Aminoglucósidos

Julián Palomino y Jerónimo Pachón

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Los aminoglucósidos permanecen como una clase de antimicrobianos de uso habitual y eficaz en la práctica clínica. A pesar de que existen diversos mecanismos de resistencia continúan siendo activos frente a gran parte de los bacilos gramnegativos aerobios. En la actualidad, aunque pueden utilizarse en monoterapia en las infecciones urinarias, se utilizan fundamentalmente en combinación con betalactámicos en infecciones graves por bacilos gramnegativos. Los conocimientos sobre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos han sugerido su uso en monodosis, cuya eficacia ha sido similar a la administración en multidosis en diversos estudios, los cuales también han demostrado una tendencia a menor toxicidad. Entre los efectos adversos, la nefrotoxicidad y la ototoxicidad requieren una vigilancia cuidadosa durante su administración.

Palabras clave: Aminoglucósidos. Monodosis. Tratamiento antimicrobiano.

Aminoglycosides

Aminoglycosides remain as a efficacious class of antimicrobials, commonly used in the clinical practice. In spite of the existence of several mechanisms of resistance, they continue being active against most of the aerobic Gram-negative bacilli. Currently, although aminoglycosides may be used as monotherapy in the urinary tract infections, they are mainly used in combination with β -lactam antibiotics in severe infections caused by Gram-negative bacilli. The knowledge about the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of aminoglycosides has suggested their use in an once-daily dosing regimen. This dosing has shown as efficacious as multiple-daily dosing regimen in several studies, which also have shown a trend toward a lower toxicity. Among the adverse events, nephrotoxicity and ototoxicity require a careful evaluation during its administration.

Key words: Aminoglycosides. Once-daily dosing. Antimicrobial treatment.

Correspondencia: Dr. J. Palomino.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España
Correo electrónico: jnicas@cica.es

Manuscrito recibido el 03-12-2002; aceptado el 04-12-2002.

Introducción

La historia de los aminoglucósidos comienza en 1944 con la estreptomina. La aparición posterior de kanamicina en 1957 y, más tarde, de gentamicina y tobramicina constituyeron verdaderos avances en el tratamiento de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos, de manera que dichos antimicrobianos se convirtieron en el tratamiento habitual de estas infecciones¹. En la década de 1970, los aminoglucósidos semisintéticos, dibekacina, amikacina y netilmicina demostraron la posibilidad de conseguir compuestos que fueran activos contra cepas bacterianas que habían desarrollado mecanismos de resistencia frente a los aminoglucósidos iniciales y mostrar un perfil toxicológico distinto². El uso amplio de aminoglucósidos puso de manifiesto problemas como toxicidad, resistencia bacteriana y sobreinfección y se comprobó que la molécula de aminoglucósido no podía ser modificada para menguar su toxicidad sin reducir al mismo tiempo su actividad antimicrobiana. Por ello, la investigación y el desarrollo de nuevas moléculas de aminoglucósidos ha sufrido una ralentización llamativa, por no decir que ha llegado a un punto muerto¹.

Como contrapartida, en las últimas décadas se ha asistido a una intensa actividad investigadora farmacodinámica, experimental y clínica, que nos ha llevado a contemplar los aminoglucósidos desde una perspectiva muy distinta a la de los años 1970 del siglo pasado³⁻⁶. Estas investigaciones, unidas a un conocimiento más completo de su farmacodinámica, han llevado a la aplicación de nuevas estrategias de dosificación⁷⁻⁹.

Clasificación y estructura química de los aminoglucósidos

Su estructura química se compone de aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (aminociclitol). Por tanto, su denominación correcta sería "aminoglucósidos aminociclitoles". No obstante, en la práctica se utiliza sólo el primer nombre para designar a este grupo de antibióticos. Según que el componente aminociclitol sea la estreptidina o la desoxiestreptomina, se clasifican en dos grandes grupos (tabla 1)^{1,5}. El primero está compuesto sólo por la estreptomina. El segundo es más amplio e incluye a la mayoría de los compuestos utilizados en la práctica clínica actual. Un compuesto peculiar es la espectinomicina, cuya estructura está compuesta solamente por aminociclitol sin componente aminoglucósido^{1,2,5}.

TABLA 1. Clasificación de los aminoglucósidos

Aminoglucósido con aminociclitol

Aminociclitol estreptidina
<i>Estreptomina</i>
Aminociclitol desoxiestreptamina
Disustituidos 4,6
Familia Kanamicina
Kanamicina
<i>Amikacina</i>
<i>Tobramicina</i>
Dibekacina
Familia Gentamicina
<i>Gentamicina</i>
Sisomicina
<i>Netilmicina</i>
Isepamicina
Disustituidos 4,5
<i>Neomicina</i>
<i>Paromomicina</i>

Aminociclitol sin aminoglucósido*Espectinomicina*

En cursiva se indican los aminoglucósidos comercializados actualmente en España.

Son sustancias de carácter básico, con peso molecular entre 445 y 600 Da. Su actividad antimicrobiana es inhibida por un pH ácido y por cationes divalentes, de manera que no actúan bien en las secreciones bronquiales, abscesos, necrosis tisular y grandes cantidades de detritos orgánicos¹. Los aminoglucósidos son inactivados químicamente por los betalactámicos. La inactivación afecta más a gentamicina y tobramicina que a netilmicina, amikacina o isepamicina y parece más intensa con las penicilinas anti-*Pseudomonas*. Como la inactivación requiere varias horas *in vitro*, parece que la relevancia clínica de este fenómeno es limitada. No obstante, se recomienda que en la práctica clínica no se mezclen aminoglucósidos y betalactámicos en el mismo frasco de infusión ni se administren dosis sincrónicas⁵.

Farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD)**Administración**

Los aminoglucósidos no se absorben por el tracto gastrointestinal, de manera que hay que administrarlos por vía parenteral. Por vía intramuscular se absorben totalmente, obteniéndose la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) sérica entre 30 y 90 min. Por vía intravenosa se recomienda administrarlos mediante perfusión durante 15-30 min, y si la dosis es elevada (caso de monodosis), el tiempo de perfusión se debe incrementar hasta 30-60 min para evitar la aparición de bloqueo neuromuscular⁵. No se recomienda su administración en las cavidades pleural y peritoneal por la posibilidad de absorción rápida y toxicidad subsiguiente¹.

