

# Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma

Francisco Soriano

Departamento de Microbiología Médica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

El antibiograma tiene una interpretación microbiológica y epidemiológica que no precisa conceptos farmacocinéticos o farmacodinámicos. Sin embargo, cuando se pretende hacer una interpretación clínica de éste es imperativo conocer la farmacocinética de los antimicrobianos, así como todos los fenómenos que tienen lugar cuando se produce la interacción antimicrobiano-microbio. La farmacocinética comprende el estudio de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. Estos datos informan sobre las concentraciones activas de los antimicrobianos alcanzadas en sangre y otros humores, así como en tejidos donde puede tener lugar la infección. El conocimiento del metabolismo y vías de eliminación completa los principales parámetros farmacocinéticos de los antimicrobianos. El efecto bactericida de los antimicrobianos puede ser "concentración" o "tiempo-dependiente". En el primer caso conviene alcanzar altas concentraciones de antimicrobiano, muy superiores a la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno, mientras que en el segundo es mucho más importante el mantenimiento de concentraciones discretamente superiores a la CIM, pero mantenidas en el tiempo. Con estos conceptos es posible realizar una interpretación microbiológica-farmacológica del antibiograma que tendrá en cuenta, entre otros factores, la dosificación, las vías de administración y la localización del proceso infeccioso. La mayoría de los grupos de trabajo, nacionales o extranjeros, han tomado en consideración los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para la interpretación clínica del antibiograma. En todos los casos, los puntos de corte de sensibilidad o resistencia deben ser corregidos a la luz de la experiencia recogida a través de ensayos clínicos bien diseñados y realizados. Los puntos de corte orientados clínicamente no tienen por qué coincidir con aquellos orientados microbiológica o epidemiológicamente, pero el microbiólogo clínico debe dar una respuesta adecuada a la pregunta que se le realiza y a la aplicación que se va a dar a partir de su respuesta.

**Palabras clave:** Farmacocinética. Farmacodinámica. Antibiograma.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20(8):407-12

Correspondencia: Dr. F. Soriano.  
Servicio de Microbiología. Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: fsoriano@microb.net

Pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts for an interpretative reading of the antibiogram

Both microbiological and epidemiological reading of the antibiogram can be performed without additional pharmacokinetic or pharmacodynamic concepts. However, when the aim is a clinical reading of the antibiogram, knowledge of the pharmacokinetics of antimicrobial agents and of all phenomena occurring between antimicrobial agents and microorganisms is imperative. Pharmacokinetics includes the study of absorption, distribution, metabolism and elimination of drugs. These data provide information on the active concentrations of antimicrobial agents in blood and other fluids as well as in the tissues where infection may develop. Knowledge of metabolism and of elimination pathways complete the main pharmacokinetic parameters of antimicrobial agents. The bactericidal effect of antimicrobial agents can be either concentration- or time-dependent. In the former, high concentrations of antimicrobial agents, much higher than their corresponding MICs, are needed, while in the latter, maintaining the concentration of antimicrobial agents at levels slightly higher than their MICs over time is more important. With these concepts, a microbiological-pharmacological reading of the antibiogram, taking into account dosage, administration pathway and location of the infectious process among other factors, can be achieved. Most working groups, either national or from abroad, have considered both pharmacokinetics and pharmacodynamics in interpretative reading of the antibiogram. In all cases, breakpoints for susceptibility and resistance should be corrected on the basis of data from well designed and performed clinical trials. Clinically oriented breakpoints do not necessarily have to be the same as those based on microbiological or epidemiological concepts, but clinical microbiologists should be able to give an appropriate response to the question and to the application based on that response.

**Key words:** Pharmacokinetics. Pharmacodynamics. Antibiogram.

## Introducción

El antibiograma es una técnica *in vitro* relativamente sencilla. En ella, bajo determinadas condiciones estandarizadas, un microorganismo es expuesto a un antimicro-

biano, anotándose el efecto observado tras un período de incubación. Los resultados obtenidos pueden variar de manera considerable dependiendo de las condiciones experimentales, y en cualquier caso éstas pueden encontrarse muy alejadas de las existentes *in vivo* en el propio foco infeccioso<sup>1-3</sup>. No obstante, el antibiograma ofrece, por lo general, una información útil, acumulable y fácilmente comparable con datos históricos o con los obtenidos en otros laboratorios. El objetivo final del antibiograma es categorizar a los microorganismos en sensibles o resistentes a un determinado antimicrobiano.

