

Jorge Parra-Ruiz
José Hernández-Quero

Parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos de las fluoroquinolonas respiratorias. Guía para la selección de la fluoroquinolona más apropiada

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

RESUMEN

Desde su introducción en el mercado, las fluoroquinolonas se han convertido en los agentes antibacterianos más prescritos. Existe una seria preocupación acerca de la aparición de resistencias en especies bacterianas como *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas* spp y enterobacterias, especialmente por la existencia de resistencia cruzada entre los miembros de la familia de las quinolonas.

En los últimos años se ha realizado un enorme esfuerzo para identificar factores farmacocinéticos (PK) como la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas (ABC), y farmacodinámicos (PD) como la concentración mínima inhibitoria (CMI) o la concentración preventiva de mutantes (CPM), que permitan optimizar el empleo de las fluoroquinolonas, especialmente frente a estos microorganismos.

De las fluoroquinolonas existentes en España, levofloxacino y moxifloxacino presentan notables diferencias en cuanto a sus parámetros PK (C_{max}, vida media, volumen de distribución, etc) y PD (concentración mínima inhibitoria) así como en su relación PK/PD (ABC/CMI; ABC/CPM) que permiten establecer claramente una preferencia de uso de una sobre la otra.

La utilización adecuada de las fluoroquinolonas de acuerdo a estos parámetros PK/PD se traducirá en una mejora del tratamiento de las infecciones respiratorias con una disminución de la aparición de resistencias. En este sentido utilizar moxifloxacino, con mejores características PK/PD debe ser una opción preferente sobre el empleo de levofloxacino que, de emplearse debería hacerse utilizando dosis diferentes a las actuales.

Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of respiratory fluoroquinolones. Guideline to selection of the most appropriate fluoroquinolone

ABSTRACT

Since its approval, fluoroquinolones have become one of the most prescribed antibacterial agents. Because of its widespread use, serious concerns about the emergence of resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas* spp, and *enterobacteriaceae*, has arisen, especially because of cross-resistance between fluoroquinolones.

Huge efforts has been done to identify pharmacokinetic (PK) parameters like maximum serum concentration (C_{max}), area under the curve of serum concentrations (AUC) and pharmacodynamic (PD) parameters like the minimum inhibitory concentration (MIC) or the mutant prevention concentration (MPC), to optimize the use of the new fluoroquinolones, especially against these difficult to treat microorganisms.

The new fluoroquinolones commercially available in Spain, levofloxacin and moxifloxacin, have significant differences in their PK (C_{max}, half-life, volume of distribution, etc), PD (MIC, MPC,) and in their PK/PD parameters (AUC/MIC; AUC/MPC) that allow clinicians to establish clear preference for the utilization of one of them.

Proper use of these new fluoroquinolones according to these PK/PD parameters will result in better management of respiratory infections with a reduction in the emergence of resistance. Based on data reviewed in this paper moxifloxacin use, with best PK/PD characteristics, should be preferred over levofloxacin. Should levofloxacin be used, alternative dosing strategies would be recommended to avoid selection of resistant variants.

INTRODUCCIÓN

Las quinolonas constituyen en la actualidad una de las principales familias en el armamentario terapéutico, con indi-

Correspondencia:
Jorge Parra-Ruiz, M.D., Ph.D.
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitario San Cecilio
Avda Dr. Olóriz 16. 18012
Granada - España
E-mail: jordi@ugr.es

caciones clínicas que han evolucionado desde las infecciones del tracto urinario (años 70) hasta el tratamiento de infecciones complicadas en cualquier localización del organismo en la actualidad, llegando a ostentar el dudoso honor durante casi 10 años de ser los antibióticos más prescritos en EEUU y, probablemente, en todo el mundo¹.

