

Monitoreo terapéutico de amikacina en pacientes con fibrosis quística

Julia Grunbaum,* Gustavo W. Vega,* Viviana Osta,** Nora E. Fiandrino*

Resumen

En este estudio retrospectivo, se examina el comportamiento farmacocinético del aminoglicósido amikacina en 20 pacientes con fibrosis quística internados en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" y se analiza la conveniencia del régimen posológico utilizado (30 mg/kg/día c/12 horas) en la mayoría de los casos. Los valores de volumen de distribución, constante de eliminación y tiempo de vida media coincidieron con los descriptos en la literatura, en tanto que la depuración de amikacina correspondió al 63% ($p < 0,00001$) de la estimación de la depuración de creatinina, lo que sugiere la sobrestimación de la depuración de creatinina obtenida por nomograma y la utilidad de su medición directa. Con respecto al intervalo de administración de 12 horas, si se tienen en cuenta el efecto posantibiótico de los aminoglicósidos y la concentración inhibitoria mínima 50% informados en la bibliografía, el intervalo indicado determinaría ventajas frente a intervalos más cortos (8 h) y más prolongados (24 h), en términos de una mayor concentración plasmática máxima (pico) y un menor tiempo por debajo de la concentración inhibitoria mínima 50%, respectivamente. En síntesis, las consideraciones expuestas avalarían el uso del régimen utilizado (30 mg/kg/día c/12 horas) por sobre otros esquemas, aunque serían necesarios más estudios antes de su recomendación definitiva.

Palabras clave: fibrosis quística, amikacina, monitoreo terapéutico, pediatría

Summary

In this retrospective study, we evaluate the pharmacokinetics of the aminoglycoside, amikacin in 20 patients with cystic fibrosis admitted to the Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" and we analyze the convenience of the dose schedule used in most cases (30 mg/kg/day every 12 hours). Parameters such as distribution volume, elimination constant and half life were coincident with those found in literature, while amikacin clearance was 63% ($p < 0.00001$) of the calculated creatinine clearance, suggesting the overestimation of the latter obtained by nomograms and the advantage of its direct measurement. As regards the administration interval (every 12 hours), if post-antibiotic effect of aminoglycosides and the minimum inhibitory concentration 50% reported in literature are taken into account, it would represent an advantage over shorter intervals (every 8 hours) and extended ones (every 24 hours) in terms of a higher maximum plasmatic concentration (peak) achieved and less time under the minimum inhibitory concentration 50%, respectively. These considerations would support the dosage schedule used (30 mg/kg/day every 12 hours) over the other ones, but more studies should be performed in order to evaluate which should be the best choice.

Key words: cystic fibrosis, amikacin, therapeutic drug monitoring, pediatrics

Introducción

Los aminoglicósidos constituyen un grupo de antibióticos de uso común en infecciones graves por gérmenes gramnegativos. Es frecuente administrar a pacientes con fibrosis quística (FQ) dosis altas durante las exacerbaciones pulmonares, y obtener reducciones significativas en la carga bacteriana y una mejoría de la función pulmonar.¹ Aun así, la extensión de los tratamientos y su reiteración desde temprana edad convierte a este grupo en especialmente vulnerable a los efectos adversos.² En tal sentido, pese a la práctica generalizada del monitoreo terapéutico de aminoglicósidos, estos agentes siguen siendo una causa relevante de nefrotoxicidad (10-20%) y ototoxicidad (10-15%).^{3,4}

El empleo de regímenes de administración a intervalos diarios en contraposición a los tradicionales a intervalos más cortos es todavía motivo de controversia. Los datos provenientes de estudios en animales de laboratorio,⁵⁻⁷ de estudios clínicos^{2,8,9} y metaanálisis^{10,11} indican que la administración diaria única tendría una eficacia similar con menor toxicidad, además del ahorro en recursos de enfermería y materiales.¹² Si bien, en la actualidad, la unidosis diaria se ha impuesto sobre la multidosis tradicional subsiste cierta cautela con los pacientes considerados de alto riesgo (ancianos, con insuficiencia renal, deshidratación, FQ, etc.), en parte por falta de datos suficientes.¹³⁻¹⁵ Por otro lado, los parámetros farmacocinéticos de los aminoglicósidos en enfermos con FQ estarían alte-