Los objetivos, procedimientos, así como la lectura interpretada del antibiograma ha sido motivo de previos artículos publicados en esta revista. Los estudios de sensibilidad *in vitro* tienen un indudable interés microbiológico, epidemiológico y clínico. El conocimiento de las concentraciones necesarias de un antimicrobiano para inhibir (concentración inhibitoria mínima, CIM) o matar (concentración bactericida mínima, CBM) un determinado inóculo bacteriano en condiciones estrictas de estandarización tiene un gran interés y utilidad microbiológica. Además, la vigilancia de la sensibilidad a lo largo del tiempo tiene asimismo interés epidemiológico, como se ha observado, por ejemplo, en la evolución de la sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* a los antimicrobianos. Sin embargo, desde el punto de vista de la microbiología clínica y enfermedades infecciosas es preciso disponer de criterios de interpretación claros que permitan predecir el éxito o el fracaso de un determinado antimicrobiano en el tratamiento de una enfermedad causada por un microorganismo concreto<sup>4</sup>. Este enfoque es absolutamente necesario y bastaría con dar sólo dos ejemplos. El primero de ellos es el éxito, todavía obtenido, con penicilina, aminopenicilinas y cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de la infección neumocócica causada por cepas “resistentes” (microbiológicamente) a la penicilina<sup>5-7</sup>. El segundo podría ser el frecuente fracaso de los macrólidos en el tratamiento de infecciones por especies de *Haemophilus* “sensibles” (microbiológicamente) a estos antimicrobianos<sup>8-10</sup>. Aunque lo pueda parecer, no existe contradicción en lo anteriormente expuesto, pero es obligado separar los conceptos y hacer propuestas “creíbles” para realizar la mejor elección, no sólo del antimicrobiano que se va a utilizar, sino también de su dosificación.

El artículo que hoy se presenta pretende presentar los conocimientos en farmacocinética y farmacodinámica de los antimicrobianos y analizar su posible utilidad en una interpretación clínica del antibiograma.

## Farmacocinética

La farmacocinética es la ciencia que estudia la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de los fármacos<sup>11,12</sup>. Para antimicrobianos que se administran por vía oral es muy importante conocer la biodisponibilidad absoluta y la variabilidad en la absorción digestiva. Por lo que respecta a la distribución es preciso disponer de información sobre las concentraciones séricas máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) después de la administración de una determinada dosis, el tiempo requerido para alcanzar el pico sérico ( $T_{\text{máx}}$ ), la semivida plasmática, la tasa de unión a proteínas, así como la difusión a diferentes tejidos, humores (líquido intersticial) e incluso intracelularmente. En

relación al metabolismo es necesario conocer la posible actividad antimicrobiana de los metabolitos y la posibilidad de acción sinérgica entre ellos. Por último, es muy importante conocer no sólo las vías de eliminación, sino también el porcentaje en que el antimicrobiano se encuentra en forma activa.

La farmacocinética puede informar sobre las “barreras” existentes a la penetración de los antimicrobianos, ya sea al sistema nervioso central (SNC), como a la próstata u otros tejidos, factores esenciales para una correcta selección de los antimicrobianos.

## Farmacodinámica

La farmacodinámica estudia la interacción del fármaco con su diana en el caso que nos ocupa con el microbio<sup>12</sup>. Es importante tener en cuenta que esta interacción se establece, o puede establecer, entre el antimicrobiano y el microorganismo responsable del cuadro infeccioso, pero inexorablemente se establecerá entre el antimicrobiano y la flora saprofita de cada individuo. Esto explica, asimismo, la aparición de disbacteriosis, así como la selección de mutantes resistentes entre la flora saprofita<sup>13</sup>.

