

¿Cuál es la importancia de la erradicación bacteriana en el tratamiento de la infección respiratoria?

C. Rodrigo Gonzalo de Liria

Servicio de Pediatría. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

En los últimos años se ha producido un aumento significativo en la prevalencia de resistencias de los principales patógenos respiratorios a la mayoría de los antibióticos utilizados en el ámbito extrahospitalario que ha comprometido en muchos casos el tratamiento empírico de algunas infecciones respiratorias, siendo de especial interés el progresivo aumento de las tasas de resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a macrólidos y penicilina y de *S. pyogenes* a macrólidos.

Varios estudios han confirmado la asociación entre consumo de antibióticos y desarrollo de resistencia en *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*. Sin embargo, ni todos los antibióticos tienen la misma capacidad de selección de resistencias, ni todos se ven afectados de la misma manera.

El objetivo del tratamiento antimicrobiano en las infecciones del tracto respiratorio es la erradicación bacteriológica. Los parámetros farmacodinámicos pueden utilizarse para predecir la erradicación bacteriológica de los antimicrobianos.

Palabras clave:

Erradicación. Infección respiratoria. *S. pneumoniae*. *S. pyogenes*. Farmacodinámica.

WHAT IS THE IMPORTANCE OF BACTERIAL ERADICATION IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS?

During the last few years, increasing antibiotic resistance amongst the major respiratory pathogens in the community has compromised the choice of empirical therapy for some respiratory tract infections. Of special interest has been the progressive increase in the resistance rates of *Streptococcus pneumoniae* to macrolides and penicillin, and of *S. pyogenes* to macrolides.

Several studies have confirmed the association between community use of certain antibiotics and the development

of resistance in *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*. Nevertheless, not all the antibiotics have the same ability to select resistance and not all microorganisms are affected in the same way.

The aim of antimicrobial therapy in respiratory tract infections is bacterial eradication. Pharmacokinetic and pharmacodynamics can be used to predict bacteriological eradication with antimicrobial therapy.

Key words:

Eradication. Respiratory tract infection. *S. pneumoniae*. *S. pyogenes*. Pharmacodynamics.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas constituyen el motivo más frecuente de consulta pediátrica en el ámbito extrahospitalario, con porcentajes en torno al 45-65% de todas las consultas^{1,2}. La infección respiratoria es la más importante al menos en términos de frecuencia (68,7%), seguido a gran distancia por las infecciones gastrointestinales (8%), las de piel y tejidos blandos (4,7%) y las urinarias (4%)¹. La infección respiratoria cobra todavía mayor importancia si se tiene en cuenta que aproximadamente el 60% de los niños con este diagnóstico reciben tratamiento antibiótico³, lo que la convierte en la principal causa de consumo de antimicrobianos, con porcentajes que superan el 80% del total consumido en la comunidad⁴.

En los últimos años se ha producido un aumento significativo en la prevalencia de resistencias de los principales patógenos respiratorios a la mayoría de los antibióticos utilizados en el ámbito extrahospitalario. De especial interés es el progresivo aumento de la prevalencia, durante las últimas 2 décadas, de la resistencia de *S. pneumoniae* a macrólidos y penicilina^{5,6} y de *S. pyogenes* a macrólidos⁷, así como la implicación clínica que esto tie-

Correspondencia: Dr. C.R. Gonzalo de Liria.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Ctra. de Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: crodrigo@ns.hugtip.scs.es

Recibido en octubre de 2003.

Aceptado para su publicación en enero de 2004.

ne. En este sentido, los resultados procedentes de los ensayos clínicos y de la práctica clínica diaria pueden dar la falsa impresión de que la resistencia no influye en la evolución de los pacientes ni en el resultado clínico. Esto se explica, entre otras razones, por la elevada resolución espontánea de las infecciones respiratorias infantiles⁸, por la ausencia habitual de diagnóstico etiológico que llevaría a tratar con antibióticos infecciones virales con buena evolución clínica, y por la baja frecuencia de complicaciones. En el caso de los ensayos clínicos habría que sumar otros factores como la realización de los estudios en zonas de baja prevalencia de resistencia y la falta de inclusión de pacientes con sospecha de infección por microorganismos resistentes⁹ o con infecciones graves¹⁰.

A lo largo de este artículo se analizará el estado actual de las resistencias de los patógenos respiratorios y su origen, así como la importancia clínica de la erradicación bacteriana y la necesidad de conseguir buenos parámetros farmacodinámicos para alcanzar una buena respuesta terapéutica, todo ello en referencia a los dos grupos principales de antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la infección bacteriana del tracto respiratorio, los betalactámicos y los macrólidos.

EPIDEMIOLOGÍA Y ORIGEN DE LAS RESISTENCIAS

Los niños son junto con los ancianos los dos grupos poblacionales en los que se produce un mayor consumo de antibióticos y en los que la prevalencia de resistencia es más elevada¹¹, por lo que, al analizar el estado de las resistencias, es importante tener en cuenta de forma independiente las que se refieren a la población pediátrica.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae es la bacteria que con más frecuencia causa otitis media aguda (OMA), sinusitis aguda y neumonía en menores de 5 años¹². Datos procedentes del estudio Sensibilidad a los Antimicrobianos Utilizados en la Comunidad en España (SAUCE) ponen de manifiesto una prevalencia de alta resistencia a penicilina (concentración inhibitoria mínima [CIM] ≥ 2 mg/l) del 28,6% en aislamientos pediátricos, significativamente superior al 20,6% comunicado en aislamientos procedentes de población adulta¹³. La resistencia a penicilina no influye por igual a todos los betalactámicos, al menos en términos de prevalencia de resistencias y de actividad bactericida *in vitro* e *in vivo*, afectándose menos las aminopenicilinas que las cefalosporinas^{14,15}. Respecto a lo primero, mientras que la prevalencia de alta resistencia a amoxicilina (CIM ≥ 8 mg/l) es del 7,4%, la de cefaclor y cefixima (no existen puntos de corte definidos por el National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS) se sitúa en torno al 50%; en el caso de algunas cefalosporinas parenterales de tercera generación, como la cefotaxima, la prevalencia sería del 8%¹⁶, porcentaje que se reduce de manera considerable con la aplicación de los nuevos