La actividad de las fluoroquinolonas se basa en la inhibición directa de la síntesis del ADN. Esta inhibición ocurre mediante la interacción del fármaco con complejos formados por el ADN bacteriano y una de las dos enzimas diana de las quinolonas, la ADN-girasa y la topoisomerasa IV². Si bien las fluoroquinolonas inhiben ambas enzimas, la afinidad por una y por otra varía en función de la especie bacteriana y de la fluoroquinolona, así la ADN-girasa sería la diana primaria para la mayoría de las fluoroquinolonas frente a bacterias gramnegativas y la topoisomerasa IV para la mayoría de las bacterias grampositivas, si bien existen excepciones a esta norma³. En el caso concreto de *Streptococcus pneumoniae*, la afinidad de moxifloxacino por la ADN-girasa y la topoisomerasa IV es similar, lo que se podría traducir en una menor incidencia de resistencias clínicas⁴.

La resistencia de las bacterias a las fluoroquinolonas es debida a tres mecanismos. El primero es por la aparición de bombas de expulsión o disminución de la permeabilidad, que da como resultado una resistencia de bajo grado, siendo de todas las fluoroquinolonas norfloxacin y ciprofloxacino las más afectadas, seguidas de levofloxacino y en menor medida moxifloxacino⁵. El segundo mecanismo de resistencia, y el más importante, sería la modificación de la ADN-girasa y la topoisomerasa IV. Estas alteraciones resultan de mutaciones en los genes que las codifican, probablemente consecuencia de errores transcripcionales que pueden ocurrir espontáneamente y estar presentes en poblaciones bacterianas en una tasa de 10⁶-10⁹ bacterias⁶. La resistencia por este mecanismo acontece de una manera escalonada: la mutación inicial tiene lugar en la diana primaria de la bacteria, dando lugar a un aumento de la concentración mínima inhibitoria (CMI), y posteriormente aparecen mutaciones en la otra diana con el desarrollo de la resistencia clínica. Estas mutaciones pueden ocurrir en combi-

nación, pero en el caso de *S. pneumoniae* las mutaciones en la topoisomerasa IV preceden a las de la ADN-girasa⁷. Finalmente, existe un tercer mecanismo de resistencia mediado por plásmidos y cuya frecuencia de descripción está en aumento⁸.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS

Como norma general las fluoroquinolonas respiratorias presentan parámetros farmacocinéticos similares, con una muy buena biodisponibilidad oral, amplio volumen de distribución, escasa unión a proteínas plasmáticas y vida media prolongada que permite su dosificación una vez al día. Existen no obstante algunas diferencias cuya descripción detallada queda fuera del objetivo de esta revisión, remitiendo a los lectores a bibliografía específica⁵. No obstante, si es de señalar que diferencias en cuanto a concentración sérica, penetración en tejidos, eliminación y vida media diferentes entre levofloxacino y moxifloxacino (tabla 1)⁹ podrían explicar las variaciones encontradas en la resolución de las infecciones comunicadas en algunos artículos¹⁰.

Parámetros farmacodinámicos

Tradicionalmente se ha considerado la CMI como el parámetro farmacodinámico más relevante a la hora de definir la potencial actividad de un antibiótico frente a una bacteria. La CMI es la concentración más baja de antibiótico a partir de la cual no se detecta crecimiento bacteriano en un cultivo *in vitro*. Es independiente para cada antibiótico y para cada bacteria y marca la susceptibilidad o resistencia de una determinada bacteria para un antibiótico dado. Si bien este concepto farmacodinámico tiene utilidad para predecir la eficacia de un antibiótico, carece de ella a la hora de predecir la aparición de resistencias. Es por ello que se acuñó otro término conocido como la concentración preventiva de mutantes de resistencia (CPM). Ésta sería la concentración a partir de la cual no se desarrollarían cepas mutantes. Es conocido que en una infección clínica existen colonias con susceptibilidades diferentes a los

Tabla 1 Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de levofloxacino y moxifloxacino