* División Farmacia
** Laboratorio Central
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"
Gallo 1330 (1425)
Buenos Aires, Argentina

rados. Muchos pacientes muestran un volumen de distribución (Vd) y una depuración mayores y, por ende, requieren dosis más altas.^{16,17} Además, el tiempo por debajo de la concentración inhibitoria mínima (CIM) estaría aumentado.¹⁴ Los valores de concentraciones plasmáticas máximas necesarios para alcanzar efectividad terapéutica son también más altos, y los tratamientos, más prolongados y frecuentes que en los pacientes sin FQ.¹⁸ Sumados, estos elementos concurrentes justifican la dificultad para considerar de elección la indicación de unidosis en los pacientes con FQ.

El objetivo del presente trabajo es caracterizar la farmacocinética de la amikacina en pacientes con FQ mediante la evaluación retrospectiva de los resultados del monitoreo terapéutico, con miras al diseño de un régimen posológico optimizado.

Materiales y métodos

Para este estudio retrospectivo se examinaron los niveles plasmáticos de amikacina en 20 pacientes con FQ internados en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" para *toilette* bronquial o por exacerbación de sus síntomas broncopulmonares.

La información sobre edad, sexo, peso, talla, valores de creatinina y de amikacina en plasma se obtuvo de las historias clínicas y de los registros de laboratorio. La depuración de creatinina (Cl_{cr}) se calculó con el método de Jelliffe y Jelliffe a partir de los datos demográficos del paciente y el valor de creatinina plasmática.

Se empleó amikacina a una dosis de 30 mg/kg/día cada 12 horas en la mayoría de los casos. Algunos pacientes fueron valorados en más de una oportunidad en sucesivas internaciones.

La muestra de sangre correspondiente al "pico" fue extraída 30 minutos después de una infusión de amikacina de 30 minutos, y la correspondiente al "valle", dentro de los 30 minutos anteriores a la dosis siguiente.

Para determinar el nivel de amikacina plasmática se utilizó una técnica de inmunoensayo por polarización de fluorescencia (TDx, Abbott Laboratories). El error del ensayo se estimó a partir de $DE \text{ (mg/l)} = 0,2856 - 0,1636 \times C + 0,000488 \times C^2$, donde DE es la desviación estándar y C es la concentración (mg/l).

El valor de la concentración inhibitoria mínima 50% (CIM 50) para amikacina frente a *Pseudomonas aeruginosa* empleado en el trabajo fue de 8 mg/l, y se obtuvo de publicacio-

nes internacionales,¹⁹⁻²¹ porque no estaba disponible en nuestro Hospital.

Las concentraciones plasmáticas de amikacina obtenidas se analizaron con el programa USC*PACK (versión 10.7; Laboratory of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, School of Medicine, Los Angeles) mediante análisis bayesiano de probabilidad máxima a posteriori, asumiendo un modelo abierto unicompartimental. Los parámetros poblacionales a priori corresponden a los establecidos en el mismo programa para jóvenes sanos.

A fin de analizar las diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre los grupos etarios, se empleó un test de ANOVA anidado,²² y para la diferencias entre la depuración de amikacina y la Cl_{cr} estimada, se recurrió a la prueba de Bland-Altman.²³ En todos los casos, se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

La Tabla I muestra los datos demográficos y clínicos de los pacientes estudiados. El rango de edad (años) fue de 0,29 a 20, con una mediana de 8 años; el rango de peso (kg), de 4,4 a 57,0, con una mediana de 21 kg; el rango de talla (cm), de 57 a 160, con una mediana de 122 cm. El 33% (1/3) de los pacientes ≤ 1 año tenía un peso y una talla por debajo del percentil 3; el 64% (7/11) de los niños de >1 año a ≤ 12 años tenía un peso menor o igual al percentil 3 y el 64% (7/11), una talla menor o igual al percentil 3; el 50% (3/6) de aquellos >12 años tenía un peso igual o menor al percentil 3, en tanto que el 17% (1/6) mostró una talla igual o inferior al percentil 3.

