

Hospital Ginecoobstétrico «América Arias»

## Aminoglucósidos: mirada actual desde su historia

Dra. Miriam Aliño Santiago,<sup>1</sup> Dra. Juana López Esquirol,<sup>2</sup> Dr. Raymundo Navarro Fernández<sup>3</sup> y Dr. Pablo Duperval Maletá<sup>4</sup>

---

### RESUMEN

Se refiere la historia, mecanismos de acción y eficacia de los aminoglucósidos en los pacientes pediátricos, así como las limitaciones de su utilidad por el surgimiento de resistencias bacterianas originadas por empleo abusivo. Se presenta la estrategia de administración de monodosis, como alternativa frente al método tradicional de dosis fraccionadas, y también las complicaciones más frecuentes y graves de los aminoglucósidos y su sinergismo con otras familias de antimicrobianos. Y se citan investigaciones realizadas en el país en materia de terapia antibiótica.

*Palabras clave:* Aminoglucósidos, eficacia, monodosis, resistencia, toxicidad, sinergismo, monoterapia, terapia combinada.

---

Se denomina *aminoglucósidos* a una familia de antimicrobianos, conformada por sustancias básicas, cuya acción se inhibe en medios ácidos o abundantes en cationes bivalentes. La estreptomina, obtenida de cepas del *Streptomyces griseus* a fines de la primera mitad del siglo XX (1944), fue el primero de estos. Más adelante le siguió la neomicina.<sup>1</sup> Desde entonces este tipo de antibióticos ha sido empleado, por su reconocida eficacia, para el tratamiento de las infecciones en edades pediátricas.

Más tarde se sumaron a los ya existentes la kanamicina (1957), la gentamicina —aislada de la *Micromonospora purpurea* en 1963—<sup>1</sup> y la tobramicina. Estos productos constituyeron verdaderos aportes a la terapéutica contra las infecciones originadas por bacilos gramnegativos.<sup>2</sup> Años después aparecen la amikacina, la dibekacina y la netilmicina, en su calidad de aminoglucósidos semisintéticos, los que constituyeron excelentes alternativas frente a cepas resistentes a los anteriores, además de ser menos tóxicos. Sin embargo, su

asiduo empleo hizo que pronto se evidenciaran efectos indeseados, como la resistencia bacteriana, la sobreinfección y la toxicidad.<sup>3,4</sup>

En nuestra experiencia profesional los hemos usado, y hemos observado, al igual que otros autores, que en sentido general su eficacia actual depende de la combinación con otros tipos de antibióticos. Se han realizado ingentes esfuerzos para reducir su toxicidad, pero la comunidad científica se ha visto en el conflicto de que pierden actividad antimicrobiana al intentarlo.<sup>2</sup>

## **CARACTERÍSTICAS DE LOS AMINOGLUCÓCIDOS**

Atendiendo a su estructura química, los aminoglucósidos se clasifican en dos grupos: uno, al cual pertenece, la estreptomina, y otro en el que se incluye la mayor parte de los actuales.<sup>2,5</sup> Como consecuencia de su escasa unión a las proteínas y su elevada solubilidad, su circulación en el torrente vascular es libre y también, relativamente, en los líquidos intersticiales de casi todos los tejidos.<sup>5</sup> Se emplean por vía parenteral (intramuscular o endovenosa) —en este último caso en perfusión lenta— y por vía pleural o peritoneal, por donde se absorben rápidamente, lo que hace que se contraíndiquen ante la probabilidad mayor de efectos tóxicos.<sup>5-7</sup> No se absorben por vía enteral, la cual se reserva para la neomicina y la framisetina cuando se busca un efecto local de reducción de la flora bacteriana gastrointestinal en pacientes que recibirán una cirugía intestinal o que sufren coma hepático. El uso parenteral de ambos fármacos está contraíndicado a causa de la elevada toxicidad.<sup>1</sup>