Atendiendo a la actividad y duración del efecto bactericida de los antimicrobianos, éstos se han clasificado en 2 grandes grupos: concentración-dependientes y tiempo-dependientes<sup>14</sup> (tabla 1). En el primer caso se trata de un efecto bactericida que se incrementa a medida que aumenta la concentración de antimicrobiano, esto es, cuanto mayor es la concentración mayor es el efecto bactericida (aminoglucósidos y quinolonas). Los antimicrobianos con efecto “tiempo-dependiente” son aquellos que para ejercer su efecto bactericida precisan concentraciones ligeramente superiores a la CIM, pero mantenidas en el tiempo; es decir, para ejercer su efecto bactericida se precisa que las concentraciones alcanzadas se mantengan durante tiempo suficiente, sin requerir, por otra parte, concentraciones excesivamente elevadas (betalactámicos, eritromicina, clindamicina, azitromicina, telitromicina, tetraciclinas, glucopeptidos, quinupristina/dalfopristina, linezolid). La persistencia de la acción bactericida, en ocasiones dependiente del efecto postantimicrobiano, también es un factor a considerar<sup>15,16</sup>. Los antimicrobianos con

TABLA 1. Clasificación de los antimicrobianos según su efecto bactericida

### *Efecto concentración-dependiente*

Aminoglucósidos  
Fluorquinolonas  
Metronidazol

### *Efecto tiempo-dependiente*

Efecto poco persistente:  
Betalactámicos  
Eritromicina  
Claritromicina  
Clindamicina  
Linezolid

### Efecto más persistente:

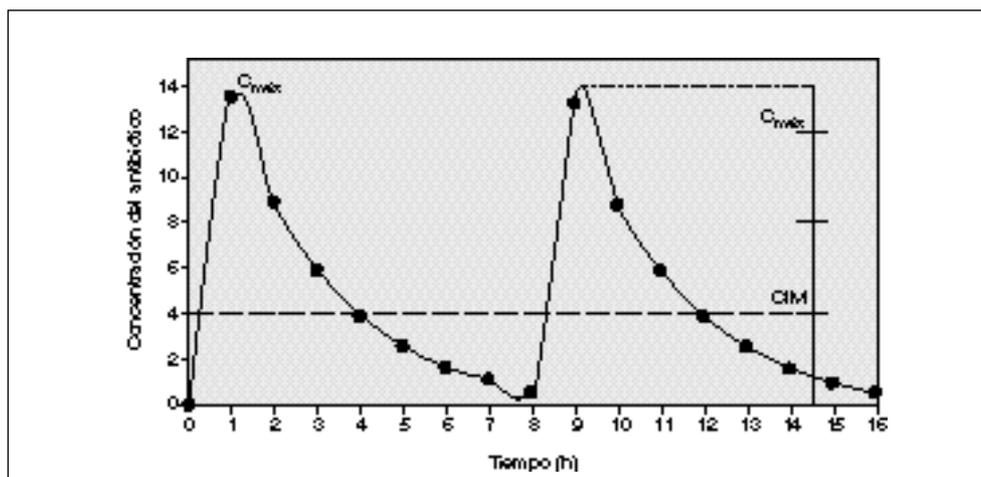
Zidovudina  
Telitromicina  
Tetraciclinas  
Glucopeptidos  
Quinupristina/dalfopristina

efecto concentración-dependiente y/o acción persistente pueden, por lo general, espaciarse en su dosificación sin pérdida de eficacia.