Distribución

Se distribuyen libremente en el espacio vascular y de forma relativamente libre en el líquido intersticial de la mayoría de los tejidos, debido a su escasa unión a proteínas y alto nivel de solubilidad. El volumen de distribución es de 0,2-0,3 l/kg. Atraviesan escasamente las membranas biológicas con la excepción de las células tubulares renales y las del oído interno, que muestran una

cinética de captación de aminoglucósidos saturable. Una hora después de su administración, la concentración urinaria es entre 25 y 100 veces superior a la plasmática y se mantiene elevada durante varios días. La administración en aerosol consigue en la secreción bronquial mayor concentración que la administración parenteral. Atraviesan mal la barrera hematoencefálica, de manera que cuando se desea conseguir niveles adecuados en el líquido cefalorraquídeo se recomienda la administración intraventricular o intratecal. En el recién nacido la difusión a través de la barrera hematoencefálica es mejor. Difunden bien al líquido sinovial, consiguiéndose niveles sólo algo menores que los plasmáticos. La inyección subconjuntival proporciona niveles adecuados en el humor acuoso, pero ni la administración parenteral ni la subconjuntival consiguen niveles eficaces en el humor vítreo, por lo que, en caso de endoftalmitis, hay que recurrir a la administración intravítrea⁵.

Excreción

Todos los aminoglucósidos son excretados por filtración glomerular sin alteración metabólica previa. Más del 90% de la dosis administrada se recupera sin modificar en la orina durante las primeras 24 h; el resto es lentamente reciclado en la luz tubular y puede ser detectado en la orina durante un tiempo superior a 20 días⁵. Gentamicina, tobramicina y netilmicina alcanzan concentraciones urinarias de 100 y 300 $\mu\text{g/ml}$ tras dosis intramuscular de 1 mg/kg e intravenosa de 2 mg/kg, respectivamente. Tras una dosis de 7,5 mg/kg de amikacina, por vía intramuscular o intravenosa, la concentración urinaria llega hasta 700-800 $\mu\text{g/ml}$. La semivida sérica de gentamicina, tobramicina y netilmicina es de 2 h con función renal normal y la de amikacina entre 2 y 3 h. Se acorta en caso de enfermedad febril y se prolonga en caso de deterioro de la función renal¹.

Farmacodinámica

Los aminoglucósidos muestran un patrón de actividad bactericida que es dependiente de la concentración (ABDC) del antimicrobiano, pero no del tiempo de exposición de las bacterias. Por tanto, el objetivo del tratamiento con aminoglucósidos debe ser incrementar al máximo la $C_{m\acute{a}x}$ administrando la dosis más alta posible que permita el límite de toxicidad³.

Los estudios clínicos han comprobado que existe una relación directa entre la $C_{m\acute{a}x}$ del aminoglucósido y la respuesta terapéutica en el tratamiento de la bacteriemia y la neumonía por bacilos gramnegativos y que existe una graduación dosis-respuesta entre el cociente entre concentración máxima y concentración inhibitoria mínima ($C_{m\acute{a}x}/\text{CIM}$) y la respuesta clínica³. Asimismo, se ha constatado que un cociente $C_{m\acute{a}x}/\text{CIM} \geq 10$ consigue el máximo efecto bactericida y disminuye la selección de subpoblaciones resistentes¹⁰.

Efecto postantibiótico

Los aminoglucósidos muestran efecto postantibiótico frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Existe una correlación entre el incremento de la dosis de aminoglucósidos y mayor duración del efecto. La duración de éste es variable según el tipo de bacteria; en los aminoglucósidos oscila entre 0,5 y 7,5 h y, en general, la

presencia de neutrófilos tiende a doblar la duración del efecto postantibiótico frente a bacilos gramnegativos⁴.

Resistencia adaptativa y selectiva

Consiste en una menor capacidad de penetración del antimicrobiano al interior de la bacteria y aparece en bacterias que sobreviven tras la exposición a concentraciones de antibiótico menores que la CIM. El tratamiento con dosis elevadas de aminoglucósido, para conseguir $C_{\text{máx}}/\text{CIM} \sim 10$, ayuda a evitar esta resistencia adaptativa al lograr un mayor efecto bactericida inicial y suprimir la supervivencia de mutantes con CIM elevada. Esta ausencia de aparición de bacterias resistentes durante el tratamiento es una de las grandes ventajas de los regímenes con dosis elevadas de aminoglucósidos³.

Del perfil FC/FD expresado se derivan una serie de ventajas que apoyan el uso de los aminoglucósidos a dosis elevadas y con intervalos prolongados (administración en monodosis). Así, la monodosis permite maximizar el cociente $C_{\text{máx}}/\text{CIM}$ y subsiguientemente aumentar la actividad bactericida, conseguir una inhibición bacteriana más prolongada a través del efecto postantibiótico, impedir el desarrollo de resistencia bacteriana y reducir la potencial toxicidad.

Espectro de actividad

Los aminoglucósidos muestran actividad bactericida frente a bacilos gramnegativos aerobios, entre ellos, *Enterobacteriaceae* y los bacilos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. La asociación con antimicrobianos que actúan sobre la pared bacteriana (penicilina, cefalosporina, monobactam, carbapenem, glucopéptido) muestra una actividad sinérgica frente a diversos microorganismos. Diversos estudios *in vitro* y en animales han demostrado sinergia antimicrobiana frente a *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, estreptococos del grupo viridans, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* y *Listeria monocytogenes*¹¹. Su actividad frente a bacterias grampositivas incluye estafilococos, enterococos y estreptococos y reside, fundamentalmente, en la sinergia que exhiben asociados a betalactámicos y glucopéptidos. Son activos frente a *S. aureus* sensible a metilicina, pero no frente a la mayoría de cepas resistentes a metilicina. También se usan en combinación con otros antimicrobianos en las infecciones causadas por micobacterias, *Brucella* spp. y *L. monocytogenes*. Estreptomina es activa contra *Brucella* spp. y muestra la mayor actividad *in vitro* frente a *Mycobacterium tuberculosis*, mientras que amikacina es más activa contra *M. avium* complex. Los aminoglucósidos tienen actividad *in vitro* contra *Haemophilus* spp. y *Legionella* spp. pero no se utilizan en la práctica clínica en las infecciones causadas por estos agentes. Espectinomicina se ha usado como tratamiento de la infección gonocócica. Los aminoglucósidos no tienen actividad frente a neumococos, *Stenotrophomonas maltophilia*, bacterias anaerobias, rickettsias, hongos ni *Mycoplasma* spp.^{5,6}.

