

Farmacodinamia: factor predictivo de eficacia

F. Soriano

Departamento de Microbiología Médica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [supl 1]: 25-30)

Resumen

El éxito de la terapia antimicrobiana se basa, en gran medida, en el uso de antibióticos activos *in-vitro* frente a los agentes infecciosos. Dicha actividad puede conocerse de forma cuantitativa mediante la determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de los antibióticos frente a patógenos concretos. El cálculo de la dosis y frecuencia de la administración de los antibióticos es motivo de numerosos estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos. La farmacocinética comprende el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos mientras que la farmacodinamia se ocupa de la interacción entre el medicamento y su diana de acción. En el caso de los antibióticos tres son los principales parámetros farmacodinámicos que se correlacionan con eficacia terapéutica: Cociente Inhibitorio (máxima concentración alcanzada en sangre/CMI), tasa Area Bajo la Curva (ABC) de 24 horas/ CMI y tiempo que las concentraciones séricas superan la CMI del patógeno ($t > CMI$). Numerosos estudios experimentales y clínicos sugieren que alcanzar un óptimo Cociente Inhibitorio es esencial para garantizar la eficacia de los aminoglucósidos y fluorquinolonas. Una elevada tasa ABC/CMI se correlaciona con eficacia de fluorquinolonas y azitromicina mientras que para los antibióticos β -lactámicos, eritromicina y claritromicina es preciso alcanzar óptimos $t > CMI$ del patógeno. El manejo de estos conceptos farmacodinámicos debe servir para determinar las indicaciones, dosis y frecuencia de administración de los antibióticos.

Palabras clave:

Antibióticos. Farmacocinética. Farmacodinamia. Dosificación.

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos se han venido empleando y dosificando de manera bastante empírica. Hoy día nadie duda de la necesidad de emplear antibióticos que sean activos *in vitro* frente al microorganismo causante del proceso infeccioso lo que, con frecuencia, obliga a la práctica del antibiograma. Esta técnica, que no siempre es posible realizar de rutina, permite determinar el factor microbiológico que más objetivamente se correlaciona con la eficacia de los anti-

bióticos: la concentración mínima inhibitoria (CMI). Aunque es conocido que muchos procesos infecciosos evolucionan hacia la curación empleando antimicrobianos que no son activos frente al agente causante de la infección, también se sabe que un buen número de enfermedades infecciosas evolucionan de manera espontánea hacia la curación, aun en ausencia de tratamiento específico.

El cálculo de la dosis de antibiótico a administrar, su frecuencia y duración total del tratamiento es, por lo general, menos preciso, ya que existe un gran desconocimiento sobre múltiples factores que pueden condicionar estas decisiones. La selección de una determinada dosis de antibiótico ha tenido mucho más que ver con la tolerancia al mismo que con la sensibilidad del patógeno al fármaco. La frecuencia de administración del antibiótico se ha realizado sobre bases farmacocinéticas muy simples que ignoraban mucho de lo que hoy se conoce. Por último, existen pocos estudios que demuestren cuál es la duración óptima de un tratamiento antibiótico que garantice, en la medida de lo posible, la curación de la infección.

Desde hace 10-15 años se sabe que ciertas aproximaciones farmacodinámicas pueden ayudar a seleccionar la dosis de un antibiótico y su frecuencia de administración. Existen estudios experimentales pero también datos clínicos que apoyan el empleo de diferentes parámetros farmacodinámicos con el fin de maximizar la eficacia de los antibióticos. Las dianas de los antibióticos son los microorganismos y éstos son los mismos en las infecciones humanas que en las provocadas en animales de experimentación por lo que los resultados obtenidos en unos son, por lo general, extrapolables a los otros.

