
Farmacocinética de los Antibióticos

Dr. Roberto Rule

Investigador de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Cátedra de Farmacología. FMC UNLP

Comentario Inicial.

Estamos en presencia de un asesino serial que ataca sin diferenciar edades, sexos, religiones ni ideologías. Contamos actualmente con armas que pueden resultar efectivas pero debemos saber como utilizarlas racionalmente. No podemos seguir de brazos cruzados mientras vemos como se malgastan recursos económicos que no disponemos y vidas que resultan irremplazables. La ciencia es la que nos debe dar las instrucciones precisas para actuar rápidamente, la literatura puede colaborar acercándonos lectores críticos para trabajar en las estrategias que nos permitan luchar contra el temido flagelo. Se intentará en este trabajo unir el método científico, herramienta con la que trabaja la ciencia, a una de las formas (presentación, desarrollo, etc.) que generalmente utiliza el escritor de ficción para narrar un cuento.

Presentación

La selección de un antibiótico para tratar una enfermedad infecciosa se basa en los conocimientos de a) su actividad sobre el microorganismo actuante (sensibilidad), b) la distribución y concentraciones alcanzadas en el sitio de la infección (contacto con el microorganismo) y c) la inmunidad del huésped.

Los datos de sensibilidad pueden provenir de un test semi-cuantitativo, llamado de Kirby-Bauer, que nos dice si el microorganismo es sensible o resistente al antimicrobiano que se quiere administrar. O sino, a través de datos cuantitativos de sensibilidad expresados como: CIM (concentración mínima del antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano) o CBM (concentración mínima de antimicrobiano que mata la bacteria). La mayoría de las veces, por la urgencia del problema, es necesario realizar una terapia antimicrobiana sin disponer de los resultados de sensibilidad. Posteriormente, con las pruebas de sensibilidad en la mano, se podrá modificar o no el tratamiento.

Las concentraciones del antimicrobiano en el lugar de la infección van a depender de la dosis y vía de administración, la localización del microorganismo, la formulación del preparado y la farmacocinética.

La inmunidad del huésped puede resultar menos efectiva por la ubicación anatómica de la infección (*v.gr.* sistema nervioso central) o por otros procesos fisiológicos (*v.gr.* inmunocomprometidos y/o pacientes que estén recibiendo inmunodepresores).

Una de las herramientas que siempre se debe considerar en el tratamiento de las enfermedades infecciosas es la farmacocinética, rama de la Farmacología que se ocupa de

la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos desde el organismo. Este artículo persigue, como objetivo general, realizar comentarios sobre los parámetros farmacocinéticos que comúnmente aparecen en los trabajos científicos publicados en las revistas especializadas. Además, es intención tratar de diferenciar, a través de dichos parámetros, dos grupos de antibióticos.

Desarrollo

Los primeros trabajos sobre farmacocinética deben realizarse durante la fase previa al registro para su comercialización. Investigar el comportamiento cinético de un medicamento permitirá conocer el camino que recorrerá desde su administración. Después que un medicamento se encuentra en el mercado aún se continúan realizando investigaciones de cinética en diversos subgrupos poblacionales de pacientes. Previa elaboración de los protocolos de experimentación, se seleccionan tipos de pacientes, regímenes posológicos, tiempos de muestreos sanguíneos y/o de otros líquidos orgánicos (leche, saliva, orina, bilis, líquido tisular, etc.) o tejidos (que podrían ser extraído durante una intervención quirúrgica o mediante el sacrificio de animales).

El laboratorio de microbiología es el complemento imprescindible para elegir el quimioterápico a utilizar y diseñar los planes de administración para los pacientes. Posteriormente se continúa con la cuantificación de las concentraciones horarias del quimioterápico antibacteriano. Las técnicas que generalmente se utilizan son las cromatográficas (HPLC) y las biológicas (método biológico)^{1,2}. La

cromatografía líquida de alta presión es de utilidad cuando se administran drogas que se metabolizan y sus productos de degradación presentan actividad antimicrobiana que impide la utilización de un método biológico, o cuando el paciente se encuentra recibiendo una asociación medicamentosa. El método biológico, que consiste en utilizar una cepa patrón conocida de microorganismos, es más económico aunque se requiere, para ser preciso, mayor entrenamiento. Este método, si no lo realiza un técnico con experiencia, puede presentar coeficientes de variación intra e inter ensayos elevados. Salvando este escollo, es frecuentemente empleado para cuantificar antimicrobianos cuando se realizan trabajos de farmacocinética. Una vez obtenidas las concentraciones horarias de los fármacos, se grafican las curvas en escalas semilogarítmicas. En la ordenada (escala logarítmica) se colocan las concentraciones y en la abscisa (escala aritmética) el tiempo (Fig. 1).

