

Original

Optimización de la terapia antibacteriana mediante análisis farmacocinético/farmacodinámico: predicción de la eficacia con técnicas de simulación de Montecarlo

A. Sánchez Navarro

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue aportar una metodología que facilite la predicción de la eficacia de las pautas de dosificación estándar para los antibacterianos cuando se administran a pacientes con distintas características demográficas. Se basa en la aplicación de criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos (análisis PK/PD) para optimizar las pautas posológicas de este tipo de fármacos. Utilizando los datos bibliográficos de cinética poblacional se pueden estimar valores de parámetros cinéticos como el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas-tiempo (ABC) o la concentración plasmática máxima (C_{max}) en cada tipo de paciente. Como parámetro microbiológico se utiliza la CMI del patógeno causante de la infección. Con esta información, mediante simulación de Montecarlo se establece la probabilidad de alcanzar el valor recomendado de la variable subrogada de la respuesta que se relaciona con la eficacia terapéutica. La metodología propuesta se ha aplicado al caso concreto de levofloxacino supuestamente administrado a pacientes con características diferentes. Los resultados obtenidos demuestran que este método permite conocer a priori si la pauta estándar es la más indicada o si, por el contrario, es recomendable individualizar la posología según las características del paciente y la sensibilidad del patógeno al antibiótico. En definitiva, el método propuesto permite la individualización posológica de los agentes antibacterianos, antes de instaurar el tratamiento y sin necesidad de recurrir a la concentración sérica, facilitando así un aumento de la eficacia terapéutica y la disminución del riesgo de desarrollo de resistencias.

Palabras clave: Análisis PK/PD - Optimización posología - Simulación de Montecarlo - Individualización posológica - Predicción eficacia

Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to optimize antibacterial treatments: Prediction of efficacy by using Montecarlo simulation techniques

SUMMARY

The aim of this work is to provide a methodology to predict the potential efficacy of standard dosage schedules established for antimicrobials when used in clinical practice and administered to patients with different demographic characteristics. It is based on the application of pharmacokinetic and pharmacodynamic criteria (PK/PD analysis) to optimize dosification of this type of drug. Pharmacokinetic parameters such as the area under the plasma concentration-time curve (AUC) or maximum plasma concentration (C_{max}) can be estimated from population kinetic models for each type of patient. Microbiological information, such as the MIC value, is also required. Using the above mentioned information and applying the Montecarlo simulation technique the probability of achieving the recommended value of a substituted variable related to efficacy may be estimated. The proposed methodology has been applied to levofloxacin when reportedly administered to patients showing different characteristics. The results reveal that this method allows us to know a priori whether or not the standard dosage is appropriate for a particular patient for whom the treatment is indicated. In summary, the proposed methodology provides us with a strategy for dosage individualization of antimicrobial agents that can be applied before initiating the treatment with no need for monitoring drug concentration, leading to an increase of clinical efficacy as well as a decreased risk of resistance development.

Key words: PK/PD analysis - Optimization of posology - Montecarlo simulation - Dosage individualization - Prediction of efficacy