puntos de corte para cefalosporinas parenterales adoptados recientemente¹⁷. En referencia a lo segundo, amoxicilina muestra en comparación con cefotaxima una mayor actividad bactericida *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo*¹⁸⁻²¹, así como una mayor velocidad en conseguir la muerte bacteriana²².

Al igual que con penicilina, la resistencia a eritromicina es significativamente mayor en aislamientos procedentes de niños que de adultos (48,5 y 32,2%, respectivamente). Más del 90% de las cepas aisladas en España presentan el fenotipo de resistencia MLS_B^{16,23} (*macrolides, lincosamides and streptogramin B*), mediado por la presencia del gen *erm* (*erythromycin ribosomal methylation*) que confiere resistencia de alto nivel a todos los macrólidos y clindamicina. Por lo tanto, la mayor parte de los neumococos resistentes a eritromicina aislados en España son también resistentes al resto de macrólidos. Otro hecho que debe tenerse en cuenta es la frecuencia de las cepas resistentes a eritromicina entre aquellas resistentes a penicilina. Entre las cepas sensibles a penicilina la prevalencia de resistencia a eritromicina es del 11%, mientras que es del 57 y 60% en los aislamientos con resistencia intermedia y alta a penicilina.

Aunque la selección de neumococos resistentes tiene lugar sobre todo entre las cepas que colonizan la nasofaringe, la probabilidad de selección es todavía mayor en aquellas situaciones en las que la densidad de microorganismos es más elevada, como por ejemplo, en la OMA. Por lo tanto, es más probable que un antibiótico seleccione resistencias cuando se administra para tratar una OMA que cuando se administra para tratar una infección urinaria²⁴. De este modo, la prevalencia de resistencia de neumococo a algunas fluoroquinolonas ha aumentado a partir de la utilización de éstas de forma habitual en infecciones del tracto respiratorio, más que a partir de su utilización en infecciones urinarias²⁴.

Todos los antibióticos seleccionan resistencias en mayor o menor medida; es más, podría decirse que los únicos agentes sin capacidad para seleccionar resistencias serían aquellos que no tuviesen ninguna actividad frente a un determinado microorganismo²⁵. No todos los antibióticos poseen la misma capacidad para seleccionar resistencias. Entre los betalactámicos, de acuerdo con los datos procedentes de estudios ecológicos, las cefalosporinas orales son más selectoras que las aminopenicilinas, en especial en lo que se refiere a la alta resistencia^{5,26}. En estudios *in vitro* se han observado hallazgos similares, en los que la capacidad de selección de resistencia fue menor para amoxicilina que para cefalosporinas orales, y en particular que para cefixima, que presentó una capacidad selectora mayor que amoxicilina y que otras cefalosporinas como cefuroxima²⁷.

En relación a los macrólidos, varios estudios apuntan al consumo de macrólidos de vida media larga (azitromicina, claritromicina) como el principal responsable del in-

cremento de la prevalencia de resistencia a eritromicina, por encima incluso del propio consumo de eritromicina^{5,26,28,29}. Esto se produciría probablemente como consecuencia de unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas (concentración máxima sérica baja y una larga vida media) que conllevarían la exposición de la bacteria a concentraciones subóptimas de antibiótico durante largos períodos de tiempo, favoreciendo de este modo la selección de resistencia^{30,31}.

Un antibiótico, además de seleccionar resistencias a otros de su misma familia, también puede seleccionarlas a antibióticos de familias diferentes. En este sentido, se ha observado que el consumo de macrólidos selecciona resistencia tanto a macrólidos como a betalactámicos con una fuerza superior a la de los betalactámicos.

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes es el agente bacteriano más importante implicado en la faringoamigdalitis, tanto por su frecuencia como por las complicaciones no supuradas que puede originar (fiebre reumática y glomerulonefritis aguda difusa).

A fecha de hoy todavía no se ha descrito ninguna cepa de *S. pyogenes* resistente a penicilina en ningún lugar del mundo. De hecho, un reciente estudio evidenció que la sensibilidad *in vitro* de *S. pyogenes* a penicilina no se había modificado en los últimos 80 años³².

En macrólidos, de forma similar a lo observado con *S. pneumoniae* la prevalencia de resistencia de *S. pyogenes* ha aumentado de manera significativa en la última década, pasando en algunas zonas de una prevalencia de resistencia del 1% en 1990 a un 35% en 1995³³. Actualmente puede hablarse de una prevalencia media de resistencia a eritromicina en España del 20-30%^{13,34}, con amplias variaciones que van desde el 10% observado en San Sebastián hasta el 40% visto en algunas zonas de Barcelona y Salamanca o el casi 50% obtenido en Zaragoza¹³. En el caso de *S. pyogenes* y eritromicina el fenotipo de resistencia predominante es el fenotipo M, que confiere resistencia a macrólidos de 14 (eritromicina, claritromicina, roxitromicina) y 15 átomos (azitromicina), pero no a los de 16 átomos (josamicina, midecamicina) ni a clindamicina.