La difusión de los aminoglucósidos a través de las membranas biológicas es pobre, a excepción de las células tubulares renales y las del oído interno. Traspasan escasamente la barrera hematoencefálica, lo que motiva que los niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo solo se alcancen con la administración intratecal e intraventricular. En el líquido sinovial difunden bien. Llegan eficazmente al humor acuoso cuando se inyectan en la conjuntiva. Para que sean efectivos en infecciones del humor vítreo es necesario inocularlos directamente.<sup>8</sup>

La concentración en la orina supera a la plasmática al poco tiempo de ser administrados y se mantiene alta por días, lo que los hace muy útiles en el tratamiento de las infecciones urinarias.<sup>5</sup>

En los pacientes con abscesos, los resultados no son buenos a causa del bajo pH del medio en estas circunstancias,<sup>2</sup> así como tampoco lo es en pacientes con broncorreas profundas, en los que se logran mejores concentraciones locales si se aplican en aerosoles.<sup>5</sup>

## **MECANISMOS DE ACCIÓN Y CAPACIDAD BACTERICIDA**

Después de actuar sobre la superficie externa de la membrana celular de las bacterias y atravesar la membrana interna, se unen a la subunidad 30S ribosomal, donde inhiben la síntesis proteica y originan la muerte del agente infeccioso.<sup>6-8</sup> Su capacidad bactericida no guarda relación con el tiempo de exposición de las bacterias, sino con la concentración, de manera que el tratamiento debe centrarse en dar la dosis más alta posible, considerando el riesgo o beneficio (niveles no tóxicos).<sup>6,7</sup>

Un efecto bactericida máximo y la disminución en las subpoblaciones resistentes se logra cuando la dosis administrada alcanza concentraciones inhibitorias iniciales adecuadas.<sup>8</sup> Se cita en la literatura un efecto posterior frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, que es más prolongado y superior con el empleo de dosis altas.<sup>8,9</sup>

## MONOTERAPIA Y TERAPIA COMBINADA: EFICACIA

La monoterapia con estos fármacos se circunscribe prácticamente al tratamiento de las infecciones urinarias, porque en las restantes se recomienda el uso combinado con otras familias de antibióticos, entre las que se citan betalactámicos, glucopéptidos y tetraciclinas. Los aminoglucósidos poseen capacidad bactericida ante bacilos gramnegativos aerobios, como *Enterobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. La estreptomycinina está indicada en casos de tularemia y, en los pacientes tuberculosos, se combina con isoniazida y rifampicina.<sup>1</sup> La espectinomicina se sugiere en infecciones gonocócicas.

Aunque in vitro los aminoglucósidos son activos contra *Haemophilus* spp. y *Legionella* spp, no son empleados en infecciones ocasionadas por estos microorganismos. No se recomiendan en el tratamiento contra neumococos, *Stenotrophomonas maltophilia*, bacterias anaerobias, *Rickettsia*, hongos ni *Mycoplasma* spp.<sup>5-7</sup>

Cuando los aminoglucósidos se asocian a otros antimicrobianos son activos frente a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina y también frente a la *Brucella* spp. y *Listeria monocytogenes*.

Se recomienda no mezclarlo con los betalactámicos cuando se usan combinados con estos, y tampoco que se administren en un mismo horario, porque se sabe que son inactivados por éstos in vitro. Sin embargo, se ha comprobado que in vivo ello carece de significación.<sup>5</sup> La terapia conjunta con antimicrobianos que actúan sobre la pared bacteriana los hace muy efectivos contra microorganismos como *Enterococcus faecalis* y *faecium*, *Streptococcus viridans* y *pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Serratia marcescens*.<sup>10</sup>

Se sugiere combinar los aminoglucosidos con glucopéptidos en infecciones por grampositivos,<sup>8</sup> ya que el sinergismo entre ambos está demostrado. La asociación con vancomicina es muy efectiva.<sup>11-14</sup> en especial en pacientes neutropénicos<sup>8</sup> y en casos con endocarditis.<sup>15-18</sup>

La asociación estreptomycin/doxiciclina (tetraciclina reconocida de mayor uso actual en seres humanos) se emplea en el tratamiento de la brucelosis,<sup>1</sup> como primera línea.<sup>19-21</sup>