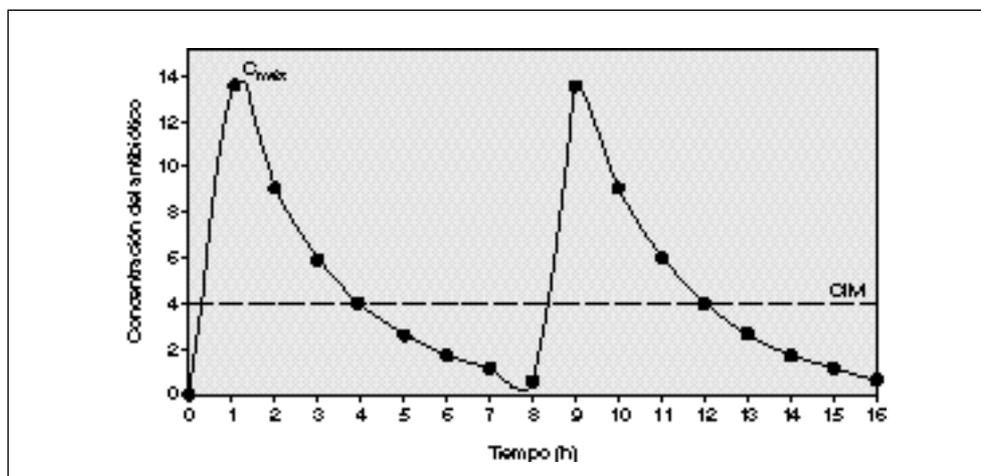
Numerosos estudios experimentales y clínicos han demostrado la utilidad de los parámetros farmacodinámicos, no sólo para predecir el éxito terapéutico, sino el riesgo de selección de mutantes resistentes a un determinado antimicrobiano. El primer parámetro que se debe considerar es el cociente inhibitorio, por lo general referi-

do al suero, obtenido al dividir la concentración sérica máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) por la CIM frente al patógeno (fig. 1). El segundo de ellos es la tasa área bajo la curva (ABC)/CIM y el tercero es el tiempo en que las concentraciones séricas superan la CIM frente al patógeno ( $t > CIM$ ) (figs. 2 y 3)<sup>11,12</sup>. En la tabla 2 se exponen estos parámetros en relación con su capacidad de predecir el éxito terapéutico. Por lo que se refiere al cociente inhibitorio, éste se ha encontrado correlacionado con la eficacia de anti-

**Figura 1.** Parámetro farmacodinámico concentración sérica máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ )/concentración inhibitoria mínima (CIM).



**Figura 2.** Parámetro farmacodinámico área bajo la curva (ABC)/concentración inhibitoria mínima (CIM).



**Figura 3.** Parámetro farmacodinámico  $t > CIM$ .

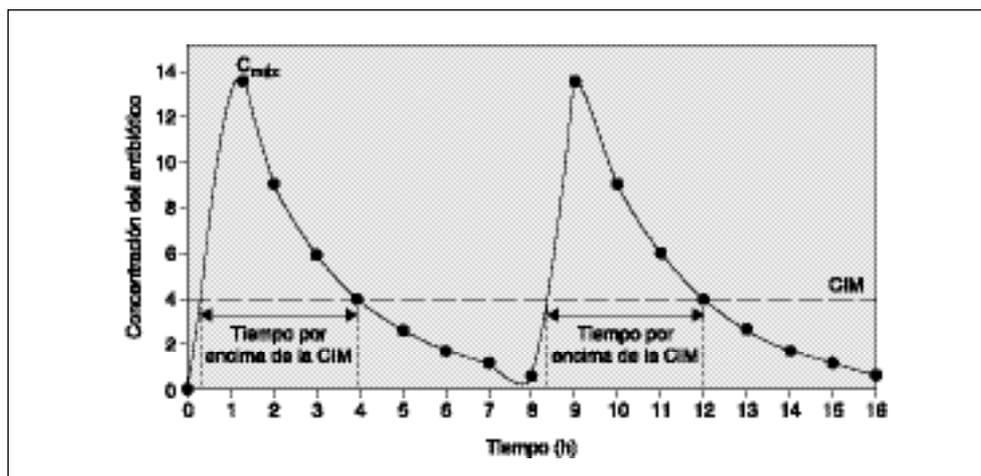


TABLA 2. Parámetros farmacodinámicos relacionados con eficacia terapéutica

Parámetro	Antimicrobiano
C <sub>máx</sub> /CIM	Aminoglucósidos, fluorquinolonas, betalactámicos
ABC/CIM	Aminoglucósidos, fluorquinolonas, azitromicina, telitromicina, tetraciclinas, vancomicina, quinupristina/dalopristina
Tiempo por encima de la CIM	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, eritromicina, monobactamas, claritromicina, clindamicina, linezolid