En la actualidad se puede afirmar que la función más importante que aún tienen los aminoglucósidos reside en el tratamiento de las infecciones graves causadas por bacilos gramnegativos, estafilococos y enterococos. Su utilidad, no obstante, está limitada por la aparición de resistencias, fenómeno favorecido por el indiscriminado uso de antimicrobianos y, por tanto, susceptible de mostrar gran variación geográfica.

Los criterios interpretativos de la sensibilidad de las bacterias frente a los aminoglucósidos consideran sensibles las cepas con CIM de gentamicina y tobramicina $\leq 4 \mu\text{g/ml}$, de netilmicina $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ y de amikacina $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ ¹². En los criterios del grupo español MENSURA los puntos de corte de gentamicina y tobramicina son iguales, el de netilmicina se modifica a $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ y el de amikacina a $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ ¹³. La resistencia de alto nivel para gentamicina viene definida por una CIM $> 500 \mu\text{g/ml}$ y para estreptomina por una CIM $> 1.000 \mu\text{g/ml}$ (microdilución) o $> 2.000 \mu\text{g/ml}$ (dilución en agar)¹².

Los resultados de los estudios más recientes sobre resistencia a los aminoglucósidos se muestran en las tablas 2 y 3¹⁴⁻¹⁶. Como vemos, los datos de nuestro país ofrecen una cierta homogeneidad de la resistencia frente a aminoglucósidos. No obstante, hay diferencias locales y regionales que sirven para hacer hincapié una vez más en la necesidad de un sistema de vigilancia local permanente.

TABLA 2. Actividad antimicrobiana de aminoglucósidos frente a cepas de bacilos gramnegativos aisladas en muestras clínicas en 20 hospitales universitarios de Europa

Microorganismo (n.º de cepas) y antimicrobianos	CIM ₉₀	Resistencia (%)*
<i>Escherichia coli</i> (1.552)		
Amikacina	4	0,4
Gentamicina	2	4,6
Tobramicina	2	4,3
<i>Klebsiella</i> spp. (430)		
Amikacina	4	4,4
Gentamicina	8	11,9
Tobramicina	16	14,2
<i>Enterobacter</i> spp. (425)		
Amikacina	8	3,9
Gentamicina	4	9,9
Tobramicina	16	17,9
<i>Proteus mirabilis</i> (236)		
Amikacina	4	1,3
Gentamicina	> 16	16,5
Tobramicina	8	9,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (584)		
Amikacina	16	8,2
Gentamicina	> 16	21,2
Tobramicina	> 16	19,2
<i>Acinetobacter</i> spp. (279)		
Amikacina	> 32	41,9
Gentamicina	> 16	54,6
Tobramicina	> 16	39,8

*Resistencia incluye cepas con susceptibilidad intermedia y resistentes. CIM: concentración inhibitoria mínima. Tomada de Schmitz FJ et al, 1999¹⁴.

TABLA 3. Actividad antimicrobiana de aminoglucósidos frente a cepas de bacilos gramnegativos aisladas en muestras clínicas de hospitales españoles

Antimicrobiano y hospital (año del análisis)	Porcentaje de resistencia (n.º de cepas analizadas)			
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
Gentamicina				
Madrid-RC (1997-1998)*	5,0 (119)	0,0 (16)	4,0 (27)	—
Madrid-SC (1995)**	2,6 (114)	3,2 (31)	2,9 (34)	—
Barcelona-BV (1997-1998)*	14,0 (118)	7,0 (27)	16,0 (45)	—
Sevilla-VM (1997-1998)*	8,0 (59)	5,0 (21)	7,0 (28)	—
Sevilla-VR (2001)***	19,0 (866)	5,0 (137)	24,0 (306)	—
GEIH****	—	—	—	78 (244)
Tobramicina				
Madrid-RC (1997-1998)*	2,0 (119)	0,0 (16)	4,0 (27)	—
Madrid-SC (1995)**	3,5 (114)	0,0 (31)	2,9 (34)	—
Barcelona-BV (1997-1998)*	6,0 (118)	4,0 (27)	4,0 (45)	—
Sevilla-VM (1997-1998)*	5,0 (59)	14,0 (21)	4,0 (28)	—
Sevilla-VR (2001)***	16,0 (866)	2,0 (137)	6,0 (306)	—
GEIH ****	—	—	—	66,7 (244)
Amikacina				
Madrid-RC (1997-1998)*	0,0 (119)	0,0 (16)	4,0 (27)	—
Madrid-SC (1995)**	0,0 (114)	0,0 (31)	0,0 (34)	—
Barcelona-BV (1997-1998)*	2,0 (118)	0,0 (27)	2,0 (45)	—
Sevilla-VM (1997-1998)*	0,0 (59)	0,0 (21)	0,0 (28)	—
Sevilla-VR (2001)***	1,0 (866)	1,0 (137)	4,0 (306)	—
GEIH****	—	—	—	50,8 (244)

*Datos obtenidos de Schmitz et al, 1999¹⁴.**Datos obtenidos de Betriu et al, 1999¹⁵.

***Servicio de Microbiología, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (Dra Laura Merino), 2001.

****Datos obtenidos de Fernández-Cuenca et al, 2002¹⁶.

RC: Hospital Ramón y Cajal; SC: Hospital Clínico de San Carlos; BV: Hospital de Bellvitge; VM: Hospital Virgen de la Macarena; VR: Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.

Mecanismo de acción y resistencias

La acción de los aminoglucósidos comprende una interacción inicial con la superficie externa de la membrana celular bacteriana, transporte a través de la membrana interna y, finalmente, la unión a la subunidad 30S de los ribosomas, que inhibe la síntesis de proteínas, conduciendo finalmente a la muerte del microorganismo^{2,6}.