	CMI ₉₀ (mg/L)	24-h ABC (mg/h/L)	t _{1/2} (h)	Cmax sérica (mg/L)	Fración libre	24-h fABC (mg/h/L)	fABC / CMI ₉₀
Levofloxacino 500 mg	1	48	7	5,7	0,7	34	34
Levofloxacino 750 mg	1	91	7	8,6	0,7	64	64
Moxifloxacino 400 mg	0,25	48	12	4,5	0,6	29	96

CMI₉₀: concentración mínima inhibitoria del 90% de las cepas de *S. pneumoniae* evaluadas; ABC: área bajo la curva sérica; t_{1/2}: vida media; Cmax: concentración máxima; fABC: área bajo la curva sérica de la fracción libre.

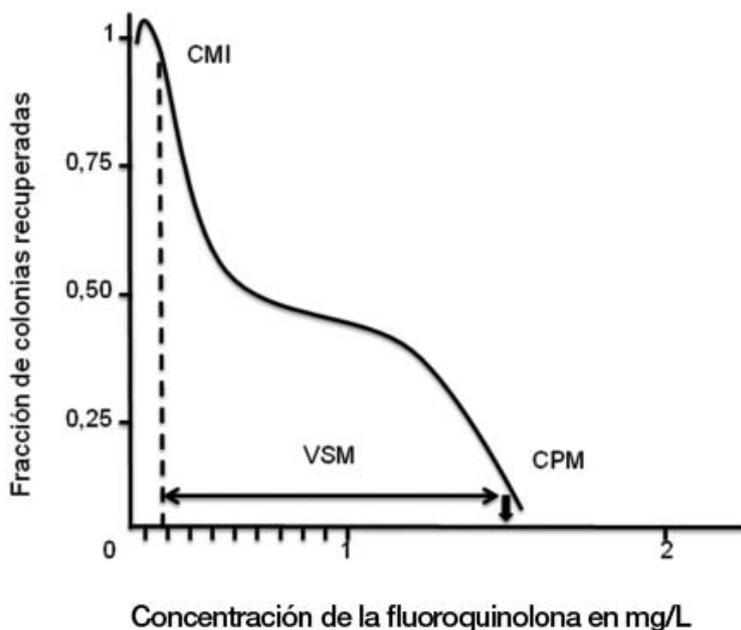


Figura 1

Ventana de selección de mutantes. El número de colonias disminuye rápidamente tras alcanzar la CMI de las bacterias más susceptibles (línea discontinua) y decrece rápidamente conforme aumenta la concentración del antibiótico hasta que se alcanza una meseta donde se favorecería el crecimiento de las cepas más resistentes. La segunda pendiente de descenso se correlacionaría con la CMI de las bacterias más resistentes, la CPM (flecha). El intervalo entre ambas concentraciones sería la ventana de selección de mutantes (VSM). Modificado de Zhao & Drlica¹⁴.

antibióticos, pequeñas variaciones de la CMI que los hacen más o menos susceptibles a un antibiótico concreto. La CPM sería la CMI de la bacteria más resistente¹¹.

El Dr. Baquero, del Hospital Ramón y Cajal, fue el primero en introducir el concepto de la ventana de selección de mutantes^{12,13}. Los antibióticos, debido a la influencia de los parámetros farmacocinéticos básicos (Cmax, vida media, unión a proteínas, etc.) y la difusión a los tejidos, provocan la existencia de un rango de concentraciones que estaría localizado entre la CMI y la CPM de las bacterias, denominado ventana de selección de mutantes (VSM). Dentro de este rango de concentraciones el antibiótico sería capaz de inhibir el crecimiento de las bacterias más sensibles, permitiendo o favoreciendo el de las que tengan una CMI algo más elevada (figura 1)¹⁴. Con posterioridad diferentes autores han comprobado la veracidad de esta afirmación con cepas de micobacterias¹⁵, *Staphylococcus aureus*^{16,17} neumococos¹⁸ y bacilos gramnegativos¹⁹.