INTRODUCCIÓN

El progresivo desarrollo de resistencias a los agentes antibacterianos dificulta el control de las patologías infecciosas y obliga a incrementar las medidas destinadas a su optimización en la práctica clínica, siendo la correcta dosificación uno de los puntos clave para alcanzar este objetivo (1-3). Dosis superiores a las necesarias están relacionadas con una mayor incidencia de efectos secundarios y con el consiguiente incumplimiento o abandono del tratamiento. La infradosificación, por el contrario, comporta un elevado riesgo de ineficacia, además de constituir uno de los factores de mayor contribución al desarrollo de resistencias. En el caso de las enfermedades infecciosas se da la particularidad de que la correcta dosificación no depende sólo de las características del paciente, sino que el patógeno causante de la infección es un elemento esencial a considerar. De acuerdo con esto y mediante el análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) aplicado al campo de la antibioticoterapia, se establecen las pautas posológicas para estos fármacos y se determinan los puntos de corte que determinan la sensibilidad o resistencia de los distintos patógenos. Existe una amplia documentación bibliográfica sobre este tipo de análisis (4-9) y los índices de eficacia que mejor se correlacionan con la respuesta, siendo la relación entre ABC y CMI (ABC/CMI) y entre C_{max} y CMI (C_{max}/CMI), y la fracción del intervalo posológico con concentraciones que superan la CMI ($t > CMI$), las tres variables subrogadas de la respuesta más ampliamente utilizadas. Numerosos estudios avalan la validez de los dos primeros índices (ABC/CMI y C_{max}/CMI) como variables predictoras de la respuesta para las fluoroquinolonas (10-12) y los aminoglucósidos (13, 14), y la utilidad del tercero ($t > CMI$) para aquellos fármacos con una cinética bactericida no dependiente de la concentración, como ocurre con los betalactámicos (15-17). Asimismo, se han establecido los valores que deben alcanzar dichos índices para garantizar la máxima probabilidad de éxito terapéutico mediante estudios, generalmente retrospectivos, de correlación entre la eficacia observada y el valor que tomó el índice en cada caso. De forma general se acepta que cuando la variable subrogada de la respuesta es la relación entre el ABC y la CMI, el valor mínimo recomendado es $\geq 35-40$ en las infecciones producidas por grampositivos y ≥ 125 cuando se trata de gramnegativos (18, 19). Con antibióticos para los que el $t > CMI$ es el índice de eficacia seleccionado, el valor mínimo es $\geq 40-50\%$ del intervalo posológico, aunque este valor puede incrementarse en determinadas situaciones, particularmente en los pacientes inmunodeprimidos (20-22).

Muy recientemente se ha dado un paso adelante incorporando la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica al análisis PK/PD mediante la aplicación de técnicas de simulación de Montecarlo (23, 24), que permiten determinar la probabilidad de alcanzar en el paciente el valor mínimo recomendado de la variable subrogada. Algunos autores, pioneros en este campo (25, 26), han aplicado la simulación de Montecarlo para predecir la posible eficacia de distintas fluoroquinolonas en el tratamiento de infecciones respiratorias. Asimismo, este método se ha aplicado con éxito en un estudio llevado a cabo en pacientes críticos tratados con levofloxacino (27).

La aplicación de este tipo de análisis está contribuyendo enormemente a una utilización más correcta de los agentes antibacterianos y ha facilitado la creación de una base de datos (EUCAST) de ámbito europeo sobre sensibilidad de diferentes patógenos, en la que se recogen los puntos de corte de sensibilidad o resistencia establecidos mediante simulación de Montecarlo (28). Para el registro de nuevos productos, el análisis PK/PD se aplica a grupos reducidos de pacientes y valores referencia de CMI; sin embargo, la utilización de agentes antibacterianos en la práctica clínica implica enfrentarse a amplias poblaciones de individuos con características diferentes, infectados por cepas de patógenos cuya sensibilidad puede diferir significativamente de la inicialmente asumida.

El objetivo del presente trabajo es describir y proporcionar un método basado en el análisis PK/PD que permita predecir la eficacia de un determinado tratamiento en un determinado tipo de paciente infectado por un patógeno con una determinada sensibilidad al antibiótico. Se trata de comprobar si una pauta estándar seleccionada es adecuada o si, por el contrario, es aconsejable buscar una alternativa más acorde a las características del paciente y la etiología de la infección. El método propuesto permitiría la individualización posológica de los agentes antibacterianos antes de instaurar el tratamiento y sin necesidad de recurrir a la monitorización de las concentraciones séricas. En definitiva, se trata de aportar métodos que faciliten la aplicación clínica de las bases teóricas en que se apoya la correcta utilización de los antibióticos, con el doble objetivo de incrementar la eficacia y minimizar el desarrollo de resistencias en la práctica clínica.

MÉTODOS

El método que se describe a continuación puede ser aplicado a todos aquellos agentes antibacterianos para los que se ha realizado el correspondiente análisis PK/PD es-

tableciéndose la variable subrogada de la respuesta y su valor mínimo recomendado. Afortunadamente, se dispone de esta información para la mayoría de estos fármacos, como ya se ha comentado anteriormente. Los pasos a seguir para aplicar el método propuesto son los siguientes:

