



**ABRIR CAPÍTULO V**

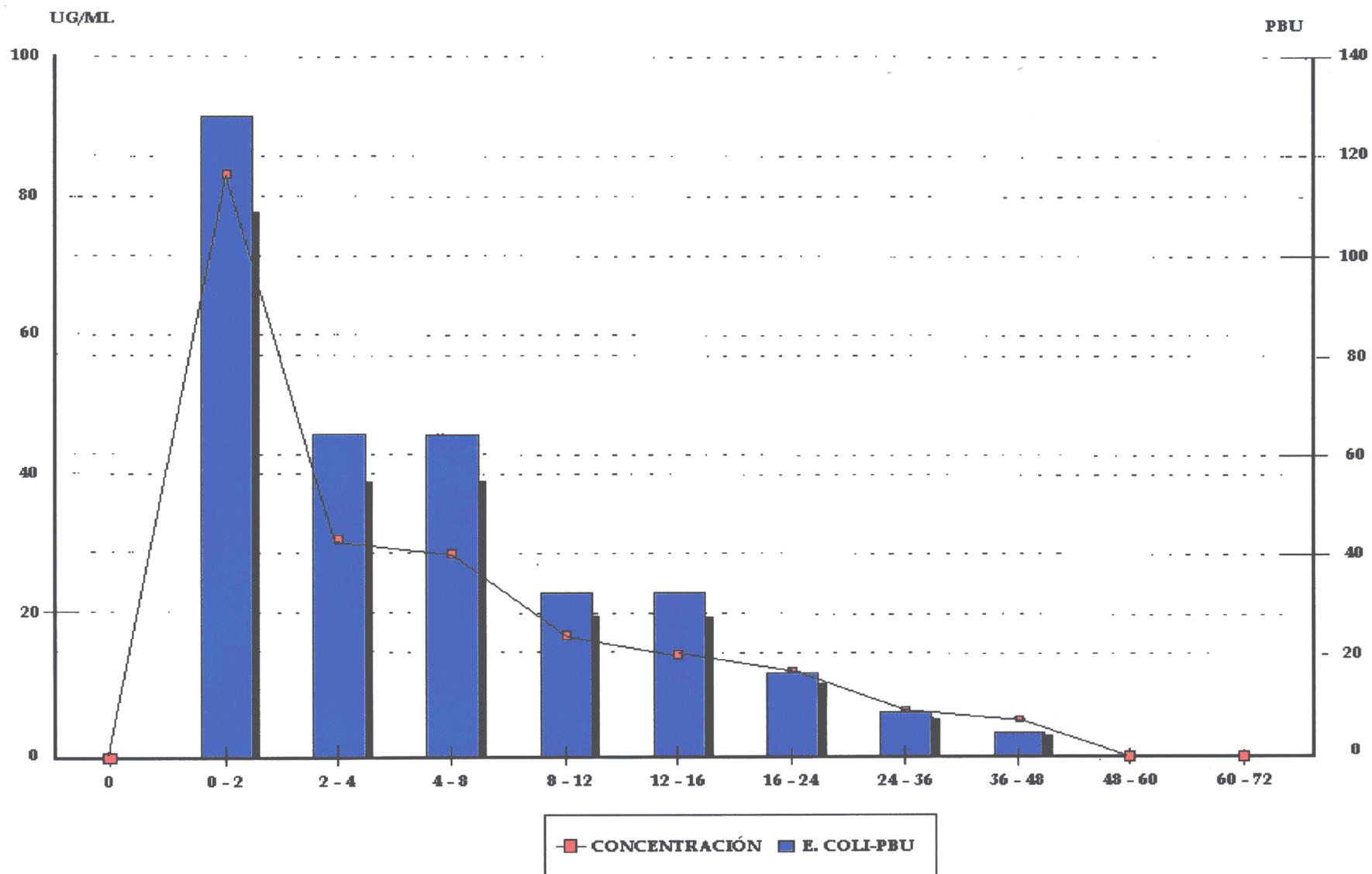


Gráfico n.º 55. Curva de PBU de norfloxacino frente a *E. coli* cepa 25922 en voluntario 1.