La traducción clínica de este hecho es evidente. La utilización de dosis de antibióticos que sitúen sus concentraciones dentro de la VSM durante gran parte del intervalo entre dosis provocaría, con la exposición repetida, la aparición de resistencias²⁰.

Otra característica de la CPM es que, a diferencia de la CMI, puede ser utilizada para comparar el potencial de resistencia frente a una misma bacteria de dos antibióticos dife-

rentes. Así, en el caso que nos ocupa, la CPM frente a *S. pneumoniae* de levofloxacin es de 8 mg/L, mientras que su concentración máxima (Cmax) en suero es de 5,7 mg/L. Por lo que durante todo el intervalo de dosis, utilizando 500 mg/24 h, la concentración sérica de levofloxacin se encuentra por debajo de la CPM. Por el contrario, la CPM frente a *S. pneumoniae* de moxifloxacin es de 2 mg/L, y su Cmax con una dosis de 400 mg/día de 4,5 mg/L. Si tenemos en cuenta que su vida media es de 12 horas, durante unas 18 horas la concentración sérica se encontrará por encima de la CPM²¹ (tabla 2). Estos datos se han realizado de acuerdo a cifras de concentración sérica, si bien en el tratamiento de las infecciones respiratorias debemos tener en cuenta la que se alcanza en el foco de infección. La Cmax en líquido alveolar de levofloxacin con una dosis de 500 mg es de 15 mg/L²², que estaría por encima de la CPM. Si tenemos en cuenta que la vida media de levofloxacin es de unas 7 horas, aproximadamente se encontraría por encima de la CPM en líquido alveolar durante 1/3 del intervalo entre dosis. Tomando en cuenta los valores de concentración pulmonar de moxifloxacin (12,6 mg/L)²³ y su CPM (tabla 2), nuevamente nos encontramos con una ventaja de moxifloxacin en cuanto a una potencial menor capacidad de selección de mutantes de resistencia por presentar un patrón PK/PD más favorable. En este caso, como la vida media es de 12 horas, sus valores esta-

Tabla 2 Relación farmacocinética de levofloxacin y moxifloxacin con la CPM

Fluoroquinolona	CPM ₉₀ (mg/L)	Dosis (mg)	Cmax sérica (mg/L)	Cmax LA (mg/L)	t _{1/2} (h)
Moxifloxacin	2	400	4,5	12,6	12
Levofloxacin	8	500	5,7	15	7

CPM₉₀: concentración que previene la aparición de mutantes en el 90% de las cepas de *S. pneumoniae* evaluadas;
Cmax: concentración máxima; Cmax LA: concentración máxima en líquido alveolar; t_{1/2}: vida media

rían por encima de la CPM durante todo el intervalo de tiempo entre dosis.

Parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD)

Tradicionalmente se ha considerado que el predictor de respuesta más adecuado para las fluoroquinolonas es la relación entre el área bajo la curva de la concentración plasmática (ABC) y la CMI (ABC/CMI). Sin embargo, cada especie bacteriana posee una relación ABC/CMI propia, por lo que no es posible extrapolar una única magnitud ABC/CMI para todas las fluoroquinolonas y para todas las especies²⁴. Por todo ello, el valor concreto de la relación ABC/CMI óptimo continúa siendo desconocido⁵. No obstante, ciñéndonos a los estudios que han evaluado los parámetros PK/PD frente a *S. pneumoniae*, podríamos establecer con razonable seguridad que valores ABC/CMI de fármaco libre (fABC/CMI) superiores a 35 podrían correlacionarse con una buena eficacia clínica. Lacy et al.²⁵ y Lister & Sanders²⁶ evaluaron en modelos *in vitro* la eficacia clínica de levofloxacin y ciprofloxacino frente a *S. pneumoniae*, coincidiendo en que la máxima capacidad erradicadora de ambas fluoroquinolonas se alcanzaba con valores de ABC/CMI entre 30 y 60. En un modelo animal de infección Craig & Andes demostraron igualmente que una relación fABC/CMI superior a 30 se relacionaba con una supervivencia > 90%. En este caso los autores evaluaron 6 quinolonas, ciprofloxacino, gatifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, y sitafloxacin. Finalmente, Ambrose et al.²⁷ evaluaron la eficacia de levofloxacin y gatifloxacin sobre 121 pacientes incluidos en dos estudios, uno en neumonía adquirida en la comunidad y otro en exacerbaciones de EPOC, y encontraron que un valor de fABC/CMI > 33,7 se asoció con una erradicación bacteriana del 100%. La existencia de una fABC/CMI ≥ 34 se relacionó con la respuesta clínica con una odds ratio > 6.