Hay varios estudios que ponen de manifiesto la asociación entre el consumo de macrólidos y el incremento de resistencias a estos antibióticos en *S. pyogenes*, tanto en España³⁵ como en otros países³⁶⁻³⁸. En Europa, países con alta prevalencia de resistencia a *S. pyogenes* como España, Francia, Italia y Grecia son precisamente los que presentan un mayor consumo de macrólidos^{29,39-41}. Al igual que en neumococo, el incremento de la resistencia se ha asociado sobre todo con el consumo de macrólidos de larga vida media⁷.

Haemophilus influenzae

H. influenzae es uno de los agentes etiológicos más frecuentes de la OMA y de la sinusitis aguda⁴². La vacu-

nación sistemática frente a *H. influenzae* serotipo b (Hib) realizada en los últimos años se ha traducido en una disminución significativa de la incidencia de neumonía por este patógeno, pero apenas ha influido en la incidencia de OMA y sinusitis, que a menudo están causadas por cepas no tipificables.

Desde las primeras comunicaciones de cepas productoras de betalactamasas en la década de los años 1970^{43,44}, la prevalencia de estas cepas ha ido incrementándose hasta quedar estabilizada durante los últimos años en torno al 25%, según los resultados de los últimos estudios multicéntricos llevados a cabo en España^{45,46}. La producción de betalactamasas no afecta por igual a todas las cefalosporinas. Mientras que cefaclor y loracarbef sufren aumentos significativos en sus CIM, que lleva a considerar resistentes al 25% de los aislamientos productores de betalactamasas, otras como cefuroxima, cefpodoxima y cefixima siguen manteniendo muy buena actividad^{42,45,46}.

A lo largo de los últimos años se han descrito cepas de *H. influenzae* no productoras de betalactamasas y resistentes a ampicilina. Esta resistencia se produce como consecuencia de alteraciones estructurales en las proteínas fijadoras de penicilina (*penicillin binding proteins*, PBP)⁴⁷ y conlleva resistencia a otros betalactámicos como amoxicilina-ácido clavulánico, cefaclor, cefamandol, cefonicid, etc., con independencia de su CIM *in vitro*⁴². En cualquier caso, su incidencia continúa siendo rara, con porcentajes inferiores al 1%^{45,46}.

Por lo que se refiere a los macrólidos, la eritromicina presenta muy poca actividad frente a *H. influenzae*, sin que se hayan establecido puntos de corte para el mismo⁴⁸. Entre los nuevos, la azitromicina presenta mayor actividad que la claritromicina.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO: ERRADICACIÓN

Erradicación y eficacia clínica

Cada vez hay más datos que apoyan la importancia de la erradicación bacteriana en el tratamiento antimicrobiano de la infección respiratoria, y es considerado por muchos autores como el principal objetivo del tratamiento y el principal determinante del resultado terapéutico. Por estas razones, la evaluación de antimicrobianos debería hacerse a partir de su capacidad de erradicación, tanto desde el punto de vista de la práctica clínica como desde el punto de vista del desarrollo clínico anterior a la comercialización del fármaco^{49,50}.

Diversos estudios han demostrado la correlación entre erradicación bacteriológica y eficacia clínica en OMA. En un estudio retrospectivo realizado por Carlin et al⁵¹ en niños con diagnóstico de OMA, el porcentaje de curación clínica entre aquellos pacientes en los que se erradicó el microorganismo del oído medio fue del 93%, en contraste con el 63% alcanzado entre aquellos en los que no se

erradicó el microorganismo responsable (la diferencia resultó estadísticamente significativa). Globalmente, de un total de 293 pacientes, en 261 (89 %) el resultado clínico fue satisfactorio mientras que en 32 (11 %) se consideró fracaso clínico. La coincidencia entre la respuesta clínica y bacteriológica fue del 86 % (intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %], 81,6-89,6). Estos hallazgos fueron posteriormente corroborados por Dagan et al⁵² en un estudio prospectivo en el que se utilizó la técnica de la doble timpanocentesis. De 123 niños evaluables con un cultivo positivo previo al tratamiento, 57 (46 %) continuaron con cultivos positivos al cuarto o quinto día de tratamiento antibiótico, en tanto que en 66 (54 %) se consiguió erradicar el microorganismo. En los 57 niños cuyos cultivos eran positivos el día 4-5 de tratamiento, hubo 21 fracasos clínicos (37 %) el día 10 del estudio. En cambio, de los 66 niños con cultivos negativos el día 4-5, tan sólo en dos (3 %) se observó fracaso clínico el día 10. Visto de otra manera, el 91 % de los fracasos clínicos observados se produjeron en aquellos pacientes en los que persistían cultivos positivos el día 4-5, o lo que es lo mismo, la ausencia de erradicación bacteriológica se asoció con una mayor probabilidad de fracaso clínico.

En este estudio, también se analizó la rapidez en la resolución de los síntomas y signos a los 4-5 días, constatándose que la resolución de la sintomatología era más rápida en aquellos pacientes en los que se había erradicado el microorganismo causal del oído medio que en aquellos en los que persistía.

En resumen, estos estudios demuestran que la mayor parte de los fracasos clínicos ocurren en pacientes con fracaso bacteriológico, lo que pone de manifiesto la importancia de la capacidad erradicadora del antibiótico. Aquellos antibióticos con mayores tasas de erradicación presentarán mayores tasas de respuesta clínica⁵³.