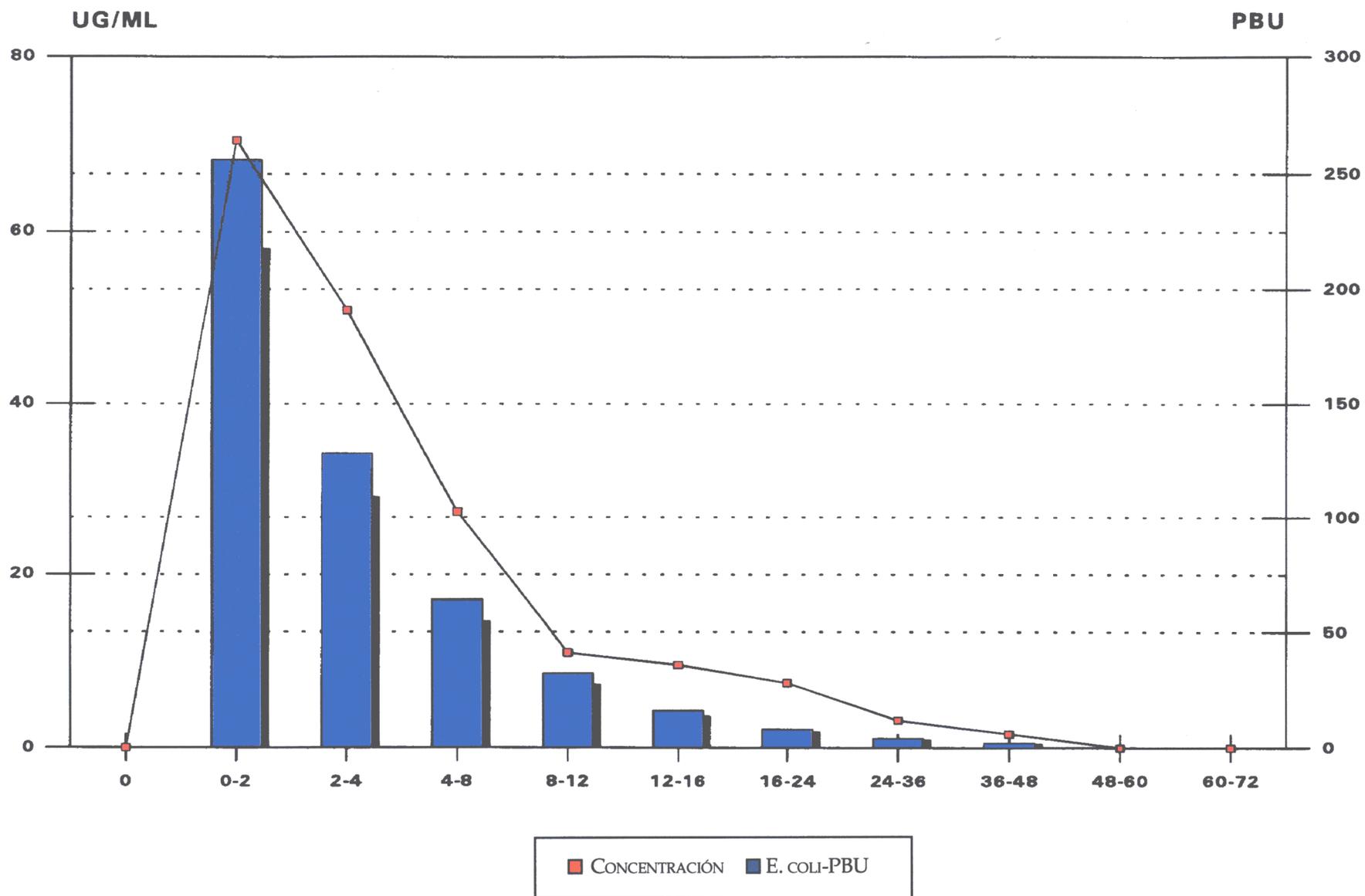


Gráfico n.º 56. Curva de PBU de norfloxacino frente a *E. coli* cepa 25922 en voluntario 2.