De acuerdo a estos datos y al alto número de fluoroquinolonas ensayadas con resultados similares es posible, por tanto, establecer con cierta seguridad que alcanzar una relación fABC/CMI ≥ 35 se traducirá en un mejor resultado clínico y sería este el objetivo PK/PD que deberíamos perseguir en el tratamiento de *S. pneumoniae*. Sin embargo, modelos matemáticos utilizando diferentes rangos de concentración y CMIs han demostrado que la probabilidad de alcanzar este objetivo

terapéutico es baja para levofloxacin. Así, Kiffer & Pignatari²⁸ demostraron en un modelo de Montecarlo simulando 5.000 pacientes, que la probabilidad de alcanzar una fABC/CMI > 35 era inferior al 60% con dosis de levofloxacin de 500 mg/día, mientras que la probabilidad de conseguir este valor era del 100% con el empleo de moxifloxacin, especialmente para aquellas cepas con una CMI de 1 mg/L, situadas dentro del rango de susceptibilidad.

Con respecto a la aparición de resistencias, probablemente, el objetivo terapéutico ideal debería incluir la CPM en vez de la CMI, siendo la relación ABC/CPM la que nos orientaría hacia a la elección de tratamientos que evitasen la aparición de resistencias²⁹. Homma et al.³⁰ compararon la actividad *in vitro* de levofloxacin y moxifloxacin frente a *S. pneumoniae* y correlacionaron la probabilidad de aparición de resistencias con parámetros PK/PD. En su estudio, una relación fABC/CPM ≥ 13,41 fue capaz de prevenir la aparición de cepas de resistencia en todos los casos. Esta relación se alcanzó con mayor facilidad con moxifloxacin que con levofloxacin, lo que explica que aparecieran resistencias más frecuentemente con la última quinolona. Extrapolando estos resultados a la práctica clínica es complejo dado que no existen otros trabajos similares, que no se han realizado estudios animales ni en humanos, pero de acuerdo a los datos farmacodinámicos presentados^{13,15,16,18,19} es razonable considerar que alcanzar una relación fABC/CPM adecuada se correlacionará con una menor incidencia de aparición de resistencias. Tomando los datos farmacocinéticos conocidos de levofloxacin y moxifloxacin (tablas 1 y 2) podemos observar que para la CPM₉₀, solo moxifloxacin es capaz de alcanzar los valores comunicados por Homma et al.; fABC/CPM₉₀ 14 para moxifloxacin vs fABC/CPM₉₀ 4,25 y 8 para levofloxacin 500 mg/día y levofloxacin 750 mg/día, respectivamente³⁰.

TRADUCCIÓN CLÍNICA

La diferente capacidad demostrada *in vitro* por las distintas fluoroquinolonas en cuanto a la eficacia y capacidad de selección de resistencias se han correlacionado con la eficacia clínica en el tratamiento de infecciones respiratorias. En el caso de ciprofloxacino se han documentado cerca de 30 fracasos clínicos en el tratamiento de infecciones por *S. pneumoniae* con reaislamiento del microorganismo en los fracasos y con

desarrollo de meningitis en varios pacientes⁵, lo que motivó una nota en la ficha técnica de ciprofloxacino en la que la FDA recomendaba que ciprofloxacino no fuese el tratamiento de elección para *S. pneumoniae*³¹.