En cualquier caso es importante significar la importancia de su uso racional para evitar la resistencia y la exposición innecesaria a su toxicidad.<sup>22,23</sup>

## **RESISTENCIA Y SISTEMAS DE VIGILANCIA**

En literatura revisada se citan estudios realizados en 20 países europeos, en los que se demostró resistencia de alto nivel frente a la gentamicina y la estreptomycin.<sup>24</sup> Habida cuenta de que la resistencia tiene mucho que ver con el uso indiscriminado, que puede comportarse de forma diferente en los distintos lugares, los sistemas locales de vigilancia son de extrema utilidad al asumir decisiones en la indicación de los aminoglucósidos en función de su eficacia, puesto que como cabe esperar, los agentes infecciosos han desarrollado mecanismos defensivos, como cambios enzimáticos, modificaciones de la difusión y mutaciones ribosomales.<sup>3,5,25</sup>

En la llamada resistencia de bajo nivel, los aminoglucósidos no son bien transportados a través de las membranas bacterianas, problema que puede resolverse gracias al sinergismo, con el uso conjunto de antibióticos activos sobre la pared de la bacteria. La resistencia adquirida, considerada de alto nivel, se manifiesta en la práctica porque este efecto sinérgico no se logra con la combinación.<sup>5,6,8</sup>

En las instituciones donde el acceso a estudios microbiológicos de calidad es limitado o no existe o se carece de disponibilidad antibióticos, no es factible desarrollar una verdadera política antimicrobiana ni contar con mapas locales que orienten la sensibilidad y resistencia de los agentes infecciosos.

Una investigación realizada en Cuba de 1989 al 2000, cuyo objetivo fue describir el patrón de uso de los antimicrobianos en la atención primaria de salud, halló que la tendencia en el consumo de aminoglucósidos iba en aumento, en particular el de la kanamicina y la gentamicina, por lo que se recomendó examinar cuidadosamente su prescripción.<sup>4</sup>

Nosotros pensamos que el hecho pudiera estar relacionado, al menos en parte, con el incremento de ingresos en el hogar de pacientes que antes eran atendidos en centros hospitalarios, pero esto es solo una especulación. Es recomendable profundizar en el comportamiento del evento para identificar las causas reales.

Otro estudio que sugiere el uso común de antimicrobianos en nuestro medio ambulatorio es el realizado en adultos con endocarditis, hospitalizados en el Hospital «Hermanos Ameijeiras». En él se halló que 32 % de los cultivos al ingreso fue negativo, un índice muy elevado.<sup>26</sup>

## **VOLÚMENES DE DISTRIBUCIÓN**

La concentración sérica máxima de los aminoglucósidos depende del volumen de distribución, por lo que es importante identificar situaciones en las que puede estar aumentado o disminuido. Estos niveles suelen estar elevados en los pacientes politraumatizados, fibroquísticos, con grandes quemaduras y en pacientes edematosos o con sepsis graves. Por otra parte, aparecen disminuidos en pacientes obesos, deshidratados y en pacientes gravemente desnutridos. En estos enfermos se recomienda determinar la creatinina sérica cada 72 h, así como los niveles pico y valle, a fin de precisar si es necesario o no reajustar las dosis.<sup>5</sup>

## **MONODOSIS Y MULTIDOSIS**

Los aminoglucósidos históricamente se han indicado en multidosis, sin embargo, investigaciones realizadas en los últimos 20 años sostienen la eficacia de las monodosis diarias.<sup>27</sup> Se afirma que en esta última modalidad la eficacia es mayor que la de las dosis fraccionadas, con la virtud añadida de provocar menor toxicidad, que es una de las limitantes que obliga a una observancia estricta cuando se usan estos medicamentos.<sup>1,22,23</sup> La monodosis prolonga la inhibición bacteriana, por su efecto posterior al uso del antibiótico y dificulta el desarrollo de resistencia. La cantidad que se debe aplicar se calcula a partir de la correspondiente en el método fraccionado.<sup>28</sup>

El trabajo del médico y enfermera de familia se aliviaría con el empleo de monodosis en pacientes ingresados en el hogar y los enfermos se ahorrarían exposiciones al proceder.