Los mecanismos defensivos que desarrollan los microorganismos frente a los aminoglucósidos son de tres tipos: modificación enzimática de la molécula, alteración de la difusión y mutación ribosómica que origina menor afinidad por la subunidad 30S (demostrada en estreptomycinina)^{2,5,17}. De todos ellos, la modificación enzimática es el mecanismo más frecuente.

Los enterococos muestran una resistencia intrínseca a los aminoglucósidos debida a un transporte deficitario a través de la membrana bacteriana. Esta resistencia se denomina de bajo nivel y puede ser soslayada asociando al aminoglucósido un antimicrobiano con actividad frente a la pared bacteriana (betalactámicos o glucopéptidos), provocando entonces un sinergismo bactericida frente a enterococos. Esta bacteria puede mostrar además resistencia adquirida, cuya forma más preocupante es a través de inactivación mediante la enzima bifuncional (AAC-6')-2''/APH-2'', que origina una resistencia de alto nivel frente a gentamicina y todos los otros aminoglucósidos relacionados, con la excepción de estreptomycinina. Además, la resistencia de alto nivel frente a estreptomycinina puede ser por mutación ribosómica o por inactivación enzimática de una adeniltransferasa. La resistencia de alto nivel se traduce en la anulación del sinergismo bactericida entre el aminoglucósido y los

betalactámicos o glucopéptidos, de ahí su gran importancia clínica⁵. Datos de 20 países europeos, sobre la prevalencia de la resistencia de alto nivel frente a gentamicina y estreptomycinina, muestran cifras de 32 y 41% en *E. faecalis* y de 22 y 49% en *E. faecium*, respectivamente¹⁴.

Indicaciones clínicas

A pesar de la introducción en las últimas décadas de antimicrobianos potentes y menos tóxicos, los aminoglucósidos siguen desempeñando un papel importante en el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gramnegativos, enterococos y estreptococos. Aunque se han empleado como fármaco único en el tratamiento de la pielonefritis, su uso más habitual es en combinación con betalactámicos para obtener sinergia en las infecciones graves por bacilos gramnegativos y, más en segundo plano, combinados con agentes que actúan contra la pared bacteriana (betalactámicos o glucopéptidos) para conseguir sinergia en las infecciones enterocócicas de tratamiento difícil como la endocarditis. Además, en nuestro medio se emplea estreptomycinina, asociada a doxiciclina, como fármaco de primera línea para el tratamiento de la brucelosis y como fármaco de segunda elección en la tuberculosis, en el caso de que el tratamiento estándar plantee dificultades.

En la tabla 4 se expone el empleo de los aminoglucósidos más habituales en las situaciones clínicas más frecuentes¹⁸⁻⁴⁰, y en la tabla 5 la potencia y calidad de evidencia para cada recomendación terapéutica y para la eficacia de la pauta de monodosis⁴¹.

TABLA 4. Indicaciones más frecuentes de los aminoglucósidos con especificación de la fortaleza de cada recomendación, calidad de la evidencia en la que se basa y eficacia de la monodosis

Infección/microorganismo	Recomendación de aminoglucósido y calidad de la evidencia	Eficacia de monodosis o multidosis de aminoglucósidos
Endocarditis infecciosa <i>Staphylococcus aureus</i>	Aminoglucósido no añade eficacia al betalactámico (D-II para uso rutinario, B-II en caso de bacteriemia persistente y C-III en E.I. protésica)	Monodosis no recomendada (no hay estudios en humanos)
Estreptococos del grupo viridans y <i>Streptococcus bovis</i>	CIM penicilina $\geq 0,1$ $\mu\text{g/ml}$: aminoglucósido + penicilina, ambas 2 semanas (A-II) CIM penicilina $> 0,1$ y $< 0,5$ $\mu\text{g/ml}$: Aminoglucósido 2 semanas + penicilina 4 semanas (A-II)	Posible eficacia (C-III)
Enterococos	Añadir aminoglucósido si existe sinergia con betalactámico o glucopéptido (A-II)	Monodosis no recomendada (no hay estudios en humanos)
Bacilos gramnegativos	Aminoglucósido + betalactámico de amplio espectro (B-II)	Monodosis no recomendada (no hay estudios en humanos)
Bacteriemia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Serratia marcescens</i>	Aminoglucósido + betalactámico de amplio espectro (B-II) Aminoglucósido + betalactámico de amplio espectro (C-III) Aminoglucósido + betalactámico de amplio espectro (C-III) Aminoglucósido + betalactámico de amplio espectro (C-III)	Monodosis eficaz (B-I)
Neumonía nosocomial Con ventilación mecánica Sin ventilación mecánica	Aminoglucósido + betalactámico de amplio espectro (C-III) Aminoglucósido no añade eficacia al betalactámico de amplio espectro (D-II para uso rutinario y C-III según contexto)	Monodosis eficaz (B-I) La optimización farmacodinámica con multidosis acelera la respuesta clínica (C-III)
Neutropenia febril	Aminoglucósido no añade eficacia al betalactámico de amplio espectro (D-I para uso rutinario) Aminoglucósido + betalactámico de amplio espectro, si existe neutropenia $< 100/\mu\text{l}$ (C-III)	Monodosis eficaz (B-I)
Pielonefritis aguda	Monoterapia con aminoglucósido (B-II) Aminoglucósido no añade eficacia al betalactámico de amplio espectro (D-I para uso rutinario y C-III según contexto)	Monodosis eficaz (A-I)
Fibrosis quística	Monoterapia con aminoglucósido por vía intravenosa (B-I) Monoterapia con aminoglucósido inhalado (B-I)	Monodosis eficaz (B-I)
Infección intraabdominal	Aminoglucósido + anaerobica (B-I) Aminoglucósido no añade eficacia al betalactámico de amplio espectro (D-I para uso rutinario)	Monodosis eficaz (B-I)

TABLA 5. Potencia y calidad de la evidencia de las recomendaciones del uso de antimicrobianos

Categoría	Definición
Potencia de la recomendación	
A	Evidencia buena para recomendar el uso
B	Evidencia moderada para recomendar el uso
C	Evidencia escasa para recomendar el uso
D	Evidencia moderada para recomendar contra el uso
E	Evidencia buena para recomendar contra el uso
Calidad de la evidencia	
I	Evidencia derivada de ≥ 1 ensayo clínico controlado y adecuadamente aleatorizado
II	Evidencia derivada de ≥ 1 ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; de estudios de cohortes o casos-contróles (preferiblemente multicéntricos); de series temporales múltiples; o de resultados muy significativos derivados de experimentos no controlados
III	Evidencia derivada de opiniones de expertos, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

Adaptado de Gross et al, 1994⁴¹.