Datos muy similares se han comunicado con levofloxacino, cerca de 20 pacientes han presentado fracasos clínicos en el tratamiento de infecciones respiratorias por *S. pneumoniae* con levofloxacino 500 mg/día^{5,10} y, al igual que ciprofloxacino, con re-aislamientos de *S. pneumoniae* en el esputo o con aparición de meningitis. Conocidos son también los 4 casos publicados de fracaso con aparición de resistencia a levofloxacino durante su tratamiento³², sin embargo, con respecto a levofloxacino, la FDA no ha tomado medida alguna al respecto.

Hasta la fecha no se han comunicado este tipo de fracasos clínicos con otras fluoroquinolonas, pero la existencia de resistencias cruzadas entre las quinolonas podría favorecer la aparición de estos casos. Kays et al.³³ comunicaron el fracaso terapéutico de levofloxacino en una neumonía neumocócica en un paciente que había recibido ciclos previos con esta quinolona. Los autores recuperaron una cepa de *S. pneumoniae* con alta resistencia a levofloxacino (32 mg/L) y con resistencia cruzada a moxifloxacino (4 mg/L), trovafloxacino (6 mg/L) y gatifloxacino (12 mg/L).

Así mismo, existen ensayos clínicos en los que se han comparado levofloxacino y moxifloxacino. El estudio CAPRIE³⁴ (del inglés Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly) aleatorizó de manera doble ciega y estratificada por gravedad de la neumonía a 281 pacientes a recibir moxifloxacino 400 mg/día (141 pacientes) o levofloxacino 500 mg/día (140 pacientes). Los autores comunicaron una mayor respuesta en el grupo de moxifloxacino (92,9 vs 87,9%) aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Diferencias estadísticamente significativas que sí se alcanzaron al evaluar la curación de los pacientes a los 3-5 días del inicio del tratamiento en vez de a los 5-21 días de la finalización de los 7-14 días de tratamiento antibiótico. En este caso, la curación a los 3-5 días de tratamiento fue de 97,9% frente a 90% en el brazo de levofloxacino (IC 95% 1.7-14.1; p = 0,01).

Más recientemente, Torres et al.³⁵ compararon en un nuevo estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizado en función de la gravedad de la neumonía la eficacia de la monoterapia con moxifloxacino 400 mg/d (291 pacientes) frente a la biterapia con levofloxacino 500 mg/12 horas y ceftriaxona 2 g/día (278 pacientes) en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave (clase PSI III-V). La tasa de curación a los 4-14 días de la finalización del tratamiento fue del 86,9% para moxifloxacino y del 89,9% para la combinación, sin que se encontrasen diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con neumonía por *S. pneumoniae* la respuesta fue ligeramente superior a moxifloxacino (90% vs 87%), aunque tampoco alcanzó significación estadística.

Finalmente, existirían diferencias en cuanto al tiempo de defervescencia, marcador indirecto de buena evolución clínica y curación, en función del tipo de fluoroquinolona empleada, y

de la dosis utilizada, indicando una vez más la importancia de los parámetros PK/PD. Dunbar et al.³⁶ comunicaron los resultados de un tratamiento estándar con levofloxacino 500 mg/día durante 10 días vs levofloxacino 750 mg/día durante 5 días. La tasa de curación fue idéntica, sin embargo en el día 3 más pacientes en el grupo de dosis altas se encontraban afebriles, diferencia estadísticamente significativa (49,5% vs 38,5%; p=0,027). Posteriormente Niederman³⁷, comparando los resultados de este estudio, con el de Finch et al.³⁸, (moxifloxacino vs amoxicilina ácido clavulánico), en el que cerca del 60% de los pacientes con moxifloxacino se encontraban afebriles en el día 2 vs <50% en el grupo comparador, concluye que el empleo de moxifloxacino 400 mg/día produce un aumento todavía mayor de la proporción de pacientes afebriles en el día 3, sugiriendo que esta diferencia debe ser fruto de la mejor actividad *in vitro* y del mejor perfil PK/PD.