Tres son los principales parámetros farmacodinámicos que mejor se correlacionan con eficacia terapéutica: cociente inhibitorio (máxima concentración alcanzada por el antibiótico/CMI), tasa área bajo la curva (ABC) de 24 h/CMI y tiempo que las concentraciones séricas superan la CMI del patógeno ($t > CMI$). Utilizando adecuadamente estos parámetros, los antibióticos pueden clasificarse en:

1. Antibióticos con efecto dependiente de la concentración: son aquellos cuya eficacia se correlaciona con concentraciones séricas elevadas ocasionando un efecto persistente y prolongado. Dosis altas de estos antibióticos, que producen un elevado cociente inhibitorio, producen un efecto bactericida marcado. El parámetro ABC/CMI también predice la eficacia de estos antibióticos. Los antimicrobianos representativos de este grupo son los aminoglucósidos y fluorquinolonas^{1,2}.

2. Antibióticos con efecto tiempo-dependiente y diferente persistencia. Algunos de estos antibióticos (betalactámicos, eritromicina, claritromicina, clindamicina y linezolid) poseen un efecto poco persistente, por lo que es preciso administrarlos frecuentemente para optimizar su actividad antimicrobiana. Esto se consigue administrando antibióticos que posean una larga semivida o mediante la administración frecuente (incluso continua) del mismo. Para estos antimicrobianos el parámetro farmacodinámico que mejor se correlaciona con la eficacia es el $t > CMI$. Por el contrario, otros antibióticos (azitromicina, telitromicina, tetraciclinas, glucopeptidos y quinupristina/dalfopristina) poseen un efecto más persistente debido a ciertas propiedades farmacodinámicas (como el efecto postantibiótico), por lo que no es preciso administrarlos con demasiada frecuencia para conseguir resultados terapéuticos, siendo el cociente ABC/CMI el parámetro farmacodinámico que mejor se correlaciona con eficacia^{1,2}.

CORRELACIÓN ENTRE COCIENTE INHIBITORIO Y EFICACIA TERAPÉUTICA

En infecciones graves por bacilos gramnegativos, en ratas neutropénicas tratadas con fluorquinolonas, la eficacia de estos antibióticos se ha correlacionado con cocientes inhibitorios entre 8-10³. Además, estos cocientes inhibitorios pueden impedir la selección de mutantes resistentes al tratamiento⁴⁻⁶.

Desde la década de los años setenta se conoce que la eficacia de los antibióticos aminoglucósidos está relacionada con las concentraciones obtenidas de este antibiótico. Numerosas publicaciones han señalado que la eficacia de la gentamicina en el tratamiento de infecciones urinarias, bacteriemias y de piel y tejidos blandos por bacilos gramnegativos se asociaba a la obtención de concentraciones séricas máximas superiores a 5 µg/ml⁷⁻¹⁰. Por otra parte, en neumonías por *Pseudomonas aeruginosa* era preciso alcanzar concentraciones séricas superiores a 8 µg/ml¹¹. Posteriormente se comprobó que las aproximaciones farmacodinámicas eran más precisas y que cuando los cocientes inhibitorios eran superiores a 10 la correlación con eficacia terapéutica era aún mejor¹². Además, cocientes inhibitorios entre 8-10 previenen la aparición de mutantes resistentes durante el tratamiento^{4,13}. Estos conceptos se han validado con otros antibióticos e infecciones, en particular con fluorquinolonas¹⁴⁻¹⁶.

CORRELACIÓN ENTRE EL PARÁMETRO ABC/CMI Y EFICACIA TERAPÉUTICA

Numerosos modelos experimentales de infección (neumonía, peritonitis, sepsis e infección muscular) por bacilos gramnegativos en roedores han demostrado una buena correlación con eficacia de las fluorquinolonas cuando este cociente era mayor o igual a 125¹⁷⁻²⁰. Además, este cociente puede prevenir la selección de mutantes resistentes. En el caso de las fluorquinolonas y azitromicina, en infecciones experimentales por *Streptococcus pneumoniae*, se ha observado correlación con éxito terapéutico cuando este cociente era mayor o igual a 30 y que valores inferiores a 30 se asociaban a una reducción del efecto bactericida y, en algunos casos, a recrecimiento²¹⁻²³. Sin embargo, en un modelo de neumonía neumocócica en cobaya, se ha podido comprobar la eficacia bactericida de ciprofloxacino, levofloxacino y gemifloxacino utilizando cepas con diferente grado de resistencia a ciprofloxacino cuando el cociente ABC/CMI era mayor o igual a 10 (observaciones del autor, no publicadas). En el caso de las infecciones por bacterias anaerobias se ha sugerido que cocientes mayores o iguales a 50 igualmente se correlacionan con el éxito de las fluorquinolonas y previenen la selección de mutantes resistentes de *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides thetaiotaomicron*²⁴.

