65

Antibióticos aminoglucósidos y glucopéptidos

A. Mediavilla

I. ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCÓSIDOS

1. Origen y química

Los aminoglucósidos constituyen un grupo de antibióticos de gran importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, fundamentalmente por su actividad sobre enterobacterias y otras bacterias gramnegativas (especialmente *Pseudomonas),* que son con frecuencia resistentes a otros antibióticos. El primero que se obtuvo fue la **estreptomicina,** a partir del *Streptomyces griseus.* También de diferentes cepas de *Streptomyces* se obtuvieron la **neomicina,** la **kanamicina,** la **tobramicina** y la **paromomicina,** mientras que la **gentamicina** y la **sisomicina** fueron aisladas de diferentes especies del género *Micromonospora.* La **amikacina** y la **dibekacina** son derivados obtenidos por modificaciones químicas de la molécula de la kanamicina, y la **netilmicina** es un derivado semisintético de la sisomicina.

Químicamente, todos los derivados contienen un anillo aminociclitol derivado del inositol (fig. 65-1). En la estreptomicina y la dihidroestreptomicina el anillo aminociclitol es la *estreptidina,* mientras que en los restantes componentes del grupo es la *2-desoxiestreptamina* (anillos A de cada fórmula). Al anillo aminociclitol se unen por enlaces glucosídicos dos o más azúcares con grupos amino o sin ellos. Aunque la relación estructura-actividad de los aminoglucósidos no se conoce completamente, se sabe que cuando se modifican algunos grupos hidroxilo y amino unidos a los diferentes anillos, bien por procedimientos de síntesis química o por la acción de diferentes enzimas bacterianas, se produce la pérdida de actividad antibacteriana, como se verá más adelante (v. 3).

2. Mecanismo de acción

En condiciones de aerobiosis, los aminoglucósidos ejercen una acción bactericida por un mecanismo de acción no conocido todavía completamente, pero en el que con seguridad participa la inhibición de la síntesis de proteínas. Para ejercer su acción, los aminoglucósidos tienen que penetrar en el interior de las bacterias; esto ocurre por un proceso activo puesto que estos antibióticos son compuestos catiónicos, hidrófilos, que pasan con dificultad las membranas por simple difusión pasiva. Para que el acceso del antibiótico se produzca, éste se une a puntos de la membrana celular por simple enlace iónico. A continuación, por procesos dependientes de energía, atraviesa la membrana celular y alcanza el citoplasma bacteriano (fase I) y posteriormente el ribosoma (fase II); estas dos fases de penetración dependientes de energía no se producen en condiciones anaerobias. Algunos cationes divalentes, como el Mg^{2+} y el Ca^{2+}, la hiperosmolaridad y el pH ácido reducen la acción bactericida de los aminoglucósidos por inhibir su paso a través de la membrana celular.

Una vez en el interior de las bacterias, todos los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas, aunque existen diferencias notables entre la estreptomicina, con estreptidina como anillo aminociclitol, y los restantes componentes del grupo, cuyo anillo aminociclitol es la 2-desoxiestreptamina.

La estreptomicina interactúa de forma específica con la subunidad 30 S del ribosoma, siendo necesaria la presencia de la proteína 12 (S12) para que se una la estreptomicina, aunque es posible que otras proteínas, concretamente S4, S7 y S14, formen parte o, al menos, se encuentren muy próximas al sitio de unión, participando en cierta medida de él. La unión de la estreptomicina induce cambios de conformación en el ribosoma y produce la inhibición de la síntesis de proteínas en los primeros pasos (fig. 65-2). Para algunos autores, una vez formado el complejo de iniciación, la unión de la estreptomicina al ribosoma provoca su paralización sobre el ARNm evitando que se incorporen nuevos ribosomas; de este modo, los polisomas que se formarían en condiciones normales son sustituidos por «monosomas-estreptomicina». Además, la estreptomicina causa la lectura errónea del código genético y, por lo tanto, altera la incorporación correcta de aminoácidos.

Aunque los restantes aminoglucósidos se unen a los ribosomas y causan la lectura errónea del código genético y la inhibición de la síntesis de proteínas, los sitios de unión son diferentes de los de la estreptomicina, no compitiendo por tanto con ella. Al parecer, se unen a ambas subunidades ribosómicas 30 S y 50 S.

Ni en el caso de la estreptomicina ni en el de los restantes aminoglucósidos, la inhibición de la síntesis proteica o la síntesis de proteínas anormales son mecanismos suficientes para explicar totalmente su acción bactericida, sobre todo si se tiene en cuenta que otros antibióticos, que también inhiben la síntesis de proteínas, sólo producen efecto bacteriostático. Como mecanismos adicionales, se sugieren las alteraciones en la membrana citoplásmica con salida de elementos intracelulares, y alteraciones en el metabolismo y respiración celular, además de otros posibles mecanismos sin aclarar todavía.

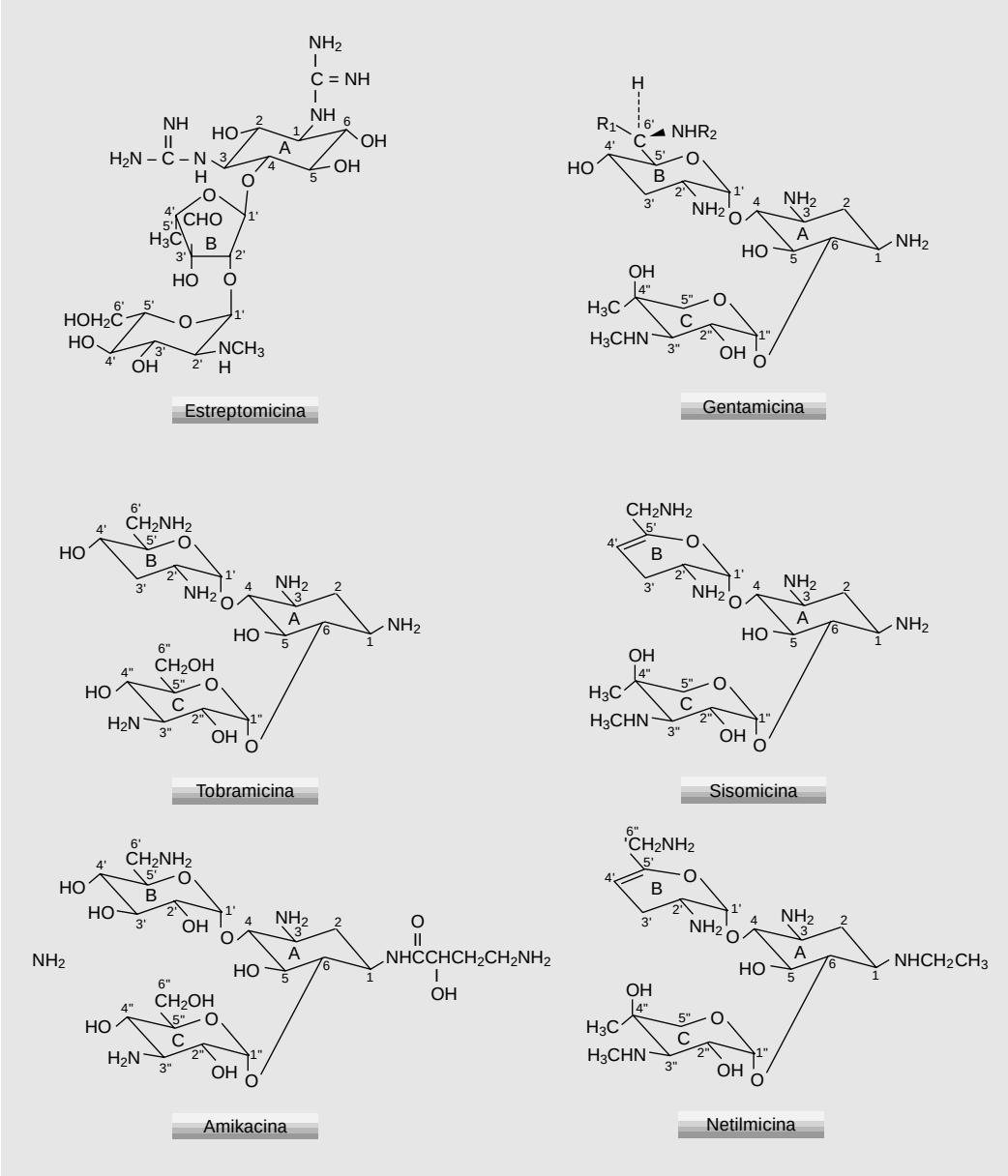


Fig. 65-1. Estructura de antibióticos aminoglucosídicos. Los preparados comerciales de gentamicina son una mezcla de gentamicina C_1 ($R_1 = R_2 = CH_3$), C_2 ($R_1 = CH_3$; $R_2 = H$) y C_{1A} ($R_1 = R_2 = H$).

3. Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana a los aminoglucósidos puede producirse por varios mecanismos:

a) Alteraciones en los puntos de unión en el ribosoma bacteriano. Este mecanismo es importante para la estreptomicina y bien conocido, pero no se ha demostrado todavía para los demás aminoglucósidos. En el caso de la estreptomicina se sabe que, por una mutación en la proteína S12 (sitio Str A), se origina una proteína aberrante sin capacidad de unión con el antibiótico; esto confiere un alto grado de resistencia para el antibiótico.

b) Reducción en el acceso de los aminoglucósidos al citoplasma bacteriano. Se debe a la alteración de los sistemas de transporte. Aunque este tipo de resistencia es, en principio, menos importante que la inactivación enzimática del antibiótico, parece que va en aumento y se ha observado con mayor frecuencia en cepas hospitalarias de *Pseudomonas aeruginosa.* Puede identificarse fácilmente puesto que origina una resistencia cruzada para todos los aminoglucósidos, aunque el nivel de resistencia puede ser bajo. En las mutantes bacterianas resistentes por este mecanismo, son defectuosas las vías de fosforilización del ADP acopladas al transporte de electrones, que es necesario para establecer el gradiente de protones

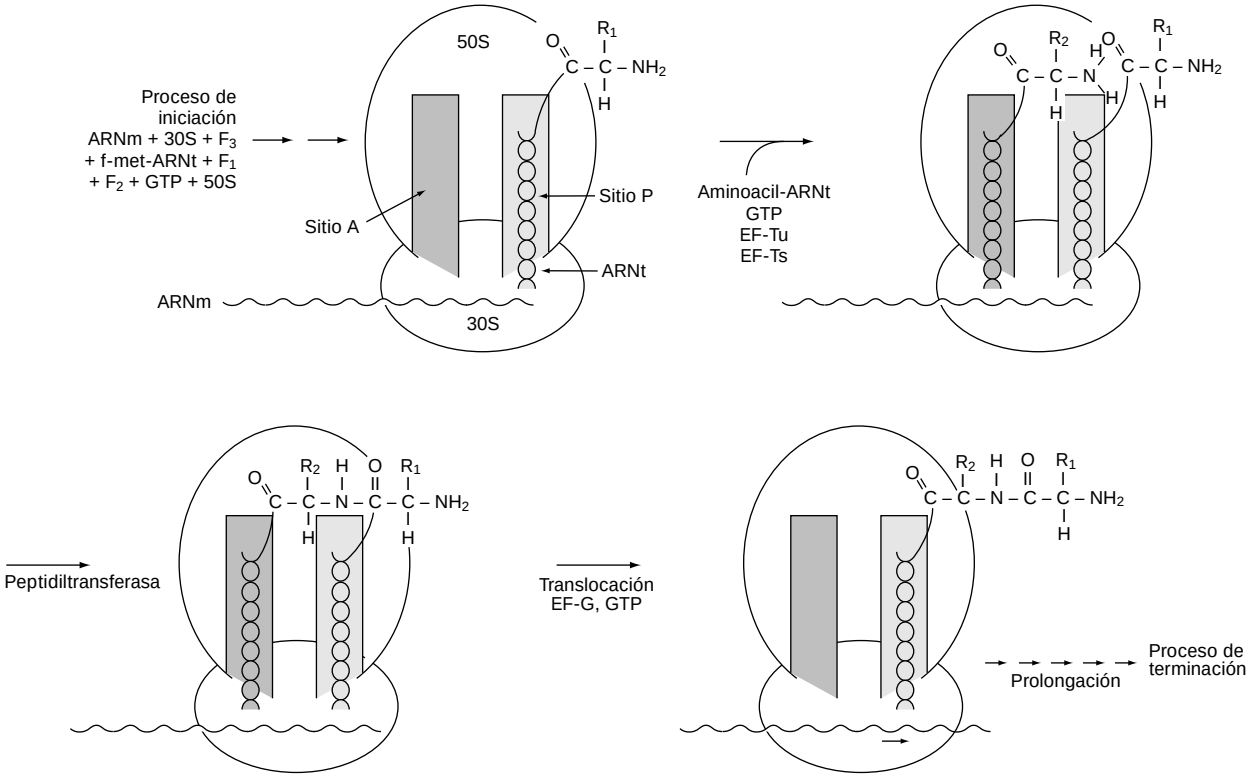


Fig. 65-2. Esquema de la síntesis proteica en bacterias. F_1, F_2 y F_3 son factores de iniciación; EF-Tu, EF-Ts y EF-G son factores de prolongación. (De Pratt y Fekety, con autorización.)

requerido para el transporte de aminoglucósidos al interior de la célula. La resistencia de las bacterias anaerobias a estos antibióticos se debe a su incapacidad para establecer este gradiente.

c) El mecanismo más importante, al menos desde un punto de vista clínico, es la síntesis de enzimas bacterianas que, al modificar la estructura química de los diferentes aminoglucósidos, reducen su actividad antibacteriana. La modificación enzimática puede tener al menos dos consecuencias: bloqueo en el paso del antibiótico a través de la membrana y formación de un compuesto inactivo incapaz de alterar las funciones de los ribosomas. La incapacidad de atravesar la membrana bacteriana por parte de la nueva molécula modificada es la consecuencia más importante, mientras que la formación de aminoglucósido inactivo es responsable sólo del 1 % de resistencias. Existen varios tipos de enzimas inactivadoras sintetizadas por diferentes especies bacterianas (tabla 65-1): acetiltransferasas, nucleotidiltransferasas o adeniltransferasas y fosfotransferasas que catalizan la modificación de los aminoglucósidos por acetilación de un grupo amino y por adenilación y fosforilación de un grupo hidroxilo de su molécula, respectivamente.

La información genética necesaria para la síntesis de estas enzimas, contenida en plásmidos, es transmitida por conjugación en las bacterias gramnegativas, siendo posible entre elementos de una misma especie o de especies bacterianas distintas. Es importante tener en cuenta que cada antibiótico puede ser afectado por varias enzimas y que, a su vez, una enzima puede modificar a más de un antibiótico, lo que está relacionado con la posibilidad de que se forme resistencia cruzada entre antibióticos sensibles a una misma enzima. Como se aprecia en la tabla 65-1 el antibiótico menos sensible a la acción enzimática es la amikacina, lo que muy probablemente esté relacionado con el hecho de que en la mayoría de los hospitales se utiliza como antibiótico de reserva.

Los enterococos son intrínsecamente resistentes a concentraciones bajas de aminoglucósidos (4-250 µg/ml); esto es debido a las características anaerobias de su metabolismo que dificultan el transporte activo del antibiótico y, en consecuencia, su acceso a los sitios de acción que también se ve interferido por la composición de la pared bacteriana del enterococo. Se han aislado cepas de enterococo con una CMI para los aminoglucósidos de 2.000 µg/ml o más (cepas con alto nivel de resistencia). Este tipo de resistencia es debido a la acción de enzimas modificadoras y, con excepción del *Enterococcus faecium,* los genes responsables se localizan en plásmidos.

Recientemente se ha descrito un tipo especial de resistencia a los aminoglucósidos en *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos, a la que se denomina *resistencia adaptativa.* Consiste en la ausencia de respuesta al antibiótico tras la exposición a él; falta de res-

Tabla 65-1. Clases de enzimas modificadoras de aminoglucósidos

Enzima	Sustrato	Fuente
Fosfotransferasas (FT)		
FT (3‘)	KM, NM, PM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococcus, Enterococcus faecalis*
FT (2“)	GM, KM, TM, NTL (±)	*Staphylococci, Enterococcus faecalis*
FT (3“)	EM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococci, Enterococcus faecalis*
FT (6)	EM	*Pseudomonas*
Adenililtransferasas (ADT)		
ADT (3“)	EM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas*
ADT(6)	EM	*Staphylococci*
ADT (2“)	GM, KM, TM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas*
ADT (4’)	KM, NM, PM, TM, AK	*Staphylococci*
Acetiltransferasas (ACT)		
ACT (3)	GM, TM, KM, NM, PM, NTL	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas*
ACT (6’)	KM, NM, GM, TM, NTL, AK	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococci, Enterococcus faecalis*
ACT (2’)	GM, TM, NTL, NM, PM	*Providencia stuartii, Proteus rettgeri*

Los números entre paréntesis hacen referencia a la posición de los grupos afectados en los anillos, de acuerdo con la estructura expuesta en la figura 65-1. AK: amikacina; EM: estreptomicina; GM: gentamicina; KM: kanamicina; NM: neomicina; NTL: netilmicina; PM: paromomicina; TM: tobramicina.

puesta que se mantiene durante 2-3 horas y desaparece a las 4-6 horas aproximadamente, el tiempo necesario para que se produzcan dos divisiones bacterianas. No se conoce con exactitud el mecanismo de esta resistencia, pero se sabe que no se producen cambios en las membranas externa o interna de la bacteria.

4. Actividad antibacteriana

Aunque el espectro de actividad es semejante para todo el grupo, existen diferencias importantes de sensibilidad debidas fundamentalmente al grado de susceptibilidad de cada antibiótico a los diferentes mecanismos de resistencia. Las CMI para los diferentes aminoglucósidos se indican en la tabla 65-2. Son antibióticos muy activos sobre bacilos gramnegativos aerobios; de ellos merece la pena destacar la *P. aeruginosa* puesto que, aunque en la actualidad existen otros antibióticos de actividad similar (p. ej., penicilinas antipseudomonas y ceftazidima), los aminoglucósidos continúan siendo imprescindibles en el tratamiento de infecciones graves por esta bacteria, siendo necesaria con frecuencia la asociación con alguno de los β-lactámicos anteriormente citados. Aunque su espectro incluye *Haemophilus influenzae, Salmonella* y *Shigella,* los aminoglucósidos no se utilizan por existir antibióticos más activos y de menor toxicidad. Las bacterias grampositivas, con excepción del *Staphylococcus aureus,* meticilín-sensible, son poco sensibles a los aminoglucósidos. En el caso del enterococo, cuya pared se comporta como una barrera imposible de ser atravesada por los aminoglucósidos, la asociación con antibióticos inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana (β-lactámicos y vancomicina, fundamentalmente) produce un efecto sinérgico al aumentar la concentración intracelular de aminoglucósido de forma muy notable. Un mecanismo similar podría explicar la acción sinérgica de la asociación β-lactámicos + aminoglucósidos sobre otras especies bacterianas, incluidos muchos bacilos gramnegativos, aunque hasta ese momento sólo se ha estudiado en *Escherichia coli.*

La actividad de kanamicina es inferior a la de gentamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina, por lo que normalmente no se utiliza en infecciones sistémicas. La sisomicina y la dibekacina poseen una actividad y un espectro semejantes a los restantes aminoglucósidos. La elección de aminoglucósido debe decidirse teniendo en cuenta el índice de resistencias a nivel local, valorando los datos bacteriológicos y farmacológicos de forma individual.

La estreptomicina es el aminoglucósido más activo sobre *Mycobacterium tuberculosis,* por lo que se ha restringido su uso clínico en infecciones por bacilos gramnegativos sensibles a los restantes aminoglucósidos y más resistentes en muchas ocasiones a la estreptomicina, resistencia causada por el amplio uso de este antibiótico tras su introducción en clínica en la década de los cuarenta. Sin embargo, actualmente parece que se haya producido un aumento en la susceptibilidad bacteriana a la estreptomicina en algunos países. La amikacina es la más activa sobre *Mycobacterium avium-intracellulare* y otras micobacterias atípicas.

