

Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos: fundamentos para la dosificación antibacteriana en ratones y hombres

WILLIAM A. CRAIG*

RESUMEN

Investigaciones durante los pasados 20 años han demostrado que los antibacterianos pueden variar notablemente en el curso de la actividad antimicrobiana.

Estas diferencias en la actividad farmacodinámica tienen implicaciones para esquemas óptimos. Los resultados de estudios más recientes sugieren que la magnitud de los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos requeridos para eficacia son relativamente similares en modelos de infección en animales y en infecciones humanas. Sin embargo, aún existe mucho que aprender.

Se necesitan estudios adicionales para correlacionar mejor estos indicadores farmacocinéticos/farmacodinámicos para muchos antibacterianos con eficacia terapéutica en una variedad de modelos de infección en animales y en infecciones humanas. El valor potencial de su uso como guías para establecer óptimos regímenes de dosificación para fármacos nuevos y viejos y para nuevos patógenos emergentes y organismos resistentes, para establecer puntos de corte de susceptibilidad y para reducir el costo del desarrollo de fármacos debe hacer, de la búsqueda continua del fundamento terapéutico de dosificación antibacteriana en ratones y hombres algo que bien vale la pena.

Palabras clave: antibacterianos, ratones, hombres.

ABSTRACT

Investigations over the past 20 years have demonstrated that antibacterials can vary markedly in the time course of antimicrobial activity. These differences in pharmacodynamic activity have implications for optimal dosage regimens. The results of more recent studies suggest that the magnitude of the pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters required for efficacy are relatively similar in animal infection models and in human infections. However, there is still much to learn. Additional studies are needed to further correlate pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters for many antibacterials with therapeutic efficacy in a variety of animal infection models and in human infections. The potential value of using pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters as guides for establishing optimal dosing regimens for new and old drugs and for new emerging pathogens and resistant organisms, for setting susceptibility break points, and for reducing the cost of drug development should make the continuing search for the therapeutic rationale of antibacterial dosing of mice and men worthwhile.

Key words: antibacterials, mice, men.

La farmacología del tratamiento antimicrobiano puede dividirse en dos componentes distintos (figura 1). El primero de estos componentes es la farmacocinética, o la absorción, distribución y eliminación de los fármacos.

Estos factores, combinados con el esquema de dosificación, determinan el tiempo de las concentraciones séricas del fármaco, el cual, a su vez determina el tiempo de las concentraciones del fármaco en los tejidos y

líquidos corporales. Con respecto a los antimicrobianos, el tiempo de las concentraciones farmacológicas en el sitio de infección es de especial interés. La farmacodinámica es la relación entre las concentraciones séricas y los efectos farmacológicos y toxicológicos de los medicamentos. Con respecto a los antimicrobianos, el interés principal está en la relación entre la concentración y el efecto antimicrobiano. El tiempo de la actividad antimicrobiana es un reflejo de la interrelación entre farmacocinética y farmacodinámica.

Estudios realizados durante los pasados 20 años han demostrado marcadas diferencias en el tiempo de actividad antimicrobiana entre antibacterianos.¹⁻³

* Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Traducido de Clinical Infectious Diseases 1998; 26:1-12.

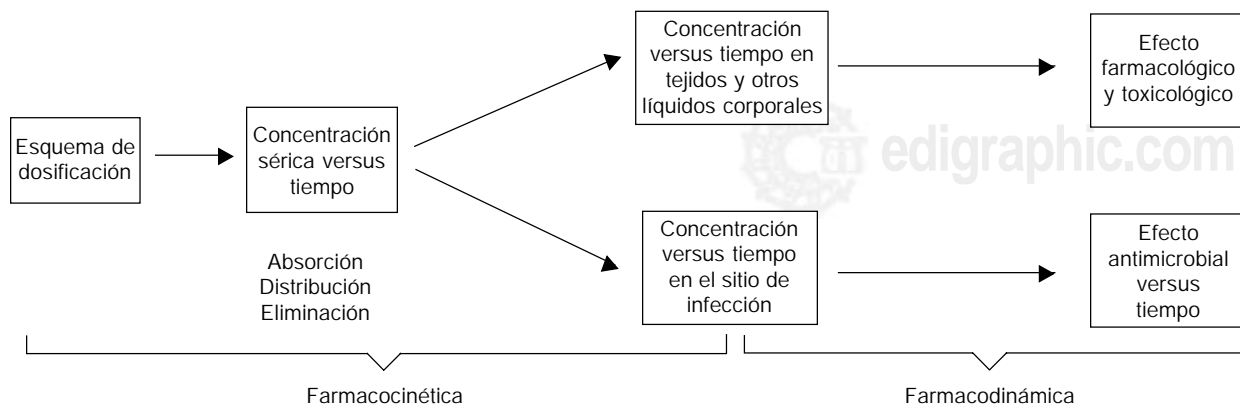


Figura 1. Visión general de la farmacocinética y farmacodinámica en quimioterapia antimicrobiana.

Además, el perfil de la actividad antimicrobiana con el transcurso del tiempo determina de manera importante regímenes efectivos de dosificación.⁴ Esta revisión se enfocará en la interrelación entre farmacocinética y farmacodinámica en la determinación de regímenes de dosificación para diferentes clases de antibacterianos.

Se hará hincapié en la capacidad de parámetros específicos farmacodinámicos de predecir la eficacia de la actividad bacteriana en modelos animales de infección y en infecciones humanas.

FARMACODINÁMICA: PARÁMETROS DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Las CMI y CMBs han sido los principales indicadores usados para cuantificar la actividad de un fármaco antibacteriano contra el patógeno infeccioso. Aunque éstos son buenos predictores de la potencia de la interacción fármaco-organismo, no proporcionan información del tiempo de la actividad antimicrobiana. Por ejemplo, la CMB no proporciona información de la tasa de actividad bactericida y si esta tasa puede aumentarse mediante el incremento de las concentraciones antimicrobianas. De manera similar, la CMI no proporciona información de los efectos persistentes de los agentes antibacterianos efectos inhibitorios que persisten después de la exposición a un antimicrobiano.

Estos efectos persistentes incluyen el efecto posantibiótico (EPA), el efecto posantibiótico sub-CMI (EPA-

ESC), y el aumento posantibiótico de leucocitos (APAL).⁵⁻⁷ El efecto de mayores concentraciones en la actividad bactericida de los antimicrobianos y la magnitud de los efectos persistentes dan una descripción mucho mejor del tiempo de actividad antimicrobiana que la proporcionada por la CMI y la CMB.