Por lo que se refiere a la faringoamigdalitis aguda estreptocócica, el tratamiento antibiótico está dirigido a erradicar el estreptococo de la orofaringe en los primeros 9 días, condición que se ha mostrado necesaria para prevenir la aparición de fiebre reumática^{54,55}. Otros objetivos perseguidos con el tratamiento serían la prevención de complicaciones supuradas⁵⁶, la minimización del riesgo de contagio^{56,57} y el acortamiento del curso clínico de la enfermedad^{58,59}, aspectos que igualmente se ven favorecidos con la erradicación de *S. pyogenes*.

Erradicación y diseminación de resistencias

Un tratamiento inadecuado que fracasa bacteriológicamente, no sólo compromete la eficacia clínica, sino que también aumenta la probabilidad de seleccionar y diseminar resistencias bacterianas.

De tanto valor como la erradicación del microorganismo del foco infeccioso es la erradicación de determinadas bacterias de la nasofaringe. La nasofaringe constituye un reservorio importante no sólo de infección, sino tam-

bién de diseminación de cepas resistentes, por lo que el tratamiento antibiótico debería disminuir en lo posible el estado de portador para reducir el potencial de selección y diseminación de clones resistentes, ya que, de no ser así, estos clones asumirán el proceso de recolonización de las mucosas después de finalizado el tratamiento⁶⁰. Esto adquiere especial importancia si tienen en cuenta que el porcentaje de portadores nasofaríngeos de *S. pneumoniae* en niños de 2, 12 y 24 meses se sitúa en torno al 26, 39 y 62 %, respectivamente⁶¹.

En consecuencia, el antibiótico ideal no sólo debería erradicar las bacterias del foco infeccioso, sino también los potenciales patógenos localizados en nasofaringe. Tan importante como el antibiótico es la dosis que se utilice del mismo. En un reciente estudio llevado a cabo en 60 niños con OMA, dosis altas de amoxicilina-ácido clavulánico (90 mg/kg/día del componente amoxicilina) consiguieron una mayor tasa de erradicación nasofaríngea de *S. pneumoniae* que amoxicilina-ácido clavulánico a dosis convencionales (91,6 % frente a 50 %; $p < 0,05$)⁶².

INFLUENCIA DE LAS RESISTENCIAS SOBRE LA ERRADICACIÓN BACTERIANA

Las resistencias bacterianas no influyen por igual en la capacidad de erradicación de todos los antibióticos, probablemente porque el tipo de resistencia no es igual para todos ellos. Mientras que para algunos antibióticos, como los macrólidos y el cefaclor, la CIM de las cepas resistentes se encuentra muchas diluciones por encima del punto de corte que diferencia entre cepas sensibles y no sensibles, en otros como penicilina, amoxicilina o cefuroxima axetilo las cepas resistentes se concentran en valores de CIM sólo una o dos diluciones por encima¹³, situación que permite que cepas consideradas *a priori* resistentes sean erradicadas en algunos casos, sobre todo con la utilización de dosis altas.

En un estudio realizado en niños con OMA, en el que se comparaban cefuroxima axetilo y cefaclor, el porcentaje de erradicación o eficacia bacteriológica frente a cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina fue superior al 90 % con ambos antibióticos. Sin embargo, con respecto a las cepas no sensibles a penicilina, mientras la eficacia bacteriológica en el grupo tratado con cefuroxima axetilo fue del 79 %, en el grupo tratado con cefaclor únicamente fue del 38 %⁶⁰. Hallazgos similares se encuentran cuando se analizan casos de OMA neumocócica tratadas con un macrólido como azitromicina. Entre los pacientes infectados por *S. pneumoniae* sensible a eritromicina, la tasa de erradicación se sitúa en torno al 95 %, valor que desciende hasta el 21 % entre aquellos infectados por *S. pneumoniae* resistentes a eritromicina⁵³.

Como ya se ha comentado, la administración de dosis altas de algunos antibióticos puede favorecer la erradicación de cepas consideradas resistentes. En un estudio abierto, no comparativo con amoxicilina-ácido clavuláni-

co utilizando dosis altas de amoxicilina, en el 98 % de los casos se produjo la erradicación de *S. pneumoniae* del oído medio, incluyendo el 91 % de las cepas resistentes a penicilina⁶³.

Tampoco todos los antibióticos tienen la misma capacidad de erradicación en la nasofaringe, ni todos se ven influidos por la resistencia de la misma manera. En un estudio reciente realizado por Ghaffar et al⁶⁴ para valorar el poder de erradicación nasofaríngea en niños diagnosticados de OMA, se comparó amoxicilina-ácido clavulánico con azitromicina. Amoxicilina-ácido clavulánico disminuyó el estado de portador de un 51 a un 5 % ($p < 0,001$). Por su parte, en el grupo de azitromicina la tasa de portadores disminuyó del 45 % antes de comenzar el tratamiento al 18 % a los 2 meses de haber finalizado ($p = 0,16$), erradicando el 69 % de las cepas sensibles a azitromicina y el 29 % de las resistentes, lo que sugiere una pobre actividad de azitromicina frente a las cepas resistentes. En otro estudio en el que se compararon amoxicilina-ácido clavulánico y cefixima, el primero de ellos redujo el estado de portador en un 94 % de los casos con cepas sensibles a penicilina y en un 72 % de los casos con cepas resistentes, mientras que cefixima sólo lo hizo en un 60 % de las cepas sensibles y en un 0 % de las cepas resistentes⁶⁵. Por lo tanto, un tratamiento adecuado puede disminuir la prevalencia de portadores nasofaríngeos, incluyendo la de portadores de neumococos resistentes.