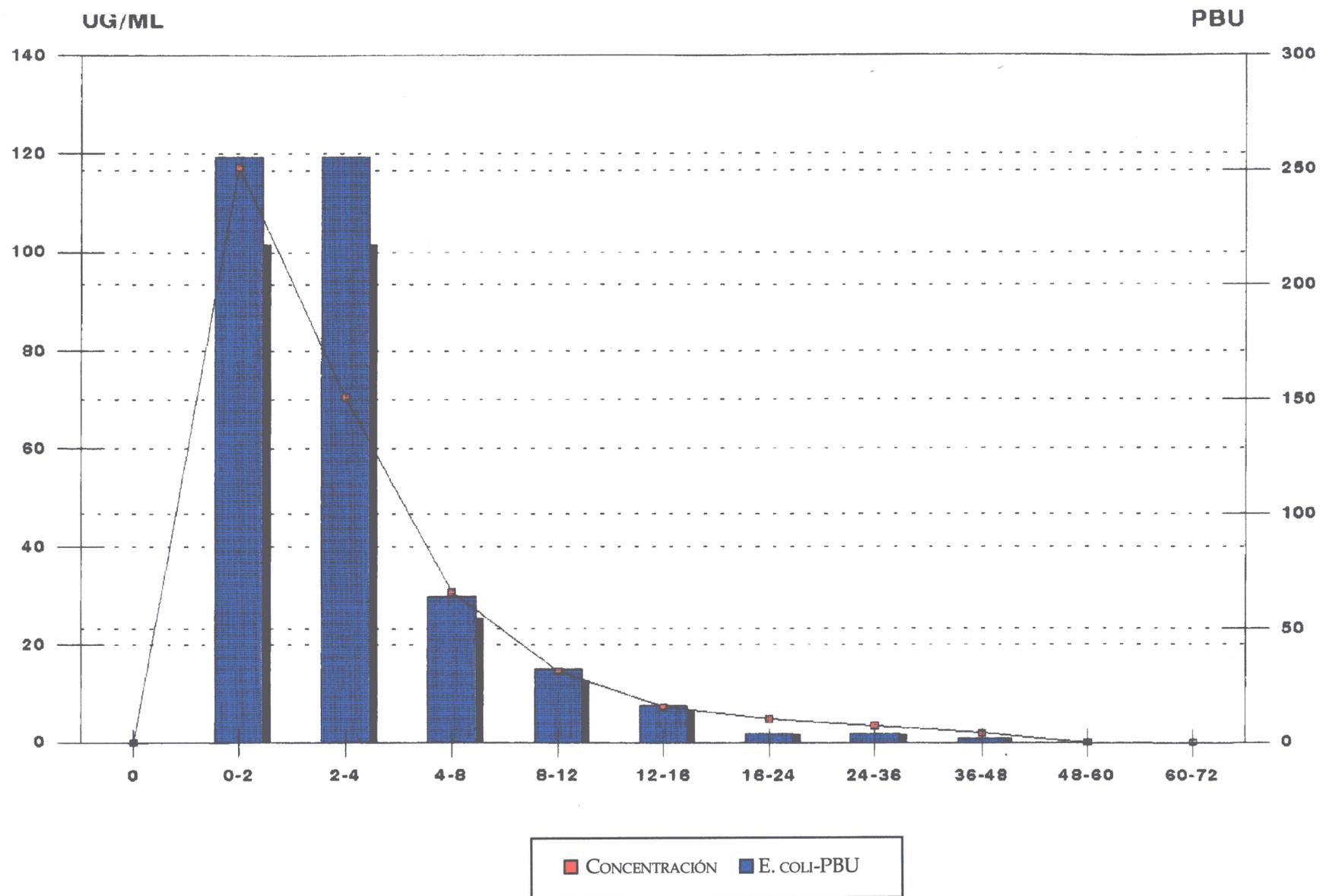


Gráfico n.º 57. Curva de PBU de norfloxacino frente a E. coli cepa 25922 en voluntario 3.