Dosificación

Los aminoglucósidos se administraron clásicamente mediante la pauta de multidosis a pacientes con función

renal normal; gentamicina, tobramicina y netilmicina cada 8 h y amikacina cada 12 h. Diversos estudios han ido demostrando en las dos últimas décadas que también es eficaz la pauta de monodosis, que utiliza intervalos de

TABLA 6. Dosis de carga y mantenimiento y niveles séricos terapéuticos de aminoglucósidos en administración multidosis, en sujetos con función renal normal

Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de mantenimiento (mg/kg)	Niveles séricos deseables			
			Riesgo bajo		Riesgo alto*	
			Pico (µg/ml)	Valle (µg/ml)	Pico (µg/ml)	Valle (µg/ml)
Gentamicina	2	1,7 / 8 h	6-8	0,5-1	8-10	1-2
Tobramicina	2	1,7 / 8 h	6-8	0,5-1	8-10	1-2
Netilmicina	2	2 / 8 h	6-8	0,5-1	8-10	1-2
Amikacina	7,5	7,5 / 12 h	20-25	1-4	25-30	4-8

*Incluye pacientes críticos, inmunodeficientes o con infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

En caso de obesidad (> 30% del peso corporal ideal [PCI]) el peso para la dosificación se calculará con la siguiente fórmula: PCI + 0,4 (peso corporal real-PCI). Datos tomados de Gilbert, 2000⁹ y Lortholary et al, 1995⁴².

24 h. Lo expuesto a continuación se refiere a la población adulta.

Administración en multidosis

Dosis de carga y de mantenimiento

Su objetivo es conseguir rápidamente niveles máximos terapéuticos. Esta dosis de carga es independiente de la función renal y la $C_{m\acute{a}x}$ sérica obtenida depende del volumen de distribución. En ciertas situaciones clínicas el volumen de distribución está elevado: pacientes críticos con sepsis, politraumatismos, fibrosis quística, grandes quemaduras y estados edematosos⁴². En todas estas situaciones es necesaria una dosis de carga mayor y se precisan controles frecuentes de las concentraciones séricas, teniendo en cuenta que existe una gran variabilidad individual⁵.

Por el contrario, el volumen de distribución está disminuido en caso de obesidad, deshidratación y emaciación. Las dosis de carga y de mantenimiento y los niveles séricos deseables en pacientes con función renal normal se muestran en la tabla 6.

Controles en la pauta de multidosis

Se recomienda determinar niveles pico de aminoglucósido (a los 30 min de finalizar la perfusión intravenosa) y valle tras la primera o segunda dosis de mantenimiento, según el contexto clínico, y reajustar la dosis según los resultados. En caso de administración intramuscular, la determinación del nivel pico se hará 60 min tras ella⁵.

Debe controlarse la creatinina sérica cada 3-5 días y si la función renal cambia debe reajustarse la dosis y repetir los controles con el nuevo ajuste. En caso de insuficiencia renal hay que realizar un ajuste de dosificación, que puede efectuarse bien continuando con la misma dosis y prolongando el intervalo de administración, bien reduciendo la dosis y continuando con el intervalo habitual. El primer método tiene la ventaja de conseguir niveles pico más elevados y así seguir favoreciendo la actividad bactericida⁵. Las dosificaciones en caso de insuficiencia renal, diálisis y hemofiltración pueden consultarse en los textos oportunos⁴³.

Administración en monodosis

Los fundamentos en los que se basa esta pauta ya se han expresado anteriormente en el apartado de FC/FD.

Dosis diaria en caso de función renal normal

Un método consiste en sumar la dosis diaria recomendada en la pauta de multidosis⁸. Es decir, para el caso de gentamicina y tobramicina sería 1,7 mg/kg por dosis que, multiplicado por 3 dosis diarias, sumaría 5,1 mg/kg como dosis diaria. Con este método existe dificultad para conseguir un nivel pico adecuado (16-24 µg/ml de gentamicina o tobramicina) en caso de aumento del volumen de distribución (sepsis, quemaduras, etc.), pero, como contrapartida, ofrece la ventaja de saber que el nivel sérico será menor de 1 µg/ml entre 12-18 h tras la dosis. Otro método eleva la dosis diaria de gentamicina o tobramicina a 7 mg/kg/día para incrementar el nivel pico y así favorecer la ABDC del aminoglucósido^{7,44}. Esta dosis más elevada tiene un claro beneficio en los pacientes con volumen de distribución elevado. Tras la dosis inicial de 7 mg/kg de gentamicina o tobramicina se debe confirmar un nivel pico de 16-24 µg/ml y a los pocos días se puede reducir la dosis a 5,1 mg/kg/día. Este método de elevar la dosis diaria total no se ha usado con netilmicina ni amikacina, salvo en casos de fibrosis quística.

Dosis diaria en caso de insuficiencia renal

En esta situación la dosificación es de mayor complejidad. Un método sugiere disminuir de manera progresiva la dosis diaria de manera proporcionada al descenso del aclaramiento de creatinina (ClCr), y prolongando el intervalo a cada 48 h cuando el ClCr es menor de 30 ml/min⁵. Con este método, cuando el ClCr es de 40 ml/min o menor la ventaja teórica de la pauta de monodosis desaparece, ya que el nivel pico es sólo de 10 µg/ml y el aminoglucósido se mantiene detectable en suero a lo largo de las 24 h. Este método de reducción de la dosis aporta la ventaja de una posología cómoda y consigue que en casos de insuficiencia renal ligera o moderada el aminoglucósido sea indetectable en suero durante algún tiempo.

Otro método alarga el intervalo de dosificación sin alterar la dosis total administrada. Las tablas publicadas están basadas en una dosis de gentamicina o tobramicina de 7 mg/kg^{7,44}. El objetivo es conseguir picos séricos elevados, pero tiene la incomodidad de la administración cada 36 h cuando el ClCr baja de 60 ml/min y el inconveniente de los largos períodos en los que se mantiene un elevado nivel sérico de aminoglucósido, con el subsiguiente peligro de toxicidad.