La *Entamoeba histolytica* es sensible a la paromomicina que también puede utilizarse en el tratamiento de infecciones por *Taenia saginata, Taenia solium, Diphylidium caninum, Diphyllobothrium latum* e *Hymenolepsis nana (*v. cap. 74).

Tabla 65-2. Actividad antibacteriana de aminoglucósidos

	CMI (μg/ml)			
	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Netilmicina
BACTERIAS GRAMPOSITIVAS				
Staphylococcus aureus	0,03-0,12	0,12-0,25	0,4-3,1	0,05-0,8
Streptococcus pyogenes	16		12,5	
Streptococcus pneumoniae	16,0-32,0		12,5	
Enterococcus faecalis	2,0-4,0	2,0-8,0		3,1-25
BACTERIAS GRAMNEGATIVAS				
Escherichia coli	0,25-1,0	0,25-1,0	1,6-3,1	0,2-6,3
Klebsiella aerogenes	1,0-2,0			
Klebsiella spp	0,06-1,0	0,25-1,0	1,6-3,1	0,2-6,3
Proteus mirabilis	0,25-2,0	1,0-4,0	3,1	0,2-25
Proteus vulgaris	1,0-4,0		1,6	0,2-12,5
Proteus morganii	1,0-4,0		3,1	
Proteus rettgeri	1,0-8,0		1,6	
Salmonella spp	0,25-1,0			0,2-1,6
Shigella spp	1,0-2,0			0,2-1,6
Pseudomonas aeruginosa	0,25-2,0	1,0-4,0	1,6-12,5	0,2-12,5
Serratia marcescens	0,25-0,5	1,0-4,0	0,8-3,1	0,4-50
Providencia stuartii			0,8-3,1	0,4-25
Enterobacter			0,8-3,1	0,2-63
MICOBACTERIAS				
Mycobacterium tuberculosis			0,6	

5. Características farmacocinéticas

Por ser sustancias intensamente básicas (pK_a 7,5-8), al pH del estómago y del intestino delgado están muy ionizadas, por lo que su absorción es casi nula; sólo en pacientes con insuficiencia renal grave, la administración por vía oral puede llegar a producir concentraciones plasmáticas detectables por los procedimientos analíticos habituales, aunque no suelen ser suficientes para el tratamiento de infecciones sistémicas.

Tras la administración IM se alcanzan concentraciones similares a las conseguidas por vía IV, pero el pico máximo se produce a los 60 min de la administración IM y a los 30 de la IV.

La unión de los aminoglucósidos a las proteínas plasmáticas es muy escasa (35 % para la estreptomicina y 10 % aproximadamente para el resto). Se distribuyen en el líquido extracelular, siendo su volumen de distribución, según un modelo bicompartimental, de 0,2 y 0,3 l/kg, aunque pueden existir variaciones importantes, como se verá más adelante.

La concentración intracelular alcanzada por los aminoglucósidos en los diferentes tejidos es baja respecto a la concentración plasmática, excepto en las células del túbulo renal, donde se acumulan hasta alcanzar concentraciones muy superiores a las plasmáticas o las del líquido intersticial. En el LCR, la concentración, aproximadamente el 10-20 % de la plasmática, es insuficiente para el tratamiento de infecciones del SNC, incluso si existe inflamación en el adulto. Por ejemplo, tras la administración IV de tobramicina o gentamicina, la concentración en el LCR lumbar, ventricular o cisternal es menor de 1 μg/ml. Esta concentración es con frecuencia menor que la CMI para la mayor parte de las bacterias gramnegativas que más a menudo se encuentran en las meningitis. Sin embargo, en los recién nacidos, en los que el porcentaje de meningitis por gramnegativos es mayor, las concentraciones en LCR, incluso tras administración IM, son en general suficientes. Con la administración intraventricular (v. 7.2) se mantienen niveles terapéuticos durante 12-24 horas. Los aminoglucósidos alcanzan concentraciones elevadas en la perilinfa, existiendo correlación entre el nivel alcanzado y el grado de toxicidad auditiva. Los efectos adversos pueden producirse también en el feto, puesto que estos antibióticos pasan la placenta.

Los aminoglucósidos no son metabolizados, siendo excretados por filtración glomerular en forma activa y, en pequeña cantidad, reabsorbidos en el túbulo renal. Su semivida en personas con función renal normal es de 2-3 horas y en anuria se puede prolongar hasta 50-100 o incluso más horas (tabla 65-3), existiendo una relación lineal entre el aclaramiento de creatinina y el de aminoglucósidos. Debido al riesgo de toxicidad dosis-dependiente, grave con estos antibióticos, es necesario tener en cuenta las modificaciones farmacocinéticas que se producen en la *insuficiencia renal.* Se han establecido numerosas relaciones matemáticas, la mayoría de tipo lineal, entre algunos parámetros farmacocinéticos ($t_{1/2\beta}$,

Tabla 65-3. Características farmacocinéticas de los aminoglucósidos

Antibiótico	$t_{máx}$ (h)	Semivida (h)	Activo en orina (%)
Estreptomicina	0,5-1	2,5	50-70
Gentamicina	0,5-1	2-3	80-90
Tobramicina	0,5-1	2-3	80-95
Netilmicina	0,5-1	2-2,5	70-75
Amikacina	0,5-1	2-2,5	80-95
Sisomicina	0,5-1	2-2,5	75-85
Dibekacina	0,5-1	1,7-2,5	70-100

K_e) y los indicadores de función renal (creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina); así se han elaborado diferentes nomogramas o ecuaciones para realizar un correcto ajuste de dosis en función de los distintos grados de insuficiencia renal. Como norma general se recomienda que, tras una dosis inicial habitualmente de 1,5-2 mg/kg para gentamicina, sisomicina, netilmicina y tobramicina, y de 7,5 mg/kg para amikacina, se continúe con la misma dosis aumentando el intervalo entre dosis o bien se reduzca la dosis manteniendo el mismo intervalo de administración. En la práctica, la mayor parte de las veces hay que hacer una modificación tanto de las dosis como del intervalo de administración. El uso de nomogramas para el ajuste de dosis puede originar errores considerables puesto que no pueden precisarse con gran exactitud las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos alcanzadas. El método más aconsejable para realizar un correcto ajuste de dosis es la determinación de las concentraciones plasmáticas (v. más adelante). Las concentraciones de gentamicina, tobramicina y netilmicina en el máximo (30 min de la dosis IV y 60 min de la IM) deben alcanzar de 5 a 10 μg/ml y en el mínimo (al finalizar el intervalo entre dos dosis) deben situarse por debajo de 2 μg/ml. Para la amikacina, las concentraciones deben llegar a 20-30 μg/ml en el máximo y bajar a 4-8 μg/ml en el mínimo. Estos intervalos terapéuticos sólo son válidos para la administración convencional con varias dosis al día (v. administración en dosis única diaria en el apartado 7 de este capítulo). Numerosos investigadores están de acuerdo en que existe una relación estrecha entre concentraciones elevadas en el mínimo y toxicidad. Es posible que los niveles mínimos elevados expresen mejor que los niveles máximos elevados una mayor área bajo la curva, que al parecer es el mayor factor de riesgo de toxicidad.

Existen varios factores que pueden modificar las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos:

a) El aumento del volumen de distribución en los recién nacidos, en los que el agua es el 60 % del peso corporal, mientras que en los adultos es el 25 %. En los primeros días de la vida, la semivida de los aminoglucósidos está aumentada (5-6 horas frente a 2 horas en los adultos jóvenes).

b) Para alcanzar concentraciones plasmáticas similares, los niños menores de 5 años requieren dosis dobles a las de los niños mayores de 10 años o los adultos; estas diferencias respecto a la edad pueden subsanarse si las dosis se calculan en relación con la superficie corporal más que en relación con el peso.

c) En las personas obesas, en los que el volumen de distribución es menor, la dosis debe calcularse en relación con su peso corporal ideal.

d) En pacientes con edemas o ascitis, las concentraciones plasmáticas serán más bajas al estar aumentado el volumen de distribución; por el contrario, en personas deshidratadas se producirán concentraciones elevadas de aminoglucósidos.

e) La fiebre puede acortar la semivida, probablemente porque al aumentar el flujo sanguíneo renal aumenta la velocidad de filtrado glomerular; esto mismo ocurre en los quemados.

f) Los pacientes con fibrosis quística al parecer toleran mejor dosis altas de aminoglucósidos.

De acuerdo con todos estos hechos, resulta muy conveniente *monitorizar* los niveles plasmáticos en las siguientes circunstancias:

a) Para asegurar la obtención de concentraciones bactericidas en infecciones graves por gramnegativos, en pacientes con función renal normal; una vez dosificado correctamente el antibiótico, sólo deberán realizarse más determinaciones si el tratamiento es muy prolongado o si aparece tendencia a aumentar la creatinina plasmática. No es necesaria la monitorización en el caso de infecciones urinarias no complicadas, puesto que la concentración urinaria es mucho mayor que la plasmática.

b) En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada debe realizarse un primer control para dosificar correctamente y repetirlo cada 5-7 días.

c) En el fallo renal grave (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min) la monitorización debe ser más continuada para evitar niveles tóxicos, sin dejar por ello de alcanzar una concentración terapéutica.

d) En prematuros y recién nacidos a término.

Los aminoglucósidos son eliminados por hemodiálisis y diálisis peritoneal, siendo su semivida durante la hemodiálisis de 5-10 horas. Puesto que aproximadamente la mitad del fármaco es eliminado durante la diálisis, se debe administrar el 50 % de una dosis completa al finalizar la diálisis para mantener una concentración plasmática suficiente.

