioterapia en 1977, mostraron que 500 mg. de estearato de eritromicina administrados 3 veces al día a pacientes adultos que sufrían de infecciones agudas del tracto respiratorio superior, fueron bactericidas *in vivo* para el estreptococo B-hemolítico A, el *Staphylococcus aureus*, el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* (8).

¿CUAL ES EL ESPECTRO ANTIMICROBIANO DE LA ERITROMICINA?

La eritromicina es muy activa contra la mayoría de los cocos Gram-positivos, en particular *Staphylococcus pyogenes*, *Diphtheria pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, y *Streptococcus viridans*. Las cepas de *Staphylococcus* productores de penicilinas también son susceptibles.

De los bacilos Gram-positivos, los siguientes son susceptibles a la acción de la eritromicina: *Corynebacterium diphtheriae*, *C. minutissimum*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Cl. perfringens* (welchii), y *Listeria monocytogenes*. De las bacterias Gram negativas son susceptibles *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* y *Bordetella pertussis*. Muchas cepas de *Brucella* y de *Yersinia* también son susceptibles, al igual que el *Fusobacterium fusiforme* de la angina de Vincent. También se ha informado que la mayoría de las cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella*

son inhibidas en el tracto urinario, siempre que se mantenga la orina alcalina mediante el empleo de alcalinizantes sistémicos como citrato de sodio, citrato de potasio, etc. (9). A este respecto parecen indicados más estudios clínicos.

Recientes revisiones muestran que muchas cepas de *Bacteroides*, el *Treponema Pallidum* y los actinomicetos son susceptibles a la eritromicina (10). Algunas rickettsias responsables de cuadros de tifo también son susceptibles a este antibiótico, como lo es la *Chlamydia*. El *Mycoplasma pneumoniae* es altamente sensible a la eritromicina.

¿PARA QUE SITUACIONES ES MAS UTIL LA ERITROMICINA?

La eficacia de este antibiótico frente a la mayoría de los cocos Gram-positivos y frente al *H. Influenzae* y al *Mycoplasma pneumoniae* hacen de él un excelente antibiótico para las vías respiratorias. Así, este antibiótico está recomendado para la amigdalofaringitis estreptocócica y otras infecciones faríngeas, para sinusitis, otitis media, laringitis, traqueitis y bronquitis aguda, y para la neumonía atípica primaria.

Para personas alérgicas a la penicilina que requieren un antibacteriano con el espectro de la penicilina G ó V, la eritromicina probablemente es la droga de elección, siempre que no se requiera que penetre a través de la barrera hematoencefálica, tal como en la meningitis bacteriana. Para el tratamiento de la fiebre reumática la eritromicina es la droga de elección después de la penicilina. Para el tratamiento de infecciones de los tejidos blandos la eritromicina puede ser muy útil, especialmente cuando están implicados microorganismos productores de penicilinas. Actualmente está disponible un amplio número de agentes resistentes a la penicilina para el tratamiento de forúnculos, orzuelos, paroniquia, impétigo, celulitis, etc., condiciones relativamente menores pero de ocurrencia diaria, estos antibióticos también parecen estar indicados. En el manejo de la difteria, en pacientes sintomáticos o en portadores, la eritromicina está considerada como una elección muy buena (11). En prostatitis y en uretritis "inespecífica", frecuentemente se trata de una infección por *Chlamydia* y en tales condiciones el empleo de eritromicina puede ser recomendado.

Los *Bacteroides*, que determinan numerosas infecciones anaeróbicas, son muy susceptibles a la eritromicina. La eritromicina es altamente eficaz para erradicar el agente causal de la tos ferina, de la nasofaringe de las personas afectadas o de los portadores (12). Corrientemente se recomienda un tratamiento de 10 días de duración en pediatría (13), si bien, estudios no controlados señalan que un tratamiento de 5 días puede ser igualmente efectivo (14). En el tratamiento de la sífilis primaria la eritromicina es una alternativa aceptable para la penicilina. Estudios no controlados señalan que la eritromicina también es muy útil en el tratamiento del acné, cuando se requiere un antimicrobiano.

¿QUE SE SABE DE LA FARMACOCINETICA DE LA ERITROMICINA?