La descripción de las curvas concentración-tiempo del fármaco en cada uno de los individuos intervinientes en la experiencia, se puede realizar a través de modelos compartimentales o no compartimentales³. Si se ajustan las curvas utilizando modelos compartimentales, se puede llegar a considerar al organismo del paciente o animal como si fuera un solo compartimento. (Figura 1A). Es decir que el fármaco que entra en la circulación general se está distribuyendo y eliminando simultáneamente (monocompartimentalmente). En el caso que la descripción se realice mediante un modelo de dos compartimentos, primero se observará una distribución rápida seguida de un punto de pseudoequilibrio y luego una pendiente de eliminación (modelo bicompartimental) (Figura 1B). También podría resultar que a una distribución rápida le siga una pendiente con menos caída (nos estaría indicando la presencia de una distribución lenta a tejidos menos irrigados o profundos) y, por último, se observaría la pendiente de eliminación; tratándose en este último caso de un comportamiento farmacocinético que podría ser descrito a través de un modelo tricompartmental (Figura 1C). Es sabido que un organismo animal es mucho más complejo y en realidad existen millones de compartimentos y, por otra parte los modelos multicompartmentales más sofisticados tienen solamente unos pocos. Es por ello que cada vez se utilizan más frecuentemente los modelos farmacocinéticos llamados no compartimentales³. Estos modelos permiten un análisis farmacocinético fácil, sin tener que recurrir al ajuste de curvas con computadoras o a ecuaciones matemáticas tediosas³. Su utilización no estaría indicada para la resolución de todos los problemas de farmacocinética, pero sí para su aplicación en farmacocinética clínica. El análisis no compartimental está basado en la constante de eliminación (λ_z), el área total bajo de la curva (ABC) y la dosis administrada (D). De aquí derivan los parámetros primarios: aclaramiento total (CL), tiempo medio de eliminación ($t_{1/2}$) y volumen aparente de distribución (V_d). Estos

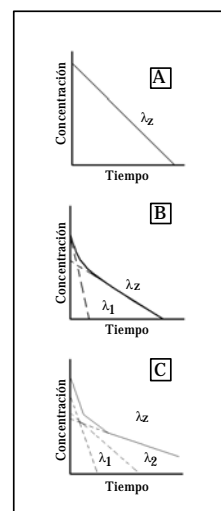


Figura 1. Características de las curvas concentración-tiempo de los modelos mono, bi y tricompartmentales (A, B, C, respectivamente).

parámetros son llamados robustos porque se calculan a través del ABC y no son sensibles a los pequeños cambios de los valores concentración-tiempo. Una vez determinado y utilizado el modelo para describir el perfil farmacocinético, se recurre a las fórmulas para calcular los parámetros o variables cinéticas. No es intención describirlas.

La administración de un fármaco por vía intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal, tópica u oral va seguida de un proceso llamado de liberación (cuando se utiliza un excipiente que contenga fármaco que hemos administrado) y luego comienza la absorción que consiste en su llegada al torrente circulatorio. Aquí se deberá considerar la constante de absorción (k_a) que es la probabilidad que tiene un fármaco de absorberse en la unidad de tiempo⁴.

A continuación vamos a observar las variables cinéticas que aparecen en la Tabla 1.

En el caso del fármaco 1 observa que la velocidad de absorción es más lenta ($k_a = 0.4 \text{ h}^{-1}$) que la del fármaco 2 ($k_a = 2.7 \text{ h}^{-1}$) y por consiguiente su tiempo medio de absorción ($t_{1/2a}$) es más prolongado.

Se denomina biodisponibilidad (f) a la cantidad del fármaco administrado que se encuentra disponible en la circulación general. La concentración más alta que se alcanza en sangre se denomina C_{max} y el tiempo donde se calcula dicho valor t_{max} ⁴. Los tiempos medios de eliminación y de distribución ($t_{1/2}$, λ_z) son calculados a través de sus constantes λ_z y λ_1 , respectivamente.