C<sub>máx</sub>: concentración sérica máxima; CIM: concentración inhibitoria mínima; ABC: área bajo la curva.

crobianos aminoglucósidos, fluorquinolonas y betalactámicos<sup>3,17-20</sup>. Se considera que los cocientes entre 8 y 10 son adecuados para las dos primeras familias de antimicrobianos<sup>17,18</sup>, mientras que para los betalactámicos los valores son diferentes con penicilinas y cefalosporinas<sup>3</sup>. Frente a determinados microorganismos se deben obtener cocientes superiores a 4 en el caso de penicilinas, mientras que para las cefalosporinas serían necesarios cocientes superiores a 16<sup>3</sup>.

La tasa ABC/CIM es el parámetro que mejor predice la eficacia de aminoglucósidos, fluorquinolonas, azitromicina y otros antimicrobianos<sup>17,18</sup>. Existen datos clínicos que apoyan tasas superiores a 125 en el caso del tratamiento de infecciones respiratorias por gramnegativos tratadas con fluorquinolonas<sup>18</sup>. En el caso de infecciones respiratorias por *Streptococcus pneumoniae* se ha sugerido que podría bastar con tasas superiores a 30 empleando, igualmente, fluorquinolonas<sup>21</sup>. La zidovudina es un antimicrobiano macrólido muy peculiar en el que, a diferencia del resto de los de su familia, la eficacia terapéutica se correlaciona con la tasa ABC/CIM.

El t > CIM es el mejor parámetro predictor de eficacia para antimicrobianos betalactámicos, pero también para eritromicina, claritromicina, clindamicina y linezolid<sup>1,2,22-24</sup>. En general es deseable obtener t > CIM que superen el 40-50% del intervalo de dosificación<sup>22,23</sup>.

## ¿En qué puede ayudar la farmacodinámica para la interpretación clínica del antibiograma?

Por todo lo señalado anteriormente parece obvio que para realizar una interpretación clínica del antibiograma es preciso tener en cuenta los datos brindados por los diferentes estudios farmacodinámicos. De una forma razonablemente estandarizada así lo han creído la mayoría de los grupos que se ocupan de la interpretación del antibiograma<sup>25-29</sup>.

El grupo MENSURA<sup>25</sup>, constituido en el año 1991 bajo los auspicios de la Sociedad Española de Quimioterapia y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, entendió desde el principio la necesidad de definir 2 puntos de corte: microbiológico y farmacológico-clínico. De esta forma definió cepas "microbiológicamente sensibles" como aquellas cuya CIM era igual o inferior al punto crítico de resistencia microbiológica

(PCRM) y "microbiológicamente resistentes" aquellas en las que su CIM era superior al PCRM. Los criterios farmacológico-clínicos condujeron a las categorías "concentración alcanzable", "concentración condicionalmente alcanzable" y "concentración inalcanzable"<sup>25</sup>. Manejando de manera adecuada ambos puntos de corte pueden establecerse criterios de sensibilidad clínicamente orientados (antimicrobiano indicado, condicionalmente indicado y no indicado).

Dos grupos de trabajo han tratado de definir los puntos de corte utilizando fórmulas matemáticas que contemplan tanto los datos microbiológicos como los farmacológicos (tabla 3). La Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana propuso una fórmula para calcular los puntos de corte para la interpretación de los estudios de sensibilidad *in vitro*<sup>26</sup>. En ésta se tiene en cuenta la concentración sérica máxima (C<sub>máx</sub>), porcentaje de unión a proteínas, semivida, así como un factor de corrección (s) relacionado con la distribución de las CIM de las cepas de sensibilidad "normal" con objeto de evitar algunos errores de interpretación. En esta fórmula existe un factor en el denominador (e) que se le da el valor 4 para el punto de corte más bajo y de 1 para el más alto. El grupo para el antibiograma de la Sociedad Francesa de Microbiología propuso otra fórmula un poco más compleja, pero que también toma en consideración parámetros farmacocinéticos, la concentración sérica ponderada disponible<sup>27</sup>. El punto de corte más bajo correspondería a la concentración sérica ponderada disponible tras la dosis habitual, mientras que el más elevado toma en consideración la concentración sérica máxima, la toxicidad del antimicrobiano y la concentración alcanzada en ciertos lugares del organismo.