- 1) Selección de la variable subrogada de la respuesta establecida para el antibiótico considerado (ABC/CMI, Cmax/CMI o $t > \text{CMI}$).
- 2) Selección del valor mínimo que debe alcanzar la variable subrogada de la respuesta seleccionada. Es importante recordar que este valor puede estar condicionado por numerosos factores, como son el tipo de agente causante de la infección, el antibiótico seleccionado o el estado inmunitario del paciente.
- 3) Estimación del valor que toma el correspondiente parámetro farmacocinético en el paciente para el que se prescribe el antibiótico con una determinada pauta de dosificación. A partir del modelo poblacional descrito para el antibiótico considerado y de las características del paciente se hace una estimación del valor que alcanzaría el parámetro farmacocinético en ese tipo de paciente.
- 4) Selección del valor de CMI a considerar en el análisis PK/PD. Aunque lo más recomendable es utilizar información sobre la sensibilidad del patógeno determinada en el propio paciente, también puede recurrirse a datos de sensibilidad previamente establecidos en el ámbito hospitalario o comunitario del paciente, o en última instancia a datos bibliográficos.
- 5) Estimación del valor de la variable subrogada seleccionada a partir de las estimadas de los parámetros farmacocinético y farmacodinámico para el caso concreto considerado, y comparación del valor obtenido con el valor mínimo recomendado.
- 6) Determinación de la probabilidad de alcanzar el valor mínimo recomendado en el paciente considerado cuando se le administra el antibiótico prescrito a la dosis indicada. Para este último paso se recurre a las técnicas de simulación de Montecarlo, que permiten generar valores aleatorios de la variable subrogada de la respuesta con su correspondiente probabilidad a partir de la distribución de frecuencias de los parámetros farmacocinético y farmacodinámico correspondientes. Es decir, se genera la curva de distribución de frecuencias de la variable subrogada y, en consecuencia, se puede estimar la probabilidad de alcanzar valores de ésta superiores al mínimo recomendado.

Con el fin de facilitar la aplicación de este método se ha seleccionado como ejemplo concreto la utilización de levofloxacino en una pauta estándar de 500 mg/24 horas, hipotéticamente administrada a pacientes que presentan características muy diferentes con infecciones respiratorias producidas por *Streptococcus pneumoniae* (caso A: paciente varón, joven, corpulento, sin enfermedades adicionales a la infección respiratoria; caso B: paciente mujer, de elevada edad, reducido peso corporal y función renal acorde a su edad).

Selección de la variable subrogada de la respuesta: (ABC/CMI)_{24h}

De acuerdo con la amplia información bibliográfica existente para las fluoroquinolonas en general (29-31) y levofloxacino en particular (11, 26), el (ABC/CMI)_{24h} es el parámetro PK/PD mejor correlacionado con la respuesta en la práctica clínica.

Selección del valor mínimo recomendado: 35

Teniendo en cuenta que *S. pneumoniae* es grampositivo, el valor mínimo recomendado de (ABC/CMI)_{24h} es de 30-40.

Estimación del valor que toma el correspondiente parámetro farmacocinético en el paciente para 500 mg/24 horas: $\text{ABC}_{24h} = D_{24h}/\text{CI}$

El aclaramiento del fármaco (CI) se calcula en función de la edad, el peso corporal (PC) y el aclaramiento de creatinina del paciente (CI_{cr}) a partir del siguiente modelo poblacional, establecido por Tanigawara y cols. (32):

Si $\text{CI}_{cr} \geq 80 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$:

$$\text{CI} = 0,178 \times \text{PC} \text{ (pacientes jóvenes)}$$

$$\text{CI} = 0,120 \times \text{PC} \text{ (pacientes geriátricos)}$$

Si $\text{CI}_{cr} \leq 80 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$:

$$\text{CI} = 0,0836 \times \text{CI}_{cr} + 0,013 \times \text{PC} \text{ (pacientes jóvenes)}$$

$$\text{CI} = 0,677 (0,0836 \times \text{CI}_{cr} + 0,013 \times \text{PC}) \text{ (pacientes geriátricos)}$$

De acuerdo al modelo, los valores de CI y ABC_{24h} son 15,13 l/h y 33,05 mg/l·h⁻¹, respectivamente, para el hipotético caso A, y 5,66 l/h y 88,34 mg/l·h⁻¹, respectivamente, para el caso B.