En *S. pyogenes* hay pocos datos sobre la repercusión de las resistencias sobre la eficacia bacteriológica como consecuencia de la ausencia de resistencias a betalactámicos, de la exclusión del análisis de eficacia de pacientes con aislamientos resistentes a macrólidos en muchos estudios⁶⁶ y de la realización de los mismos en áreas con baja prevalencia de resistencias. Sin embargo, estudios realizados con macrólidos ponen de manifiesto la influencia de la resistencia en la erradicación bacteriológica. En un estudio realizado en niños de edades comprendidas entre 2 y 16 años⁶⁷, en el que se compararon penicilina (50.000 U/kg/día durante 10 días), claritromicina a dosis altas (30 mg/kg/día durante 5 días), claritromicina a dosis habitual (15 mg/kg/día durante 5 días) y amoxicilina-ácido clavulánico (43,8/6,2 mg/kg/día durante 5 días) la tasa de erradicación obtenida los días 5-8 del estudio con cada grupo fue de 73 % (40/55), 74 % (37/50), 55 % (29/53) y 84 % (51/61), respectivamente. Sin embargo, cuando en los dos grupos de tratamiento con claritromicina se comparan los resultados obtenidos en aquellos pacientes infectados con cepas sensibles y en infectados con cepas resistentes se observa una gran diferencia (92 % frente a 9 % en aquellos tratados con dosis altas y 72 % frente a 7 % en los tratados con dosis habitual), lo que traduce claramente la implicación de la resistencia en la erradicación bacteriológica de *S. pyogenes*. En muchas ocasiones estas grandes diferencias observadas en la eficacia bacteriológica no tiene su traducción en

la eficacia clínica, siendo uno de los principales motivos la realización del análisis de eficacia clínica varios días después de finalizado el tratamiento, como ocurre de forma predominante en los estudios llevados a cabo en pacientes diagnosticados de faringoamigdalitis estreptocócica. Si se tiene en cuenta que la mayoría de los pacientes mejoran de su sintomatología durante la primeras 72 h, incluso sin tratamiento antibiótico⁶⁸, nos daremos cuenta de que la posibilidad de poder apreciar diferencias significativas en el resultado clínico varios días después de finalizado el tratamiento es muy difícil.

ERRADICACIÓN BACTERIANA Y PARÁMETROS FARMACODINÁMICOS

Como se ha visto, los antimicrobianos difieren en su capacidad de erradicar los diferentes patógenos del foco infeccioso. La capacidad de erradicación de un antibiótico puede predecirse a partir de la relación existente entre las concentraciones que alcanza en el lugar de la infección y su actividad antimicrobiana; esto es lo que se conoce con el nombre de farmacodinámica⁶⁹, que no es más que la relación entre un parámetro farmacocinético (concentración del antibiótico) y un parámetro microbiológico (CIM).

Hay tres parámetros farmacodinámicos que permiten predecir la eficacia terapéutica en los diferentes antibióticos:

1. Tiempo que la concentración del antibiótico supera la CIM del microorganismo en el intervalo de dosis ($t > CIM$), que predice eficacia en antibióticos betalactámicos, macrólidos (excepto azitromicina) y clindamicina.
2. El cociente de dividir el área bajo la curva (ABC) de concentración sérica de 24 h del antibiótico por la CIM del microorganismo ($ABC_{24\text{ h}}/CIM$) que predice eficacia terapéutica en aminoglucósidos, fluoroquinolonas, azitromicina, telitromicina, vancomicina, tetraciclinas y quinupristina/dalfopristina.
3. El cociente inhibitorio, que no es más que el resultado de dividir la concentración sérica máxima del antibiótico por la CIM del microorganismo ($C_{\text{máx}}/CIM$) y que predice eficacia de fluoroquinolonas y aminoglucósidos^{70,71}. En todos los casos, únicamente debe considerarse la proporción de antibiótico no unido a proteínas o antibiótico libre⁷².

Datos procedentes de estudios realizados en animales⁷³ y en niños diagnosticados de OMA⁷⁴ sitúan el tiempo que el antibiótico debería superar la CIM del microorganismo para lograr su erradicación en el 40 % del intervalo de dosis para las penicilinas y en el 40-50 % para cefalosporinas y macrólidos. Con estos porcentajes se consiguen tasas de cura bacteriológica del 85-100 %, tanto en *S. pneumoniae* como en *H. influenzae*^{70,75}.

Entre los betalactámicos orales, únicamente dosis altas de amoxicilina (con independencia de que esté asociada o no a ácido clavulánico) conseguirían porcentajes de