Los parámetros farmacocinéticos de los pacientes se detallan en la Tabla II, incluyen los valores calculados de concentraciones plasmáticas de amikacina en el pico (P, mg/l) y valle (V, mg/l), el Vd (l/kg), la vida media ($t_{1/2}$, h), la constante de eliminación (k_{el} , h^{-1}), la concentración estacionaria promedio (C_{av} , mg/l), el tiempo bajo la CIM ($t_{<CIM}$, h) y la depuración de amikacina normalizada por superficie corporal (Cl_{amik} , ml/min/1,73 m²).

Para el total de pacientes, el Vd tuvo un rango de 0,18 a 0,42 l/kg y una mediana de 0,24 l/kg; la $t_{1/2}$ (1,2-2,8) h y 1,8 h; y la k_{el} (0,243-0,593) h^{-1} y 0,394 h^{-1} , respectivamente. Las medianas de los parámetros farmacocinéticos entre los grupos etarios (≤ 1 año, >1 - ≤ 12 años, >12 años) fueron: Vd (mediana, l/kg): 0,23; 0,27; 0,24; $t_{1/2}$ (mediana, h): 1,5; 1,8; 1,7; k_{el} (mediana, h^{-1}): 0,468; 0,450; 0,406. No se encontraron diferencias sig-

Tabla I. Datos demográficos y clínicos de los pacientes

	Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	Talla (cm)	Depuración de creatinina estimada (ml/min/1,73 m ²)
Paciente 1	0,29	M	4,4	57	89
Paciente 2	0,83	M	13,5	88	128
Paciente 3	1	F	8,5	73	99
Paciente 4	4	M	13,6	98	112
Paciente 5		M			
5.1	4		14	96	123
5.2	4		16	96	130
Paciente 6		M			
6.1	4		12,9	97	106
6.2	9		23	125	121
Paciente 7	5	M	18,4	107	133
Paciente 8		M			
8.1	5		15,5	104	123
8.2	6		16,5	107	125
8.3	6		16	107	123
8.4	8		21	119	132
Paciente 9	6	M	21	122	131
Paciente 10	7	M	19,6	122	126
Paciente 11	8	M	18,5	114	127
Paciente 12	8	F	14,4	102	109
Paciente 13	11	F	26,7	124	124
Paciente 14		M			
14.1	11		23,7	127	134
14.2	12		23,3	145	124
Paciente 15	13	M	34	141	150
Paciente 16		F			
16.1	15		33	151	127
16.2	16		36	153	131
Paciente 17		F			
17.1	16		47,3	155	149
17.2	19		44	159	139
Paciente 18		F			
18.1	16		57	157	162
18.2	20		55,5	160	153
Paciente 19	17	F	39,5	153	136
Paciente 20	18	M	34,7	154	140

nificativa entre los grupos etarios para los parámetros farmacocinéticos descriptos.

Se obtuvo una diferencia significativa ($p < 0,00001$, test de Bland-Altman) entre la depuración de amikacina ($Cl_{amikacina}$, ml/min/1,73 m²) y la estimación de la Cl_{Cr} (Cl_{Cr} , ml/min/1,73 m²) de cada paciente.

Discusión

El monitoreo terapéutico requiere definir cuáles son los parámetros farmacocinéticos más adecuados a fin de asegurar la eficacia y prevenir la toxicidad. Para los aminoglucósidos, los análisis en los esquemas multidosis se ba-

san en los valores de "pico" y "valle", pero en unidosis y especialmente para FQ, no hay uniformidad de criterio. Se han propuesto distintas alternativas: la relación concentración máxima/CIM, el área bajo la curva concentración sérica-tiempo, un punto equivalente a un "pico" y otro intermedio entre el "pico" y el "valle", o la aproximación sobre la base de nomogramas.²⁴⁻²⁶ En este trabajo, se ha seguido el criterio tradicional del "pico" y "valle" teniendo en cuenta que la mayoría de los regímenes son multidosis.