6. Reacciones adversas e interacciones

Son antibióticos de toxicidad elevada, lo que constituye una limitación importante para su utilización. Las reacciones adversas más importantes son la ototoxicidad, la toxicidad renal y el bloqueo neuromuscular.

a) Toxicidad acústica. Es clínicamente detectable en el 0,5-5 % de los pacientes. Como antes se ha indicado, los aminoglucósidos alcanzan concentraciones muy altas en la perilinfa, donde la semivida se prolonga hasta 10-12 horas, tiempo muy superior a las 2-3 horas de la semivida plasmática. La toxicidad se manifiesta fundamentalmente por pérdida de la función auditiva, que a veces es precedida de *tinnitus* y otros signos, como sensación de ocupación del conducto auditivo. La afectación es habitualmente bilateral, su gravedad es dosis-dependiente y mayor en tratamientos prolongados. Aunque no puede relacionarse totalmente la concentración plasmática de aminoglucósidos con la toxicidad acústica, parece claro que si se mantiene por debajo de 10 μg/ml para la gentamicina, la tobramicina y la netilmicina, y de 40 μg/ml para la amikacina, es menor el riesgo de ototoxicidad. Aun-

que se ha pretendido diferenciar la ototoxicidad de los aminoglucósidos, no está perfectamente demostrado qué compuestos producen más sordera y cuáles más alteraciones de la rama vestibular. Sin embargo, parece que la estreptomicina afecta sobre todo la rama vestibular, mientras que la neomicina, la kanamicina y la amikacina producen más sordera, la gentamicina y la tobramicina pueden afectar cualquiera de las ramas, y algunos estudios sugieren una menor toxicidad para la netilmicina. El riesgo de ototoxicidad es mayor en tratamientos prolongados, así como si existe bacteriemia, fiebre o lesión renal o cuando se asocian fármacos ototóxicos (p. ej., ácido etacrínico).

Es importante tener en cuenta que los tratamientos repetidos con aminoglucósidos producen una lesión acumulativa, lo que parece que está en relación con la imposibilidad de regeneración de las células cocleares previamente destruidas.

El primer efecto tóxico en el oído ocurre en las células del órgano de Corti y no en el VIII par craneal, que se altera más tarde. El mecanismo por el que se produce no se conoce con exactitud, aunque se ha sugerido que puede haber relación entre la ototoxicidad y la unión de los aminoglucósidos al fosfatidilinositol, en los mismos puntos de unión para el calcio; esta unión se comprende con facilidad si se tiene en cuenta que los sitios de unión, tanto para el calcio como para los aminoglucósidos, sustancias catiónicas, son los grupos fosfato de los fosfolípidos cargados negativamente. Al ser el complejo aminoglucósido-fosfoinositol un sustrato pobre para las enzimas defosforilantes, su papel en la fisiología de la membrana se altera. Además, es posible que una alteración prolongada en la permeabilidad de la membrana conduzca a alteraciones bioquímicas secundarias en la célula y a su destrucción en el órgano de Corti.

b) Efecto nefrotóxico. Aparece en el 5-20 % de los pacientes tratados. Este dato es difícil de precisar, puesto que en general los pacientes que presentan nefrotoxicidad tienen algún factor de riesgo añadido (sepsis o edad avanzada) o se están tratando simultáneamente con otros fármacos nefrotóxicos.

Aunque la lesión más importante se produce en las células del túbulo proximal, se han demostrado también alteraciones en el glomérulo, consistentes en una reducción del filtrado glomerular secundario a un descenso del coeficiente de ultrafiltración y del flujo sanguíneo renal. Con el microscopio electrónico se han podido demostrar alteraciones morfológicas concomitantes que consisten en una reducción en el número y tamaño de los poros de la superficie del endotelio glomerular. En los túbulos se observa necrosis celular que no llega a afectar la membrana basal. El antibiótico se une inicialmente al fosfatidilinositol de la membrana celular (por un mecanismo idéntico al explicado en el apartado de ototoxicidad). Posteriormente, en el interior de la célula, al que llega por pinocitosis, proceso que requiere energía y que es regulado por la concentración de calcio intracelular, se concentra en los lisosomas, donde origina la formación de unas estructuras denominadas cuerpos mieloides o citosegregasomas. A nivel bioquímico, los aminoglucósidos inhiben las fosfolipasas A_1, A_2 y C_l, y reducen la actividad de la esfingomielinasa. Una vez superada la capacidad acumulativa de los lisosomas, éstos se rompen y el aminoglucósido es liberado en el citoplasma de la célula, donde interactúa con diferentes estructuras, produciendo finalmente la muerte celular. Estos cambios se acompañan de un aumento en la excreción urinaria de enzimas, proteínas, electrólitos y células.

La toxicidad renal de los aminoglucósidos es un cuadro reversible que habitualmente aparece varios días después de comenzar el tratamiento y cuya gravedad aumenta con rapidez. Por ello es imprescindible valorar periódicamente la creatinina plasmática o el aclaramiento, para realizar un ajuste de dosis en caso necesario. El riesgo de nefrotoxicidad es mayor en personas de edad avanzada, en mujeres, en pacientes con insuficiencia renal previa, estados de depleción de agua y sodio o acidosis metabólica; este último no es un hecho constante y puede estar más en relación con una mala situación clínica generalizada del paciente. Además, el riesgo aumenta también en estados de hipotensión previa, enfermedad hepática o si se asocian otros fármacos nefrotóxicos (anfotericina B, ciclosporina, etc.).

En cuanto a la relación nefrotoxicidad-dosificación o nefrotoxicidad-concentración plasmática, en este momento parece claro que tanto la dosis como la duración del tratamiento y la cantidad total de antibiótico recibida influyen en la toxicidad. Además, se ha observado que la administración en infusión continua origina mayor nefrotoxicidad que la administración intermitente y ésta más que la infusión de la dosis diaria total en una sola vez; no obstante, esto último es todavía discutible, no sólo desde el punto de vista farmacocinético, sino también desde un punto de vista bacteriológico .

En cuanto a la relación toxicidad-concentración plasmática, está claro que mantener los niveles plasmáticos en el intervalo terapéutico, en particular el mínimo, reduce notablemente la nefrotoxicidad, aunque existe una gran variabilidad individual tanto en el nivel alcanzado para una misma dosis, como en la aparición de toxicidad.

c) Bloqueo neuromuscular. Ocurre sólo cuando se alcanzan concentraciones muy altas de aminoglucósidos en la placa motriz. Estas concentraciones se producen si el antibiótico se administra en inyección rápida IV o si la absorción es muy rápida, como ocurre cuando se administran concentraciones elevadas de aminoglucósidos en líquido pleural o peritoneal. Por ello se recomienda realizar la administración IV en forma de infusión de 20-30 min y, en caso de utilizar los espacios pleural o peritoneal, emplear concentraciones más bajas.

El mecanismo del bloqueo consiste tanto en la inhibición de la liberación de acetilcolina a nivel presináptico como en el bloqueo de receptores colinérgicos postsinápticos. A nivel presináptico parece que los aminoglucósidos compiten con el Ca^{2+} por sus sitios de unión, evitando su participación en la liberación de acetilcolina. Esto explica el hecho de que el bloqueo sea antagonizable por calcio y también, aunque en menor grado, por neostigmina. Sin embargo, es potenciado por los fármacos bloqueantes de placa motriz, por el magnesio y por la toxina botulínica, así como en pacientes con miastenia grave.

d) Otros efectos secundarios. Comprenden las reacciones de hipersensibilidad que aparecen en ocasiones en sus distintas formas; alguna vez producen reacciones anafilácticas graves. Por vía oral pueden provocar algunas molestias gastrointestinales; en administración oral crónica pueden llegar a causar un síndrome de malabsorción.

Las discrasias sanguíneas son muy raras. Aunque no se tiene seguridad absoluta sobre su posible acción teratógena, se piensa que podrían provocar en el feto una lesión ototóxica o nefrotóxica, por lo que su uso en embarazadas queda restringido a infecciones graves que no responden a otros antibióticos o a casos de hipersensibilidad a otros antibióticos.

Interacciones. Como ya se ha indicado, la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos resulta aumentada si se asocian a otros fármacos potencialmente nefrotóxicos: metoxifluorano, anfotericina B, vancomicina, cisplatino, ciclosporina y cefaloridina. El riesgo de ototoxicidad aumenta con la asociación a ácido etacrínico, siendo más dudoso el peligro con otros diuréticos del asa.

La acción en placa motriz puede ser potenciada por los bloqueantes musculares de diversa naturaleza.

Los aminoglucósidos interactúan con varias penicilinas (incluidas las antipseudomonas) mediante formación de enlace covalente. Para ello se requiere una alta concentración de penicilina y representa la pérdida de actividad de los aminoglucósidos. Esto sucede *in vitro* si se mezclan las soluciones en el mismo frasco de infusión, pero puede ocurrir también *in vivo si* el paciente padece insuficiencia renal.

La neomicina y la kanamicina por vía oral pueden reducir la producción de vitamina K por parte de bacterias intestinales e incrementar de este modo la actividad de los anticoagulantes orales. La neomicina puede perturbar también la absorción de digoxina.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Métodos de administración y dosis

a) Vía parenteral. Debido a las dificultades de absorción por vía oral, los aminoglucósidos se administran casi siempre por vía parenteral (IV o IM). Puesto que con frecuencia se han de emplear en infecciones graves y complicadas, la dosificación tiende a ser alta y como el índice terapéutico es muy estrecho, presenta el riesgo de alcanzar concentraciones que son nefrotóxicas u ototóxicas. Puesto que existe una estrecha relación entre la función renal y el aclaramiento del fármaco, es preciso valorar dicha función y establecer de acuerdo con ella la pauta de administración para las dosis y los intervalos. Si a ello se suma la pobre correlación existente entre dosis administrada y nivel alcanzado, se comprende la necesidad de controlar individualmente dichos niveles mediante la monitorización adaptada a cada circunstancia. En la tabla 65-4 se especifican las dosis diarias habituales, los intervalos de administración y las modificaciones en función del aclaramiento de creatinina, en el esquema tradicional de *varias dosis al día.*

La toxicidad aumenta cuando las concentraciones máximas de la gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina superan los 12, 12, 35 y 16 μg/ml, respectivamente, y los niveles mínimos superan los 2, 2, 10 y 4 μg/ml. Pero, como ya se ha indicado, predomina la idea de que la toxicidad guarda más relación con el mantenimiento de unos niveles mínimos elevados que con los picos máximos alcanzados, si éstos son de corta duración. Además, las infecciones graves (que son las que con mayor frecuencia requieren aminoglucósidos) exigen que se obtengan niveles máximos con rapidez. Para evitar el posible efecto bloqueante de la placa motriz que puede producirse si se administra el antibiótico rápidamente por vía IV, se recomienda diluir la dosis correspondiente en 50-100 ml de suero salino o glucosado y administrarla en infusión de 30 min.