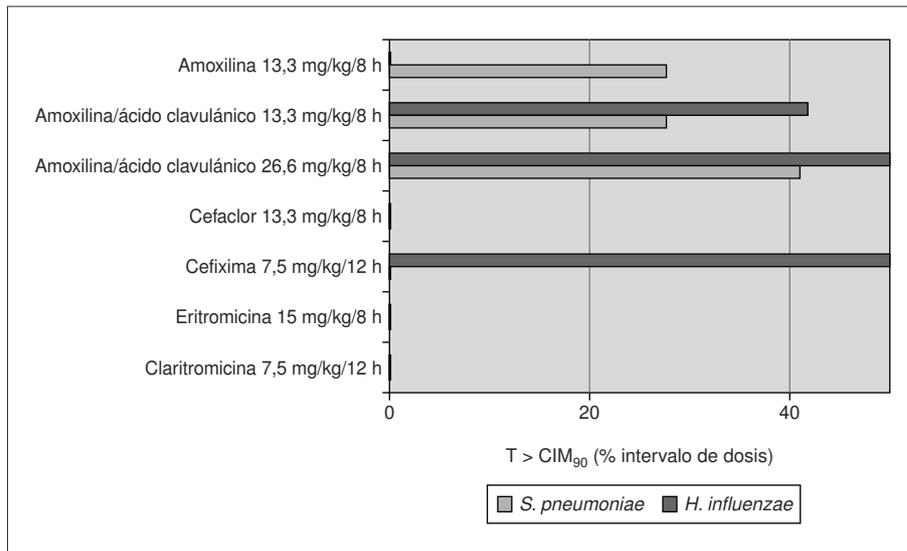


Figura 1. Tiempo por encima de la CIM_{90} para diferentes antimicrobianos en *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Datos de $T > CIM_{90}$ adaptados de F. Soriano; CIM_{90} de *S. pneumoniae*: amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico, 4 mg/l. Cefixima 8 mg/l. Cefaclor, eritromicina y claritromicina, ≥ 64 mg/l; CIM_{90} de *H. influenzae*: amoxicilina, ≥ 16 mg/l. Amoxicilina-ácido clavulánico, 2 mg/l. Cefaclor, 8 mg/l. Cefixima, $\leq 0,25$ mg/l. Eritromicina, 8 mg/l. Claritromicina, 16 mg/l.

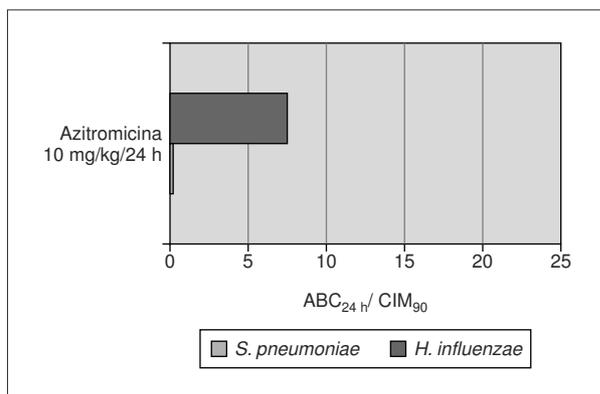


Figura 2. Tasas de ABC_{24h}/CIM_{90} de azitromicina para *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Datos de ABC_{24h}/CIM_{90} de *S. pneumoniae*: azitromicina, ≥ 64 mg/l; CIM_{90} de *H. influenzae*: azitromicina, 2 mg/l.

tiempo superiores al 40 % frente a la CIM_{90} de *S. pneumoniae* en nuestro país (fig. 1). En lo referente a *H. influenzae*, tanto amoxicilina-ácido clavulánico (a dosis habituales o altas de amoxicilina) como cefixima conseguirían tiempos adecuados frente a más del 90 % de las cepas.

Dosis convencionales de eritromicina y claritromicina consiguen tiempos adecuados frente a *S. pneumoniae* sensible a macrólidos⁷⁴, pero no así ni frente a *S. pneumoniae* resistente ni frente a más del 50 % de las cepas de *H. influenzae* ($CIM_{50} = 4$ mg/l)⁴⁵ en los que los valores de $t > CIM$ consiguen tasas de erradicación bacteriológica similares a las descritas con placebo⁵³.

El cálculo de los parámetros farmacodinámicos para azitromicina debería tener en cuenta exclusivamente las concentraciones extracelulares del fármaco en el exudado del oído medio y no las totales, puesto que los agentes etiológicos de la OMA, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y

Moraxella catarrhalis son principalmente microorganismos extracelulares^{60,76}. El parámetro farmacodinámico que predice eficacia terapéutica para azitromicina es el ABC_{24h}/CIM , consiguiéndose elevados porcentajes de éxito con cocientes superiores a 25-30⁷⁰⁻⁷⁷. Teniendo en cuenta que el ABC_{24h} para azitromicina está en torno a 3 mg/h/l⁷², el valor de CIM por encima del cual cabría esperar fracasos bacteriológicos sería de 0,12 mg/l⁶⁹, por debajo de los valores de 0,5 y 4 mg/l sugeridos por el NCCLS como puntos de corte para *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, respectivamente⁴⁸. Puesto que en España, las CIM_{90} de *S. pneumoniae* y de *H. influenzae* para azitromicina son de 64 y de 2 mg/l, el cociente ABC_{24h}/CIM_{90} de azitromicina para estos microorganismos sería $< 0,04$ y 1,5, respectivamente (fig. 2), lo que significa que las concentraciones séricas de azitromicina aparentemente no son eficaces para conseguir la erradicación de aquellas cepas de *S. pneumoniae* o *H. influenzae* con CIM igual o superior a 0,12 mg/l. Esto, sin embargo, no siempre tiene una repercusión clínica debido a la presencia de otros factores que pueden influir en la evolución real del paciente.

CONCLUSIONES

El aumento en la prevalencia de resistencia de algunos de los principales patógenos respiratorios ha modificado en parte los tratamientos empíricos. Siempre que sea posible, la elección del antimicrobiano debería hacerse en función del patrón local de resistencias y de su capacidad de erradicación, lo que minimizaría el riesgo de fracaso clínico, así como de selección y diseminación de resistencias.