Al usar dosis únicas diarias, los niveles pico se deben controlar para garantizar la eficacia, y los niveles valle, para vigilar toxicidad.<sup>5</sup> Algunos autores consideran que es innecesario hacerlo cuando el tratamiento es por menos de 5 días; no obstante, si se presumen riesgos incrementados de toxicidad, éstos deben ser controlados. Las determinaciones de creatinina sérica se harán cada 3 a 7 días, cuando el tratamiento se prolonga y, si aparecen afectaciones de la función renal, se indicarán evaluaciones séricas del aminoglucósido empleado.<sup>28</sup>

La monodosis, además de las bondades señaladas, reduce los costos de la terapia,<sup>8</sup> lo cual ha favorecido también el que sea bien acogida, aunque no universalmente aceptada. La práctica, como criterio de la verdad, permitirá conocer su real eficacia y toxicidad, e igualmente permitirá conocer más acerca de las ventajas de su aplicación en las endocarditis y en otras situaciones específicas, como cuando está aumentado el volumen de distribución o reducido el aclaramiento renal.

## **TOXICIDAD**

Los aminoglucósidos poseen potencial tóxico renal y ótico, y son capaces de provocar bloqueo neuromuscular. La nefrotoxicidad se presenta en 5 a 25 % de los pacientes y es raro que lleve a la diálisis. Se expresa por lo común mediante una insuficiencia renal no oligúrica. La lesión de los túbulos tiene carácter reversible y lo habitual es que se produzca la normalización aún cuando se haya mantenido la terapia.

Los factores que incrementan el riesgo de nefrotoxicidad son:

- Hipovolemia.
- Lesión renal previa.
- Hepatopatías.
- Terapias prolongadas.
- Uso combinado con otros medicamentos nefrotóxicos.
- Dosis elevadas.
- Multidosis.
- Administración nocturna.

Aunque se postula una estrecha relación entre los niveles séricos de aminoglucósidos y la nefrotoxicidad, aún queda por decir la última palabra.

La ototoxicidad puede ser reversible o no, lo que depende del grado de daño en las estructuras diana. Como resultado se observan la destrucción de las células ciliadas externas del órgano de Corti y las vestibulares, por deterioro de las células ciliadas de la cúpula de las crestas ampulares ubicadas en los conductos semicirculares.<sup>5</sup> Cuando está en su primera etapa, interesa los niveles más altos de frecuencia y se mantiene intacta la audición conversacional. En este estadio las lesiones pueden ser reversibles y el paciente, si tiene edad para ello, a veces se queja de molestias auditivas.

En una etapa posterior, en la que el deterioro es definitivo o en el mejor de los casos es parcialmente reversible, se afectan los niveles más bajos de frecuencia por el deterioro de las células ciliadas internas del ápex coclear, y por ende, la audición conversacional.

La toxicidad auditiva y la vestibular marchan a la par. Las expresiones clínicas de ésta última son vértigos, náuseas, mareos y nistagmo. Aún no se conoce con precisión el mecanismo por el cual se producen estos efectos.

Los reportes de pérdida auditiva señalan cifras entre 2 % y 25 % de los pacientes sometidos a terapia con aminoglucósidos, producto de la carencia de pesquisas auditivas sistemáticas en la mayoría de los países y de la diversidad de criterios para su definición.<sup>5,6</sup>

La toxicidad vestibular es más frecuente tras el empleo de estreptomycin y gentamicina, mientras que la alteración de la función auditiva se relaciona más con la kanamicina, amikacina y neomicina.

Los aminoglucósidos deben usarse con precaución durante el embarazo, por la probabilidad de daño ótico o renal del feto, sin embargo su empleo en la madre no contraindica la lactancia natural.<sup>8</sup> En Cuba existen programas que establecen la detección temprana de los déficit auditivos en la niñez. Uno de los criterios de inclusión en estos programas es el antecedente de uso de aminoglucósidos. Los eventos asociados a la aparición de ototoxicidad son:

- Terapias por más 8 días.