La velocidad de eliminación es independiente de la vía de administración. Por lo tanto si se observaran, cuando se utilizan las vías intramuscular o subcutánea, cambios muy

pronunciados en dicha pendiente y además la primera pendiente concentración-tiempo fuera semejante a la pendiente de eliminación calculada para el mismo fármaco por vía endovenosa, estaríamos en presencia de una inversión de curva llamada «Flip-Flop»⁵. Este fenómeno puede ser observado cuando se administran fármacos con excipientes de liberación lenta cuya velocidad de absorción sea menor que la de eliminación. Por lo tanto, lo primero que estaríamos viendo en una curva concentración-tiempo sería la pendiente de eliminación (en lugar de la de absorción) y donde tendría que estar la eliminación, es decir en la última fase de la curva, encontraríamos la absorción (ver Figura 2).

El volumen de distribución proporciona una idea de la forma en la cual un medicamento podría llegar a penetrar en tejidos y líquidos orgánicos. No es un volumen real sino simplemente un artificio (de no ser así no podríamos decir, como se observa en la Tabla 1, que el fármaco 1 tiene un

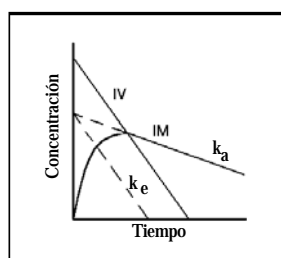


Figura 2. "Flip-Flop"

V_{ss} de 1.65 L/kg). El volumen de distribución de un fármaco va a depender del flujo sanguíneo, el tipo de tejido, la solubilidad lipídica, la unión a materiales biológicos, del coeficiente de partición tejido/fármaco y del pH del medio donde se localiza⁶. El fármaco una vez presente en el torrente sanguíneo debe cruzar varias membranas para distribuirse. Esto puede ocurrir rápidamente (modelo abierto monocompartmental) o más lentamente (modelos bi y tricompartmentales). En el modelo de un compartimento se considera un sólo volumen de distribución (V_z). En tanto en modelos multicompartmentales se calculan generalmente los volúmenes de distribución en estado estacionario (V_{ss}) y en el compartimento central (V_c). En un modelo de un compartimento $V_c = V_z = V_{ss}$ ⁴. El V_{ss} y/o V_z pueden utilizarse para calcular dosis e intervalos de dosis.

De la observación de la Tabla 1 se desprende que el fármaco 2 se distribuye en el líquido extracelular solamente (representado por el 15-27 % del peso corporal) en tanto el fármaco 1 se distribuye intra y extracelularmente (165 % del peso corporal).

El cálculo del V_{ss} , a partir de la administración de una monodosis del fármaco se realiza para considerar como se distribuiría cuando sus concentraciones-tiempo se encuen-

tran en una meseta estacionaria sin tener que recurrir a varias administraciones para lograrla. En tanto CL es el aclaramiento plasmático corporal total de un fármaco.

Cuando las bacterias se desarrollan en el interior de las células es necesario seleccionar un antimicrobiano que se distribuya en dicho lugar. El fagolisosoma es frecuentemente el lugar donde residen los microorganismos intracelulares y donde el antimicrobiano debe conservar su actividad para ser efectivo. En general los macrólidos, el cloranfenicol y las fluoroquinolonas logran buenas concentraciones intra y subcelularmente, en cambio los antibióticos beta-lactámicos y los aminoglucósidos penetran muy lentamente y son pocos activos⁶.

Algunos antimicrobianos como los aminoglucósidos o fluoroquinolonas son más efectivos cuando alcanzan, en el lugar de la infección, concentraciones máximas que superan ampliamente la CIM. Estos fármacos presentan un elevado efecto post-antibiótico, término utilizado para indicar que las bacterias son inhibidas en su crecimiento durante un tiempo más prolongado que si se mantuvieran las concentraciones por encima de la CIM⁷. En estos casos la actividad in vivo es superior a la esperada a partir de la CIM y la farmacocinética. Dicho efecto podría deberse a lesiones irreversibles de la bacteria provocadas durante la exposición al antimicrobiano o a la unión persistente del fármaco a la bacteria, y podría variar según el agente patógeno y el fármaco⁷.