En humanos se conoce, igualmente, que en las neumonías por bacilos gramnegativos tratadas con fluorquinolonas un cociente ABC/CMI mayor o igual a 125 se correlaciona, igualmente, con éxito terapéutico mientras que cuando este cociente es menor de 100 no sólo se produce fracaso terapéutico, sino que existe mayor riesgo de selección de mutantes resistentes^{14,25-27}. En el caso de infecciones respiratorias por *S. pneumoniae* tratadas con fluorquinolonas, este cociente sería algo inferior, en torno a 25-35^{16,23} y fracasos con levofloxacino se ha producido con cocientes menores de 10²⁸. Este parámetro también se ha validado para las otitis media neumocócicas tratadas con azitromicina si la cepa es sensible a este fármaco, ya que cuando es resistente se produce un fracaso que se correlaciona con cocientes menores de 0,1².

CORRELACIÓN ENTRE EL PARÁMETRO T > CMI Y EFICACIA TERAPÉUTICA

Desde los primeros años del uso de la penicilina se sabe que para conseguir el éxito terapéutico es necesario alcanzar unas concentraciones séricas del antibiótico que superen la CMI del patógeno por un período prolongado de tiempo²⁹. Para el caso de la bencilpenicilina y *Staphylococcus aureus* se conoce que este tiempo debe exceder, al menos, el 40 % del intervalo de dosificación²⁹. Numerosos estudios experimentales han validado este concepto que ha permitido definir los objetivos de numerosos antibióticos betalactámicos frente a patógenos concretos e infecciones bien definidas. En infecciones experimentales por

Escherichia coli tratadas con antibióticos betalactámicos se ha comprobado la relevancia terapéutica del efecto inóculo, así como la utilidad del parámetro $t > CMI$ en relación con la eficacia terapéutica^{30,31}. Por otra parte, para un buen número de antibióticos betalactámicos puede comprobarse la estrecha interrelación entre los parámetros $t > CMI$, ABC/CMI y cociente inhibitorio³¹. En infecciones por enterobacterias y *S. pneumoniae* se ha comprobado que con cefalosporinas es preciso alcanzar concentraciones séricas que excedan la CMI de los patógenos en el 60-70 % del intervalo de dosificación³². Otras infecciones neumocócicas, en modelos de peritonitis y endocarditis, han corroborado la validez de los mencionados parámetros farmacodinámicos^{1,33}. En un modelo de infección respiratoria por *Klebsiella pneumoniae* en ratón neutropénico tratado con cefotaxima, se ha podido constatar que las concentraciones séricas deben superar la CMI de dicho organismo en el 30-50 % del intervalo de dosificación y mejor aún si este intervalo se aumenta hasta el 60-70 %³². En infecciones más localizadas, como en otitis media experimentales por *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tratada con amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y cefuroxima se ha demostrado que los parámetros farmacodinámicos calculados utilizando las concentraciones de antibiótico alcanzadas en oído medio se correlacionan mejor con eficacia bacteriológica que cuando se utilizan datos farmacocinéticos de suero³⁴. Otros modelos de otitis media experimental inducida por *S. pneumoniae* sensibles a betalactámicos o macrólidos han demostrado la eficacia de estos antibióticos cuando el tiempo por encima de la CMI del patógeno excedía del 40-50 % del intervalo de dosificación.

Por lo que se refiere a estudios en humanos se ha realizado un análisis retrospectivo de la eficacia del tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad por cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad intermedia y resistentes a la penicilina demostrándose que la eficacia de los betalactámicos se correlacionaba con un tiempo por encima de la $CMI \geq 40\%$ del intervalo de dosificación³⁵. Por otra parte, se conoce que en la otitis media por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* la eficacia bacteriológica de los betalactámicos y macrólidos se correlaciona con tiempos por encima de la CMI_{40} del intervalo de dosificación^{32,36}.