Controles en la administración en monodosis

Los niveles pico se determinan para asegurar eficacia, y los niveles valle para reducir el riesgo de toxicidad. En situaciones de gravedad se debe obtener un nivel pico tras la primera dosis. El momento para la obtención del nivel valle no se ha estandarizado, pero es razonable hacerlo entre 18 y 24 h tras la dosis y el objetivo es conseguir un nivel menor de 1 µg/ml para una función renal normal⁵. Otra forma de control es, para la dosis de 7 mg/kg de gentamicina o tobramicina, determinar el nivel sérico entre 6 y 14 h tras la dosis y aplicar un nomograma para determinar los intervalos posteriores^{7,44}. En las tablas 7 a 9 se muestran la dosificaciónes y valores séricos deseables con la pauta de monodosis diaria de aminoglucósidos.

Algunos autores han sugerido que no hay necesidad de monitorizar los niveles de aminoglucósido en los pacientes que reciben menos de 5 días de tratamiento y tienen un CICr > 60 ml/min. Sí se aconseja realizar controles en caso de edad avanzada, mayor riesgo de nefrotoxicidad, infecciones graves o mayor duración del tratamiento. La creatinina sérica debe controlarse 1-2 veces por semana si se prolonga el tratamiento y en caso de deterioro de la función renal hay que realizar nuevos controles séricos de aminoglucósido^{8,44}.

La dificultad para individualizar el régimen de dosificación en situaciones con aumento del volumen de distribución del aminoglucósido (sepsis, quemaduras, fibrosis quística, etc.) ha llevado a sugerir métodos más complejos que requieren un *software* específico. Entre ellos, los métodos no bayesianos permiten optimizar la dosis y el intervalo pero precisan al menos dos determinaciones del aminoglucósido tomadas en la fase posdistributiva. Los métodos bayesianos necesitan sólo una determinación de aminoglucósido (aunque se obtiene mayor precisión con dos) y, si el modelo de población es bien conocido, son los aconsejados⁴⁵.

Eficacia clínica de la monodosis

El mejor conocimiento de la farmacodinámica y los mecanismos que provocan toxicidad llevó en las dos últimas décadas a realizar estudios clínicos para comparar la monodosis diaria de aminoglucósidos con la clásica multidosis. Los objetivos fueron mejorar las tasas de curación clínica y microbiológica y reducir la toxicidad. El escaso poder estadístico del gran número de ensayos clínicos realizados obligó en su momento a analizar los datos mediante una serie de metaanálisis. En la

TABLA 7. Dosificación y niveles séricos deseables con la administración en monodosis de aminoglucósidos en sujetos con función renal normal

	Dosis (mg/kg)	CICr (ml/min)	Nivel sérico estimado**			
			1 h	12 h	18 h	24 h
Gentamicina	5 (7)*	100	20 (28)	1,0 (1,4)	< 1	< 1
		90	20 (28)	2,0 (2,3)	< 1	< 1
		80	20 (28)	2,5 (2,9)	< 1	< 1
Tobramicina	5 (7)*	100	20 (28)	1,0 (1,4)	< 1	< 1
		90	20 (28)	2,0 (2,3)	< 1	< 1
		80	20 (28)	2,5 (2,9)	< 1	< 1
Netilmicina	6	90	26	2	< 1	< 1
Amikacina	15	90	60	6	< 1	< 1

*La dosis de 7 mg/kg se recomienda para pacientes con un volumen de distribución elevado.

**Entre paréntesis se indica el nivel sérico correspondiente a la dosis de 7 mg/kg.

Datos adaptados de Gilbert, 2000⁵.

tabla 10 se exponen los resultados de nueve metaanálisis en los que se ha valorado la eficacia y la toxicidad de la administración de aminoglucósidos en monodosis. Los datos obtenidos en dichos estudios sugirieron que la pauta de monodosis era igual de eficaz y tendía a ser menos nefrotóxica que la pauta de multidosis⁴⁶⁻⁵⁴. No obstante, ha surgido alguna voz crítica que, con razón, ha recordado que la técnica del metaanálisis no es la adecuada para resolver las cuestiones relacionadas con la eficacia de la monodosis de aminoglucósidos⁵⁵. Efectivamente, la aplicación en la práctica clínica de las conclusiones de los metaanálisis tenía limitaciones inherentes al diseño, ejecución y exposición de los datos en los trabajos originales que les sirvieron de base. Además, se ofrecía poca información sobre infecciones causadas por microorganismos específicos, sobre infecciones de órgano que no fueran las del tracto urinario y sobre la eficacia comparativa de las dos pautas de aminoglucósidos en monoterapia.

Los estudios de los últimos años han ido arrojando luz adicional al conocimiento de la eficacia clínica de la administración de los aminoglucósidos en monodosis. Entre los clínicos, la aceptación de la pauta de monodosis es un fenómeno casi generalizado. Sin embargo, aún queda por conocer el papel que pueda desempeñar la monodosis en situaciones de aumento del volumen de distribución, reducción significativa del aclaramiento de aminoglucósidos y en la endocarditis y, asimismo,

TABLA 8. Valores para monitorización de niveles séricos de aminoglucósidos con la administración en monodosis*

Aminoglucósido	Nivel sérico para dosificar (µg/ml)				
	Cada 24 h	Cada 36 h	Cada 48 h	Para pasar a multidosis	Nivel valle esperado antes de la próxima dosis
Gentamicina	< 3	3 - 5	5 - 7	> 7	< 0,5 - 1
Tobramicina	< 3	3 - 5	5 - 7	> 7	< 0,5 - 1
Netilmicina	< 3	3 - 5	5 - 7	> 7	< 0,5 - 1
Amikacina	< 8	9 - 15	16 - 26	> 26	< 5

*Determinar el nivel sérico (µg/ml) 12 h tras el comienzo de la perfusión intravenosa de aminoglucósido (esta debe durar unos 60 min) y ajustar entonces el intervalo de dosificación de acuerdo con los resultados del nivel sérico. Ejemplo: si el nivel sérico de gentamicina es de 4 µg/ml, hay que cambiar la dosificación a cada 36 h; si el nivel es 2 µg/ml, mantener la dosificación cada 24 h; si el nivel es 8 µg/ml, hay que cambiar a la administración en multidosis.