Durante los últimos años se están realizando estudios para analizar la eficacia clínica y la toxicidad de los aminoglucósidos administrados *en dosis única diaria* en los que se compara este «nuevo» método con la dosificación convencional de 2-3 dosis/día. El objetivo de la administración en dosis única es lograr mayor eficacia con menor toxicidad y se basa en las siguientes características de este grupo de antibióticos: *a)* una actividad bactericida concentración-dependiente; *b)* tener un largo efecto postantibiótico, y *c)* generar resistencia adaptativa en bacterias gramnegativas.

De los ya numerosos ensayos clínicos realizados para comparar ambas pautas de administración, se puede concluir que la dosis única al día al parecer produce menos efectos adversos, pero aunque algunos afirman que no hay diferencias en cuanto a eficacia entre ambas pautas, otros consideran que la dosis única al día debe evitarse en infecciones graves, lo cual da una idea de la inseguri-

Tabla 65-4. Dosificación de los principales aminoglucósidos

	Dosis total diaria (mg/kg)		Intervalo entre dosis (h)	Niveles plasmáticos esperados (μg/ml)		Modificación en la insuficiencia renal			
							Aclaramiento de creatinina (ml/min)		
	Adultos	Niños		Máximo	Mínimo	Dosis (mg/kg)	50-80	10-50	< 10
Estreptomicina	1-2 g	20-30	12	—	—	0,5-1 g	24 h	24-72 h	72-96 h
Gentamicina	3-5	6-7,5	8	4-8	1-2	1,5	8-12 h	12-24 h	24-48 h
Tobramicina	3-5	6-7,5	8	4-8	1-2	1,5	8-12 h	12-24 h	24-48 h
Netilmicina	4-6,5	7,5	8-12	4-8	1-2	1,3-2,2	8-12 h	12-24 h	24-48 h
Amikacina	15	15	8-12	20-25	4-8	5-7,5	12 h	24-36 h	36-48 h

dad que todavía existe. De la misma manera, merece la pena tener en cuenta que la mayor parte de los trabajos no se han realizado en grupos de pacientes homogéneos, ni con respecto a su enfermedad ni por su edad.

Los aminoglúcosidos, a diferencia de los β-lactámicos, presentan una actividad bactericida concentración-dependiente, lo que significa que la mayor actividad se logra cuando se obtienen las concentraciones más altas en el lugar de la infección. Se ha comprobado en pacientes que requieren laparotomía que la administración de dosis altas (11 mg/kg, dos veces al día) reduce la incidencia de infecciones si se compara con dosis más bajas (7,5 mg/kg, dos veces al día). Asimismo, el largo efecto postantibiótico (PAE) que producen estos antibióticos apoyaría su administración a mayores intervalos. Para los aminoglucósidos, estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado un PAE de 1 a 8 horas para varias especies de bacilos gramnegativos, después de su exposición a concentraciones de 2 a 10 veces la CMI. Cuando se alcanzan concentraciones mayores, tras la administración de dosis más altas, el PAE se prolonga todavía más. El último factor determinante para su administración a intervalos mayores está relacionado con su capacidad de provocar resistencia adaptativa en los bacilos gramnegativos. Varios estudios *in vitro* han demostrado que, después de la administración inicial de un aminoglúcosido, el efecto bactericida de las dosis siguientes está significativamente reducido o incluso ausente. Este tipo de resistencia adaptativa es producida por todos los aminoglucósidos y sobre todo en los bacilos gramnegativos probados hasta la actualidad. Estudios con antibióticos marcados radiactivamente han demostrado que este fenómeno es debido a la pérdida de capacidad para penetrar en la bacteria por su normal procedimiento dependiente de energía y que esta situación es reversible cuando la bacteria deja de estar expuesta al antibiótico durante un período de tiempo suficiente (4-6 horas aproximadamente). Si los aminoglucósidos se administran en infusión continua y, por lo tanto, se mantiene una concentración constante, la resistencia adaptativa persiste e incluso aumenta. En cambio, si el intervalo entre dos dosis se alarga, como ocurre con la administración cada 12 o 24 horas, hay tiempo suficiente para que la resistencia desaparezca.

Por lo tanto, en la dosificación de aminoglucósidos, aun teniendo en cuenta que el efecto antibacteriano persiste durante un tiempo (2-3 horas) después que la concentración del antibiótico en el sitio de la infección es indetectable (efecto postantibiótico), es necesario considerar: el sitio de la infección, la sensibilidad bacteriana, el peso del paciente y su función renal, individualizando la dosis y el intervalo a cada situación concreta y monitorizando la concentración plasmática, siempre que sea posible, de acuerdo con el criterio expuesto anteriormente.

Asimismo, es importante tener en cuenta que en determinados pacientes con procesos patológicos malignos, hematológicos o de otros tipos, con frecuencia se requieren dosis de aminoglucósidos superiores a las normales. Un criterio que se podría aceptar, de acuerdo con las variaciones en la función renal según la edad, es el siguiente: *a)* en recién nacidos a término, durante la primera semana de vida, intervalo de administración: 24 horas; *b)* niños y adultos < de 40 años: 8 horas; *c)* adultos entre 40 y 65 años: 12 horas, y *d)* mayores de 65 años, 12-24 horas. En los prematuros deben ajustarse las dosis de forma individualizada por la enorme variabilidad en la función renal existente, teniendo en cuenta que, a menor edad gestacional, menor filtración glomerular y, en consecuencia, semivida de eliminación de aminoglucósidos más prolongada.

b) Vía oral. Se utiliza en la esterilización intestinal previa a cirugía colorrectal (v. tabla 63-4); en estos casos es frecuente la asociación de kanamicina y eritromicina, a la dosis de 1 g de cada una, administrada a la 1 de la tarde, 2 de la tarde y 11 de la noche el día anterior al de la intervención. La vía oral se emplea también en enfermos inmunodeprimidos y en el tratamiento del coma hepático, con neomicina a la dosis de 1 g cada 6 horas, para reducir el número de bacterias que producen amonio en el intestino y evitar así la encefalopatía. Es importante recordar que en esta situación puede estar aumentada la absorción intestinal del antibiótico, por lo que se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas. La neomicina por vía oral provoca la precipitación del colesterol en las micelas digestivas, evitando así su absorción; por este motivo se emplea en las hiperlipoproteinemias de tipo IIa, cuando han fracasado otras medidas terapéuticas. La paromomicina oral es una alternativa al metronidazol en la amebiasis intestinal (v. cap. 73), y a la niclosamida en determinadas helmintiasis (v. cap. 74).

c) Vía tópica. Se utiliza en infecciones del oído y conjuntiva, siendo preferible utilizar la neomicina que, por ser más tóxica, no puede emplearse por vía sistémica. En las otitis por *Pseudomonas,* estafilococos y enterobacterias es al menos discutible la administración tópica de aminoglucósidos por la posibilidad de favorecer resistencias, por lo que muchos especialistas consideran preferible su administración por vía sistémica, exceptuando la neomicina. No se deben administrar en forma tópica sobre la piel en casos de quemaduras, etc., por el riesgo de provocar resistencias (v. cap. 72).

7.2. Indicaciones

La mayor utilidad clínica de los aminoglucósidos es el tratamiento de las infecciones por bacterias aerobias gramnegativas resistentes a antibióticos de menor toxicidad, principalmente las enterobacterias y *P. aeruginosa.* Es una excepción la estreptomicina, cuya utilidad clínica se limita al tratamiento de la tuberculosis (v. cap. 69), de las infecciones estreptocócicas en asociación a penicilina (v. cap. 64) y de la brucelosis en asociación a tetraciclinas (v. cap. 67). En el tratamiento de las meningitis por gramnegativos continúan siendo muy útiles, aunque en este momento existen β-lactámicos que podrían sustituirlos en algunos casos; sin embargo, es importante tener en cuenta que con frecuencia hay que recurrir a la administración intratecal o intraventricular (tabla 65-5).

No se pueden dar normas generales para la utilización preferente de un antibiótico de este grupo sobre otro, al menos en lo que se refiere a gentamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina. La elección debe basarse en los patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana *a nivel local,* aunque como norma general puede aceptarse que la amikacina es el aminoglucósido más eficaz al ser susceptible a menor número de enzimas bacterianas. Por lo tanto, podría establecerse un primer escalón en el que es-

Tabla 65-5. Administración intraventricular de aminoglucósidos

	Dosis[a] (mg)	Intervalo (h)
Gentamicina	0,03	24
Tobramicina	0,03	24
Amikacina	0,1	24

[a] La dosis indicada debe administrarse por cada ml de LCR estimado (lactantes, 40 ml; niños, 60-100 ml; adultos, 110-160 ml).

tarían situadas gentamicina, tobramicina y netilmicina (y probablemente sisomicina y dibekacina), y un segundo escalón para infecciones por gérmenes sensibles, pero resistentes a los restantes aminoglucósidos, o en pacientes de alto riesgo (inmunodeprimidos fundamentalmente), donde estaría situada la amikacina. En cualquier caso, hay que tener presente que el estudio bacteriológico individual debe ser, siempre que sea posible, el que marque la pauta en la utilización de estos antibióticos.

Asimismo, hay que señalar que, aunque los aminoglucósidos son activos *in vitro* sobre un amplio número de bacilos gramnegativos y algunas bacterias grampositivas (tabla 65-2), puede producirse una falta de respuesta al tratamiento en infecciones graves (septicemia, neumonía, meningitis, etc.) si se administran solos. Existen múltiples razones que explican esto: *a)* con frecuencia se administran en dosis insuficientes en un intento de evitar su toxicidad; *b)* su actividad disminuye en un medio ácido, como el que existe en el pus y el exudado inflamatorio; *c)* son menos activos en anaerobiosis y cuando existe un exceso de calcio o magnesio, y *d)* por último, es escasa su capacidad de llegar a algunos tejidos (p. ej., sistema nervioso o secreción bronquial) en concentraciones suficientes.