BASES FARMACODINAMIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA EN PEDIATRÍA

En la infección respiratoria y más aún en aquella que ocurre en la edad pediátrica los antibióticos más recomendables son los betalactámicos y los macrólidos.

La utilización de unos u otros está determinada por la existencia de patógenos con alto nivel de resistencia a estos antibióticos o por la intolerancia o contraindicación de un antibiótico u otro, según las características individuales del paciente.

Por lo que respecta a la susceptibilidad *in vitro* de los principales patógenos respiratorios (*S. pneumoniae*, *H. in-*

fluenzae, *S. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*) a los antibióticos sabemos que no deben utilizarse aquellos fármacos frente a los cuales se haya demostrado un alto nivel de resistencia. Las cepas consideradas sensibles, e incluso aquellas interpretadas como de susceptibilidad intermedia, pueden tratarse con estos antibióticos siempre y cuando se adecue la dosis para obtener concentraciones séricas (y mejor aún en el foco infeccioso) por encima de la CMI. Este concepto es el que sustenta el uso de dosis más altas de ciertos betalactámicos (incluida la penicilina) o, incluso, macrólidos para tratar de erradicar determinados patógenos con susceptibilidad intermedia.

Los antibióticos se utilizan, en la mayor parte de los casos, de forma empírica, sin que el médico que prescribe el fármaco conozca con certeza la etiología del proceso y, menos aún, la susceptibilidad del microbio a los antibióticos. Por esta razón es necesario obtener una información periódica que permita conocer en profundidad la existencia de posibles cambios etiológicos, así como información actualizada de la susceptibilidad de los agentes infecciosos a los diferentes antimicrobianos. Este problema se viene abordando con carácter nacional o internacional a través de estudios como ALEXANDER, SAUCE, SENTRY, ARISE, etc. Naturalmente, estas investigaciones recogen la situación en un momento y zonas geográficas determinadas, por lo que se hace preciso repetirlos de manera periódica con objeto de conocer la existencia de cambios e, incluso, predecir la evolución.

Gracias a estos estudios hemos aprendido que prácticamente no existen "fotos fijas" de los patógenos y su susceptibilidad, sino que se trata de un fenómeno cambiante que puede, incluso, modificarse positiva o negativamente por intervención humana. Fruto de estos estudios ha sido conocer no sólo la alarmante evolución hacia la resistencia antimicrobiana de la mayoría de los patógenos sino saber que, dependiendo del uso que se haga de los antibióticos y de las condiciones de transmisibilidad de los microorganismos, la resistencia a los antibióticos puede ser más elevada en determinados grupos de la población como los niños, más aún si viven en colectividades cerradas o semi-cerradas. El estudio SAUCE II ha demostrado que la susceptibilidad de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas de población pediátrica se ha mantenido como en estudios anteriores (tabla 1). Basados en estos datos, así como en los parámetros farmacocinéticos de los principales antibióticos utilizados en el tratamiento de la infección respiratoria en el niño (tabla 2)³⁷ es posible hacer aproximaciones farmacodinámicas que permitan predecir la eficacia terapéutica de estos antimicrobianos (tabla 3). Considerando la CMI_{50} , la amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, penicilina, eritromicina y claritromicina alcanzan concentraciones séricas que exceden tal CMI_{50} por más del 70 % del intervalo de dosificación. Las concentraciones séricas de cefixima y cefaclor obtenidas tras las dosis habituales no alcanzan parámetros farmacodinámicos que per-

mitan esperar buenos resultados terapéuticos. La cefuroxima se situaría en una posición intermedia. Por lo que respecta a la azitromicina sería esperable obtener cocientes

TABLA 1. Susceptibilidad *in vitro* de cepas de *S. pneumoniae* aisladas de población pediátrica frente a nueve antimicrobianos (estudio SAUCE II)

Antibiótico	CMI ($\mu\text{g/ml}$)		
	50%	75%	90%
Penicilina	0,25	2	2
Amoxicilina	0,25	2	4
Amoxicilina-clavulánico	0,25	1	4
Cefaclor	4	≥ 64	≥ 64
Cefuroxima	1	4	8
Cefixima	4	4	4
Eritromicina	$\leq 0,125$	≥ 64	≥ 64
Claritromicina	$\leq 0,25$	≥ 64	≥ 64
Azitromicina	$\leq 0,125$	≥ 64	≥ 64

CMI: concentración mínima inhibitoria.