Los aspectos farmacocinéticos señalan conceptos más discutidos. En Sur Africa la eritromicina para uso oral se encuentra disponible en muchas formas y presentaciones: eritromicina base, estearato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina, etilcarbonato de eritromicina y estolato de eritromicina.

BIODISPONIBILIDAD

En relación a la biodisponibilidad los siguientes puntos aparecen pertinentes: la base es inestable en medio ácido y, por consiguiente, debe ser protegida del jugo gástrico mediante la aplicación de distintos cubrimientos ácido-resistentes a las tabletas y cápsulas que utilizan la base. Siempre que el producto libere satisfactoriamente su contenido en el intestino delgado, la eritromicina base será bien absorbida (15-16); no obstante, cuando se administra eritromicina base son comunes amplias variaciones en la tasa de absorción. El estearato es relativamente ácido estable y se disocia de la base en el intestino delgado, la eritromicina activa se absorbe subsecuentemente.

El etilsuccinato y el etilcarbonato todavía son más estables en medio ácido. Estas formas carecen virtualmente de sabor y, por consiguiente, son utilizadas en presentaciones pediátricas. Estas formas son bien absorbidas principalmente en el intestino delgado, se absorben intactas y deben ser hidrolizadas sistémicamente. La hidrólisis de estos dos ésteres se sucede rápidamente, así que estas formas del antibiótico también proporcionan niveles de eritromicina base altamente aceptables. Es importante destacar que solamente la eritromicina base muestra actividad antibacteriana (17).

El estolato de eritromicina, que es insípido, se absorbe bien en el intestino, aún en presencia de alimento, y es ácido estable, así, se logran buenos niveles de estolato de eritromicina (18). Sin embargo, surge un problema en relación a la tasa y la magnitud de la hidrólisis sistémica. Los niveles séricos excelentes que proporciona esta forma de eritromicina reflejan el nivel total de estolato más la base y hasta el momento no se dispone de información enteramente satisfactoria respecto de los niveles absolutos de eritromicina base que puedan formarse *in vivo*.

Este tema es todavía muy debatido y parece que podemos atenarnos al hecho que el tratamiento con cualquiera de las distintas sales y ésteres de eritromicina parece comparable en términos de eficacia y que, excluyendo el aspecto de la toxicidad, parece existir poca razón para preferir una forma a otra.

Datos no publicados sugieren que hay diferencias en la biodisponibilidad entre algunos preparados de eritromicina en Sur Africa (19), esto debe considerarse como un motivo de preocupación.

DISTRIBUCION

La eritromicina penetra bien a todos los fluidos y tejidos del organismo, con la excepción importante del cerebro y el líquido cefalorraquídeo.

Los niveles en líquido cefalorraquídeo deben considerarse inadecuados para fines terapéuticos, especialmente estando disponibles otros agentes que atraviesan la barrera hemato-encefálica más efectivamente. Los niveles que se encuentran en el suero del feto corresponden a un 5% a 20% de los niveles séricos maternos, mientras que los niveles en la leche son de un 50% de los niveles séricos.

La concentración de la eritromicina en orina es muy baja; 2-5% de una dosis oral se elimina por la orina. La eficacia de este antibiótico en algunas infecciones como la uretritis por *Clamidia* (20), señala probablemente buenos niveles tisulares y bajos niveles urinarios.

Un estudio presentado en el Congreso Internacional de Quimioterapia de 1977, señala que la eritromicina

proporciona muy buenos niveles en los bronquios y en las secreciones bronquiales (21). El estudio acentúa el valor de este antibiótico en infecciones respiratorias causadas por organismos susceptibles. La unión a proteínas plasmáticas es de 70-90%, a las concentraciones séricas usuales (22).

ELIMINACION

Los niveles biliares del antibiótico activo son mucho mayores que los niveles séricos. Como los niveles urinarios son muy bajos, probablemente no se requieren ajustes en la dosificación en personas con trastornos de la función renal.

La bilis y las heces son la principal vía de excreción. La droga probablemente debería usarse como precaución en personas con falla hepática, si bien su metabolismo hepático es mínimo. La vida media de la eritromicina en el suero es de 1-2 horas. El nivel sérico más elevado se obtiene 1-4 horas después de su administración oral.

¿QUE REACCIONES ADVERSAS PUEDEN ESPERARSE DE LA ERITROMICINA?