ACTIVIDAD BACTERICIDA

Shah y col.⁸ fueron los primeros investigadores en proponer que los antibacterianos podían dividirse en diferentes grupos con base en sus características de actividad antibiótica. El primer perfil se caracteriza por la destrucción dependiente de la concentración en un amplio rango de concentraciones. A mayor concentración del fármaco, mayor es la tasa y extensión de la actividad bactericida. Esta característica se observa con los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas y con exposición de bacterias anaerobias al metronidazol.^{2,3,8} Por el contrario, el segundo perfil se caracteriza por destrucción dependiente de la concentración mínima. La saturación de la tasa de destrucción ocurre en múltiplos bajos de la CMI comúnmente alrededor de cuatro a cinco veces la CMI. Las concentraciones sobre estos valores no destruyen los organismos más rápido o más extensamente. Por lo tanto, la extensión de la destrucción en esta característica de actividad bacteriana es, en gran medida, dependiente del tiempo de exposición. Ésta es una característica común de los antibióticos β -lactámicos, la vancomicina, clindamicina y los macrólidos,^{2,3,8,9}

La figura 2 ilustra el efecto del incremento de las concentraciones del fármaco en la actividad antimicrobiana *in vitro* de tobramicina, ciprofloxacina y ticarcilina contra una cepa estándar de *Pseudomonas aeruginosa*. Mayores concentraciones de tobramicina y ciprofloxacina se asociaron con un grado más rápido y extenso de destrucción bacteriana, mostrado por las pendientes de las curvas de destrucción. Mayores concentraciones de ticarcilina resultaron en un cambio en la pendiente, ya que la concentración se incrementó de una a cuatro veces la CMI. Mayores concentraciones se asociaron con sólo una leve reducción en las cuentas bacterianas durante el periodo de medición de 8 horas. Sin embargo, mayores concentraciones también se asociaron con una iniciación más temprana de destrucción bacteriana. Después de dos o más horas, las tasas de destrucción para concentraciones de ticarcilina 4 a 64 veces la CMI fueron casi idénticas.

EFFECTOS PERSISTENTES

El EPA se refiere a la supresión persistente del crecimiento bacteriano después de la exposición a un antimicrobiano.^{2,7,10} El EPA puede considerarse el tiempo que le lleva a un organismo recuperarse de los efectos de exposición a un antimicrobiano; este fenómeno fue descrito por primera vez en la década de 1940 en relación con la

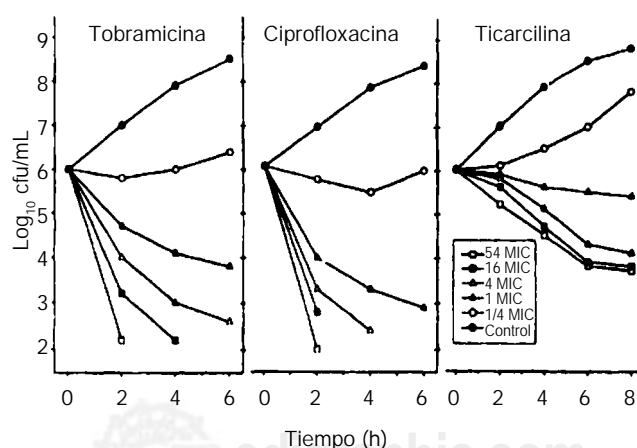


Figura 2. Curvas tiempo-destrucción para *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 con exposición a tobramicina, ciprofloxacina y ticarcilina a concentraciones de una cuarta parte a 64 veces la CMI. Tomado con permiso de Scandinavian Journal of Infectious Diseases.³

actividad de la penicilina contra estafilococos y estreptococos,¹¹⁻¹³ pero estas tempranas observaciones no se aplicaron a los nuevos fármacos y organismos gram-negativos hasta los últimos años de la década de 1970. El EPA se demuestra *in vitro* mediante la observación de la cinética del crecimiento bacteriano después de que se retira un fármaco.

Todos los antibacterianos producen los EPAs *in vitro* cuando bacterias grampositivas susceptibles, tales como estafilococos y estreptococos, son expuestas a estos fármacos.¹⁰ Se observan EPAs prolongados para bacilos gramnegativos después de la exposición a antibacterianos que son inhibidores de la síntesis de proteína o de la síntesis de ácido nucleico. Tales fármacos incluyen los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas, las tetraciclinas, los macrólidos, el cloranfenicol y la rifampicina.¹⁰ Por el contrario, se observan EPAs cortos o nulos para bacilos gramnegativos después de la exposición a β -lactámicos. La única excepción a esta clase han sido los carbapenémicos, tales como el imipenem y el meropenem, los cuales producen EPAs prolongados, principalmente con cepas de *P. aeruginosa*.^{14,15}

El EPA también se ha demostrado *in vivo* en una variedad de modelos de infección en animales.¹⁶ El modelo de infección de muslo de ratón neutropénico se ha usado en la mayor parte de los estudios *in vivo*.¹⁷ Existen varias diferencias importantes entre el EPA *in vivo* y el EPA *in vitro* que causan inquietud acerca del valor de las mediciones *in vitro*. Primero, la duración de la EPA *in vitro* no predice la duración de la EPA *in vivo*.^{10,18} En la mayor parte de los casos, los EPAs *in vivo* son mayores que los EPAs *in vitro*. Los EPAs *in vivo* de los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas son más prolongados por la presencia de leucocitos y la simulación de la farmacocinética humana.^{16,19} Segundo, se observan EPAs prolongados *in vitro*, pero no *in vivo* después de que los estreptococos son expuestos a la penicilina y las cefalosporinas.^{16,17,20} Tercero, en estudios *in vivo* no se han observado los resultados de estudios *in vitro* que sugieren que el EPA de los aminoglucósidos disminuye y desaparece durante un intervalo de dosificación prolongado o con dosis repetidas.^{21,22}

Se sabe que las concentraciones subCMI de los antibióticos retrasan el crecimiento y producen cambios morfológicos tales como filamentos.²³ Concentraciones

subCMI también pueden prolongar la duración del EPA.²⁴ La medición del EPA-ESC incluye el EPA y la mayor duración producida por concentraciones subCMI. Por ejemplo, la exposición subsecuente de organismos en la fase de EPA a concentraciones del fármaco de macrólidos a una a tres décimas partes de la CMI incrementa la duración del EPA *in vitro* en alrededor de 50 y 100%, respectivamente.^{6,9} Las concentraciones subCMI *in vivo* probablemente expliquen los mayores EPAs observados *in vivo* en relación con los observados *in vitro*. La prolongación de concentraciones subCMI de amikacina mediante simulación de la vida media del fármaco en humanos (2 horas) extendió la duración de EPAs *in vivo* en 40 a 100% sobre los valores observados con una dosis que produce la misma área bajo la curva (ABC) concentración-tiempo pero eliminados con una vida media de 20 minutos en ratones.¹⁹

El APAL se refiere a las observaciones de que las bacterias en la fase posantibiótica son más susceptibles a destrucción intracelular o a fagocitosis por los leucocitos. Este fenómeno también puede prolongar la duración del EPA *in vivo* e *in vitro*.^{7,10} Los antimicrobianos que producen los mayores EPAs tienden a exhibir máximos efectos cuando se exponen a leucocitos. En general, la presencia de neutrófilos tiende a duplicar la duración del EPA de los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas para bacilos gramnegativos expuestos a estos fármacos.^{16,19} Sin embargo, los leucocitos no tienen mayor efecto en los EPAs mínimos *in vivo* observados para bacilos gramnegativos expuestos a β -lactámicos.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS Y EFICACIA

Las características farmacodinámicas ya descritas sugieren que el tiempo de actividad antimicrobiana puede variar notoriamente para diferentes agentes antimicrobianos. Por ejemplo, los β -lactámicos exhiben destrucción dependiente de la concentración mínima y producen EPAs prolongados *in vivo* sólo con estafilococos. Altas concentraciones del fármaco no destruirán organismos más efectivamente que concentraciones menores. Además, el recrecimiento de la mayor parte de los organismos empezará muy poco después de que las concentraciones séricas del fármaco disminuyan por

debajo de la CMI. Por lo tanto, la meta de un régimen de dosificación para estos fármacos será optimizar la duración de la exposición. El tiempo en que las concentraciones séricas exceden la CMI debe ser el principal indicador farmacocinético/farmacodinámico que determine la eficacia *in vivo* de los antibióticos β -lactámicos.