- Administración concurrente con diuréticos.
- Antecedentes de tratamiento con aminoglucósidos.

Otro efecto indeseable y grave de cualquiera de los aminoglucósidos conocidos es el bloqueo neuromuscular, lo que afortunadamente es poco frecuente. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por: midriasis, debilidad de la musculatura respiratoria y parálisis flácida. Este efecto se presenta tras la administración endovenosa rápida, terapia intraperitoneal o intrapleural y ante déficits de magnesio y calcio.<sup>5,6</sup>

En nuestra experiencia no ha sido frecuente este fenómeno. La anafilaxia y otras reacciones alérgicas son raras.<sup>8</sup>

### **Comentarios finales**

Pese a sus efectos secundarios y a la resistencia bacteriana, los aminoglucósidos continúan siendo un recurso relevante en la terapia antimicrobiana contra gérmenes gramnegativos, especialmente cuando se combinan, en tanto tienen muy poca acción sobre anaerobios y limitada sobre los grampositivos.<sup>8,28</sup>

Las combinaciones que tuvieron sus bases en los estudios de Jawelz son útiles siempre que no se abuse de ellas, pues potencian la incidencia de efectos adversos, incrementan los costes y disminuyen la eficacia clínica por inactivación de los fármacos, si no se sigue una estrategia correcta y racional.<sup>29</sup>

Actualmente, además de los aminoglucósidos tradicionales se dispone de semisintéticos, como la netilmicina, sisomicina e isepamina.<sup>6</sup> Otros más recientes son la micronomicina y la pentisomicina.<sup>1</sup>

A pesar de que son muy útiles y de que existen nuevos productos, el surgimiento de betalactámicos de amplio espectro, eficacia probada y buena tolerancia (como el meropenem) ha hecho que muchos pediatras, en detrimento de la terapia aminoglucósida combinada, elijan a estos antimicrobianos para tratar diversas infecciones, en particular en pacientes inmunodeprimidos. En estos casos se han documentado resultados semejantes, con la ventaja adicional de que provocan menos nefrotoxicidad.<sup>30</sup>

Se han realizado innumerables esfuerzos para reducir la toxicidad de los aminoglucósidos, pero las soluciones, de existir, están por ser encontradas. La alternativa más útil hasta el momento parece ser la aplicación de monodosis en terapias combinadas.

Los aminoglucósidos por su probada eficacia continuarán siendo utilizados en la práctica clínica como terapia antimicrobiana, a pesar de sus efectos adversos, de la resistencia bacteriana de bajo y alto nivel y del surgimiento de nuevos antibióticos.

---

## SUMMARY

We referred to history, mechanisms of action and efficacy of aminoglycosides in pediatric patients as well as limitations in their use because of the emergence of bacterial resistance caused by overuse. The one-dose administration strategy as an alternative to the traditional methods of fractioned doses, the most frequent and serious complications of aminoglycosides and their synergism with other antimicrobial families were presented. We quoted research studies on antibiotic therapy made in the country.

*Key words:* aminoglycosides, efficacy, one-dose, resistance, toxicity, synergism, monotherapy, combined therapy.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cué BM. Antibacterianos de acción sistémica. Rev Cubana Med Gen Integr. 2005;21(1-2) Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21251998000400009&script=sci\\_abstract](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21251998000400009&script=sci_abstract)
2. Pancoast SJ. Aminoglycoside antibiotics in clinical use. Med Clin North Am. 1988;72:581-612.
3. Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:727-37.
4. Lara BM. Consumo de antimicrobianos en APS. Rev Cubana Med Gen Integr. 2003;19(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252003000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252003000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
5. Gilbert DN. Aminoglycosides. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. pp. 307-36.
6. Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. Mayo Clinic Proc. 1999;74:519-28.
7. Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. Clin Infect Dis. 1998;27:23-7.
8. Barranco HE. Aminoglucósidos. Rev Cubana Med Gen Integr. 1998;14(4):362-7.3
9. Craig WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998;26:1-12.
10. Eliopoulos GM, Moellering RC. Antimicrobial combinations. En: Lorian V, ed. Antibiotics in Laboratory Medicine. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. Pp. 330-83.
11. Monroe SG, Polk R. Teicoplanin. In: Yu VL, Merigan TC, Barrier SL, eds. Antimicrobial therapy and Vaccines. Baltimore: William and Wilkins; 1999. Pp.978-81.
12. Fekety R. Vancomycin, teicoplanin and the streptogramins: quinupristin-dalfopristin. In: Mandell DG, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of Infectious Diseases. 5ta. ed. Philadelphia:Churchill.Livingstone; 2000. Pp.382-92.