Selección del valor de CMI para el análisis PK/PD: CMI = 1 mg/l

Lo más indicado sería utilizar el valor de CMI obtenido en el propio paciente. En caso de no disponer de esta información se puede hacer una aproximación y considerar un valor de CMI previamente establecido para la población de patógenos que colonizan el ámbito donde se ubica el paciente, o bien un valor bibliográfico. Los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ establecidos en España para levofloxacino frente a *S. pneumoniae* son de 1 mg/l, siendo el valor de punto de corte establecido por el NCCLS de 2 mg/l (33). En este caso hemos utilizado un valor de CMI = 1 mg/ml.

Estimación del valor que la variable subrogada de la respuesta toma en cada tipo de paciente: $(ABC/CMI)_{24h} = D_{24h}/CI/CMI$

Para la pauta estándar de levofloxacino, 500 mg/24 horas, el $(ABC/CMI)_{24h}$ toma valores de 33,05 y 88,34 en los supuestos casos A y B, respectivamente.

Determinación de la probabilidad de alcanzar el valor mínimo recomendado mediante simulación de Montecarlo

Considerando la variabilidad farmacocinética establecida para levofloxacino (distribución de frecuencias del ABC) y su variabilidad farmacodinámica frente a *S. pneumoniae*, se construye la curva de distribución de frecuencias del $(ABC/CMI)_{24h}$, lo que a su vez permite conocer la probabilidad de alcanzar valores de esta variable superiores al valor recomendado.

De acuerdo al modelo poblacional descrito por Tanigawara y cols. (32) para levofloxacino, el ABC presentará una distribución normal con un coeficiente de variación del 19%, al igual que el CI. En consecuencia, la distribución de frecuencias del ABC_{24h} es de $33,05 \pm 6,27$ para el caso A y de $88,34 \pm 16,78$ para el caso B.

En lo que se refiere a la variabilidad farmacodinámica se asume la distribución de frecuencias descrita por Nicolau y Ambrose (26) (distribución discreta con los siguientes valores y frecuencias: 0,5 mg/l 7,2%; 1 mg/l 59,7%; 2 mg/l 32,4%; y 4 mg/l 0,7%). A partir de esta información se generan valores aleatorios del $(ABC/CMI)_{24h}$ utilizando el programa Excel y se construye la curva de probabilidades de los distintos valores generados.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra los valores de CI y ABC_{24h} estimados para los casos A y B con una pauta de dosificación de 500 mg/24 horas, de acuerdo al modelo poblacional descrito para levofloxacino y a las características de los hipotéticos pacientes. Asimismo incluye el valor del $(ABC/CMI)_{24h}$ estimado sin considerar la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica. En la Fig. 1 se recogen los resultados obtenidos mediante la simulación de Montecarlo para la misma pauta de dosificación en los dos casos supuestos, teniendo en cuenta la variabilidad PK/PD. La distribución de frecuencias del $(ABC/CMI)_{24h}$ se obtuvo considerando una distribución normal para el parámetro farmacocinético y una distribución discreta para el parámetro farmacodinámico, tal como se indica en el apartado de Método. Del mismo modo se construyeron las curvas para dos pautas de dosificación alternativas; la Fig. 2 ilustra los resultados correspondientes a 750 mg/24 horas y 250 mg/24 horas, respectivamente, para los casos A y B considerados.

DISCUSIÓN

Comparando los valores de $(ABC/CMI)_{24h}$ obtenidos en los dos supuestos considerados (Tabla 1) se comprueba que, en el primer caso, una dosis de 500 mg/24 horas puede resultar insuficiente, ya que la variable subrogada de la respuesta no alcanza el valor mínimo recomendado, mientras que en el segundo caso este parámetro PK/PD supera ampliamente el valor mínimo recomendado para las fluoroquinolonas utilizadas en el tratamiento de las infecciones causadas por grampositivos. Estos resultados indican la

Tabla 1. Características y parámetros estimados en los supuestos casos considerados.

	Sexo	Peso (kg)	CI _{cr} (ml/min)	CI _p (ml/min)	$(ABC/CMI)_{24h}$
Caso A	Varón	85	>80	15,13	33,05
Caso B	Mujer	40	<80	5,66	88,34

CI_{cr}: aclaramiento de creatinina; CI_p: aclaramiento plasmático estimado de levofloxacino; $(ABC/CMI)_{24h}$: variable subrogada de la respuesta estimada para una dosis de 500 mg, sin considerar la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica.