Por otro lado, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas muestran mayor destrucción dependiente de la concentración. También sería posible la dosificación infrecuente de grandes dosis porque los EPAs prolongados protegerían contra el recrecimiento bacteriano cuando las concentraciones séricas cayeran por debajo de la CMI. La meta de un régimen de dosificación para estos fármacos sería maximizar sus concentraciones. Las relaciones concentración pico/CMI y/o ABC/CMI serían principales parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos que correlacionarían con la eficacia de los aminoglucósidos y de las fluoroquinolonas.

Estas predicciones pueden ser difíciles de probar en los humanos debido al diseño de la mayor parte de los estudios clínicos. Gran parte de los estudios que evalúan la eficacia de diferentes esquemas de dosis comparan dos o más niveles de dosis del fármaco administrado al mismo intervalo de dosificación. Como se muestra en el panel izquierdo de la figura 3, una dosis cuatro veces mayor produce una mayor relación concentración pico/CMI, una mayor relación ABC/CMI, y un mayor tiempo sobre la CMI. Si la dosis mayor produce un mejor efecto terapéutico que la dosis menor, es difícil determinar qué parámetro farmacocinético/farmacodinámico es de mayor importancia, ya que los tres incrementan. Sin embargo, gran parte de la interdependencia entre parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos puede reducirse comparando los resultados de los regímenes de dosificación que se basan en diferentes intervalos de dosificación. Como se muestra en el panel derecho de la figura 3, una dosis administrada cada 2 horas, en comparación con una dosis cuatro veces mayor administrada cada 8 horas, resultó en una menor relación concentración pico/CMI, pero en una mayor tiempo en que las concentraciones excedieron la CMI. La relación ABC/CMI de 24 horas para los dos regímenes sería la misma. Tales diseños de estudio rara vez se usan en ensayos clínicos humanos,

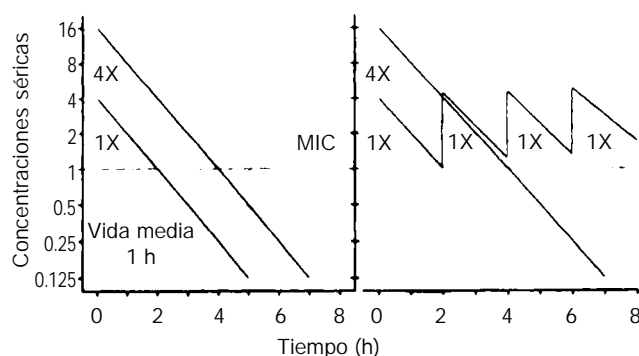


Figura 3. Efecto del incremento de la dosis o cambio del régimen de dosificación de un fármaco hipotético en la relación concentración pico/CMI, relación ABC (área bajo la curva concentración-tiempo)/CMI, y tiempo en que las concentraciones séricas exceden a la CMI. Tomado con permiso de Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases.²⁵

pero se realizan fácilmente con modelos de infección en animales.

Varios investigadores han usado múltiples esquemas de dosificación en modelos de infección en humanos para correlacionar parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos con la eficacia de varios antibacterianos contra bacilos grampositivos y gramnegativos.^{9,25-31} Los resultados de un estudio de la actividad de cefotaxima contra una cepa estándar de *Klebsiella pneumoniae* en los pulmones de ratones neutropénicos se muestran en el cuadro 4. En este estudio, se trataron pares de ratones con múltiples regímenes de dosificación que variaron en la dosis y en el intervalo de dosificación. Para cada régimen de dosificación se determinaron y calcularon el número de unidades formadoras de colonias (ufc) remanentes en el pulmón después de 24 horas de tratamiento, las relaciones concentración pico/CMI y ABC/CMI de 24 horas, y el porcentaje de tiempo en que las concentraciones séricas excedieron la CMI. Como se muestra en las gráficas de dispersión de las figuras 4A y 4B, había una escasa relación entre las ufc por pulmón y las relaciones concentración pico/CMI y ABC/CMI de 24 horas. Por otro lado, se observó una correlación altamente significativa entre el número de bacterias en los pulmones y el porcentaje de tiempo en que las concentraciones séricas excedieron la CMI.

Los parámetros específicos farmacocinéticos/farmacodinámicos que correlacionan con eficacia en mode-

los de infección en animales se listan en el cuadro 1. Como se esperaba, el tiempo sobre la CMI ha sido consistentemente el único parámetro farmacocinético/farmacodinámico que correlaciona con la eficacia terapéutica de antibióticos β -lactámicos. El tiempo sobre la CMI también es el parámetro que correlaciona con eficacia de los macrólidos y la clindamicina.

Para los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas, las relaciones ABC/CMI y concentración pico/CMI han sido los parámetros que correlacionan con eficacia. La mayor parte de los estudios han mostrado correlaciones levemente mejores con la relación ABC/CMI que con la relación concentración pico/CMI. Las relaciones concentración pico/CMI pueden ser más importantes en infecciones donde existe un riesgo significativo del surgimiento de subpoblaciones resistentes.²⁹

Aunque la vancomicina, las tetraciclinas, la azitromicina y la quinupristina/dalfopristina no muestran destrucción dependiente de la concentración, la relación ABC/CM ha sido el principal parámetro farmacocinético/farmacodinámico que correlaciona con la eficacia terapéutica de estos fármacos. Este resultado puede deberse a los muchos mayores EPAs *in vivo* producidos por estos fármacos que por los β -lactámicos, la clindamicina y otros macrólidos.^{9,10}

Debido a que la mayor parte de las infecciones ocurren en tejidos y los patógenos bacterianos comunes son extracelulares, las concentraciones en el líquido intersticial en el sitio de infección deben ser los principales determinantes de eficacia. Las concentraciones del fármaco en suero (o plasma) son mucho mejores predictores de las concentraciones en el líquido intersticial que las concentraciones en homogenados tisulares, pues éstos mezclan los compartimentos intersticiales, intracelulares y vasculares juntos. La medición de la concentración en homogenado tisular tiende a resultar en una subestimación o sobrestimación de la concentración en el líquido intersticial, dependiendo de la capacidad del fármaco de acumularse de manera intracelular.

Los estudios con el uso de dispositivos implantados subcutáneamente han demostrado que las concentraciones del fármaco en el líquido intersticial de tejidos muestran poco rezago en la penetración y son muy cercanas a las concentraciones séricas.^{32,33} Sin embargo, colecciones de líquido tales como líquido pleural, peritoneal,

sinovial, fluido del oído medio, seromas y en flemones tienen una baja relación del área de superficie con el volumen que la mayor parte de los tejidos. Estudios del líquido de ampollas cutáneas han demostrado que las concentraciones en estos sitios están rezagadas con respecto a las séricas, lo que resulta en menores concentraciones pico, pero mayores concentraciones basales.³²⁻³⁴ El ABC del fármaco no unido en el líquido de ampollas cutáneas comúnmente es similar al ABC en suero.³⁵ Por lo tanto, el uso de concentraciones séricas, en comparación con concentraciones de colección de líquidos, tendería a resultar en sobrestimación de la relación concentración pico/CMI y subestimación del tiempo en que las concentraciones del fármaco exceden la CMI.