Se puede mejorar su eficacia aumentando las dosis, administrando el antibiótico por vía tópica (intratecal o intraventricular en las infecciones del sistema nervioso) y, cuando está indicado, asociando un β-lactámico para obtener un efecto sinérgico. Además, para asegurar más el resultado, se puede medir la actividad bactericida del suero, y para evitar los efectos adversos que dependen de la concentración plasmática se deben monitorizar los niveles plasmáticos de los aminoglucósidos. Son asociaciones justificadas, como se indica en el capítulo 63: *a)* las de aminoglucósidos y penicilinas antipseudomonas (v. cap. 64) en las infecciones graves por *P. aeruginosa; b)* penicilinas antipseudomonas y/o cefalosporinas con aminoglucósidos en la terapéutica empírica de pacientes inmunodeprimidos; *c)* penicilina G o ampicilina con estreptomicina (para cepas sensibles) o con gentamicina en la endocarditis bacteriana por *S. aureus y* por *Streptococcus,* incluido el *E. faecalis ; d)* aminoglucósidos y una cefalosporina en las infecciones graves por *Klebsiella* y como terapéutica empírica en neumonías nosocomiales; *e)* aminoglucósidos más un agente activo contra *Bacteroides fragilis* (metronidazol, clindamicina, cloranfenicol, cefoxitina y penicilina antipseudomonas) en infecciones pélvicas o abdominales en las que es frecuente la infección múltiple, incluido el *Bacteroides,* y *f)* cuando sea preciso ampliar, de forma empírica, el espectro antibacteriano.

II. ANTIBIÓTICOS GLUCOPÉPTIDOS

1. Vancomicina

1.1. Origen y estructura química

Es un antibiótico glucopéptido, obtenido del *Streptomyces orientalis* en 1956. Su importancia en terapéutica antiinfecciosa está aumentando en los últimos años debido al incremento en la aparición de *S. aureus* resistentes a cloxacilina. Además, en la actualidad existe mayor incidencia de infecciones estafilocócicas, tanto por gérmenes coagulasa-positivos *(S. aureus)* como por estafilococos coagulasa-negativos *(Staphylococcus epidermidis, S. saprophyticus, S. hominis,* etc.), poco sensibles a otros grupos de antibióticos. Es importante señalar, sin embargo, que el porcentaje de *S. aureus* sensible a cloxacilina en nuestro medio es todavía superior al 90%, por lo que en la mayoría de las infecciones estafilocócicas continúan siendo de primera elección las penicilinas isoxazólicas o la meticilina (v. cap. 64).

La estructura química de la vancomicina (fig. 65-3) consta de un disacárido (vancosamina y glucosa), dos unidades hidroxiclorotirosina, tres sistemas fenilglicina sustituidos, N-metil-leucina y la amida del ácido aspártico; todos estos componentes están unidos por una cadena peptídica de siete miembros. La **teicoplanina** pertenece también al grupo de antibióticos glucopéptidos, con una estructura química, por lo tanto, similar a la vancomicina. El peso molecular de los antibióticos glucopéptidos (1,45 kD) es mucho mayor que el de los β-lactámicos, los macrólidos, los aminoglucósidos o la tetraciclina.

1.2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Inhiben la síntesis del peptidoglucano en un paso previo al de los β-lactámicos. Evitan el proceso de polimerización necesario para que el complejo disacárido-pentapéptido se separe del fosfolípido de la membrana (v. cap. 64). Como consecuencia se acumula el intermedio lipídico unido a la membrana citoplasmática de la bacteria. Al parecer, para inhibir la síntesis de la pared bacteriana, la vancomicina forma complejos con las cadenas de péptidos que contienen D-alanil-D-alanina, evitando de esta forma la acción enzimática necesaria para que ocurra la polimerización. Además, la vancomicina altera la permeabilidad de la membrana e inhibe la síntesis de ARN.

Desde su introducción en 1960, aproximadamente, hasta hace unos 3 años no se habían descrito resistencias bacterianas a la vancomicina; sin embargo, su creciente utilización ha condicionado la aparición de las primeras bacterias resistentes a este antibiótico, habiéndose demostrado su existencia en enterococos y estafilococos, fundamentalmente coagulasa-negativos. La resistencia a

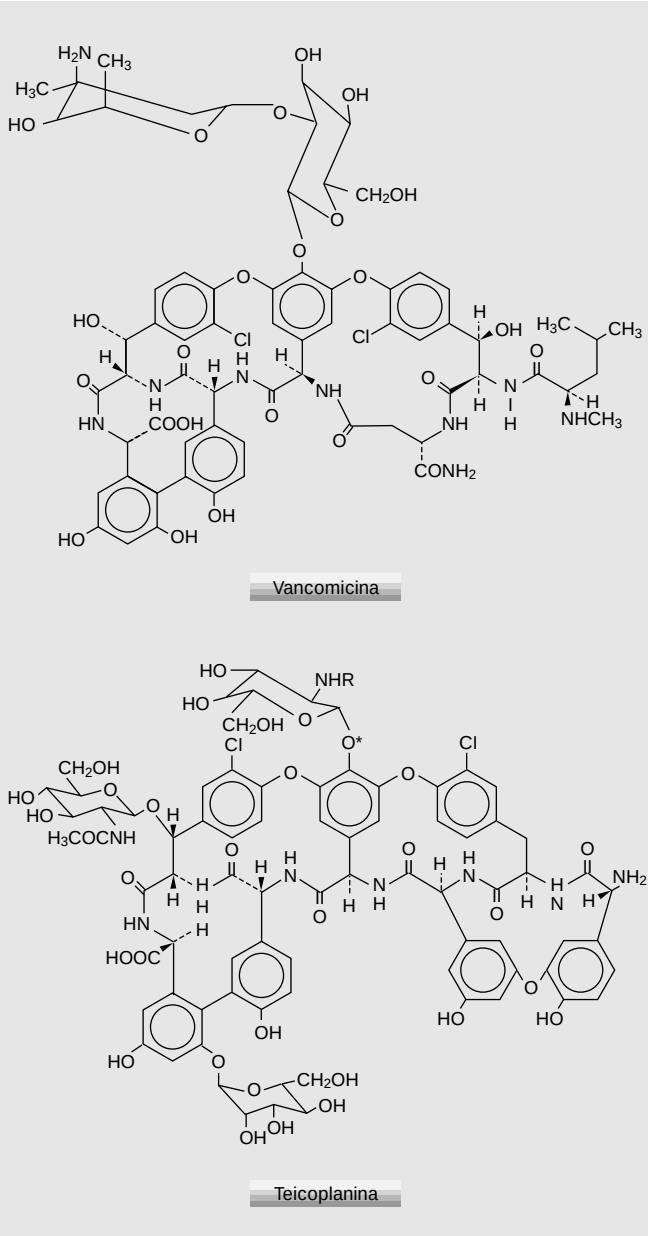


Fig. 65-3. Estructura de la vancomicina y la teicoplanina.

la vancomicina, bien estudiada en enterococos, se produce como consecuencia de la síntesis de proteínas de membrana inducida en las bacterias resistentes, que impedirían la unión de la vancomicina al terminal D-alanil-D-alanina del pentapéptido, evitando, por lo tanto, su acción inhibidora sobre la síntesis de la pared bacteriana. Estas proteínas al parecer actúan como carboxipeptidasas y, por lo tanto, producen la separación del terminal D-ala del pentapéptido, sitio de fijación de la vancomicina.

Hasta este momento se han identificado dos proteínas (de 39,5 y 39 kD) en cepas de *Enterococcus faecium* y *faecalis,* cuya síntesis puede ser originada genéticamente y transmitida por conjugación. La resistencia entre los glucopéptidos no es siempre cruzada, habiéndose encontrado cepas de estafilococos coagulasa-negativos resistentes a la teicoplanina, pero sensibles a la vancomicina, mientras que los enterococos con resistencia adquirida a la vancomicina son generalmente resistentes a la teicoplanina. Como conclusión se puede afirmar que la sensibilidad bacteriana a la teicoplanina no puede deducirse de los resultados de pruebas de sensibilidad a la vancomicina, sino que para demostrar que un germen es sensible a dicho antibiótico se deben realizar pruebas de sensibilidad específicas.

1.3. Actividad antibacteriana

Se limita a bacterias grampositivas (tabla 65-6). Son sensibles el *S. aureus,* incluso resistente a meticilina, y el *S. epidermidis. Su* sensibilidad es variable y, aunque en general concentraciones inferiores a 5 µg/ml son inhibitorias, algunas cepas pueden requerir concentraciones de hasta 20 µg/ml. Algunos estafilococos coagulasa-negativos como el *S. haemolyticus* son relativamente resistentes a la vancomicina (CMI 8-12 µg/ml y CMB de hasta 32 µg/ml). Son también sensibles los estreptococos, excepto el enterococo, que habitualmente requiere concentraciones altas de vancomicina, por lo que con frecuencia se asocia a un aminoglucósido por su acción sinérgica, los *Clostridium* (incluido C. *difficile), Bacillus anthracis, Actinomyces* y *C. diphtheriae.*

1.4. Características farmacocinéticas

La vancomicina no se absorbe por vía oral en la cantidad exigida para el tratamiento de infecciones sistémicas, ni siquiera en pacientes con insuficiencia renal grave; aunque en ellos se encuentren cantidades apreciables en sangre, éstas normalmente no llegan a alcanzar el intervalo terapéutico. Sin embargo, se han observado en algunos pacientes con insuficiencia renal grave o con colitis seudomembranosa niveles plasmáticos variables tras la administración de vancomicina por vía oral, por lo que, en ambas situaciones, se recomienda monitorizar periódicamente los niveles plasmáticos para evitar toxicidad,

Tabla 65-6. Actividad antibacteriana de los glucopéptidos

	CMI (µg/ml)	
	Vancomicina (≤ 4 mg/l)[a]	Teicoplanina (≤ 8 mg/l)[a]
BACTERIAS GRAMPOSITIVAS		
S. aureus	1,27	0,88
S. epidermidis	2,12	2,99
S. haemolyticus	3,2	22,3
S. saprophyticus	1,21	1,42
S. pneumoniae	0,56	0,17
S. pyogenes	0,47	0,15
S. agalactiae	0,84	0,19
Enterococcus faecium	2,59	0,90
Enterococcus faecalis	2,47	0,36
BACTERIAS ANAEROBIAS		
Clostridium difficile	1,71	0,41

[a] Puntos de corte de sensibilidad.

aunque todavía no esté suficientemente demostrada la relación concentración plasmática-toxicidad. La administración IM produce dolor local muy intenso, por lo que la única vía de administración válida en infecciones sistémicas es la IV. La vía oral se utiliza en diarreas producidas por bacterias sensibles, sobre todo *S. aureus* y *C. difficile.*

La curva del curso temporal de los niveles plasmáticos de vancomicina tiene carácter mono, bi o triexponencial en pacientes con función renal normal, pero es biexponencial en pacientes con insuficiencia renal. Una vez concluida la fase distributiva, cuya semivida es de 7 min aproximadamente, se inicia una segunda fase de descenso cuya semivida es de 0,5-1 hora, que es seguida de una tercera fase con una semivida de 3-9 horas. En pacientes con insuficiencia renal, la primera fase no ha sido bien analizada, la segunda no se modifica sustancialmente y en la tercera la semivida aumenta en forma proporcional al descenso en el aclaramiento de creatinina; en pacientes anéfricos llega a ser de 8-9 días. Tiene un volumen de distribución de 0,39-0,92 l/kg y se une a proteínas en el 10-50 %. Alcanza concentraciones terapéuticas en los líquidos ascítico, pericárdico, pleural y sinovial; sin embargo, las concentraciones en el humor acuoso y la bilis son muy bajas. Alcanza también concentraciones suficientes en los diferentes órganos (riñón, hígado, corazón, etc.) siendo sus concentraciones en el exudado de abscesos similares a las plasmáticas. La penetración en el LCR es irregular; aunque en las meningitis puede alcanzar concentraciones que superan la CMI, se recomienda la administración por vía intratecal o intraventricular si no hay respuesta favorable tras la administración IV.