Independientemente de la opinión de algunos que consideran que la diferente complejidad de las fórmulas británica y francesa representan, igualmente, la diferencia existente entre sus respectivas formas de cocinar, lo cierto es que ambas constituyen una herramienta de induda-

TABLA 3. Propuestas matemáticas para definir puntos de corte de sensibilidad a los antimicrobianos

Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana

$$\text{Concentración crítica} = \frac{C_{\text{máx}} \cdot f}{t \cdot e} \times s$$

C<sub>máx</sub>: concentración sérica máxima; f: porcentaje de unión a proteínas (< 70% = 1; 70-90% = 0,5; > 90% = 0,2); t: vida media (1 h = 2; 1-3 h = 1; > 3 h = 0,5); e: 4 (para el cálculo del punto de corte bajo) o = 1 (para el cálculo del punto alto); s: factor de corrección

Grupo para el antibiograma de la Sociedad Francesa de Microbiología

Concentración sérica ponderada disponible (CSPD)

$$\text{(CSPD)} = \frac{\frac{C_{\text{máx}}}{3} + C \cdot t_{1/2} + C \cdot 4 \cdot h}{3} \times (1-k)$$

C<sub>máx</sub>/3: 1/3 de la concentración sérica máxima; C t<sub>1/2</sub>: concentración sérica después de la vida media del antimicrobiano; C 4 h: cantidad mínima obtenida en un período de 4 h que corresponde, aproximadamente, a 10 generaciones bacterianas; k: porcentaje de unión a proteínas (si es > 75%)

ble valor para la definición de puntos de corte de sensibilidad antibiótica orientados clínicamente. No obstante, como han señalado otros autores<sup>25,30</sup>, estos puntos de corte son probablemente más adecuados para determinar resistencia que sensibilidad, pero esto es lo que precisa conocer el clínico.

La farmacodinámica puede ayudar no sólo a la mejor categorización de las diferentes cepas de aislamiento clínico en cuanto a su sensibilidad a los antimicrobianos, sino que puede ser de extraordinaria ayuda para definir el mejor tratamiento en infecciones problemáticas. Las infecciones por microorganismos con sensibilidad disminuida pueden ser erradicadas mediante la aplicación de los conceptos emanados de la farmacodinámica.

Aunque la farmacodinámica pueda acercar a los puntos de corte de sensibilidad y resistencia clínicamente orientados, hay que subrayar que aquélla no es suficiente para definir todos los puntos y para todos los antimicrobianos. Un tercer factor, mucho más complejo de obtener, tiene que "matizar" los iniciales puntos de corte y es el derivado de la experiencia clínica. La correlación entre los resultados clínicos y bacteriológicos en ensayos clínicos bien planificados y desarrollados puede ayudar a pronunciar la última palabra sobre los puntos de corte. Estos ensayos clínicos deberían estar basados en diagnósticos muy precisos e infecciones por microorganismos con CIM bajas. Más adelante, posiblemente en ensayos clínicos fase III, deberían clarificarse los resultados previamente obtenidos analizando, de forma muy especial, los fracasos bacteriológicos. Toda la información obtenida debe valorarse teniendo en cuenta las dosis administradas, las concentraciones séricas (y, si es posible, en otros humores y tejidos) obtenidas en relación a las CIM y fenotipos de resistencia de las cepas involucradas. Por último, los estudios de seguimiento *post-marketing* pueden igualmente dar información conducente a una posterior revisión de los puntos de corte previamente establecidos.