Con la excepción del estolato, la eritromicina es uno de los antibióticos más inocuos actualmente en uso; las reacciones que pueden ocurrir muy rara vez son serias y su incidencia es muy baja. Los efectos secundarios más probables son trastornos gastrointestinales (náuseas, malestar epigástrico o dolor, vómito, diarrea) y rara vez son severos. Pueden ocurrir reacciones alérgicas, acompañadas o no de fiebre, con eosinofilia y rash cutáneo. La superinfección es un riesgo pero se acepta generalmente que es un problema menor con los antibióticos de espectro reducido que con los de amplio espectro.

La ictericia colestática que ocurre con el uso de la forma de estolato es la reacción adversa de mayor importancia. Se ha dicho que este problema casi no existe en niños menores de 12 años (24). No obstante, la incidencia de ictericia franca en pacientes adultos ha determinado restricciones, o el retiro, del estolato de eritromicina en algunos países. El problema es muy raro con tratamientos de corta duración. Sin embargo, si se ha presentado una vez, su recurrencia cuando se reexpone el paciente al estolato parece invariable. El uso subsecuente de otras formas de eritromicina no conlleva riesgo.

Las manifestaciones clínicas propias de este cuadro son: malestar general, náuseas, vómito, grados variables de dolor abdominal, con fiebre moderada e ictericia que aparecen en un 50% de los individuos afectados. En un 10% de los pacientes se ha reportado rash maculopapular. El cuadro clínico se asocia generalmente con un aumento en la concentración sérica de las transaminasas, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina y el colesterol. Se encuentra eosinofilia en un 50% de los pacientes. Estudios prospectivos no han logrado demostrar una relación entre alteraciones de la química sanguínea con el uso del estolato de eritromicina, que permitan predecir la hepatotoxicidad (25-27). Una vez que se suspende la medicación el restablecimiento es rápido y ocurre usualmente en una semana; la resolución completa del problema es lo usual, pero se ha reportado disfunción hepática residual (28-29).

La recurrencia rápida del síndrome en las personas que se exponen nuevamente al estolato sugiere que la colestasis es el resultado de una reacción de hipersensibilidad, si bien no se conocen detalles del proceso, se

ha sugerido que el responsable de esta toxicidad es el éster propionico que se forma a nivel del carbono 2' en la molécula (30).

También se ha señalado que sustancias con una marcada actividad detergente son capaces de ocasionar daño celular en cultivos de células, y que su actividad detergente corre paralela con su potencialidad hepatotóxica (31). Así, se encontró que el Cetil-Sulfato de eritromicina era muy hepatotóxico en humanos (ello motivó su retiro del mercado farmacéutico) y que su potencia detergente era aún mayor que la del estolato de eritromicina.

En 1973, un informe del Comité Australiano de Evaluación de Drogas concluyó que "la información disponible demuestra que no hay ventajas con el uso del estolato, en cambio hay un incremento claro del riesgo de una reacción específica que determina una morbilidad significante en adultos y niños mayores" (32). Esto parece indicar la actitud que debe adoptarse en 1978, hasta que hayan datos definitivos que justifiquen un cambio de opinión.

¿EL DESARROLLO DE RESISTENCIA ES UN PROBLEMA CON LA ERITROMICINA?

Muchos libros y manuales enfatizan que el desarrollo de resistencia a la eritromicina es un problema común. Sin embargo, parece que la resistencia *de novo* de las bacterias normalmente susceptibles a la eritromicina es rara. Realmente aparecen cepas resistentes, pero invariablemente esto sucede en el medio hospitalario, cuando no existen programas para una adecuada rotación de los antibióticos y donde los antibióticos son utilizados ampliamente. En tales circunstancias se seleccionan cepas resistentes que pasan de un paciente a otro. Más aún, se ha expresado la opinión que la resistencia adquirida virtualmente es desconocida (33), y que en la práctica general los problemas de resistencia son muy poco probables (34). Del uso de eritromicina no debe esperarse la selección de *E. Coli* resistente, puesto que la *E. Coli* no posee factores de resistencia para la eritromicina. Así, de la *E. Coli*, comensal en el intestino, que es la fuente más común de factores de resistencia, no se espera que cause este problema.