Cada vez es mayor la evidencia que apoya la utilización de los parámetros farmacodinámicos en la predicción de la capacidad de erradicación de los diferentes antimicrobianos y en la elección del tratamiento empírico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romero Vivas J, Ruiz Alonso M, Corral O, Pacheco S, Agudo E, Picazo JJ. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15:289-98.
2. Asociación Española de Pediatría. Sección de Pediatría Extrahospitalaria. Estudio del contenido de la consulta en pediatría extrahospitalaria. Barcelona: Prous, 1991; p. 21.
3. Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Solís G, Vallano A, Guerra L, Spanish Study Group on Antibiotic Treatment. Appropriateness of antibiotic prescriptions in community-acquired acute pediatric respiratory infections in Spanish emergency rooms. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:751-8.
4. Huovinen P, Cars O. Control of antimicrobial resistance: time for action. *BMJ* 1998;317:613-4.
5. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, García-Rey C, Dal-Ré R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:767-73.
6. Fenoll A, Martín-Bourgón C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991;13:56-60.
7. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Dal-Ré R, Baquero F. *Streptococcus pyogenes* resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997). *J Antimicrob Chemother* 2000;46:959-64.
8. Marchant CD, Carlin SA, Johnson CE, Shurin PA. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: The "Pollyanna phenomenon". *J Pediatr* 1992;120:72-7.
9. Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2002;2:404-15.
10. Nicolau D. Clinical and economic implications of antimicrobial resistance for the management of community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl S1):61-70.
11. Karlowsky JA, Thornsberry C, Jones ME, Evangelista AT, Critchley IA, Sahm DF. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: Results from the TRUST surveillance program (1998-2002). *Clin Infect Dis* 2003;36:963-70.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49:1-35.
13. Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, et al, and Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3334-40.
14. Aguilar L, García-Rey C, Giménez MJ. Presión antibiótica, desarrollo de resistencias en *Streptococcus pneumoniae* y fracaso clínico: un círculo no tan vicioso para algunos antibióticos. *Rev Esp Quimioterap* 2001;14:17-21.
15. Aguilar L, Giménez MJ, García-Rey C, Martín JE. Strategies to overcome antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* with β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl S2):93-100.
16. García de Lomas J, López Cerezo L, Gimeno Cardona y Grupo Español para la Vigilancia de los Patógenos Respiratorios (GEVIPAR). Sensibilidad de los patógenos respiratorios en la comunidad de España: resultados del estudio SAUCE. *An Esp Pediatr* 2002;56(Suppl 1):9-19.
17. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; twelfth edition M100-S13 NCCLS, 2003.
18. Yuste J, Jado I, Fenoll A, Aguilar L, Giménez MJ, Casal J. β -lactam modification of the bacteraemic profile and its relationship with mortality in a pneumococcal mouse sepsis model. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:331-5.
19. Fenoll A, Casal J, Giménez MJ, Jado I, Aguilar L. Short-term bactericidal activity of amoxicillin and cefotaxime against penicillin susceptible and resistant pneumococcal strains: An *in vitro* pharmacodynamic simulations. *J Chemother* 2000;12:124-8.
20. Balcabao IP, Aguilar L, Martín M, García Y, Dal-Ré R, Prieto J. Activities against *Streptococcus pneumoniae* of amoxicillin and cefotaxime at physiological concentrations: *In vitro* pharmacodynamic simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2904-6.
21. Aguilar L, Rosendo J, Balcabao IP, Martín M, Giménez MJ, Frías J, et al. Pharmacodynamic effects of amoxicillin versus cefotaxime against penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococcal strains: A phase I study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1389-91.
22. Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
23. Oteo J, Alós JI, Gómez-Garcés JL. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in 1999 and 2000 in Madrid, Spain: A multicentre surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:215-8.
24. Klugman KP. Antibiotic selection of multiply resistant pneumococci. *Clin Infect Dis* 2001;33:489-91.
25. Prieto J, Martín-Herrero JE, García-Rey C. Relación entre consumo de antibióticos y selección de resistencias en el género *Streptococcus*. *Med Preventiva* 2002;8:23-30.
26. García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Dal-Ré R. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2002;40:159-64.
27. Negri MC, Morosini MI, Loza E, Baquero F. *In vitro* selective antibiotic concentrations of beta-lactams for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* populations. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:122-5.
28. Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: A link with long-acting macrolide consumption? *J Chemother* 1999;11(Suppl 1):35-43.
29. Bronzwaer SLAM, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goetsch W, Veldhuijzen IK, et al. Degener and participants in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European Study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2000;8:278-82.
30. Baquero F, Baquero-Artigao G, Cantón R, García-Rey C. Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl S2):27-37.
31. Dellamonica P. Preventing the risk of emergence of bacterial resistance associated with antibiotic therapy: What role for pharmacokinetic and pharmacodynamic data? *J Antimicrob Chemother* 2002;50:614-5.
32. Macris MH, Hartman N, Murray B, et al. Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:377-81.
33. Pérez Trallero E, Urbrena M, Montes M, et al. Emergence of *Streptococcus pyogenes* strains resistant to erythromycin in Guipúzcoa, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:25-31.
34. Alós JI, Aracil B, Oteo J, Gómez-Garcés JL. Significant increase in the prevalence of erythromycin-resistant, clindamycin- and