MAGNITUD DEL PARÁMETRO FARMACOCINÉTICO/ FARMACODINÁMICO REQUERIDO PARA EFICACIA

Debido a que los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos pueden corregir para diferencias en la farmacocinética y actividad antibacteriana intrínseca, es probable que la magnitud de estos parámetros requeridos para eficacia sean similares en diferentes especies animales. Si ésta fuera el caso, los resultados de estudios en modelos de infección en animales podrían usarse como guía para establecer esquemas de dosificación en humanos. Esto sería especialmente útil en el diseño de estos esquemas para nuevos antibacterianos y en situaciones donde es difícil obtener rápidamente suficientes datos clínicos (por ejemplo, infecciones debidas a organismos resistentes emergentes o infecciones raras). El actual conocimiento de la magnitud de los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos y la eficacia será presentado por la clase antibacteriana.

b-LACTÁMICOS

El tiempo por encima de la CMI es el indicador farmacocinético/farmacodinámico que correlaciona con la eficacia terapéutica de los diferentes antibióticos b-lactámicos. Estudios en modelos de infección en animales han demostrado que las concentraciones antibióticas no necesitan exceder la CMI en 100% del intervalo de dosificación para ejercer un efecto antibacteriano significativo.^{25-27,36} Como se muestra en la figura 4 (la efi-

cacia de cefotaxima contra *K. pneumoniae* en los pulmones de ratones neutropénicos), se observó un efecto bacteriostático *in vivo* cuando las concentraciones séricas estuvieron sobre la CMI en 30 a 40% del intervalo de dosificación, mientras que la destrucción máxima se alcanzó cuando las concentraciones estuvieron por encima de la CMI en 60 a 70% del tiempo. Tiempos muy similares sobre porcentajes de la CMI se han observado en modelos de infección murina en el muslo y el pulmón de varias cefalosporinas de amplio espectro contra bacilos gramnegativos y estreptococos, siempre y cuando se hubiera usado concentraciones del fármaco no unido para valorar la eficacia de cefalosporinas altamente unidas a proteínas, tales como ceftriaxona.²⁵

Los porcentajes para tiempo por encima de la CMI fueron levemente menores para las penicilinas, y menores nuevamente para los carbapenems, cuando estos fármacos se valoraron contra los mismos tipos de organismos.³⁷ Estas diferencias reflejan la variación en la tasa de destrucción, la cual es más rápida con los carbapenems y más lenta con las cefalosporinas. Además, para los estafilococos, el tiempo por encima de la CMI requerido para eficacia es menor que el observado para bacilos gramnegativos y estreptococos. Esta diferencia se debe a los EPAs prolongados *in vivo* observados para los estafilococos, pero no para los bacilos gramnegativos y los estreptococos, expuestos a los b-lactámicos.

La figura 5 incorpora todos los datos disponibles de los estudios publicados en los cuales la mortalidad se usó como el desenlace y los animales infectados con *S. pneumoniae* se trataron durante varios días con penicilinas o cefalosporinas.³⁸ En varios estudios se usaron cepas intermedias y resistentes a la penicilina. La mortalidad fue casi de 100% si las concentraciones séricas estaban arriba de la CMI en \leq 20% del intervalo de dosificación. Por el contrario, tan pronto como el tiempo en que las concentraciones séricas excedieron la CMI era \geq 40 a 50% del intervalo de dosificación, la supervivencia fue en el orden de 90 a 100%.

Para valorar la relación entre eficacia y tiempo por encima de la CMI en una situación clínica, la curación bacteriológica en pacientes con otitis media aguda se seleccionó como un indicador sensible de respuesta clí-