Este autor también plantea que la idea de bacterias que hacen resistencia a la eritromicina por mutación es probablemente errónea, y duda que la mutación ocurra aún con el uso prolongado del medicamento. (34). Un informe reciente (35) basado en hallazgos de la práctica general, indica que la resistencia a la eritromicina en cepas de *Stafilococcus aureus* aisladas de la garganta, en un período de 15 meses, fue cero. Ello fue mientras la eritromicina estaba siendo utilizada como tratamiento de primera elección para infecciones del tracto respiratorio superior.

¿QUE HAY EN RELACION A LAS FORMAS PARENTERALES DE ERITROMICINA?

Para la administración parenteral de eritromicina están disponibles las siguientes formas: etilsuccinato de eritromicina para administración intramuscular y lactobionato de eritromicina para uso intravenoso. La inyección intramuscular es muy dolorosa y definitivamente no debe ser usada en niños. El sitio de la aplicación permanece muy sensible por un tiempo prolongado.

La eritromicina para administración endovenosa, da lugar a una tromboflebitis local si no se administra bien

diluída. Las incompatibilidades físicas en la terapia por infusión son advertidas por los fabricantes, cuyas recomendaciones deben seguirse juiciosamente. La necesidad de la administración intravenosa se refiere a circunstancias excepcionales.

¿QUE DOSIS DE ERITROMICINA SE RECOMIENDA?

La dosis usual en adultos es de 1-4 g. por día. Lo prolongado de los niveles efectivos tisulares hacen posible un régimen de 2 tomas al día. No obstante, dosis únicas de más de 500 mg. deben ser divididas en forma tal que no se ingieran más de 500 mg. por vez, para minimizar la intolerancia gastrointestinal. La dosis usual en niños es de 25-50 mg./kg./día dividido en 2 ó 4 tomas. Para el manejo de la fiebre reumática la dosis es de 250-500 mg./día para niños de un peso mayor de 35 kg., para los de peso menor 125-250 mg./día. Para adultos se recomiendan 250-500 mg./día.

Estudios no controlados sugieren que para el tratamiento del acné una dosis de mantenimiento de 250 mg./día es adecuada. El estolato debe evitarse para

tratamientos prolongados. Como una alternativa de la penicilina en el tratamiento de la sífilis primaria, pueden administrarse 2-4 g./día por 10-15 días.

Puesto que los antibióticos nunca deben emplearse sin una justificación suficiente, cuando ellos se emplean deben usarse en forma tal que se garantice su máxima eficacia. Así, con el objeto de asegurar una biodisponibilidad óptima, se recomienda que las distintas formas de eritromicina se administren teniendo en cuenta las recomendaciones del fabricante.

CONCLUSIONES

Con la excepción de la forma de estolato, la eritromicina es un antibiótico muy seguro y no tóxico lo cual le hace recomendable para una utilización amplia, especialmente en medicina general. Se recomienda particularmente como antibiótico para tracto respiratorio. En la práctica parece no haber razón para utilizar el estolato, potencialmente hepatotóxico. Las formas parenterales parecen excepcionalmente necesarias en la práctica general y la inyección intramuscular es particularmente dolorosa.