- miocamycin-susceptible (M phenotype) *Streptococcus pyogenes* in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:333-7.
35. García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Martín JE. A pharmacoepidemiological analysis of the provincial differences between consumption of macrolides and rates of erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Spain. *J Clin Microbiol* 2002;40:2959-63.
 36. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997;337:441-6.
 37. Cizman M, Pokorn M, Seme K, Paragi M, Orazem A. Influence of increased macrolide consumption on macrolide resistance of common respiratory pathogens. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1999;18:522-4.
 38. Low DE. Antimicrobial drug use and resistance among respiratory pathogens in the community. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3):S206-13.
 39. Comaglia G, Ligozzi M, Mazzariol A, Masala L, Lo Cascio G, Orefici G, et al. Resistance of *Streptococcus pyogenes* to erythromycin and related antibiotics in Italy. The Italian Surveillance Group for Antimicrobial Resistance. *Clin Infect Dis* 1998;1:S87-92.
 40. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Fitoussi F, Doit C, Katopodis GD, Bingen E, et al. High prevalence of erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in Greek children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:863-8.
 41. Cars O, Mølsted S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357:1851-3.
 42. Oteo J, Alós JI, Gómez-Garcés JL. Sensibilidad *in vitro* actual de los patógenos respiratorios bacterianos más frecuentes: implicaciones clínicas. *Med Clin (Barc)* 2001;116:541-9.
 43. Khan W, Starr SE, Rodríguez W, Controni G, Sa AK. *Haemophilus influenzae* type b resistant to ampicillin: A report of two cases. *JAMA* 1974;229:298-301.
 44. Gunn BA, Woodall JB, Jones JF, Thornsberry C. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Lancet* 1974;2:845.
 45. Marco F, García de Lomas J, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, Fernández-Mazarrasa C, and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial susceptibilities of 1,730 *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Spain in 1998-1999. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2001;45:3226-8.
 46. Aracil B, Gómez-Garcés JL, Alós JI y Grupo de Estudio de Infección en Atención Primaria de la SEIMC (IAP-SEIMC). Sensibilidad de *Haemophilus influenzae* aislados en España a 17 antimicrobianos de administración oral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:131-6.
 47. Mendelman PM, Chaffin DO, Stull TL, Rubens CE, Mack KD, Smith AL. Characterization of non- β -lactamase-mediated ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 1984;26:235-44.
 48. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; thirteenth edition M100-S13 NCCLS, 2003.
 49. Ball P, Baquero F, Cars O, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: Strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:31-40.
 50. Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? *Int J Infect Dis* 2003;7:S5-S10.
 51. Carlin SA, Marchant CD, Shurin PA, Johnson CE, Super DM, Rehmus JM. Host factors and early therapeutic response in acute otitis media. *J Pediatr* 1991;118:178-83.
 52. Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, et al. Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:776-82.
 53. Dagan R, Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. *Lancet Infect Dis* 2002;2:593-604.
 54. Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, et al. Symposium on rheumatic heart disease; the role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med* 1954;17:749-56.
 55. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: A practice guideline. *Clin Infect Dis* 1997;25:574-83.
 56. Gerber MA, Markowitz M. Management of streptococcal pharyngitis reconsidered. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:518-26.
 57. Breese BB. Treatment of beta hemolytic streptococcal infections in the home: Relative value of available methods. *JAMA* 1953;521:10-4.
 58. Nelson JD. The effect of penicillin therapy on the symptoms and signs of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:10-3.
 59. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985;253:1271-4.
 60. Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:129-40.
 61. Dagan R, Melamed R, Muallan M, Piglansky L, Yagupsky P. Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: Relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1996;174:1352-5.
 62. Brook I, Gober AE. Eradication of *Streptococcus pneumoniae* in the nasopharyngeal flora of children with acute otitis media after amoxicillin-clavulanate therapy. En: Program and Abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA [abstract G-1854]. Washington: American Society for Microbiology, 2003.
 63. Dagan R, Hoberman A, Johnson C, Leibovitz EL, Arguedas A, Rose FV, et al. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:829-37.
 64. Ghaffar F, Muniz LS, Katz K, et al. Effects of large dosages of amoxicillin/clavulanate or azithromycin on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, Non-pneumococcal α -Hemolytic streptococci, and *Staphylococcus aureus* in children with acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2002;34:1301-9.
 65. Dabernat H, Geslin P, Megraud F, et al. Effects of cefixime or co-amoxiclav treatment on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children with acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:253-8.
 66. Cohen R, Reinert P, De la Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M, et al. Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:297-303.
 67. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Beratis NG, The Hellenic Antibiotic-Resistant Respiratory Pathogens Study Group. 5-Day high-dose clarithromycin (HD-CL, 30 mg/kg/day bid) or Regular-Dose clarithromycin (RD-CL, 15 mg/kg/day bid) or amoxicillin/clavulanate (A/C) versus 10-day penicillin V (P) treatment for pediatric group A streptococcal tonsillopharyngitis. En: Program and Abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA [abstract

- 1535]. Washington: American Society for Microbiology, 2001; p. 266.
68. Brink WR, Rammelkamp CH, Denny FW, Wannamaker LW. Effect of penicillin and Aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med* 1951;10:300-8.
69. Drusano GL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1997;9(Suppl 3):38-44.
70. Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
71. Lacy Mk, Lu W, Xu X, Tessier PR, Nicolau DP, Quintiliani R, et al. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:672-7.
72. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:589-96.
73. Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;25:213-7.
74. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:255-9.
75. Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:165-72.
76. Alonso de Velasco E, Verheul AF, Verhoef J, Snippe H. *Streptococcus pneumoniae*: Virulence factors, pathogenesis, and vaccines. *Microbiol Rev* 1995;59:591-603.
77. Leggett JE, Fantin B, Ebert S, Totsuka K, Vogelmann B, Calame W, et al. Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. *J Infect Dis* 1989;159:281-92.