Datos adaptados de Freeman, 1997⁷, y Nicolau, 1995⁴⁴.

TABLA 9. Métodos de dosificación inicial para la administración en monodosis de gentamicina y tobramicina en sujetos con función renal alterada

Dosis reducida		Intervalo alargado	
CICr* (ml/min)	Dosis sugerida cada 24 h	CICr* (ml/min)	Intervalo de dosificación sugerido (con dosis fija de 7 mg/kg)
> 80	4 mg/kg	> 60	24 h
50-79	3,25 mg/kg	40-59	36 h
30-49	2,5 mg/kg	20-39	48 h
< 30	2 mg/kg	< 20	Nueva dosis cuando nivel < 1 mg/l

CICr: aclaramiento de creatinina.

Datos tomados de Fisman et al, 2000⁹ y Nicolau et al, 1995⁴⁴.

profundizar en el conocimiento de su eficacia clínica y toxicidad mediante estudios diseñados de forma adecuada para tal fin⁵⁶.

Efectos adversos

Los aminoglucósidos son muy bien tolerados por vía intravenosa e intramuscular y no suelen provocar reacción inflamatoria local. No obstante, excepto espectinomicina, todos comparten una capacidad potencial para provocar toxicidad renal y ótica y, más raramente, bloqueo neuromuscular.

Nefrotoxicidad

Con una incidencia que oscila entre el 5 y el 25%, la nefrotoxicidad es debida a la reabsorción parcial de los aminoglucósidos por las células del epitelio del túbulo proximal. En la mayoría de los pacientes se manifiesta como una insuficiencia renal no oligúrica, siendo muy rara la necesidad de diálisis. La lesión tubular es reversible y en algunos pacientes se produce recuperación de la función renal a pesar de continuar la administración del aminoglucósido. Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad la edad avanzada, la hipovolemia, la nefropatía preexistente, la hepatopatía asociada, dosis elevadas, administración en multidosis, tratamiento prolongado y uso concomitante de

otros fármacos nefrotóxicos. Los niveles séricos de aminoglucósidos se han asociado con la nefrotoxicidad, pero esta cuestión no está definitivamente establecida. El nivel valle es una medida del aclaramiento renal del fármaco pero no es un predictor de nefrotoxicidad por sí mismo^{5,6}.

Entre las diversas sustancias investigadas para reducir la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos, la mayoría ha quedado en un nivel especulativo. Por el contrario, la administración en monodosis parece ser útil para reducir la nefrotoxicidad^{48,50-52,57}. Por otra parte, la nefrotoxicidad aparece más frecuentemente cuando los aminoglucósidos se administran durante las horas de reposo nocturno, quizás en relación con la menor ingesta alimentaria⁵⁸.

Ototoxicidad

Los aminoglucósidos pueden causar toxicidad ótica que, en ocasiones, es irreversible. Las alteraciones auditivas son consecuencia de la destrucción de las células ciliadas externas del órgano de Corti y las vestibulares son expresión de las lesiones causadas en las células ciliadas de la cúpula de las crestas ampulares radicadas en los conductos semicirculares^{5,59}.

En el estadio inicial de la toxicidad auditiva, el daño se limita a los niveles más altos de frecuencia (4.000 a 8.000 Hz) y no afecta a las frecuencias utilizadas en una audición conversacional, aunque el paciente puede referir sensación de ruido y embotamiento auditivo. Los cambios tóxicos son generalmente reversibles en esta fase. Si la toxicidad continúa ya se afectan las células ciliadas internas del ápex coclear, y se afectan entonces los niveles más bajos de frecuencia y la audición conversacional. En esta fase tardía el déficit suele ser permanente o sólo parcialmente reversible⁵⁹.

La toxicidad vestibular suele seguir un curso paralelo a la auditiva y se manifiesta por vértigo, náuseas, mareo y nistagmo, aunque es frecuente que quede encubierta por los mecanismos compensatorios visuales y propioceptivos. Los síntomas se acentúan en la oscuridad o con los ojos cerrados y pueden atenuarse con el paso del tiempo⁵⁹.

El mecanismo exacto de la destrucción de las células ciliadas en ambas formas de ototoxicidad es desconocido. La incidencia de pérdida de audición oscila entre 2 y 25%⁵⁹. Este amplio rango puede ser debido en parte a la ausencia

TABLA 10. Metaanálisis comparativos de monodosis diaria frente a multidosis de aminoglucósidos

Metaanálisis Autor (año)	Número de estudios incluidos	Respuesta microbiológica	Respuesta clínica	Ototoxicidad	Nefrotoxicidad
Galloe (1995)	16	NA	SD	SD	SD
Hatala (1996)*	17	SD	Heterogeneidad impidió determinación	Tendencia favorable a MOD	Tendencia favorable a MOD
Barza (1996)	19	NA	MOD mejor	SD	Menor con MOD
Munckhof (1996)	19	SD	MOD mejor	NA	SD
Freeman (1996)	15	SD	MOD mejor**	NA	Menor con MOD
Ferriols-Lisart (1996)	18	NA	MOD mejor	SD	Menor con MOD
Hatala (1997)***	4	SD	SD	NA	Tendencia favorable a MOD
Bailey (1997)	20	SD	MOD mejor	SD	SD
Ali (1997)	26	SD	MOD mejor	SD	SD

NA: no analizada; SD: sin diferencia; MOD: monodosis diaria de aminoglucósido.

*Pacientes inmunocompetentes.

**Según el método de análisis

***Pacientes inmunocomprometidos.

de una exploración auditiva sistematizada y a la ausencia de unos criterios uniformes para definir la ototoxicidad. Como la mayoría de pacientes tratados con aminoglucósidos se pierden durante el seguimiento y los síntomas pueden ser inespecíficos, se desconoce si la ototoxicidad es permanente o transitoria. Se han asociado a mayor incidencia de ototoxicidad la duración del tratamiento mayor de 8 días, la dosis acumulativa, la dosis diaria total, los niveles séricos, el tratamiento asociado con diuréticos, el tratamiento previo con aminoglucósidos y la edad avanzada^{6,59}. Se ha sugerido que la acumulación de aminoglucósidos en cóclea y vestíbulo está más relacionada con una exposición prolongada que con niveles altos transitorios en suero⁵¹.