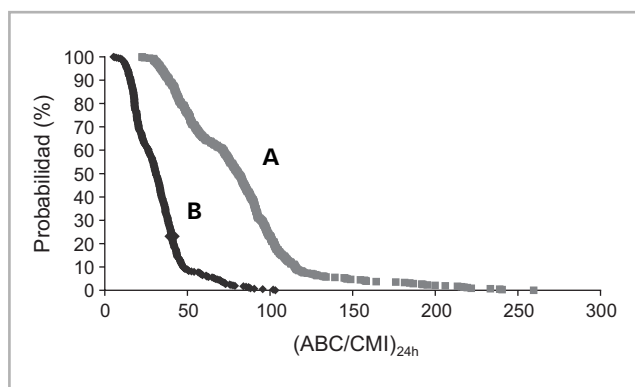


Figura 1. Probabilidad de alcanzar distintos valores de $(ABC/CMI)_{24h}$ cuando se administran 500 mg/24 horas de levofloxacin a pacientes con distintas características.

conveniencia de buscar alternativas posológicas más acordes a cada caso. En el primer caso es evidente la conveniencia de incrementar la dosis a 750 mg/24 horas mientras que en el segundo, teniendo en cuenta el valor que toma el $(ABC/CMI)_{24h}$, una pauta de 250 mg/24 horas podría ser suficiente. Siguiendo el procedimiento descrito se estima el $(ABC/CMI)_{24h}$ para las dos alternativas propuestas y se encuentran valores de 49,21 y 44,17 $mg/l \cdot h^{-1}$ para 750 mg/24 horas en el caso A y 250 mg/24 horas en el B, respectivamente. Según estos valores, se podría deducir que la administración de la dosis más alta en un caso y la más reducida en el otro sería más aconsejable que la aplicación de la pauta estándar de 500 mg/24 horas en ambas situaciones.

Como ya se ha comentado, recientemente se ha incorporado la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica al análisis PK/PD en antibioticoterapia, lo que supone un paso adelante en la capacidad de predicción de la eficacia de los tratamientos y el establecimiento de puntos de corte que determinan la sensibilidad o resistencia de los patógenos a estos agentes. Asumiendo que el éxito o fracaso de un tratamiento antibacteriano está condicionado por el valor que alcanza la variable subrogada de la respuesta, se puede estimar el riesgo o probabilidad de éxito mediante las técnicas de simulación de Montecarlo, ya que éstas permiten estimar el nivel de riesgo para situaciones controladas por la distribución de frecuencias de una variable. Siguiendo el método propuesto y descrito en el correspondiente apartado se genera la curva de probabilidades para distintos valores del $(ABC/CMI)_{24h}$ cuando se administra la pauta de 500 mg/24 horas a los supuestos pacientes A y B, considerando la variabilidad farmacocinética (función de distribución del ABC, de acuerdo al modelo poblacional de Tanigavara y cols. [32]) y también la farmacodinámica (distribución discreta de la CMI para *S. pneumoniae* descrita

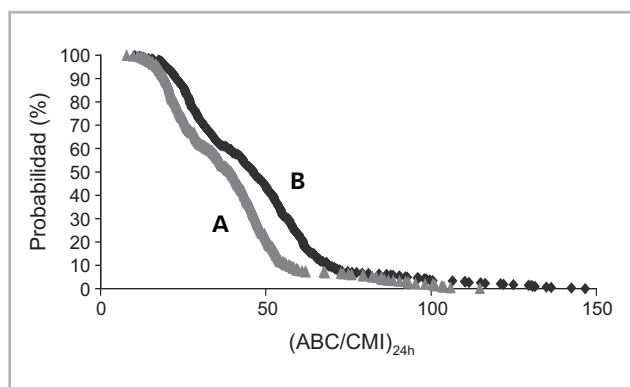


Figura 2. Probabilidad de alcanzar distintos valores de $(ABC/CMI)_{24h}$ cuando se administran 750 mg/24 horas o 250 mg/24 horas a un paciente tipo A o B.