Integrar los parámetros farmacocinéticos ABC de las concentraciones tiempos y la C_{max} de dichos antibióticos con la CIM (para el 90 % de los aislamientos) permite obtener la relación ABC/CIM (ABIC) y C_{max} /CIM. Lograr valores altos de ABIC y C_{max} /CIM permite una mayor actividad antimicrobiana^{8,9}. Cambios en la K_a y la K_e pueden modificar la t_{max} , la C_{max} y el ABC. La K_a puede ser diferente de acuerdo a las distintas presentaciones farmacéuticas existentes, enfermedades o por el contenido en el estómago (ayuno, momento de la ingesta, etc.). La constante de velocidad (K_e)⁴ puede cambiar por daño hepático o renal, infarto de miocardio, etc.

En el caso de los aminoglucósidos, la bibliografía nos lleva a decir que un esquema de administración de una dosis única diaria es tan eficaz como varias dosis diarias y con menos o igual toxicidad¹⁰. La infusión continua de estos antibióticos posibilitaría, a través de mecanismos de saturación, su acumulación en las células renales y del oído. Con picos elevados no se llegaría a una acumulación mayor del quimioterápico que con picos más bajos y además un valle bajo permitiría una salida desde las células hacia el plasma¹¹. La utilización de una dosis única diaria de antibióticos aminoglucósidos, considerada para el tratamiento de enfermedades infecciosas en paciente "normales" (donde queden excluidos los pacientes con aclaramientos aumentados y lentos), permitiría economi-

zar tiempo y dinero derivado de gastos de enfermería y monitoreo del antibiótico¹¹⁻¹⁴.

Por otro lado, existen grupos de antibióticos como son los llamados bacteriostáticos (tetraciclinas, macrólidos, glucopeptidos) y algunos bactericidas (beta-lactámicos) que tienen efectos dependientes del tiempo de exposición. Sus actividades son mayores cuando sus concentraciones se mantienen por encima de la CIM durante el tiempo que transcurre entre una y otra dosis. Aumentando las concentraciones por encima de ciertos límites no aumentarían los efectos bacteriostático y/o bactericida^{8,9}.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos.

PARAMETROS FARMACOCINETICOS	Fármaco 1	Fármaco 2
k_a (h^{-1}) (IM)	0.4	2.7
$t_{1/2a}$ (h) (IM)	2.0	0.25
C_{max} ($\mu g/ml$) (IM)	10.0	30.0
t_{max} (h) (IM)	4.0	0.5
f (%) (oral)	60.0	0
f (%) (IM)	>90.0	100.0
λ_1 (h^{-1})	4.0	3.8
$t_{1/2\beta}$ (h)	0.2	0.17
V_{ss} (L/kg)	1.65	0.31
ABC ($\mu g \cdot ml^{-1} \cdot h$) (IM)	100.0	110.0
ABC ($\mu g \cdot ml^{-1} \cdot h$) (IM)	90.0	108.0
λ_z (h^{-1})	0.06	0.34
$t_{1/2z}$ (h)	10.6	2.0
Excreción urinaria (%)	<60.0	>90.0
CL ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	1.67	0.82
Unión a proteínas (%)	65.0	<10.0

Desenlace

El fármaco 1 se absorbe en forma incompleta por la vía oral ($f = 60\%$), mientras que cuando se administra vía parenteral (IM) se absorbe casi en su totalidad ($f = 90\%$) aunque lentamente ($t_{1/2a} = 2.0$ h)

La constante de absorción es más lenta (K_a droga 1 = 0.4 Vs. K_a fármaco 2 = 2.7 h^{-1}) y la C_{max} es inferior (C_{max} fármaco 1 = 10 Vs. C_{max} fármaco 2 = 30 $\mu g/ml$). Cumpléndose la regla general que dice: la C_{max} es proporcional a la velocidad y cantidad de droga absorbida.

El t_{max} está relacionado a la velocidad de absorción, por ello el t_{max} es más prolongado en el fármaco 1, dando como resultado una C_{max} más pequeña.

Como el ABC es proporcional a la cantidad de fármaco que entra en circulación e independiente de la velocidad de absorción, aunque se absorban a velocidades distintas, los fármacos 1 y 2 presentan biodisponibilidades semejantes.

La distribución es rápida ($t_{1/2\beta} = 0.2$ h) y amplia ($V_{ss} = 1.65$ L/kg). Por lo tanto, se desprende que puede penetrar en tejidos y líquidos orgánicos y atravesar meninges. Una

unión a proteínas del 65% no interferiría en la distribución y en la obtención de concentraciones terapéuticas⁸.