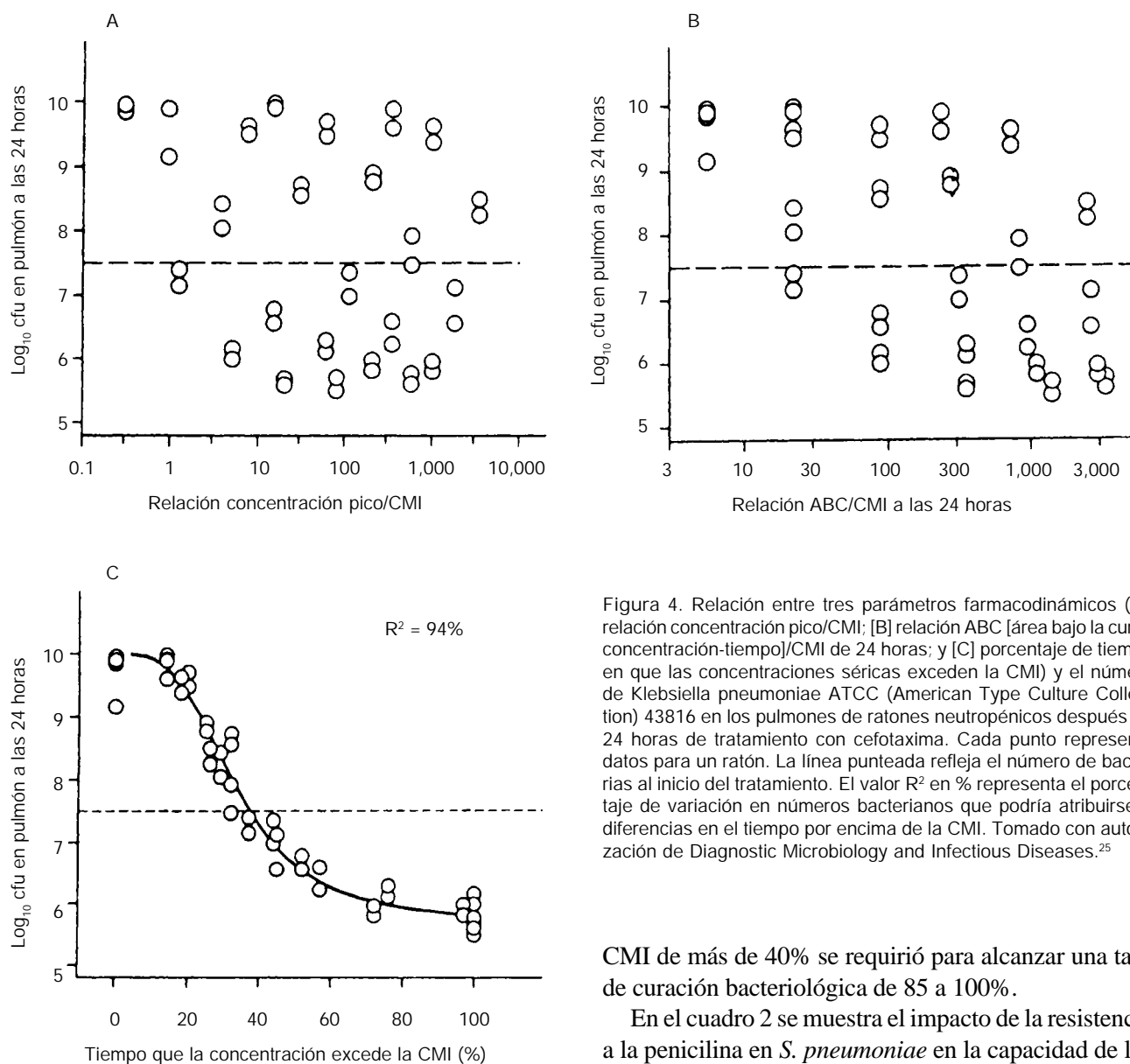


Figura 4. Relación entre tres parámetros farmacodinámicos ([A] relación concentración pico/CMI; [B] relación ABC [área bajo la curva concentración-tiempo]/CMI de 24 horas; y [C] porcentaje de tiempo en que las concentraciones séricas exceden la CMI) y el número de *Klebsiella pneumoniae* ATCC (American Type Culture Collection) 43816 en los pulmones de ratones neutropénicos después de 24 horas de tratamiento con cefotaxima. Cada punto representa datos para un ratón. La línea punteada refleja el número de bacterias al inicio del tratamiento. El valor R^2 en % representa el porcentaje de variación en números bacterianos que podría atribuirse a diferencias en el tiempo por encima de la CMI. Tomado con autorización de Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases.²⁵

CMI de más de 40% se requirió para alcanzar una tasa de curación bacteriológica de 85 a 100%.

En el cuadro 2 se muestra el impacto de la resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* en la capacidad de los regímenes de dosificación estándar de tres β -lactámicos orales y cuatro parenterales de proporcionar concentraciones de fármaco libre por encima de la CMI_{50} y CMI_{90} en³ 40 a 50% del intervalo de dosificación. Entre los tres regímenes de dosificación oral para niños, la amoxicilina y la cefuroxima proporcionó duraciones adecuadas sobre la CMI para cepas intermedias a la penicilina, mientras que el cefaclor no. Para cepas resistentes a la penicilina, sólo la amoxicilina proporcionó concentraciones sobre la CMI en³ 40% del intervalo de dosificación. Recientemente se ha mostrado que estas

nica exitosa. Ha habido un número razonable de estudios clínicos que han incluido timpanocentesis repetida de rutina de fluido del oído medio después de dos a siete días de tratamiento para determinar si el organismo infeccioso era erradicado.³⁹⁻⁴² La figura 6 demuestra la relación entre el tiempo por encima de la CMI y la tasa de curación bacteriológica para muchos β -lactámicos contra *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en pacientes con otitis media.^{38,43} En general, un tiempo sobre la

Cuadro 1. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que correlacionan con eficacia antibacteriana en modelos de infección en animales.

Parámetro	Fármaco
Tiempo por encima de la CMI	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, aztreonam, macrólidos y clindamicina.
ABC/CMI de 24 horas	Aminoglucósidos, fluoroquinolonas, azitromicina, tetraciclinas, vancomicina, y quinupristina/dalfopristina.
Concentración Pico/CMI	Aminoglucósidos y fluoroquinolonas.

ABC: área bajo la curva concentración-tiempo.

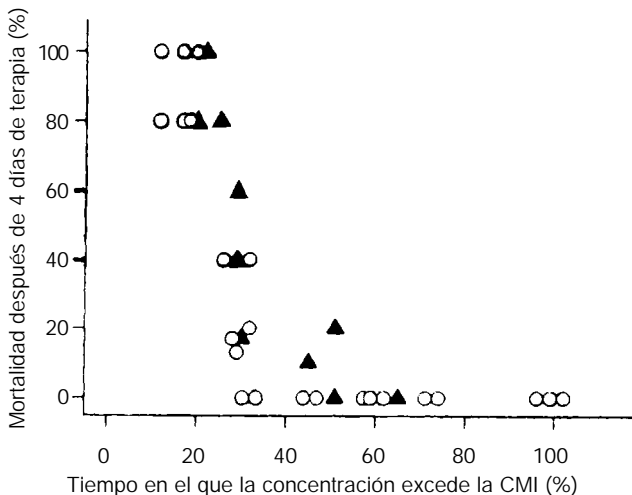


Figura 5. Relación entre el tiempo en que las concentraciones séricas de β -lactámicos excedieron la CMI y la supervivencia de modelos de animales infectados con *Streptococcus pneumoniae*. Los círculos vacíos y los triángulos sombreados representan los resultados obtenidos con penicilinas y cefalosporinas, respectivamente. Tomado con autorización de Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases.³⁸

estimaciones predicen eficacia para cefaclor, cefuroxima acetil, y amoxicilina/clavulanato en pacientes infectados con cepas de *S. pneumoniae* resistente a fármacos que se incluyeron en estudios clínicos donde la curación bacteriológica o clínica se usó como desenlaces evaluados.^{42,44,45} Los cuatro β -lactámicos parenterales proporcionan concentraciones séricas que exceden la CMI₉₀ para cepas resistentes en más de 40% del intervalo de dosificación. Por lo tanto, no es de sorprender que el tratamiento con estos fármacos en un gran número de

pacientes con neumonía neumocócica severa no resultó en diferencias en el resultado entre pacientes infectados con cepas resistentes a la penicilina y los infectados con aislamientos susceptibles.⁴⁶

Las bacterias de lento crecimiento en sitios de infección que requieren el uso de agentes antimicrobianos con actividad bactericida para eficacia, tales como endocarditis y osteomielitis, pueden requerir mayores duraciones de concentraciones séricas efectivas de los agentes que en las infecciones agudas del tracto respiratorio. Weinstein y col.⁴⁷ correlacionaron los resultados de la prueba bactericida sérica con el resultado clínico del tratamiento para osteomielitis. Como se muestra en el cuadro 3, un análisis de los datos para pacientes que recibieron sólo antibióticos β -lactámicos demuestra que la presencia de un título bactericida sérico basal detectable fue un determinante importante para la curación de la infección.⁴⁸ Todos los pacientes en quienes falló el tratamiento tenían títulos bactericidas basales indetectables.

La administración de β -lactámicos mediante infusión continua facilita el mantenimiento de concentraciones séricas por encima de la CMI. A pesar de las muchas ventajas potenciales de la infusión continua, sólo pocos estudios clínicos han documentado el éxito de este tipo de esquema de dosificación.⁴⁹ Los estudios clínicos actuales están diseñados para determinar si la infusión con-

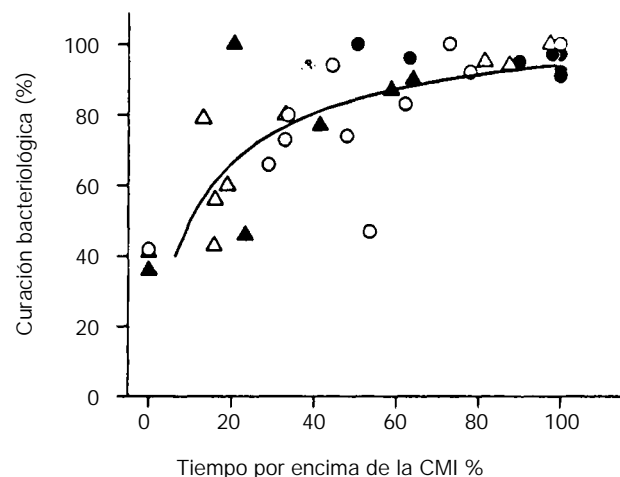


Figura 6. Relación entre el tiempo por encima de la CMI y curación bacteriológica para diferentes β -lactámicos contra *S. pneumoniae* (\square) y *H. influenzae* (Δ) en pacientes con otitis media. Los símbolos sombreados y los vacíos representan datos obtenidos con penicilinas y cefalosporinas respectivamente. Tomado con autorización de Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.³⁸

Cuadro 2. Tiempo por encima de la CMI para tres antibióticos β -lactámicos orales y cuatro parenterales estudiados contra cepas *Streptococcus pneumoniae* intermedias y resistentes a la penicilina.