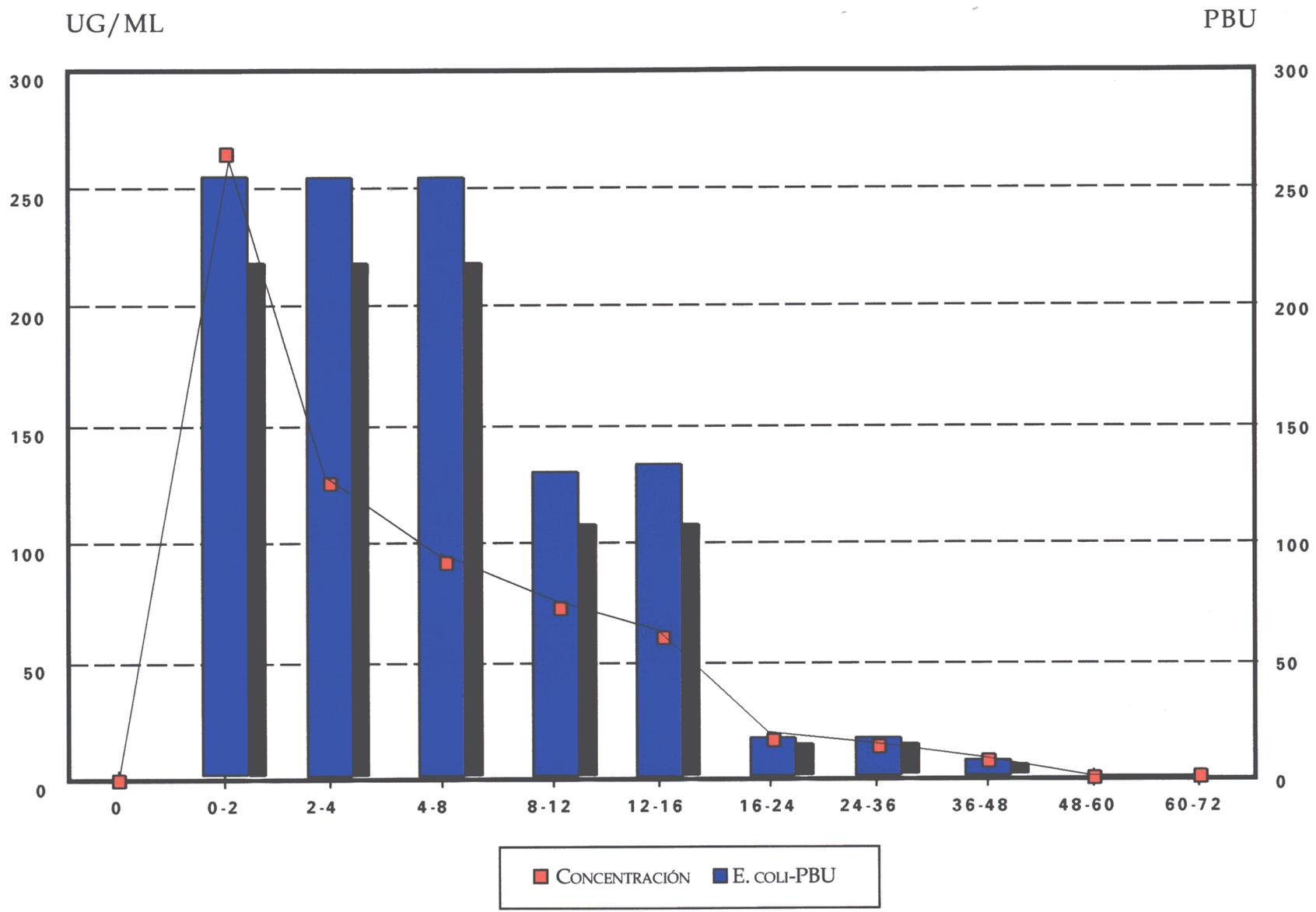


Gráfico n.º 58. Curva de PBU de norfloxacino frente a E. coli cepa 25922 en voluntario 4.