Se elimina casi exclusivamente por filtración glomerular, pudiéndose encontrar en orina en forma inalterada a las 24 horas de su administración el 80-90 % de la dosis. El resto se elimina por vía hepática y biliar. Aunque existe gran variabilidad en el aclaramiento de la vancomicina dentro de un intervalo concreto de función renal, existe una relación directa entre su aclaramiento y el de creatinina; así, por ejemplo, el aclaramiento de vancomicina cae de 74-150 ml/min (para aclaramientos de creatinina > 80 ml/min) a 4-7 ml/min en pacientes con insuficiencia renal grave, de ahí que la dosis se calcule teniendo en cuenta la relación entre el aclaramiento de vancomicina y creatinina (tabla 65-7). Las variaciones observadas en la farmacocinética de la vancomicina cuando se administra a niños, especialmente prematuros, o a ancianos y las modificaciones halladas en la insuficiencia renal obligan a monitorizar las concentraciones plasmáticas en estas circunstancias para ajustar la dosis con mayor precisión. Los niveles plasmáticos de vancomicina deben mantenerse entre 5-10 μg/ml en el mínimo y 25-40 μg/ml en el máximo, siendo tóxicas las concentraciones > 50 μg/ml (tabla 65-7).

Tabla 65-7. Características farmacocinéticas de los glucopéptidos

Fármaco	Dosis	Concentración máxima en sangre (μg/ml)	Semivida plasmática (horas)	
			Función renal normal	Insuficiencia renal grave
Vancomicina	1 g IV	20-50	4-8	44-400
Teicoplanina	3 mg/kg IV	53	40-70	125
	6 mg/kg IV	112		

La vancomicina prácticamente no se elimina por hemodiálisis, por lo que en pacientes anéfricos en programas de hemodiálisis y en tratamiento con vancomicina no es necesario administrar ninguna dosis posdiálisis. Sin embargo, en pacientes sometidos a diálisis peritoneal intermitente durante períodos superiores a 24-48 horas, con frecuencia es necesaria la administración de una dosis complementaria posdiálisis, puesto que este procedimiento puede aumentar de forma significativa el aclaramiento de vancomicina; en esta situación se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas.

1.5. Reacciones adversas

La vancomicina se considera un antibiótico de toxicidad elevada, aunque se ha pretendido atribuir alguna de sus reacciones adversas a impurezas del preparado, actualmente ya superadas. En cualquier caso, el manejo de este antibiótico debe ser cuidadoso, en particular por vía IV.

La administración IV rápida de vancomicina suele producir una alteración semejante a la causada por la histamina, consistente en prurito, enrojecimiento, hormigueo, taquicardia y un exantema macular eritematoso que afecta fundamentalmente la cara, el cuello, la parte alta del tronco, la espalda y los brazos sin afectar el resto del cuerpo *(red-neck-syndrome).* A veces, el cuadro se acompaña de hipotensión y shock. Al parecer, la reacción se debe a una depresión de la contractilidad cardíaca dosis-dependiente y mediada por la histamina. Se evita por la administración del antibiótico en infusión IV lenta (500 mg/h, aproximadamente).

En tratamientos prolongados puede producir neurotoxicidad con lesión del nervio acústico y pérdida de audición. Aunque es importante tener en cuenta esta posibilidad durante el tratamiento con vancomicina, conviene señalar que su incidencia es baja, aunque en pocos casos se realizan controles audiométricos previos al comienzo del tratamiento. La lesión del VIII par suele manifestarse clínicamente por acufenos y pérdida de audición para tonos altos, que podrían tomarse como indicadores de ototoxicidad, suspendiendo el tratamiento antes que se produzca sordera. Ésta no es siempre reversible al suspender el tratamiento, pudiendo incluso progresar el deterioro de la audición. Aunque no está definitivamente establecido, parece que el riesgo de ototoxicidad es mayor si se mantienen concentraciones plasmáticas elevadas de vancomicina (> 80 μg/ml) durante varios días. Por lo

tanto, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos que, como norma general, deben mantenerse entre 5 y 10 µg/ml en el mínimo y entre 25 y 40 µg/ml en el máximo con las pautas de dosificación habituales.

La incidencia de nefrotoxicidad es variable. En la actualidad se considera un efecto adverso poco frecuente, en general reversible al suspender el tratamiento. Aunque, como en el caso de la ototoxicidad, no está demostrada mayor incidencia en presencia de concentraciones plasmáticas elevadas, se recomienda mantener éstas dentro del intervalo terapéutico señalado, siempre que sea posible, y monitorizar los niveles plasmáticos al menos en presencia de insuficiencia renal o cuando se asocien al tratamiento otros fármacos de toxicidad similar (aminoglucósidos y ácido etacrínico).

Además de estos efectos adversos, en ocasiones aparecen erupciones cutáneas, a veces exantema maculopapular, que puede tener como base una reacción de hipersensibilidad. Este tipo de reacciones se produce con una incidencia del 4-5 % y puede resolverse al suspender el tratamiento o con la administración de corticoides o antihistamínicos. También puede producir fiebre y escalofríos, menos frecuentes en la actualidad y si se prolonga el tiempo de infusión (se recomienda 60 min), y flebitis en el sitio de la infusión. Se ha descrito neutropenia, en general reversible, cuya incidencia al parecer es mayor en tratamientos prolongados, por lo que se recomienda realizar controles hematológicos (hemogramas) durante el tratamiento.

Interacciones. La vancomicina es incompatible en solución con muchos fármacos, especialmente cloranfenicol, corticosteroides, meticilina y heparina.

1.6. Aplicaciones terapéuticas

La vancomicina es el fármaco de primera elección en infecciones graves por *S. aureus* resistente a meticilina, penicilinas isoxazólicas y cefalosporinas de primera generación; aunque el germen es generalmente sensible a concentraciones bajas de vancomicina, existen cepas, por fortuna poco frecuentes, que presentan tolerancia a su acción bactericida, siendo necesarias en este caso concentraciones mayores de vancomicina o la administración simultánea de un aminoglucósido, rifampicina o cotrimoxazol. Cuando se asocian aminoglucósidos hay que tener en cuenta el mayor riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad, por lo que deben evitarse dosis elevadas de vancomicina, siendo aconsejable controlar periódicamente la función renal y monitorizar las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos.

Es también fármaco de elección en las infecciones por *S. epidermidis,* en general menos sensible a las penicilinas isoxazólicas y a la meticilina. En los pacientes alérgicos a las penicilinas, la vancomicina es el fármaco de elección tanto en infecciones por *S. aureus* como por *S. epidermidis.* Es también una alternativa válida en el tratamiento de la endocarditis estreptocócica, fundamentalmente por *E. faecalis, y* sobre todo en los pacientes alérgicos a las penicilinas; en este tipo de infecciones se recomienda la asociación a un aminoglucósido, siendo la gentamicina el que ha demostrado una mayor actividad.

Además, la vancomicina está indicada en el tratamiento de la endocarditis por *Corynebacterium* y en las meningitis por *Flavobacterium meningosepticum.* En este último caso hay que considerar la necesidad de administrar la vancomicina por vía intratecal si la respuesta terapéutica a la administración IV es escasa.

En el tratamiento de la colitis seudomembranosa por *C. difficile* en pacientes graves, la vancomicina debe administrarse por vía oral; se han utilizado dosis de 125-500 mg cada 6 horas, que parecen igualmente eficaces.

Dosificación. La dosis normal para adultos es de 2 g/día (30 mg/kg/día) repartidas en 2-4 dosis (tabla 65-8). Para la administración IV el fármaco debe diluirse en dextrosa al 5 % o en solución salina (1 g en 100-250 ml), en infusión de 60 min. En caso de insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina, aconsejándose en esta situación ajustar la dosis individualmente monitorizando las concentraciones plasmáticas de vancomicina; hay que tener en cuenta las variaciones fisiológicas de la función renal, siendo, por lo tanto, necesario aumentar el intervalo entre dosis en los pacientes de edad avanzada puesto que la filtración glomerular es menor.

La dosis intratecal es de 5-10 mg/48-72 horas y, por vía intraventricular, 5 mg/100 ml de LCR cada 24 horas.

2. Teicoplanina

Es un antibiótico glucopéptido, obtenido del *Actinoplanes teichomyceticus.*

Las diferencias en la estructura química de este antibiótico en relación con la vancomicina le confieren una mayor liposolubilidad y, en consecuencia, una mejor penetración tisular.

Su espectro antibacteriano y su mecanismo de acción son similares a los de la vancomicina. Hasta la actualidad no se han demostrado resistencias bacterianas durante el tratamiento.