La vía de eliminación es urinaria (58%) aunque no en su totalidad. La funcionalidad renal podría afectar la excreción de esta sustancia.

Aunque el aclaramiento es alto (el doble que el fármaco 2) su eliminación es lenta (cinco veces menos que el fármaco 2) debido a que el fármaco 1 está menos presente en el plasma porque se ha distribuido más (cinco veces más que el fármaco 2).

El fármaco 2 no se absorbe vía digestiva (f oral = 0%) y para obtener efecto sistémico debe ser administrado vía parenteral (f vía IM = 100%).

El $t_{1/2\alpha}$ y el t_{max} para la vía IM son rápidos obteniéndose altas C_{max} .

Este tipo de fármaco se une escasamente a proteínas plasmáticas permitiendo una rápida distribución ($t_{1/2\alpha} = 0.17$ h).

Se distribuye solamente en un 30 por ciento del líquido corporal ($V_{ss} = 0.31$ L/kg, líquido extracelular exclusivamente). Por lo tanto, cualquier modificación en dicho compartimiento modificará sus concentraciones plasmáticas haciéndose necesario su control (monitoreo).

Al distribuirse casi exclusivamente en el espacio extracelular, se deduce que sus concentraciones en tejidos y líquidos orgánicos serán bajas, resultando inapropiado su uso contra bacterias de localización intracelular.

Se excreta por riñón, siendo su aclaramiento las dos terceras partes del aclaramiento de creatinina (filtración glomerular). Al eliminarse por dicha vía podría ser de utilidad en el tratamiento de infecciones urinarias.

Tiene una eliminación rápida ($t_{1/2} = 2$ h) dependiendo de la funcionalidad renal. Pacientes con riñones inmaduros (por ej. prematuros de menos de 2 kg de peso) e individuos con insuficiencia renal pueden tener su vida media aumentada recomendándose también controles (monitoreo).

Comentarios del autor

El fármaco 1 se absorbe parcialmente por vía oral. Cuando se administra por vía parenteral se consiguen buenas concentraciones en líquidos orgánicos y tejidos. Se une a proteínas plasmáticas y se elimina solo en parte por el riñón. Por lo tanto, se puede llegar a afirmar que este fármaco se comporta como si tuviera características liposolubles.

En tanto, el fármaco 2 no se absorbe por vía digestiva, y administrado por vía parenteral se absorbe y distribuye rápida y exclusivamente en el líquido extracelular, casi no se une a proteínas plasmáticas y se elimina por riñón. En este caso podríamos decir que estamos en presencia de un fármaco con características de hidrosolubilidad.

En caso de tener que utilizar una de los dos fármacos para que actúe en tejidos poco irrigados o profundos, el fármaco 1 sería más conveniente que el fármaco 2.

Se devela la incógnita:

El fármaco 1 se trata de un antibiótico perteneciente al grupo de las tetraciclinas (tetraciclina) y el fármaco 2 al grupo de los aminoglucósidos (gentamicina).

Recordar

En definitiva, la sensibilidad del agente patógenos y la farmacocinética del antibiótico conjuntamente con la respuesta inmune del huésped, es lo que permitiría matar o inhibir el crecimiento de los microorganismos en un proceso infeccioso.

Por último

El desarrollo de un ámbito de discusión para la posterior implementación de políticas de uso racional de quimioterápicos antibacterianos, que tenga como bases científicas la relación farmacocinética-farmacodinamia, nos permitiría disponer de medios idóneos para corregir su uso y afrontar las consecuencias médicas, veterinarias, agronómicas, sociales, económicas y ambientales derivadas de la utilización masiva e indiscriminada de este grupo de medicamentos.

Comentario final

Confesión de partes: El comentario inicial solo consistió en un ardid para llamar la atención del lector. Sólo una vez que hayan finalizado con la lectura de esta última frase se dará por cumplido el anhelo principal de quien escribe e intenta ser leído.

Glosario

- k_a es la constante de velocidad de absorción (también llamada k_a , k_1 , k_1' , k_a , k_a , k_0)⁴.

- f es la biodisponibilidad, cantidad de fármaco administrado que se encuentra disponible en sangre (antes llamado F , FF)⁴.