Bloqueo neuromuscular

Puede ser provocado por todos los aminoglucósidos y, aunque poco frecuente, suele ser grave y en ocasiones fatal. Se manifiesta como debilidad de la musculatura respiratoria, parálisis flácida y midriasis. Ocurre asociado a enfermedades o fármacos que interfieren con la transmisión neuromuscular y se relaciona con la perfusión intravenosa rápida y con la irrigación peritoneal terapéutica (ya en desuso). Hipomagnesemia, hipocalcemia y los bloqueantes de los canales del calcio aumentan el riesgo. Además de medidas de soporte, el tratamiento requiere la administración de gluconato cálcico intravenoso^{5,6}.

Seudosepsis

Un síndrome de hipotensión, taquicardia, fiebre y escalofríos se asoció durante 1998 y 1999 a la pauta de monodosis con gentamicina en un hospital de Los Ángeles. Se descartó contaminación bacteriana de los lotes del fármaco y se pensó inicialmente que podía ser debido a endotoxina, aunque posteriormente se atribuyó a impurezas contaminantes. Actualmente no se adscribe ya a la pauta de monodosis, pero la Food and Drug Administration norteamericana sugiere estar atentos a cualquier reacción asociada al uso de gentamicina⁹.

Bibliografía

- Pancoast SJ. Aminoglycoside antibiotics in clinical use. *Med Clin North Am* 1988;72:581-612.
- Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:727-37.
- Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1998;27:23-7.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
- Gilbert DN. Aminoglycosides. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 307-36.
- Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. *Mayo Clinic Proc* 1999;74:519-28.
- Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: Review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:677-86.
- Urban AW, Craig WA. Daily dosage of aminoglycosides. *Curr Clin Top Infect Dis* 1999;17:236-55.
- Fisman DN, Kaye KM. Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:475-87.
- Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1054-60.
- Eliopoulos GM, Moellering RC. Antimicrobial combinations. En: Lorian V, editor. *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; p. 330-83.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2001. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Document M100-S11. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2001.
- Recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad y criterios para la interpretación del antibiograma. *Rev Esp Quimioterap* 2000;13:73-86.
- Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC, and the SENTRY Participants Group. Prevalence of aminoglycoside resistance in 20 european university hospitals participating in the european SENTRY antimicrobial surveillance programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:414-21.
- Betriu C, Palau L, Gómez M, Sánchez A, Romero J, Picazo JJ. Bacteriemias en un hospital universitario: estudio de los agentes etiológicos y de sus patrones de sensibilidad. *Rev Clin Esp* 1999;199:503-10.
- Fernández-Cuenca F, Pascual A, Vila J, Bou G, Cisneros JM, Rodríguez Baño J, et al. Proyecto GEIH-Ab 2001: Sensibilidad de *Acinetobacter* spp. aislados en hospitales españoles a los antimicrobianos. X Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Sevilla, 17-20 de marzo de 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20 (Supl 1): 122; resumen 391.
- Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, Glupczynski HY, Mackey P, Shales D, et al. The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms-changes with time and geographic area: A reflection of aminoglycoside usage patterns? *Clin Infect Dis* 1997;24 (Suppl 1):S46-S62.
- Graham JC, Gould FK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:437-44.
- Hilf M, Yu L, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87:540-6.
- Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:585-90.
- Korvick JA, Bryan CS, Farber B, Beam TR Jr, Schenfeld L, Muder RR, et al. Prospective observational study of *Klebsiella* bacteremia in 230 patients: Outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2639-44.
- Liebovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1127-33.
- Bouza E, Muñoz P. Monotherapy versus combination therapy for bacterial infections. *Med Clin North Am* 2000;84:1357-89.
- Lynch JP III. Hospital-acquired pneumonia. Risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001;119:373S-384S.
- Kashuba ADM, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:623-9.
- Rodzinski E, Kern WV, Reichle A, Moritz T, Schmeiser T, Gaus W, et al. Once-daily versus thrice-daily dosing of netilmicin in combination with beta-lactam antibiotics as empirical therapy for febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:585-98.
- The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftazidime versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993;119:584-93.
- Ariffin H, Arasu A, Mahfuzah M, Ariffin WA, Chan LL, Lin HP. Single-daily ceftazidime plus amikacin versus thrice-daily ceftazidime plus amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in children with cancer. *J Paediatr Child Health* 2001;37:38-43.
- Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-301.
- Van der Auwera P, Meunier F, Ibrahim S, Kaufman L, Derde MP, Tulkens PM. Pharmacodynamic parameters and toxicity of netilmicin (6 milligrams/kilogram/day) given once daily or in three divided doses to cancer patients with urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:640-7.
- Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, Robson RA, Lynn KL, Chambers ST, et al. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol* 1996;46:183-6.
- Carapetis JR, Jaquiere AL, BATTERY JP, Starr M, Cranwick NE, Kohn S, et al. Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:240-6.

33. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
34. Sandberg T, Alestig K, Eilard T, Ek E, Hebelka M, Johansson E, et al. Aminoglycosides do not improve the efficacy of cephalosporins for treatment of acute pyelonephritis in women. *Scand J Infect Dis* 1997;29:175-9.
35. Tan K, Bunn H. Once daily multiple daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002009.
36. Whitehead A, Conway SP, Etherington C, Caldwell NA, Setchfield N, Bogle S. Once-daily tobramycin in the treatment of adult patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002;19:303-9.
37. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002;121:55-63.
38. Badía X, Brosa M, Tellado JM. Medicina basada en la evidencia, costes sanitarios y tratamiento de la infección intraabdominal. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17(Supl 2):86-94.
39. Dupont H, Carbon C, Carlet J for The Severe Generalized Peritonitis Group. Monotherapy with broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2028-33.
40. Holzheimer RG, Dralle H. Antibiotic therapy in intra-abdominal infections –a review on randomised clinical trials. *Eur J Med Res* 2001;6:277-91.
41. Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1994;18:421.
42. Lortholary O, Tod M, Cohen Y, Petitjean O. Aminoglycosides. *Med Clin North Am* 1995;79:761-87.
43. Gilbert DN, Bennett WM. Use of antimicrobial agents in renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3:517-31.
44. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*