TABLA 2. Farmacocinética sérica de nueve antimicrobianos orales

Antibiótico	Dosis (mg/kg)	$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	ABC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Penicilina	13,3 3	8,1	-
Amoxicilina	13,3 3	11,2	-
Amoxicilina-clavulánico	13,3 3	11,2	-
	26,6 3	13,1	-
Cefaclor	13,3 3	3,5	-
Cefuroxima	15 2	5,4	-
Cefixima	8 2	4,2	-
Eritromicina	15 3	1,2	-
Claritromicina	7,5 2	1,7	-
Azitromicina	10 1	0,43	4,5

ABC: área bajo la curva; $C_{\text{máx}}$: concentración máxima.

ABC/ CMI_{50} superiores a 40 lo que, posiblemente, se correlacionaría con éxito terapéutico. Cuando se toman en consideración las CMI_{90} sólo amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y penicilina permiten alcanzar concentraciones séricas que superan esta CMI entre el 28 y el 40 % del intervalo de dosificación. La aproximación del 40 % del intervalo de dosificación sólo se consigue con dosis altas de amoxicilina o amoxicilina-clavulánico del orden de 80 mg/kg repartido en 3 dosis de 26,6 mg/kg de peso cada 8 h. Las altas concentraciones de azitromicina necesarias para inhibir el 90 % de las cepas de *S. pneumoniae* no permiten esperar obtener parámetros farmacodinámicos que se correlacionen con eficacia.

Por lo que se refiere al tratamiento de la otitis media hay que señalar que, en principio, sólo la aguda (OMA) puede beneficiarse del tratamiento con antimicrobianos³⁸. La eficacia de los antibióticos en la llamada otitis media con derrame (OMD) es mucho menor, incluso en aquella que cursa con microorganismos en el oído medio, por lo que su empleo no está generalmente recomendado. Los principales microorganismos implicados en la OMA son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, siendo el curso clínico de la enfermedad de mayor gravedad cuando se encuentra implicado el primero de ellos³⁹. Además, a pesar del incremento del número de cepas productoras de betalactamasas entre *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, la selección del tratamiento más adecuado no resulta difícil con el actual arsenal con el que contamos³⁷. La problemática actual en este tipo de proceso se centra en *S. pneumoniae*, un microorganismo que actualmente presenta elevadas tasas de resistencia a los antibióticos betalactámicos y macrólidos⁴⁰. Estudios experimentales han demostrado que el factor que mejor predice la eficacia terapéutica de los antibióticos en la OMA es la concentración alcanzada en el oído medio por lo que, para el tratamiento de esta enfermedad, debemos elegir antibióticos activos frente a neumococo (y otros microorganismos) y que alcancen concentraciones suficientes en el exudado del oído me-

TABLA 3. Farmacodinamia (sangre) de nueve antimicrobianos orales frente a *S. pneumoniae* (SAUCE II)

Antibiótico	Dosis (mg/kg)	CMI_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	t > CMI_{50} *	CMI_{90} (%) (mg/ml)	t > CMI_{90} (%)*	ABC/ CMI_{50}
Penicilina	13,3 3	0,25	> 70	2	37	-
Amoxicilina	13,3 3	0,25	> 80	4	28	-
Amoxicilina-clavulánico	13,3 3	0,25	> 80	4	28	-
	26,6 3	0,25	> 80	4	40	-
Cefaclor	13,3 3	4	0	≥ 64	0	-
Cefuroxima	15 2	1	37	8	0	-
Cefixima	8 2	4	2	4	2	-
Eritromicina	15 3	$\leq 0,125$	> 80	≥ 64	0	-
Claritromicina	7,5 2	$\leq 0,25$	> 80	≥ 64	0	-
Azitromicina	10 1	$\leq 0,125$	-	≥ 64	-	≥ 36

*t > CMI en porcentaje de intervalo de dosificación.