13. Fellingham D. Glycopeptides. In: Ogrady F, Lambert P, Finch RG, Greenwood D, eds. Antibiotic and Chemotherapy: Anti-infective agents and their use in therapy. 7ma. ed. New York: Churchill Livingstone; 1997. Pp.363-8.
14. Zeckel ML, Preston DA, Allen B. In vitro activities of Ly333328 and comparative agents against nosocomial gram-positive pathogens collected in a 1997 global surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1370-74.
15. Centers for disease control and prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *MMWR* 1994;44(RR 12-16).
16. Chopra I. New developments in tetracycline antibiotics: Glycylcyclines and tetracycline efflux pump inhibitors. *Drug Resist Updat.* 2002;5:119-25.
17. Betriu C, Rodríguez-Avial I, Ali SB, Gómez M, Álvarez J, Picazo JJ. In Vitro Activities of Tigecycline (GAR-936) against Recently Isolated Clinical Bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:892-5.
18. Marín M. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21:42-55.
19. Graham JC, Gould FK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:437-44.
20. Holzheimer RG, Dralle H. Antibiotic therapy in intra-abdominal infections: a review on randomised clinical trials. *Eur J Med Res.* 2001;6:277-91.
21. OMS. Medicamentos Esenciales 13ma. ed. [En línea] Lista Modelo de la OMS. Consultada el 2 de agosto de 2003. Disponible en:  
[http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom13/eml13\\_sp.pdf](http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom13/eml13_sp.pdf)
22. Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: Review and recomendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39:677-86.
23. Fisman DN, Kaye KM. Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14:475-87.
24. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC, and the SENTRY Participants Group. Prevalence of aminoglycoside resistance in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY antimicrobial surveillance programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18:414-21.
25. Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, Glupczynski HY, Mackey P, Shales D, *et al.* The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms-changes with time and geographic area: A reflection of aminoglycoside usage patterns? *Clin Infect Dis.* 1997;24 (Suppl 1):S46-S62.
26. Negrín EJ. Endocarditis infecciosa. Análisis de 5 años (1997-2001) en el Hospital "Hermanos Ameijeiras". *Rev Cubana Med.* 2003;42(5). Disponible en:  
[http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol42\\_5\\_03espe/med04503.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol42_5_03espe/med04503.htm)
27. Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE, *et al.* Purpose of quality standars for infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 1994;18:421.
28. Urban AW, Craig WA. Daily dosage of aminoglycosides. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1999;17:236-55.
29. Cordiés JL. Combinaciones de antimicrobianos. *ACTA MEDICA* 1998;8(1) Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8\\_1\\_98/act14198.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act14198.htm)
30. Rivero AE. Carbapenémicos y monobactámicos. [En línea] *ACTA MEDICA* 1998;8(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8\\_1\\_98/act09198.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act09198.htm)

Recibido: 10 de diciembre de 2006. Aprobado: 23 de febrero de 2007.  
*Dra. Miriam Aliño Santiago.* Calle G, entre línea y 11, Vedado. La Habana.  
Correo electrónico: [malino@infomed.sld.cu](mailto:malino@infomed.sld.cu)

- 1 Profesora ISCM de La Habana. Especialista de II Grado en Pediatría.
- 2 Profesora ISCM de La Habana. Especialista de I Grado en Cirugía.
- 3 Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Salud Pública. Profesor ISCM de La Habana.
- 4 Especialista de I Grado en Neonatología. Profesor ISCM de La Habana.