por Nicolau y Ambrose [26]). Se comprueba que con la pauta indicada existe un elevado riesgo de que el $(ABC/CMI)_{24h}$ no supere el valor mínimo recomendado en el paciente A. Concretamente, la simulación de Montecarlo indica en este tipo de paciente un riesgo del 70% de no alcanzar dicho valor. Por el contrario, según la curva generada para el paciente B se comprueba que la probabilidad de alcanzar un valor mayor de 35 es superior al 90%, siendo por tanto bajo el riesgo de fracaso terapéutico. Cuando se realiza el análisis de riesgo para una dosis de 750 mg/24 horas en el paciente A y de 250 mg/24 horas en el B se obtienen las curvas que se muestran en la Fig. 2. Al aumentar la dosis de 500 a 750 mg en el caso A el riesgo de ineficacia se reduce del 70% al 20%. Para la situación correspondiente al caso B, una disminución de la dosis produce un considerable incremento del riesgo de ineficacia (del 7% al 40%) en relación con la utilización de la pauta estándar. La comparación de los resultados obtenidos mediante el análisis PK/PD considerando la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica (curva de distribución de frecuencias de la variable subrogada) con los que se obtienen cuando no se incorpora esta información (valor concreto de la variable) demuestra el interés de incluir dicha variabilidad en el análisis. La utilización del valor estimado del $(ABC/CMI)_{24h}$ podría llevar a la conclusión de que una dosis de 250 mg/24 horas sería tan eficaz como la de 500 mg/24 horas en el paciente B, ya que la variable subrogada de la respuesta toma un valor superior al mínimo recomendado con ambas dosis. Sin embargo, el análisis de riesgo mediante simulación de Montecarlo informa sobre la mayor probabilidad de ineficacia y, por tanto, la no conveniencia de la dosis más baja. Las limitaciones del análisis basado en valores concretos de las variables han sido puestas de manifiesto previamente por otros autores (34).