ABC: área bajo la curva; CMI: concentración mínima inhibitoria.

TABLA 4. Farmacodinamia (oído medio) de diez antimicrobianos frente a *S. pneumoniae* (estudio SAUCE II)

Antibiótico	Dosis (mg/kg)	COM	Cociente inhibitorio		
			CMI ₅₀	CMI ₇₅	CMI ₉₀
Penicilina	13,3 3	1,8	7,2	0,9	0,9
Amoxicilina	13,3 3	2,8	11,2	1,4	0,7
Amoxicilina-clavulánico	13,3 3 26,6 3	2,8 3,3	11,2 13,2	2,8 3,3	0,7 0,82
Cefaclor	13,3 3	1,0	0,25	≤ 0,01	≤ 0,01
Cefuroxima	15 2	1,2	1,2	0,3	0,15
Cefixima	8 2	1,5	0,37	0,37	0,37
Eritromicina	15 3	0,5	≥ 4,0	≤ 0,008	≤ 0,008
Claritromicina	7,5 2	2,5	≥ 10	≤ 0,04	≤ 0,04
Azitromicina	10 1	8,6	≥ 68,8	≤ 0,13	≤ 0,13

COM: concentración (µg/ml) en exudado de oído medio; CMI: concentración mínima inhibitoria.

dio^{34,36}. Teniendo en cuenta que la concentración de betalactámicos en el exudado del oído medio suele ser el 25% de la sérica y algo superior para macrólidos³⁷ es posible calcular los cocientes inhibitorios en dicho exudado en relación a la susceptibilidad *in vitro* de este patógeno en nuestra área geográfica (tabla 4). El cociente inhibitorio referido al 50% de las cepas de neumococo aisladas de población pediátrica (estudio SAUCE II) es muy satisfactorio para amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, penicilina, cefuroxima y macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina). Tomando en consideración, como se ha realizado en estudios previos³⁷ los valores de la CMI que inhiben el 75% de las cepas se observa que sólo amoxicilina y amoxicilina-clavulánico (en particular cuando se administran dosis altas) alcanzan cocientes inhibitorios superiores a 1 (entre 1,4 y 3,3) lo que no ocurre con ningún antibiótico cuando se utilizan los valores de la CMI que inhiben el 90% de las cepas de neumococo. Desde el punto de vista farmacodinámico es recomendable utilizar aquellos antibióticos activos *in vitro* frente a los patógenos más a menudo implicados en este proceso y a la suficiente dosis que permita superar, en el exudado del oído medio, la CMI del patógeno.

La otitis media continúa siendo un problema de gran importancia médica y social. El diagnóstico clínico y microbiológico debería mejorarse con la introducción de nuevas técnicas y además de los antibióticos es preciso valorar la utilidad de tratamientos alternativos, así como profundizar en las medidas preventivas que contribuyan a disminuir el uso de antibióticos en la población³⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12.
- Craig WA. Does the dose matter? Clin Infect Dis 2001; (Suppl 3) 33: 233-237.
- Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 483-490.
- Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1054-1060.
- Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 25: 213-217.
- Dudley MN, Blaser J, Gilbert D, Mayer KH, Zinner SH. Combination therapy with ciprofloxacin plus azlocillin against *Pseudomonas aeruginosa*: effect of simultaneous versus staggered administration in an *in vitro* model of infection. J Infect Dis 1991; 164: 499-506.
- Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in gram-negative bacteremia. J Infect Dis 1984; 149: 443-448.
- Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. Am J Med 1984; 77: 657-662.
- Noone P, Parsons TMC, Pattison JR, Slack RCB, Garfield-Davies D, Hughes K. Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis. Br Med J 1974; 1: 477-481.
- Noone P, Pattison JR, Garfield-Davies D. The effective use of gentamicin in life threatening sepsis. Postgrad Med J 1974; 50 (Suppl 7): 9-16.
- Noone P, Rogers BT. Pneumonia caused by coliforms and *Pseudomonas aeruginosa*. J Clin Pathol 1976; 29: 652-656.
- Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: Importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. J Infect Dis 1987; 155: 93-99.
- Paladino JA, Sperry HE, Backes JM, Gelber JA, Serrienne DJ, Cumbo TJ et al. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. Am J Med 1991; 91: 462-470.
- Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073-1081.
- Forrest A, Chodosh S, Amantea MA, Collins DA, Schentag JJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral grepafloxacin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1997; 40 (Suppl A): 45-57.
- Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: A new paradigm for early clinical trials. JAMA 1998; 279: 125-129.
- Fung-Tomc J, Kolek B, Bonner DP. Ciprofloxacin-induced, low-level resistance to structurally unrelated antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1289-1296.
- 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: 281-292.
- Michéa-Hanzehpour M, Auckenthaler R, Regamey P, Pechere JC. Resistance occurring after fluoroquinolone therapy of experimental *Pseudomonas aeruginosa* peritonitis. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1803-1808.