Se acepta que los aminoglucósidos presentan efecto "posantibiótico", lo que posibilita extender los intervalos de administración.^{6,14,27} La duración máxima del efecto posantibiótico *in vivo*

Tabla II. Parámetros farmacocinéticos del grupo estudiado

	Régimen (h)	Pico (mg/l)	Valle (mg/l)	Vd (l/kg)	t _{1/2} (h)	k _{el} (h ⁻¹)	C _{av} (mg/l)	t _{< CIM} (h)	Depuración de amikacina (ml/min/1,73 m ²)
Paciente 1	c/12	19,7	0,9	0,42	2,5	0,2786	7,7	8	68
Paciente 2	c/24	62,1	0	0,23	1,2	0,5927	9,2	20	91
Paciente 3	c/12	41,2	0,2	0,23	1,5	0,4679	10,5	8	51
Paciente 4	c/12	49,7	3,4	0,27	2,9	0,2429	18,5	4	42
Paciente 5									
5.1	c/24	68,9	0	0,30	1,3	0,5303	9,2	19	108
5.2	c/12	48,9	0,3	0,22	1,5	0,4504	12,4	7	69
Paciente 6									
6.1	c/12	36,7	0,8	0,35	2,0	0,3395	10,9	7	76
6.2	c/12	32,5	1,0	0,40	1,9	0,3740	3,5	8	110
Paciente 7	c/12	61,2	2,9	0,21	2,5	0,2778	21,7	4	42
Paciente 8									
8.1	c/12	47,0	0,6	0,23	1,8	0,3842	13,4	7	60
8.2	c/24	96,1	0,2	0,21	1,2	0,5658	12,0	19	79
8.3	c/12	35,5	0,3	0,31	1,7	0,4180	9,6	8	88
8.4	c/12	38,4	0,4	0,24	1,4	0,5129	6,0	8	91
Paciente 9	c/12	56,2	2,0	0,22	2,3	0,3054	18,5	5	49
Paciente 10	c/12	55,6	0,9	0,21	1,8	0,3804	16,0	6	56
Paciente 11	c/12	59,3	0,3	0,39	1,5	0,4684	7,9	7	127
Paciente 12	c/12	51,5	0,2	0,20	1,3	0,5160	12,1	8	68
Paciente 13	c/12	53,0	1,8	0,27	2,4	0,2923	15,9	5	64
Paciente 14									
14.1	c/12	52,4	1,3	0,34	2,6	0,2717	18,8	5	71
14.2	c/12	59,7	0,5	0,35	2,1	0,3263	11,0	5	83
Paciente 15	c/12	56,5	0,5	0,19	1,6	0,4369	15,5	7	73
Paciente 16									
16.1	c/24	68,2	0,2	0,22	1,2	0,5571	11,0	19	103
16.2	c/12	40,7	0,5	0,20	1,7	0,4060	11,2	7	69
Paciente 17									
17.1	c/12	36,6	0,6	0,18	1,9	0,3648	15,4	7	62
17.2	c/12	28,6	1,7	0,38	2,6	0,2624	11,2	7	91
Paciente 18									
18.1	c/12	40,9	0,5	0,24	1,8	0,3941	11,5	7	98
18.2	c/12	38,5	0,4	0,24	1,4	0,5129	9,2	8	123
Paciente 19	c/8	31,6	4,8	0,29	2,2	0,3125	18,3	3	79
Paciente 20	c/12	38,2	0,2	0,26	1,4	0,5106	9,1	8	112

Vd = volumen de distribución; t_{1/2} = vida media; k_{el} = constante de eliminación; C_{av} = concentración estacionaria promedio; t_{< CIM} = tiempo bajo la concentración inhibitoria mínima.

se ha estimado en alrededor de 10 horas.²⁸ Puesto que el t_{< CIM} mínimo calculado para aquellos pacientes con unidosos diaria fue de 19 h, resulta evidente la ventaja de un régimen de dos aplicaciones diarias (cada 12 h), en tanto reduciría el riesgo de alcanzar concentraciones subterapéuticas en pacientes altamente susceptibles (t_{< CIM} máximo estimado en el grupo: 8 h) y conservaría, en parte, las ventajas asociadas al esquema de 24 h (menor toxicidad con mayor efecto bactericida).¹⁴ Por otro lado, si se compara con la administración cada 8 h (aunque se empleó en un paciente), sería nuevamente más ven-

tajoso adoptar un esquema cada 12 h por la mayor concentración plasmática máxima que necesariamente se alcanza con este régimen.