En conclusión, los resultados obtenidos al aplicar la metodología propuesta para evaluar la pauta de dosificación estándar de levofloxacino, en supuestos pacientes con características diferentes, demuestran la validez del método para predecir su eficacia. El análisis de riesgo realizado mediante las técnicas de simulación de Montecarlo proporciona información adicional y facilita la toma de decisión respecto a la opción más adecuada entre las disponibles. Este tipo de análisis permite comparar no sólo distintas pautas de un mismo antibiótico, sino también distintas opciones de tratamiento antibacteriano, facilitando la selección de la que presente menor riesgo de fracaso terapéutico. En definitiva, se aporta un método que facilita la aplicación clínica de las bases teóricas en que se apoya la correcta utilización de los antibióticos, con el doble objetivo de incrementar la eficacia y minimizar el desarrollo de resistencias en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Polk, R. *Optimal use of modern antibiotics: Emerging trends*. Clin Infect Dis 1999; 29: 264-274.
- Craig, W.A. *Does the dose matter?* Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl. 3): S233-S237.
- Aguado-García, J.M., Martín Herrero, J.E., Lumberras Bermejo, C. *Resistencias bacterianas y farmacodinámica como bases de la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 230-237.
- Hyatt, J.M., Mc Kinnon, P.S., Zimmer, G.S. *The importance of pharmacokinetic-pharmacodynamic surrogate markers to outcome: Focus on antimicrobial agents*. Clin Pharmacokin 1995; 28: 143-160.
- Sánchez Navarro, A., Sánchez Recio, M.M. *Basis of antiinfective therapy: Pharmacokinetic/pharmacodynamic criteria and methodology for dual dosage individualization*. Clin Pharmacokin 1999; 37: 289-304.
- Li, R.C., Zhu, M., Schentag, J.J. *Achieving an optimal outcome in the treatment of infections. The role of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials*. Clin Pharmacokin 1999; 37: 1-16.
- Rodvold, K.A. *Pharmacodynamics of antiinfective therapy: Taking what we know to the patient's bedside*. Pharmacother 2001; 21 (Suppl. 11): 310S-330S.
- Schentg, J.J., Gilliland, K.K., Paladino, J.A. *What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories?* Clin Infect Dis 2001; 32 (Suppl. 1): S39-S46.
- Scaglione, F. *Can PK/PD be used in everyday clinical practice?* In J Clin Pract 2002; 19: 349-353.
- Rodvold, K.A., Neuhauser, M. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones*. Pharmacother 2001; 21 (Suppl.): S233-S255.
- Nightingale, C.H., Grant, E.M., Quintiliani, R. *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin*. Chemother 2000; 46 (Suppl. 1): S6-S14.
- Sánchez Recio, M.M., Colino, C.I., Sánchez Navarro, A. *A retrospective analysis of pharmacokinetic/pharmacodynamic indices as indicators of the clinical efficacy of ciprofloxacin*. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 321-328.
- Kashuba, A.D.M., Nafziger, A.N., Drusano, G.L., Bertino, J.S. Jr. *Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacteria*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1842-1844.
- Lacy, M-K., Nicolau, D.P., Nithingale C.H., Quintiliani, C.H. *The pharmacodynamics of aminoglycosides*. Clin Infect Dis 1998; 27: 23-27.
- Mouton, J.W., Vinks, A. *Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile? - Efficacy and pharmacokinetic considerations*. J Antimicrob Chemother 1996; 38: 5-15.
- Trunidge, J.D. *The pharmacodynamics of beta-lactams*. Clin Infect Dis 1988; 27: 10-22.
- Sánchez Navarro, A. *New formulations of amoxicillin/clavulanic acid: A pharmacokinetic and pharmacodynamic review*. Clin Pharmacokin 2005; 44: 1097-1115.
- Ambrose, P.G., Grasela, D.M., Grasela, T.H., Passarelli, J., Mayer, H.B., Pierce, P.F. *Pharmacodynamics of fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae in patients with community-acquired respiratory tract infections*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2793-2797.
- Amsden, G.W., Owens, R.C. Jr., Bertino, J.S. *AUIC in humans: A fact-based discussion*. Ann Pharmacother 2003; 37: 1518-1521.
- Andes, D., Craig, W.A. *In vivo activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against Streptococcus pneumoniae: Application to breakpoint determinations*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2375-2379.
- Craig, W.A. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men*. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12.
- Dagan, R. *Achieving bacterial eradication using pharmacokinetic/pharmacodynamic principles*. Int J Infect Dis 2003; 7 (Suppl. 1): S21-S26.
- Fishman, G. (Ed.). *Monte Carlo: Concepts, algorithms and applications*. Springer-Verlag, New York 1999.
- Bonate, P.L. *A brief introduction to Monte Carlo simulation*. Clin Pharmacokin 2000; 40: 15-22.
- Ambrose, P.G., Grasela, D.M. *The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: Fluoroquinolones pharmacodynamics against Streptococcus pneumoniae*. Diag Microb Infect Dis 2000; 38: 151-157.
- Nicolau, D.P., Ambrose, P.G. *Pharmacodynamic profiling of levofloxacin and gatifloxacin using Monte Carlo simulation for community-acquired isolates of Streptococcus pneumoniae*. Am J Med 2001; 111 (Suppl.): S13-S18.
- Sánchez Navarro, A., Colino, C.I., Álvarez Lerma, F., Alcalde Menacho, Y., Domínguez-Gil, A. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in intensive care patients*. Clin Pharmacokin 2005; 44: 627-635.
- EUCAST. www.eucast.org
- Drusano, G.L. *Fluoroquinolones pharmacodynamics: Prospective determination of relationship between exposure and outcome*. J Chemother 2000; 12 (Suppl. 4): 21-26.
- Drusano, G.L., Preston, S.L., Owens, R.C. *Fluoroquinolone pharmacodynamics*. Clin Infect Dis 2001; 33: 2091-2096.
- Wright, D.H., Brown, G.H., Peterson, M.L. *Application of fluoroquinolone pharmacodynamics*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 669-683.
- Tanigawara, Y., Nomura, H., Kagimoto, N., Okumura, K., Hori, H. *Premarketing population pharmacokinetic study of levofloxacin in normal subjects and patients with infectious diseases*. Biol Pharm Bull 1995; 18: 315-320.
- Cantón, E., Diosdado, N., Montaner, M., Gobernado, M. y Grupo del Estudio Multicéntrico. *Sensibilidad in vitro a los antibióticos y serotipos más frecuentes de Streptococcus pneumoniae. Estudio multicéntrico*. Rev Esp Quimioterap 2005; 18: 45-51.
- Ambrose, P.G., Quintiliani, R. *Limitations of single point pharmacodynamic analysis*. Paediat Infect Dis J 2000; 19: 769.