Fármaco	Régimen	<i>S. pneumoniae</i> (I)		<i>S. pneumoniae</i> (R)	
		CIM 50-90 (mg/mL)	Tiempo sobre la CMI (%)	CIM 50-90 (mg/mL)	Tiempo sobre la CMI (%)
Amoxicilina	13.3 mg/kg tid VO	0.25 - 1	80 - 55	1-2	55-43
Cefactor	13.3 mg/kg tid VO	8 - 16	20 - 0	32-64	0
Cefuroxima	15 mg/kg bid VO	0.5 - 2	56 - 40	4-8	30-0
Ampicilina	1 g q6h (parenteral) 0.5-2	71 - 100	2 - 4	71-54	
Penicilina G	2 MU q6h (parenteral)	0.5 - 1	58 - 66	2-4	50-41.
Cefotaxima	1 g q8h (parenteral)	0.25 - 1	87 - 63	1-2	63-52
Ceftriaxona	1 g q24h (parenteral)	0.25 - 1	76 - 100	1-2	76-48

Los datos se tomaron de las referencias 38 y 43.

I = intermedio; R = resistente.

Cuadro 3. Relación del título bactericida sérico con la eficacia del tratamiento con antibióticos β -lactámicos en pacientes con osteomielitis aguda y crónica.

Resultado del tratamiento	Núm. de pacientes con TBSs ³ 1:2	Núm. de pacientes con TBSs < 1:2
Curación	26	2
Falla	0	8

Los datos se tomaron de las referencias 47 y 48. TBS = título bactericida sérico.

tinua permitirá el uso de menores dosis diarias del fármaco que las requeridas para administración intermitente o si mejorará la eficacia contra bacterias con reducida susceptibilidad. Por ejemplo, resultados tempranos con infusión continua de grandes dosis de ampicilina han demostrado éxito contra cepas moderadamente resistentes a la ampicilina (CMI de ampicilina = 32-64 mg/mL) de *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina.⁵⁰

FLUOROQUINOLONAS

La relación ABC/CMI de 24 horas es el parámetro que mejor correlaciona con la eficacia de las fluoroquinolonas.^{25,26,51} En modelos de infección en animales, la magnitud de este indicador farmacocinético/farmacocinético

dinámico requerido para producir un efecto bacteriostático es de alrededor de 35.²⁷ Este valor implica que el ABC promedia cerca de 1.5 veces la CMI en un periodo de 24 horas (por ejemplo, 1.5' 24 = 36).

Este valor es independiente del intervalo de dosificación, las fluoroquinolonas usadas y el sitio de infección.

La relación entre los valores de ABC/CMI de 24 horas y mortalidad, reportada en la literatura para los estudios donde los animales fueron tratados durante 17 citas, se reportó al final del tratamiento, y se proporcionaron los datos farmacocinéticos, como se ilustra en la figura 7.²⁷ Se incluyeron estudios de neumonía, peritonitis y sepsis, realizados en ratones, ratas y cobayos con el uso de varias cepas de bacterias grampositivas y gramnegativas. En general, las relaciones ABC/CMI de 24 horas de < 30 se asociaron con mortalidad de > 50%, mientras que valores ABC/CMI de 100 se asociaron con casi nula mortalidad. Por lo tanto, parece que las concentraciones de fluoroquinolonas en suero necesitan promediar cerca de cuatro veces la CMI por cada 24 horas (por ejemplo, 4' 24 = 96) para producir supervivencia de casi 100% en una variedad de infecciones en animales experimentales.

En estudios clínicos se observó una relación similar entre la relación ABC/CMI de 24 horas y la eficacia terapéutica de las fluoroquinolonas. Como se ilustra en la figura 8, Forrest y col.⁵² encontraron que un valor

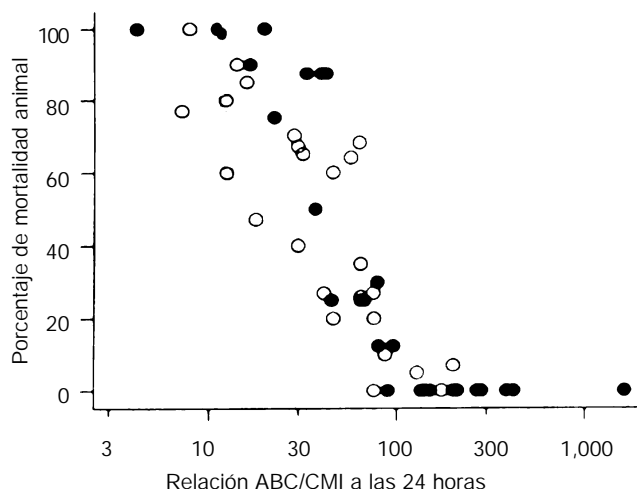


Figura 7. Relación entre ABC (Área bajo la curva concentración vs tiempo)/CMI de 24 horas y la supervivencia entre modelos de animales infectados con una variedad de patógenos gram-positivos y gram-negativos. Los círculos sombreados y los vacíos representan los resultados obtenidos en el modelo de infección en el muslo y de otros modelos en animales, respectivamente. La relación ABC/CMI de 24 horas es la suma de ABCs para todas las dosis administradas cada 24 horas, dividida por la CMI. Tomada de Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. J Infect Dis.²⁷

ABC/CMI de 24 horas³ 125 se asoció con un resultado satisfactorio para pacientes gravemente enfermos tratados con ciprofloxacina intravenosa. Valores menores resultaron en tasas de curación clínica y bacteriológica menores de 50%. Un estudio clínico reciente con levofloxacina demostró que una relación concentración pico/CMI³ 12 o una relación ABC/CMI de 24 horas de alrededor de 100 fueron predictivos de un resultado exitoso.⁵³ También se ha mostrado que una relación concentración pico/CMI de 8 a 10 *in vitro* e *in vivo* previene el surgimiento de mutantes resistentes durante el tratamiento con fluoroquinolonas.^{54,55}