## Bibliografía

- Soriano F. Optimal dosage of  $\beta$ -lactam antibiotics: Time above the MIC and inoculum effect (leading article). *J Antimicrob Chemother* 1992;30:566-9.
- Soriano F, García-Corbeira P, Ponte C, Fernández-Roblas R, Gadea I. Correlation of pharmacodynamic parameters of five  $\beta$ -lactam antibiotics with therapeutic efficacy in an animal model. *Antimicrobial Agents Chemother* 1996;40:2686-90.
- Drusano GL, Goldstein FW. Relevance of the Alexander Project: Pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother* 1996;38(Suppl A):141-54.
- Soriano F, Fernández-Roblas R. Criterios de susceptibilidad antibacteriana *in vitro*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995;13:173-5.
- Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474-80.
- Viladrich PF, Gudíol F, Liñares J, Rufi G, Ariza J, Pallarés R. Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin-resistant pneumococci. *Am J Med* 1988;84:839-46.
- Viladrich PF, Cabellos C, Pallarés R, Tubau F, Martínez-Lacasa J, Liñares J, et al. High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:218-20.
- Davies BI, Maesen FP, Gubbelsmans R. Azithromycin (CP-62,993) in acute exacerbations of chronic bronchitis: An open clinical, microbiological and pharmacokinetic study. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:743-51.
- Dagan R, Leibovitz E, Fliss DM, Leiberman A, Jacobs MR, Craig W, et al. Bacteriologic efficacies of oral azithromycin and oral cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:43-50.
- Tran JQ, Ballou CH, Forrest A, Hyatt JM, Sands MF, Peloquin CA, et al. Comparison of the abilities of grepafloxacin and clarithromycin to eradicate potential bacterial pathogens from the sputa of patients with chronic bronchitis: influence of pharmacokinetic and pharmacodynamic variables. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:9-17.
- Craig WA, Vogelman B. Changing concepts and new applications of antibiotic pharmacokinetics. *Am J Med* 1984;77:24-8.
- Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
- Soriano F. Selección de bacterias resistentes a los antimicrobianos: factores microbiológicos y farmacológicos. *Med Clin* 2001;117:632-6.
- Shah PM, Junghans W, Stille W. Dosis-Wirkungs-Beziehung der Bakterizidie bei *E. coli*, *K. pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*. *Dtsch Med Wochenschr* 1976;101:325-8.
- 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.
- Fantin B, Ebert S, Leggett J, Vogelman B, Craig WA. Factors affecting duration of *in vivo* postantibiotic effect for aminoglycosides against gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:829-36.
- 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.
- Forrest A, Nix DE, Balow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073-81.
- Soriano F. Lectura farmacodinámica de la susceptibilidad antibiótica a *Streptococcus pneumoniae*. *Med Clin* 1999;113:103-8.
- Soriano F. Dosificación ideal y pauta de administración de los antibióticos betalactámicos orales en el tratamiento de la infección neumocócica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993;11(Suppl 1):44-50.
- Lacy MA, Lu W, Xu X, Tessier PR, Nicolau P, 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.
- Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:89-96.
- Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:255-9.
- Klein JO. Microbiological efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:973-5.
- Baquero F, Martínez-Beltrán J, Cantón R, Grupo MENSURA. Criterios del grupo MENSURA para la definición de los puntos críticos de sensibilidad a los antibióticos. *Rev Esp Quimioter* 1997;10:303-13.
- Working Party of the British Society for Antimicrobial chemotherapy. A guide to sensitivity testing. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(Suppl D):1-47.
- Soussy CJ, Cluzel R, Courvalin O, and the Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Definition and determination of *in vitro* antibiotic susceptibility breakpoints for bacteria in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:238-46.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2001. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eleventh informational supplement. Vol 21, number 1, M100-S11. Wayne, Pennsylvania, USA.
- Olsson-Liljequist, Forsgren A. Antimicrobial susceptibility testing in Sweden. I. The work of the Swedish reference group for antibiotics (SRGA and SRGA-M). *Scand J Infect Dis* 1997;(Suppl)105:5-7.
- Williams JD. BSAC guidelines on sensitivity testing. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:1001-3.