Estos datos sugieren que la eficacia clínica de moxifloxacino es, cuando menos, similar a la de levofloxacino, pero con una mayor rapidez en cuanto a la desaparición de la fiebre y curación, y un menor potencial de selección de resistencias, interpretación compartida por los autores de una reciente revisión sistemática, quienes coinciden en el beneficio potencial que tendría el empleo de fluoroquinolonas con actividad aumentada frente a neumococo en la erradicación bacteriana y en la prevención de aparición de resistencias³⁹.

CONCLUSIONES

A través del conocimiento de las diferencias en la farmacocinética y la farmacodinámica de las diferentes fluoroquinolonas es posible mejorar el tratamiento de los pacientes con infecciones respiratorias, mejorando los resultados clínicos, disminuyendo el tiempo hasta la defervescencia y permitiendo la secuenciación a vía oral precozmente, disminuyendo adicionalmente la aparición de resistencias. Si bien las resistencias de *S. pneumoniae* en nuestro medio no son un problema en este momento, la existencia de regiones donde existe un aumento del aislamiento de neumococos resistentes, junto con el grave problema de las resistencias cruzadas hace que sea razonable utilizar aquellas fluoroquinolonas con mayor y mejor actividad y optimizar los parámetros PK/PD para minimizar el riesgo de fracaso terapéutico y aparición de resistencias.

Tal vez sea el momento adecuado para abandonar el empleo de levofloxacino en dosis estándar como primera elección en el tratamiento de la infección documentada o sospechada por *S. pneumoniae* a favor de moxifloxacino o como segunda opción dosificar cada 12 horas levofloxacino.

CONFLICTO DE INTERESES

Este documento es el resultado de sesiones formativas sobre el tratamiento de las infecciones respiratorias de vías altas en pacientes con patología pulmonar financiadas por Bayer España.

JPR ha recibido honorarios por consultorías, ponencias y

becas de investigación de Astellas, Bayer, Gilead, Merck, Novartis y Pfizer.

JHQ ha recibido honorarios por consultorías y ponencias de Astellas, Bayer, Gilead, Merck, Novartis y Pfizer.