REFERENCIAS

1. Garrod, L.P., Lambert, H.P. and O'Grady, F. (1973): *Antibiotic and Chemotherapy*, p. 173. Edinburgh: Churchill Livingstone.
2. Oleinick, N.L. and Corcoran, J.W. (1969): *J. biol. Chem.*, **244**, 727.
3. Taubman, J.B. Jones, N.R. Young, F.E. et al. (1966): *Biochim. biophys Acta*, **123**, 438.
4. Schlessinger, D. (1969): *Bact. Rev.*, **33**, 445.
5. Garrod L.P. and Waterworth, P.M. (1962): *J. clin. Path.*, **15**, 328.
6. Crofton, J. (1969): *Brit. med. J.*, **2**, 137.
7. Idem (1969) *Ibid.*, **2**, 209.
8. Balbirsingh, M., Dorn J., Klainer, A.S. et al. (1977): *Abstracts of 10th International Congress on Chemotherapy*, No. 248.
9. Klastersky, J., Debusscher, L. and Daneaus, D. (1971): *Curr. ther. Res.*, **13**, 427.
10. Peach, S. (1975): *J. clin. Path.*, **28**, 388.
11. American Academy of Pediatricians (1974): *Report of the Committee on Infectious Diseases*, 17th ed., p. 45. Evanston, 111.: American Academy of Pediatricians.
12. Bass, J.W., Klenk E.L., Kotheimer, J.B. et al. (1969): *J. Pediat.*, **75**, 768.
13. American Academy of Pediatricians (1974): *Op. cit.* 11, p. 121.
14. Nelson, J.D. (1969): *Pediatrics*, **44**, 474.
15. Smith, J.W., Dyke, R.W. and Griffiths, R.S. (1953): *J. Amer. med. Ass.*, **151**, 805.
16. Kibby, W.M., Maple, F.M. and O'Leary, B. (1953): *Antibiot. and Chemother.*, **5**, 473.
17. Tardrew, P.L., Mao, J.C. and Kenny, D. (1969): *Appl. Microbiol.*, **18**, 159.
18. Bell, S.M. (1971): *Med. J. Aust.*, **2**, 1280.
19. Swerdlow, J., Abbott Laboratories (SA): *Personal Communication*.
20. Oriel, J.D. and Ridgway, G.L. (1977): *Abstracts - 11th International Congress on Chemotherapy* No. 231.
21. Frascini, F., Capponi, V. and Scarpazza, G. (1977): *Ibid.*, No. 250.
22. Gordon, R.C., Regamey, C., and Kirby, W.M. (1973): *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1074.
23. Bennett, W.M. (1974): *J. Amer. Med. Ass.* **230**, 1544.
24. Ginsburg, C.M. and Eichenwald, H.F. (1976): *J. Pediat.*, **6**, 872.
25. Burns, L. and Hodgman, H. (1963): *Amer. J. Dis. Child.*, **106**, 280.
26. Tidwell, R.A. and Stamm, S.J. (1965): *North. Med.*, **64**, 252.
27. Gronroos, J.A., Saarimaa, H.A. and Kalthomaki, J.L. (1967): *Curr. ther. Res.*, **9**, 589.
28. Havens, W.P. (1962): *J. Amer. med. Ass.*, **180**, 30.
29. Brown, A.R. (1963): *Brit. med. J.*, **2**, 913.
30. Tolman, K.G., Sannella, J.J. and Freston, J.W. (1974): *Ann. intern. Med.*, **81**, 58.
31. Dujovne, C.A. (1975): *Toxicol, appl. Pharmacol.*, **32**, 11.
32. Australian Drug Evaluation Committee (1973): *Med. J. Aust.*, **2**, 192.
33. Lacey, R.W. (1973): *J. clin. Path.*, **26**, 899.
34. Idem (1977): *Postgrad. med. J.*, **53**, 196.
35. Manners, B.T.B., Grob, P.R., Benyon, G.P.J. et al (1976): *Practitioner*, **216**, 439.

un perfil diferente en la hipertensión



Trandate

LABETALOL

**el primer antihipertensivo
que bloquea simultáneamente
los receptores adrenérgicos alfa y beta.**

bloqueo-alfa

El bloqueo parcial de los receptores adrenérgicos alfa en las arteriolas produce una adecuada vasodilatación, disminución de la resistencia periférica y reducción de la presión arterial.

Sin embargo, se mantiene un grado de respuesta suficiente que permite la adaptación a los cambios posturales.



bloqueo-beta

La taquicardia refleja, normalmente inducida por la vasodilatación periférica, es controlada por el bloqueo simultáneo de los receptores beta en el corazón, sin reducción del gasto cardiaco en reposo o durante el ejercicio moderado. Una ventaja más de Trandate es que no causa la sedación ni la letargia que frecuentemente se observan con drogas antihipertensivas de acción central.



**un nuevo y real avance
en el tratamiento de la hipertensión.**

- Produce una circulación más normal.
- Disminuye uniformemente la presión arterial por reducción de la resistencia periférica.
- El gasto cardiaco se conserva normal durante el reposo y el ejercicio moderado.
- Es altamente efectivo en todos los grados de hipertensión.
- Hace posible el tratamiento con un solo fármaco, evitando los complicados esquemas terapéuticos que incluyen varios antihipertensivos.
- Reduce considerablemente los efectos secundarios asociados con los tratamientos existentes.
- No desarrolla tolerancia durante periodos prolongados de tratamiento.
- Mejora las condiciones de vida del paciente hipertenso.

Presentaciones.- Trandate 100 mg. y 200 mg. Caja de 30 tabletas.