AMINOGLUCÓSIDOS

En modelos de infección en animales, la relación ABC/CMI de 24 horas muestra una mayor correlación con eficacia terapéutica que la relación concentración pico/CMI. Sin embargo, se observó lo opuesto en los principales ensayos clínicos que correlacionan los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos con la eficacia terapéutica de los aminoglucósidos.⁵⁶ Para obte-

ner una respuesta clínica³ 90%, la concentración pico necesitaba exceder la CMI en 8 a 10 veces. Se diseñó el régimen de dosificación de una vez al día para aminoglucósidos para aumentar las concentraciones séricas pico. Al igual que con las fluoroquinolonas, las concentraciones pico que son 8 a 10 veces más altas que la CMI pueden reducir la tasa de surgimiento de mutantes resistentes a aminoglucósidos durante el tratamiento.⁵⁵ La exposición inicial de bacterias a aminoglucósidos regula el consumo subsecuente del fármaco. Durante el periodo de subregulación, se exhiben menor destrucción de bacterias y mayores CMIs.⁵⁷ Debido a que este fenómeno dura varias horas, la dosificación de una vez al día de aminoglucósidos puede permitir que este efecto se disipe entre dosis. La dosificación de una vez al día también tiene el potencial de disminuir la incidencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad asociada con el uso de aminoglucósidos. El consumo de estos fármacos en las células tubulares renales y el endolinfa del oído es más eficiente con concentraciones bajas sostenidas que con concentraciones altas intermitentes.^{58,59}

Aunque numerosos estudios clínicos han evaluado la eficacia y toxicidad de regímenes de dosificación de una vez al día vs varias veces al día, se han obtenido

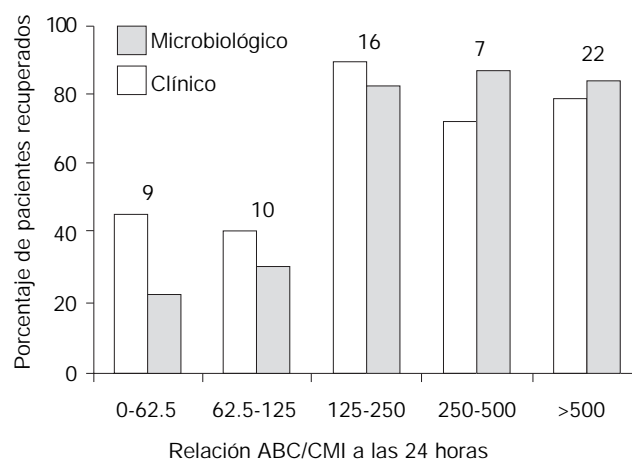


Figura 8. Relación entre ABC (Área bajo la curva de concentración vs tiempo)/CMI de 24 horas y la eficacia clínica y microbiológica de la ciprofloxacina en 64 pacientes con infecciones bacteriológicas serosas. La relación ABC/CMI es la suma de los ABCs para todas las dosis administradas cada 24 horas, dividida por la CMI. Tomada de Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother.⁵²

resultados no concluyentes en las ventajas o desventajas del régimen de una vez al día a causa del tamaño y diseño de la mayor parte de los estudios. Esto ha conducido a múltiples metaanálisis, que incluyen una reciente revisión de metaanálisis previos.⁶⁰ Los resultados de estos estudios sugieren una tendencia pequeña, no significativa, hacia mejor eficacia y menor nefrotoxicidad con el régimen de dosificación de una vez al día. Otros estudios han demostrado que la aparición de nefrotoxicidad se retrasa durante varios días cuando el fármaco se administra una vez al día, a diferencia de lo que ocurre con regímenes de dosificación de varias veces al día.^{61,62} Incluso, la dosificación de una vez al día puede no ser deseable en todas las situaciones. Estudios experimentales de endocarditis enterocócica han mostrado una mayor reducción en números bacterianos en vegetaciones cuando se administra un aminoglucósido en regímenes de dosificación de varias veces al día en vez de regímenes de una vez al día.^{63,64}

Otros antibacterianos

Se necesita mucho trabajo adicional con modelos de infección en animales y estudios clínicos humanos para establecer la magnitud de los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos que correlacionan con la eficacia de los macrólidos, azalides, clindamicina, tetraciclinas, glucopéptidos y otros antibacterianos. Se dispone de algunos datos iniciales en relación con los macrólidos, para los cuales el tiempo por encima de la CMI es el parámetro farmacocinético/farmacodinámico importante que correlaciona con eficacia. Dosis estándares de eritromicina y claritromicina en niños producen concentraciones séricas que exceden la CMI₉₀ para cepas susceptibles de *S. pneumoniae* en 88 a 100% del intervalo de dosificación.⁴³ Tales dosis también resultan en curación bacteriológica en 93 a 100% de niños con otitis media aguda debida a este organismo.^{40,41}

Por el contrario, la eficacia bactericida de estos fármacos en pacientes infectados con *H. Influenzae* fue sólo de 15 a 20%.⁴¹ Estos escasos resultados no son sorprendentes, debido a que las concentraciones séricas nunca excedieron los valores altos de CMI de estos fármacos para *H. influenzae*. Aunque con frecuencia se argumenta que son las concentraciones tisulares de los macrólidos, más que las concentraciones séricas, las que deben

compararse con eficacia, debe recordarse que la mayor parte del fármaco se localiza de manera intracelular en los tejidos, mientras que el organismo se encuentra principalmente en sitios extracelulares.

REFERENCIAS

1. Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, Craig WA. Postantibiotic suppression of bacterial growth. *Rev Infect Dis* 1981;3:28-37.
2. Vogelmann B, Craig WA. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr* 1986;108:835-40.
3. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria *in vitro*: a review. *Scand J Infect Dis* 1991;74(suppl):63-70.
4. Ebert SC, Craig WA. Pharmacodynamic properties of antibiotics: application to drug monitoring and dosage regimen design. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:319-26.
5. McDonald PJ, Craig WA, Kunin CM. Persistent effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* after exposure for limited periods of time. *J Infect Dis* 1977;135:217-23.
6. Odenholt-Tornqvist I, Löwdin E, Cars O. Postantibiotic sub-MIC effects of vancomycin, roxithromycin, sparfloxacin and amikacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1852-8.
7. McDonald PJ, Wetherall BL, Prue1 H. Postantibiotic leukocyte enhancement: increased susceptibility of bacteria pretreated with antibiotics to activity of leukocytes. *Rev Infect Dis* 1981;3:38-44.
8. Shah PM, Junghanns W, Stille W. Dosis-Wirkungs-Beziehung der Bakterizide bei *E. coli*, *K. pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*. *Dtsch Med Wochenschr* 1976;101:325-8.
9. Craig WA. Postantibiotic effects and the dosing of macrolides, azalides, and streptogramins. In: Zinner SH, Young LS, Acar JF, Neu HC, eds. Expanding indications for the new macrolides, azalides, and streptogramins. New York: Marcel Dekker, 1997:27-38.
10. Craig WA, Gudmundsson S. Postantibiotic effect. In: Lorian V, ed. Antibiotics in laboratory medicine. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996:296-329.
11. Bigger JW. The bactericidal action of penicillin on *Staphylococcus pyogenes*: part I. *Irish J Med Sci* 1944;227:533-68.
12. Eagle H, Musselman AD. The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. *J Bacteriol* 1949;58:475-90.
13. Parker RF, Luse S. The action of penicillin on *staphylococcus*: further observations on the effect of a short exposure. *J Bacteriol* 1948;56:75-81.
14. Bustamante CI, Drusano GIL, Tatem BA, Standiford HC. Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26:648-82.
15. Gudmundsson S, Vogelmann B, Craig WA. The *in-vivo* postantibiotic effect of imipenem and other new antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 1986;18(suppl E):67-73.
16. Craig WA. Post-antibiotic effects in experimental infection models: relationship to *in-vitro* phenomena and to treatment of infections in man. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(suppl D):149-58.
17. Vogelmann B, Gudmundsson S, Turnidge J, Leggett J, Craig WA. *In vivo* postantibiotic effect in a high infection in neutropenic mice. *J Infect Dis* 1988;157:287-98.
18. Fantin B, Ebert S, Leggett J, Vogelmann B, Craig WA. Factors affecting duration of *in-vivo* postantibiotic effect for aminoglycosides against Gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:829-36.