BIBLIOGRAFÍA

- Linder JA, Huang ES, Steinman MA, Gonzales R, Stafford RS. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *Am J Med* 2005;118:259-68.
- Drlica K, Malik M, Kerns RJ, Zhao X. Quinolone-mediated bacterial death. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:385-92.
- Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2001;32 Suppl 1:S9-S15.
- Schafer J, Hovde LB, Simonson D, Rotschafer JC. In vitro pharmacodynamics of moxifloxacin versus levofloxacin against 4 strains of *Streptococcus pneumoniae*: 1 wild type, 2 first-step parC mutants, and 1 pump mutant. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60:155-61.
- Shams WE, Evans ME. Guide to selection of fluoroquinolones in patients with lower respiratory tract infections. *Drugs* 2005;65:949-91.
- Hooper DC. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *Lancet Infect Dis* 2002;2:530-8.
- Jones ME, Sahm DF, Martin N, Scheuring S, Heisig P, Thornsberry C, et al. Prevalence of gyrA, gyrB, parC, and parE mutations in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to different fluoroquinolones and originating from Worldwide Surveillance Studies during the 1997-1998 respiratory season. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:462-6.
- Navarro F, Miro E, Mirelis B. Interpretive reading of enterobacteria antibiograms. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:638-45.
- Albertson TE, Dean NC, El Solh AA, Gotfried MH, Kaplan C, Niederman MS. Fluoroquinolones in the management of community-acquired pneumonia. *Int J Clin Pract* 2010; 64:378-88.
- Fuller JD, Low DE. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2005; 41:118-21.
- Blondeau JM, Hansen G, Metzler K, Hedlin P. The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: mutant prevention concentration. *J Chemother* 2004; 16 Suppl 3:1-19.
- Baquero F. Resistance to quinolones in gram-negative microorganisms: mechanisms and prevention. *Eur Urol* 1990; 17 Suppl 1:3-12.
- Baquero F, Negri MC. Strategies to minimize the development of antibiotic resistance. *J Chemother* 1997; 9 Suppl 3:29-37.
- Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutant bacteria: measurement and potential use of the mutant selection window. *J Infect Dis* 2002; 185:561-5.
- Dong Y, Zhao X, Kreiswirth BN, Drlica K. Mutant prevention concentration as a measure of antibiotic potency: studies with clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2581-4.
- Firsov AA, Vostrov SN, Lubenko IY, Drlica K, Portnoy YA, Zinner SH. In vitro pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1604-13.
- Allen GP, Kaatz GW, Rybak MJ. In vitro activities of mutant prevention concentration-targeted concentrations of fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus* in a pharmacodynamic model. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:150-60.
- Zinner SH, Lubenko IY, Gilbert D, Simmons K, Zhao X, Drlica K et al. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:616-22.
- Linde HJ, Lehn N. Mutant prevention concentration of nalidixic acid, ciprofloxacin, clinafloxacin, levofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, sparfloxacin or trovafloxacin for *Escherichia coli* under different growth conditions. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:252-7.
- Drlica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:11-7.
- Hansen GT, Metzler K, Drlica K, Blondeau JM. Mutant prevention concentration of gemifloxacin for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:440-1.
- Capitano B, Mattoes HM, Shore E, O'Brien A, Braman S, Sutherland C, et al. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults. *Chest* 2004; 125:965-73.
- Breilh D, Jougon J, Djabarouti S, Gordien JB, Xuereb F, Velly JF, et al. Diffusion of oral and intravenous 400 mg once-daily moxifloxacin into lung tissue at pharmacokinetic steady-state. *J Chemother* 2003; 15:558-62.
- MacGowan AP, Rogers CA, Holt HA, Bowker KE. Activities of moxifloxacin against, and emergence of resistance in, *Streptococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1088-95.
- Lacy MK, Lu W, Xu X, Tessier PR, Nicolau DP, Quintiliani R, et al. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:672-7.
- Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:79-86.
- Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarelli J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2793-7.
- Kiffer CR, Pignatari AC. Pharmacodynamic evaluation of commonly prescribed oral antibiotics against respiratory bacterial pathogens. *BMC Infect Dis* 2011;11:286.
- Zhao X, Drlica K. A unified anti-mutant dosing strategy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:434-6.
- Homma T, Hori T, Sugimori G, Yamano Y. Pharmacodynamic as-

- essment based on mutant prevention concentrations of fluoroquinolones to prevent the emergence of resistant mutants of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3810-5.
31. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1-9.
 32. Zhanel GG, Hoban DJ, Chan CK. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 347:65-7; author reply -7.
 33. Kays MB, Smith DW, Wack ME, Denys GA. Levofloxacin treatment failure in a patient with fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Pharmacotherapy* 2002; 22:395-9.
 34. Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, Restrepo MI, Heyder A, Choudhri SH. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42:73-81.
 35. Torres A, Garau J, Arvis P, Carlet J, Choudhri S, Kureishi A, et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study--a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2008;46:1499-509.
 36. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37:752-60.
 37. Niederman MS. Challenges in the management of community-acquired pneumonia: the role of quinolones and moxifloxacin. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 2:S158-66.
 38. Finch R, Schurmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1746-54.
 39. Wispelwey B, Schafer KR. Fluoroquinolones in the management of community-acquired pneumonia in primary care. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:1259-71.