En pacientes con FQ, se han empleado dosis de 30 mg/kg/día de amikacina y aun más altas.^{29,30} En el grupo analizado, las dosis de 30 mg/kg/día permitieron obtener valores "pico" con la aplicación cada 12 h entre 2 y 7 veces la CIM (rango: 19,7- 61,2 mg/l; mediana: 44,1 mg/l), que se acercan a la relación sugerida en la literatura para una acción bactericida óptima.²⁴ Desde luego, es casi inevitable superar el valor de referencia para toxicidad ("pico"

≥ 35 mg/l). Sin embargo, se acepta que la saturación de los mecanismos de captación tisular de los tejidos sensibles permite aumentar el nivel de concentración plasmática sin inducir toxicidad adicional.¹⁴ Además, las características de la enfermedad y las ventajas terapéuticas asociadas al mayor nivel plasmático justificarían emplear tal régimen posológico.³¹ Por otro lado, los valores “valle” (rango: 0,15-3,4; mediana: 0,6 mg/l) no evidenciaron acumulación y estaban por debajo del nivel de referencia para toxicidad (>10 mg/l).

Durante el tratamiento, se examinó la nefrotoxicidad mediante la determinación periódica de la creatinina plasmática y la estimación de la Cl_{cr} . La prevalencia de alteraciones pondeo-estaturales en este grupo afecta sensiblemente la estimación de la Cl_{cr} mediante los nomogramas pediátricos.^{32,33} En tal sentido, como la vía renal es cuanto menos responsable del 90% de la eliminación del fármaco,³⁴ que la Cl_{amika} represente sólo el 63% de la Cl_{cr} ($p < 0,00001$), estaría a favor de la sobrestimación de este último. En consecuencia, sería conveniente controlar la función renal de los pacientes midiendo la Cl_{cr} .

En relación con la toxicidad auditiva, si bien no se ha podido demostrar ototoxicidad significativa de los tratamientos no intensivos,³⁵ la exposición crónica a aminoglucósidos y la utilización conjunta de otros agentes ototóxicos son factores cuya administración simultánea haría recomendable la evaluación clínica y audiométrica periódica.

Respecto de los valores de V_d , k_{el} y $t_{1/2}$, estos son similares a los comunicados en la literatura para pacientes con FQ¹⁴ y reflejan la distribución extracelular del antibiótico y un aumento en la eliminación comparados con el rango normal.

Conclusiones

En este trabajo, se examinan las características farmacocinéticas de la amikacina en los pacientes con FQ, y se sugiere la conveniencia del régimen posológico de 30 mg/kg/día cada 12 horas por sobre otros esquemas, si bien son necesarios más estudios antes de su recomendación definitiva.