20. Vogelmann B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis* 1988; 158: 831-847.
21. Coyle EA, Rybak MA. Evaluation of the activity of the newer fluorquinolones against ciprofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. In Program and Abstracts of the Thirty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 1999. Abstract 18, p. 5. American Society for Microbiology, Washington, DC.
22. Hershberger E, Rybak MJ. Activities of trovafloxacin, gatifloxacin, clinafloxacin, sparflaxacin, levofloxacin, and ciprofloxacin against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 598-601.
23. Lacy MK, Lu W, Xu X, Tessier PR, Nicolau DP, Quintilliani 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: 672-677.
24. Peterson ML, Hovde LB, Wright DH, Hoang AD, Rotschafer JC. Pharmacodynamic outcome parameters as predictors for fluoroquinolones in the treatment of anaerobic infections. In Program and Abstracts of the Ninety-Eighth General Meeting, Atlanta. Washington: American Society for Microbiology, 1998; 52.
25. Peloquin CA, Cumbo TJ, Nix DE, Sands MF, Schentag JJ. Evaluation of intravenous ciprofloxacin in patients with nosocomial lower respiratory tract infections. Impact of plasma concentrations, organism, minimum inhibitory concentration, and clinical condition on bacterial eradication. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2269-2273.
26. Schentag JJ. Antimicrobial action and pharmacokinetics/pharmacodynamics: The use of AUC to improve efficacy and avoid resistance. *J Chemother* 1999; 11: 426-439.
27. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballou CH et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 521-527.
28. Fishman NO, Suh B, Weigel WM, Lorber B, Gelone S, Truant AL et al. Three levofloxacin treatment failures of pneumococcal respiratory tract infections. En: Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington: American Society for Microbiology, 1999.
29. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. *Am J Med* 1950; 9: 280-299.
30. Soriano F. Optimal dosage of beta-lactam antibiotics: Time above the MIC and inoculum effect. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 566-569.
31. Soriano F, Garcia-Corbeira P, Ponte C, Fernandez-Roblas R, Gadea I. Correlation of pharmacodynamic parameters of five β -lactam antibiotics with therapeutic efficacy in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2686-2690.
32. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22: 89-96.
33. Fernandez Guerrero ML, Arbol F, Verdejo C, Fernandez Roblas R, Soriano F. Treatment of experimental endocarditis due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1103-1106.
34. Soriano F, Parra A, Cenjor C, Nieto E, Garcia-Calvo G, Gimenez MJ et al. Role of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in the development of acute otitis media and otitis media with effusion in a gerbil model. *J Infect Dis* 2000; 181: 646-652.
35. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: A report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* therapeutic working group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-1408.
36. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 255-259.
37. Fernández-Roblas R, Granizo JJ, Soriano F. Lectura farmacodinámica del tratamiento de la otitis media. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 70-72.
38. Klein JO. Management of otitis media: 2000 and beyond. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 383-387.
39. Soriano F. Microbial etiologies of acute otitis media. *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 3): 23-25.
40. Baquero F, Garcia-Rodriguez JA, Garcia de Lomas J, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: Results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrob Agent Chemother* 1999; 43: 357-359.