19. 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.
20. Täuber MG, Zak O, Scheld WM, Hengstler B, Sande MA. The postantibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. *J Infect Dis*, 1984;149:575-83.
21. McGrath BJ, Marchbanks CR, Gilbert D, Dudley MN. *In vitro* postantibiotic effect following repeated exposure to imipenem, temafloxacin, and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1723-5.
22. den Hollander JG, Mouton JW, van Goor M-LPJ, Vleggar FP, Verbrugh HA. Alteration of postantibiotic effect during one dosing interval of tobramycin, simulated in an *in vitro* pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:784-6.
23. Lorian V. Effect of low antibiotic concentrations on bacteria effects on ultrastructure, virulence, and susceptibility to immunodefenses. In: Lorian V. ed, *Antibiotics in laboratory medicine*, 3rd Baltimore: William and Wilkins. 1991:493-555.
24. Cars O, Odenholt-Törnqvist I. The post-antibiotic sub-MIC effect *in vitro* and *in vivo*. *J Antimicrob Chemother* 1993;3(Suppl D): 159-66.
25. Craig WA. Interrelationships Between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:89-96.
26. 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;158:831-47.
27. Leggett JE, Fantin B, Ebert S, et al. Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonia and thigh-infection models. *J Infect Dis* 1989;159:281-92.
28. Craig W, Dalhoff A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in experimental animals. In: Kuhlman J, Dalhoff A, Zeiler HJ. Eds. *Handbook of experimental pharmacology*, Vol. 127: quinolone antibacterials (in press).
29. 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;37:483-90.
30. Knudsen JD, Fuursted K, Espersen F, Frimodt-Møller N. Pharmacodynamics of teicoplanin and vancomycin against staphylococci and pneumococci in the mouse peritonitis model [abstract A39]. In: Abstract of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New Orleans). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1996.
31. Walder R, Andes D, Ebert S, Coklin R, Craig W. Pharmacodynamic comparison of 6-demethyl 6-deoxytetracycline (DMDOT) and minocycline (MINO) in an animal infection model [abstract F116]. In: Abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Orlando, Florida). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994.
32. Kalaniger T, Digranes A, Bergan T, Solber CO. The pharmacokinetics of ceftriaxone in serum, skin blister and thread fluid. *J Antimicrob Chemother* 1984;13:479-85.
33. Ryan DM, Hodges B, Spencer GR, Harding SM. Simultaneous comparison of three methods for assessing ceftazidime penetration into extravascular fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:995-8.
34. Wise R, Baker S, Livingston R. Comparison of cefotaxime and moxalactam pharmacokinetics and tissue levels. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:369-71.
35. Redington J, Ebert SC, Craig WA. Role of antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in surgical prophylaxis. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl 10):S790-9.
36. Roosendaal R, Bakker-Woudenberg IAJM, van de Berg JC, Michel MF. Therapeutic efficacy continuous versus intermittent administration of ceftazidime in an experimental *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in rats. *J Infect Dis* 1985;152:373-8.
37. Craig WA, Ebert S, Watanabe Y. Differences in time above MIC required for efficacy of beta-lactams in animal infection models [abstract 86]. In: Abstract of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1993.
38. Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;25:213-7.
39. Howie VM, Dillard R, Lawrence B. *In vivo* sensitivity test in otitis media: efficacy of antibiotics. *Pediatrics* 1985;75:8-13.
40. Howie V. Eradication of bacterial pathogens from middle ear infections. *Clin Infect Dis* 1992;14(Suppl 2):S209-11.
41. Klein JO. Microbiologic efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:973-5.
42. Dagan R, Abramson D, Leibovitz E, et al. Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis* 1996;15:980-5.
43. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:255-9.
44. Hoberman A, Paradise JL, Block S, et al. Efficacy of amoxicillin/clavulanate for acute otitis media: relation to *Streptococcus pneumoniae* susceptibility. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:955-62.
45. Gehanno P, Lenoir G, Berche P. *In vivo* correlates for *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:271-2.
46. Pallares R, Linares J, Vellido M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474-80.
47. Weinstein MP, Stratto CW, Hawley HB, Ackley A, Reller LB. Multicenter collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a predictor of therapeutic efficacy in acute and chronic osteomyelitis. *Am J Med* 1987;83:218-26.
48. Craig WA. Kinetics of antibiotics in relation to effective and convenient outpatient parenteral therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1995;5:19-22.
49. Craig WA, Ebert SC. Continuous infusion of β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2577-83.
50. Stosor V, Peterson LR, Postelnick M, Noskin GA. Therapy of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* sepsis: a novel strategy [abstract 170]. In: Program and abstracts of the 34th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (New Orleans). Alexandria, Virginia: Infectious Diseases Society of America, 1996.
51. Fantin B, Leggett J, Ebert S, Craig WA. Correlation between *in vitro* and *in vivo* activity of antimicrobial agents against gram-negative bacilli in a murine infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1413-22.
52. Forrest A, Nix DE, Ballou CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073-81.

53. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al. Prospective development of pharmacodynamic relationships between measures of levofloxacin exposure and measures of patient outcome. In: Abstract of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New Orleans). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1996.
54. Paladino JA, Sperry HE, Backes JM, et al. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am J Med* 1991;91:462-70.
55. 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;31:1054-60.
56. 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;155:93-9.
57. Daikos GL, Lolans VT, Jackson GG. First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics *in vivo* with meaning for optimal clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:117-23.
58. Verpooten GA, Giuliano RA, Verbist L, Eestermans G, De Broe ME. Once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:22-7.
59. Tran Ba Huy P, Deffrennes D. Aminoglycoside ototoxicity: Influence of dosage regimen on drug uptake and correlation between membrane binding and some clinical features. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988;105:511-5.
60. Gilbert DN. Editorial response: meta-analysis area no longer required for determining the efficacy of single daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:816-9.
61. Ter Braak EW, De Vries PJ, Bouter KP, et al. Once-daily dosing regimen for aminoglycoside plus β -lactam combination therapy of serious bacterial infections: comparative trial with netilmicin plus ceftriaxone. *Am J Med* 1990;89:58-66.
62. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone *versus* multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993;119:584-93.
63. Fantin B, Carbon C. Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis*-induced experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2387-91.
64. Marangos MN, Nicolau DP, Nightingale Ch, Quiatili R. Influence of gentamicin (GEN) dosing interval in the efficacy of penicillin containing regimens in experimental *Enterococcal faecalis* endocarditis. In: Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New Orleans). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1996.