Bibliografía

- Regelmann WE, Elliott GR, Warwick WJ, Clawson CC. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:914-921.
- Smyth A, Tan H-V K, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, Knox A. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. The TOPIC study: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365:573-578.
- Swan SK. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Nephrology* 1997;17(1):27-33.
- Cunha BA. Aminoglycosides. Current role in antimicrobial therapy. *Pharmacotherapy* 1988;5(8):334-350.
- MacArthur RD, Lolans V, Zar FA, Jackson GG. Biphasic, concentration-dependent and rate-limited, concentration-independent bacterial killing by an aminoglycoside antibiotic. *J Infect Dis* 1984;150:778-779.
- Gerber AU, Kozak S, Segessenmann C, Flückiger U, Bangerter T, Greter U. Once-daily versus thrice-daily administration of netilmicin in combination therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in a man-adapted neutropenic animal model. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8(3):233-237.
- Blatter M, Flückiger U, Entenza J, Glauser MP, Francioli P. Simulated human serum profiles of one daily dose of ceftriaxone plus netilmicin in treatment of experimental streptococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1971-1976.
- Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650-655.
- Marik PE, Lipman J, Kobilski S, Scribante J. A prospective randomized study comparing once-versus twice-daily amikacin dosing in critically ill adult and pediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:753-764.
- Hatale R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Int Med* 1996;124:717-725.
- Munckhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:645-663.
- Parker SE, Davey PG. Once-daily aminoglycoside administration in Gram-negative sepsis: economic and practical aspects. *Pharmacoeconomics* 1995;7:393-402.
- Wolfe TA, Dasta JF. Comment: once-daily aminoglycosides dosing in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 1998;32:1109-1110.
- Beringer PM, Vinks AA, Jelliffe RW, Shapiro BJ. Pharmacokinetics of tobramycin in adults with cystic fibrosis: implications for once-daily administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:809-813.
- Peris Marti JF, Borrás Blasco J, Rosique Robles JD, González Delgado M. Evaluation of once daily tobramycin dosing in critically ill patients through Bayesian simulation. *J Clin Pharm Ther* 2004;29(1):65-70.
- Lindsay CA, Bosso JA. Optimization of antibiotic therapy in cystic fibrosis patients. Pharmacokinetics considerations. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:496-506.
- Massie J, Cranswick N. Pharmacokinetic profile of once daily intravenous tobramycin in children with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 2006;42:601-605.
- Whitehead A, Conway SP, Etherington C, Caldwell NA, Setchfield N, Bogle S. Once-daily tobramycin in the treatment of adult patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002;19:303-309.
- Spencer FB, Staber L, Lietz T, Schille R, Rodloff AC. Development of resistance in *Pseudomonas aeruginosa*.

- nosa obtained from patients with cystic fibrosis at different times. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(7):370-379, 759-760.
20. Van Eldere J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:347-352.
 21. Cavallo JD, Hocquet D, Plesiat P, Fabre R, Roussel-Delvallez M. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials. A 2004 french multicentre hospital study. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1021-1024.
 22. Sokal RR, Rohlf FJ. *Biometry: The Principles and Practices of Statistics in Biological Research*, 3rd ed. New York, New York: WH Freeman and Co.; 1995:253-298.
 23. Glantz SA. *Primer of Biostatistics*, 4th ed. McGraw-Hill; 1981:266-271.
 24. Coulthard KP, Peckham DG, Conway SP, Smith CA, Bell J, Turnidge J. Therapeutic drug monitoring of once daily tobramycin in cystic fibrosis-caution with trough concentrations. *J Cyst Fibros* 2007;6(2):125-130.
 25. Daikos GL, Jackson GG, Lolans VT, Livermore DM. Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first-exposure down-regulation. *J Infect Dis* 1990;162:414-420.
 26. Craig WA, Redington J, Ebert SC. Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(Suppl. C):29-40.
 27. Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:677-686.
 28. Tod MM, Padoin C, Petitjean O. Individualizing aminoglycoside dosage regimens after therapeutic drug monitoring: simple or complex pharmacokinetic methods? *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):803-814.
 29. Byl B, Baran D, Jacobs F, Herschuelz A, Thys JP. Serum pharmacokinetics and sputum penetration of amikacin 30 mg/kg once daily and ceftazidime 200 mg/kg/day as a continuous infusion in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:325-327.
 30. Canis F, Husson MO, Turck D, Vic P, Launay V, Ategbo S, Vincent A, Courcol RJ. Pharmacokinetics and bronchial diffusion of single daily dose amikacin in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:431-433.
 31. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1003-1012.
 32. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-590.
 33. Traub SL, Johnson CE. Comparison of methods of estimating creatinine clearance in children. *Am J Hosp Pharm* 1980;37:195-201.
 34. 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; 2000:307-336.
 35. Mulheran M, Hyman-Taylor P, Tan H-V K, Lewis S, Stableforth D, Knox A, Smyth A. Absence of cochleotoxicity measured by standard and high-frequency pure tone audiometry in a trial of once-versus three-times-daily tobramycin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(7):2293-2299.