- C_{max} es la concentración más alta del fármaco en sangre (también llamada c_{pk} , ct_p , c_{max} , c_{pmax} , C_{pmax} , $C_{B(max)}$)⁴.

- t_{max} el tiempo donde se obtiene la C_{max} (suele llamarse t_p ; tp ; tpk ; t_m ; T_{max} ; tc_{max} ; $t_{(max)}$)⁴.

- λ_z es la constantes de velocidad de eliminación (símbolos previos utilizados λ_1 , λ_2 ; γ_2 ; g_2 ; β)⁴.

- λ_1 es la constante de velocidad de distribución rápida (también abreviados como β_2 ; γ_2 ; g_1 ; α)⁴.

- K_e es la constante de velocidad de eliminación (antes llamado k_e ; k_d)⁴.

- V_z es el volumen aparente de distribución (antes llamado: V_D ; V ; V_{app} ; $V_d\beta$; $Vd\beta$; VZ ; V_{darea})⁴.

- V_{ss} es el volumen de distribución en estado estacionario (antes abreviado como V_{dss} ; Vd,ss)⁴.

- V_c es el volumen en el compartimento central (también llamado: V_p ; V_c ; V_{cc} ; $V1$; $V1$; v' ; v')⁴.

- CL es el aclaramiento plasmático corporal total (antes se utilizaban los símbolos: Cl_i ; TC ; Cl ; C . clearance; Cl_{TB} ; CL ; Bcl ; Vpl ; TBC ; CL_B ; Cl_{corr} ; $Cl_{tot,corr}$)⁴.

- CIM (concentración inhibitoria mínima) es la cantidad mínima de antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano.

- CBM (concentración bactericida mínima) es la cantidad mínima de antimicrobiano que mata la bacteria.

Agradecimiento

Al Profesor Dr. Emilio Carlos Cermignani por sus valiosas y oportunas sugerencias realizadas durante la elaboración del presente manuscrito.

Bibliografía

- 1- Rule, R.; Quiroga, G.; Buschiazio, H.; Lacchini, R. and Mordujovich, P. Rate of decline in milk concentrations of cefotaxime and ceftazidime administered by intramammary route in healthy and mastitic dairy cows. The Veterinary Record 1998b, 143:310-311.
- 2- Rule R.; Moreno L, Serrano JM, García Román A, Moyano R and García J. Pharmacokinetics and residues in milk of oxytetracyclines administered parenterally to dairy goats. Australian Veterinary Journal. 2000. Aprobado for publication.
- 3- Gibaldi, M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. Fourth Edition. Lea & Febiger, London. 1991.
- 4- Manual of Symbols, Equation & Definitions in Pharmacokinetics: Glossary of terminology used in clinical pharmacokinetics. The Journal of Clinical Pharmacology. 1982; Vol 22, number 7, 3s-22s
- 5- Byron PR, Notari RE. Critical analysis of «Flip-Flop» phenomenon in two-compartment pharmacokinetic model. Journal of Pharmaceutical Science 1976, 65:8, 1140-1144.
- 6- Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics: Pharmacokinetics. Benet L, Kroetz D and Sheiner L. Ninth Edition. 1996. Molinof Perry and Ruddon Raymond Editors. Pag. 3-27.
- 7- Buadtzen RW, Gerber AU, Cohn DL and Craig WA Post antibiotic effects. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1985, 15, 37-46, 1985.
- 8- Hyatt, JM, McKinnon, PS, Zimmer GS, and Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Clinical Pharmacokinetic Concepts 1995 28, 143-160.
- 9- Renard L, Sanders P, Laurentie M and Delmas JM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for spiramycin in staphylococcal mastitis. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 1996, 19, 95-103.
- 10- Ferriols-Lisart R and Alos-Alminana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycoside: a meta-analysis. Am. J. Health Syst. Pharm. 1996, 53:1141-1150.
- 11- Rotschafer JC and Ryback MJ. Single daily dosing of aminoglycosides: a commentary. Ann Pharmacother 1994; 28: 797-801.
- 12- Bates RD and Nahata MC. Once-daily administration of aminoglycosides. Ann Pharmacother 1994; 28:757-766.
- 13- Barza M, Ioannidis JPA, Cappelleri JC and Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. Br Med J, 1996; 312: 338-345.
- 14- Abad F. Aminoglucósidos en dosis única diaria en pacientes críticos. Farmacoterapia, 1998; Vol XV, N(2); 41-43.