2.1. Actividad antibacteriana

Como la vancomicina, su actividad se limita a bacterias grampositivas siendo muy sensibles los estreptococos *(pneumoniae, pyogenes, viridans), S. aureus* (incluso los resistentes a meticilina) y *S. epidermidis,* aunque algunas cepas de este último y *S. haemolyticus* son relativamente resistentes a la teicoplanina y sensibles a la vancomicina (tabla 65-6). Su actividad sobre *E. faecalis* es similar a la de vancomicina, requiriendo en general la asociación de un aminoglucósido para producir un efecto bactericida. Es más activo que la vancomicina sobre C. *difficile* y si-

Tabla 65-8. Dosificación de glucopéptidos

	Adultos		Niños		Recién nacidos	
Antibiótico	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	< 1 semana	1-4 semanas
Vancomicina	125-500 mg/6 h	15 mg/kg/12 h	12,5 mg/kg/6 h	10 mg/kg/6 h	15 mg/kg/12 h, seguido de 10 mg/kg/12 h	10 mg/kg/8 h
Teicoplanina	—	6 mg/kg/12-24 h (12 mg/kg/12-24 h en endocarditis y artritis)	—	10 mg/kg/12 h seguido de 6-10 mg/kg/24 h	6-8 mg/kg/24 h	

milar sobre otros *Clostridium,* así como sobre *L. monocytogenes.*

2.2. Características farmacocinéticas

No se absorbe por vía oral, pero puede administrarse por vía IM, puesto que no produce el intenso dolor que aparece con la vancomicina. No obstante, en general se utiliza por vía IV. Se une en el 90 % a la albúmina plasmática y a los tejidos, siendo su semivida en la fase terminal de 87 horas. Aproximadamente el 80 % de una dosis de teicoplanina marcada administrada se recupera en orina y el 3 % en heces al cabo de unos 16 días, excretándose el 20-30 % de una dosis IV en las primeras 24 horas.

Se elimina casi completamente por filtración glomerular, debiéndose ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (tabla 65-7).

2.3. Reacciones adversas

A diferencia de la vancomicina, la teicoplanina es bien tolerada, tanto tras la administración IV como por vía IM. No se han observado el síndrome del cuello rojo ni los restantes efectos adversos que acompañan a la vancomicina, sobre todo si se administra en infusiones cortas (menos de 15 min). Tampoco se ha descrito tromboflebitis tras la administración IV lenta. Sin embargo, se han comunicado alteraciones auditivas comparables a las producidas por la vancomicina, alteraciones cutáneas y disfunción hepática transitoria.

2.4. Aplicaciones terapéuticas y dosificación

Por su menor toxicidad y, en general, comparable actividad antibacteriana, la teicoplanina puede utilizarse para sustituir a la vancomicina en el tratamiento de infecciones en las que ésta sea el antibiótico indicado. A esto hay que añadir una semivida más prolongada, lo que permite un intervalo de administración de 24 horas.

La teicoplanina puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa, lo que puede hacerse en forma de bolo o infusión corta, al no producir los efectos adversos que acompañan a la administración rápida de vancomicina. Aunque inicialmente se recomendaron dosis más bajas, en la actualidad se aconseja para adultos comenzar el tratamiento con 6 mg/kg/12 horas (3 dosis) y continuar con 6 mg/kg/24 horas. Con ello se logran concentraciones mínimas mayores de 10 μg/ml, que son necesarias en el tratamiento de infecciones graves. En la endocarditis bacteriana por *S. aureus* y en el tratamiento de la artritis séptica, se aconsejan dosis más elevadas (12 mg/kg/12-24 horas) (tabla 65-8).

BIBLIOGRAFÍA

Acar JF, Phillips I, Waldvogel FA, eds. Decision making in aminoglycoside Therapy. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8(supl A): 1-153.

Al-Obeid S, Collatz E, Gutmann L. Mechanism of resistance to vancomycin in *Enteroacoccus faecium* D366 and *E. faecalis* A256. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 253-256.

Anónimo. Resistencia a vancomicina en grampositivos. *Rev Enf Infec Micro Clin* 1991; 9(2): 69-71.

Anónimo. Recurrent sthaphylococcal furunculosis. *Lancet* 1985; 2 (8446): 81-82.

Arellano F. Determinations of efficacy and toxicity of Aminoglycosides. *JAntimicrob Chemother* 1990; 25: 873.

Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Med Toxicol* 1988; 3: 376-386.

Beauchamp D, Gourde P, Bergeson MG. Subcellular distribution of gentamicin in proximal tubular cells, determined by immunogold labeling. *Antimicrob Ag Chemother 1991;* 35: 2173-2179.

Barclay ML, Begg EJ, Hickling KG. What is the evidence for once-daily aminoglycoside therapy? *Clin Pharmacokinet* 1994; 27(1): 32-48.

Brogden RN and Peters DH. Teicoplanin. A reappraisal of its Antimicrobial Activity. Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs* 1994; 47(5): 823-854.

Campoli-Richard DM, Chaplin S, Sayce RH, Goa KL. Netilmicin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic use. *Drugs* 1989; 38(5): 703-756.

Cipolle RJ, Seifert RD, Zaske DE, Strate RG. Hospital acquired gram-negative pneumonias: response rate and dosage requirements with individualized tobramycin therapy. *Therap Drug Monitor* 1980; 2: 359-363.

Cojocel C, Hook JB. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Trends Pharmacol Sci* 1983; 4: 174-179.

Davis RL, Lehmann D, Stidley ChA, Neidhart J. Amikacin pharmacokinetics in patients receiving high-dose cancer chemotherapy. *Antimicrob Ag Chemother 1991;* 35: 944-947.

Daikos GL, Jackson GG. Adaptative resistance to aminoglycoside antibiotics from firstexposure down-regulation. *J Infect Dis* 1990; 162: 414-420.

Dutka-Malen S, Leclerq R, Coutant V, Duval J. Courvalin P. Phenotypic and genotypic heterogeneity of glycopeptide resistance determinants in gram-positive bacteria. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 1875-1879.

Fekety R. Vancomycin and teichoplanin. En: Mandell GL. Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases.* Nueva York: Churchill Livingstone, 1990.

Follath F, Wenk M, Vozeh S. Plasma concentration monitoring of aminoglycosides. *Antimicrob Chemother* 1981; 8(supl A): 37-43.

Garraffo R, Drugeon HB, Dellamonica P, Bernard E, Lapalus P. Determination of optimal dosage regimen for amikacin in healthy volunteer by study of pharmacokinetics and bactericidal activity. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 614-621.

Gilbert DN, Sanford JP. A clinical perspective of antibiotic-therapy: aminoglycosides vs broad spectrum β-lactams. *Rev Infect Dis* 1983; 5(supl 2): 211-314.

Goldstein FW, Coutrot MA, Sieffer A, Acar JF. Percentages and distributions of Teicoplanin and vancomycin-resistant strains among coagulase-negative *Staphylococci Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 899-890.

Green TP, Mirkin BL, Peterson PK, Sinaiko AR, Ramson NKC, O' Dea RF. Tobramycin serum level monitoring in young patients with normal renal function. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 457-468.

Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 717-725.

Hottendorf GH. Comparative low-dose nephrotoxicities of gentamicin, tobramycin and amikacin. *Antimicrob Ag Chemother* 1980; 18: 176-181.

Kafetzis DA, Sianidou K, Klachos E, Davros J et al. Clinical and pharmacokinetic study of a single daily dose of amikacin in paediatric patients with severe gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(supl C): 105-112.

Kenyon CF, Knoppert CD, Lee SK, Vandenberghe HM, Chance GW. Amikacin pharmacokinetics and suggested dosage modifications for the preterm infant. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 265-268.

Lesar TS, Rotschafer SC, Strand LM, Solem LD, Zaske DE. Gentamicin dosing errors with four commonly used nomograms. *JAm Med Assoc* 1982; 248: 1190-1193.

Liñares J, Garau J, Domínguez C. *Antimicrob Ag Chemother* 1983; 23-545.

Marble EL. Large-dose, once-dailly administration of aminoglycosides: a decades-old idea whose time is now. *Clin Microbiol Newsletter* 1994; 16: 50-53

Marra F, Partovi N, Jewesson P. Aminoglycoside administration as a single daily dose. An improvement to current practice or a repeat of previous errors? *Drugs* 1996; 56: 344-370.

Matzke GR, Zhanel GG, Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 257-282.

Maugein J. Pellegrin JL, Brossard G, Fourche J. Leng B, Reiffers J. *In vitro* activities of vancomycin and teichoplanin against coagulase-negative *Staphylococci* isolated from neutropenic patients. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 901-903.

McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the «therapeutic range» of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 320-339.

Medical Letter: New preparations of vancomycin. 1986; 28: 121-122.

Meyers BR, Wilkinson P. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in the elderly. Implications for selection and dosage. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 385-395.

Moore CM. Potential toxicity of tobramicin given daily in a single large dose. *Pediatric Infect Dis J* 1989; 8: 191.

Moore DM, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis* 1984; 149: 443-448.

Neal D, Balie GR. Clearance from dyalisate and equilibration of intraperitoneal vancomycin in continous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18 (6): 485-490.

Nicolau DP, Wu AHB, Finocchiaro S et al. Once-daily aminoglycoside dosing: impact on requests and costs for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monitor* 1996; 18: 263-266.

Prins JM, Büller HR. Kuijper EJ et al. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993; 341: 335-339.

Rowland M. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18 (3): 184-209.

Rybak MJ, Albrecht LM, Berman JR, Warbasse LH, Svensson CK. Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 792-795.

Sahai J, Healy DP, Shelton MJ, Miller JS, Ruberg SJ, Polk R. Comparison of vancomycin and teicoplanin-induced histamine release and «Red Man Syndrome». *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 765-769.

Wade JC, Schimpff SC. Newman KA, Wiernik PH. *Staphylococcus epidermidis:* an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1982; 97: 503-508.

Wilson APR, Grüneberg RN, Neu H. A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *Int J Antimicrob Ag* 1994; 4(supl 1): 1-30.

Xiong YQ, Caillon J, Drugeon H, et al. Influence of pH on adaptative resistance of Pseudomonas aeruginosa to aminoglycosides and their postantibiotic effects. *Antimicrob Ag Chemother* 1996; 40: 35-39.

Zeitany RG, El Saghir NS, Santhosh-Kumar ChR, Sigmon MA. Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 702-708.

Véanse también referencias del capítulo 66.