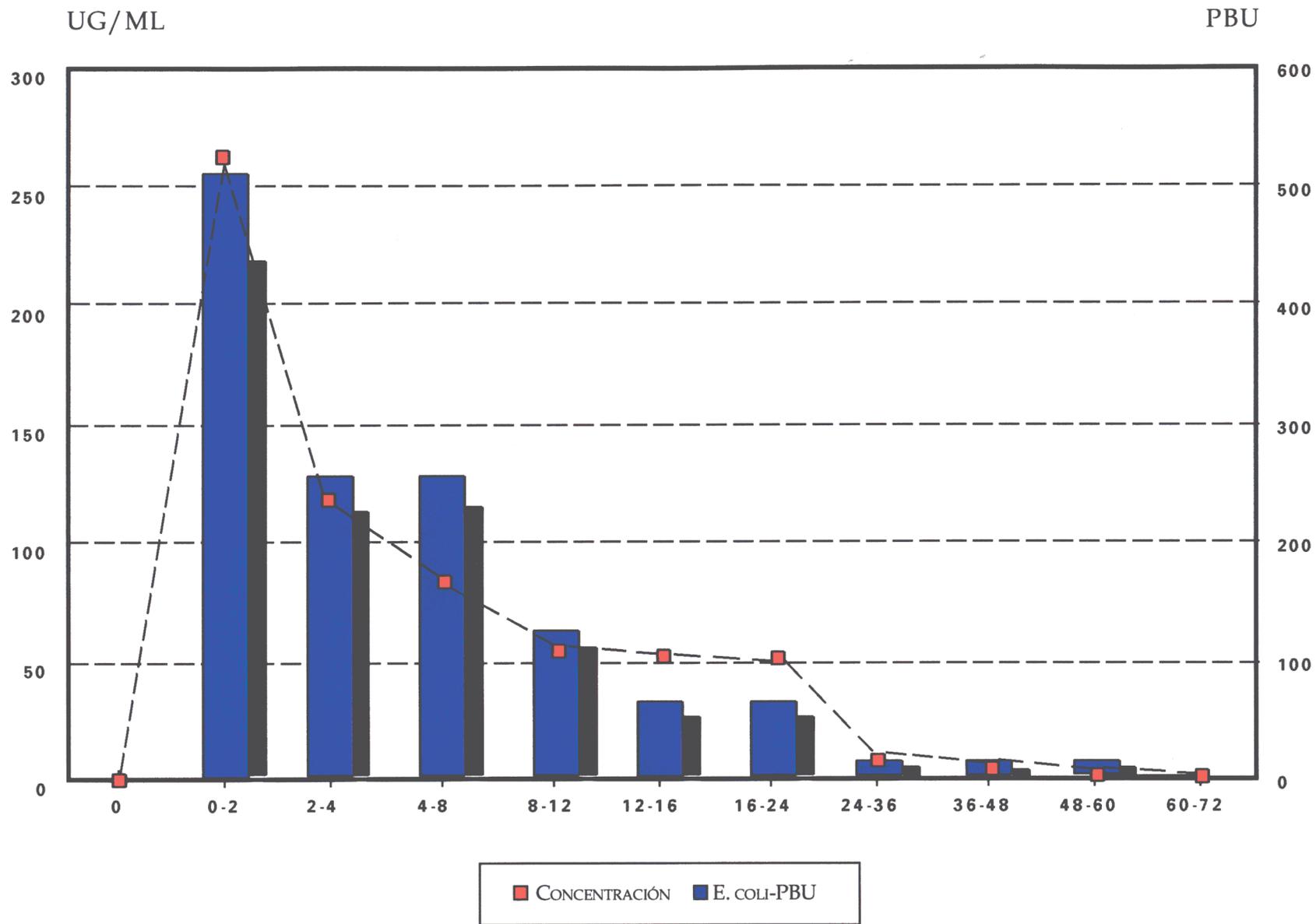


Gráfico n.º 59. Curva de PBU de norfloxacino frente a E. coli cepa 25922 en voluntario 5.

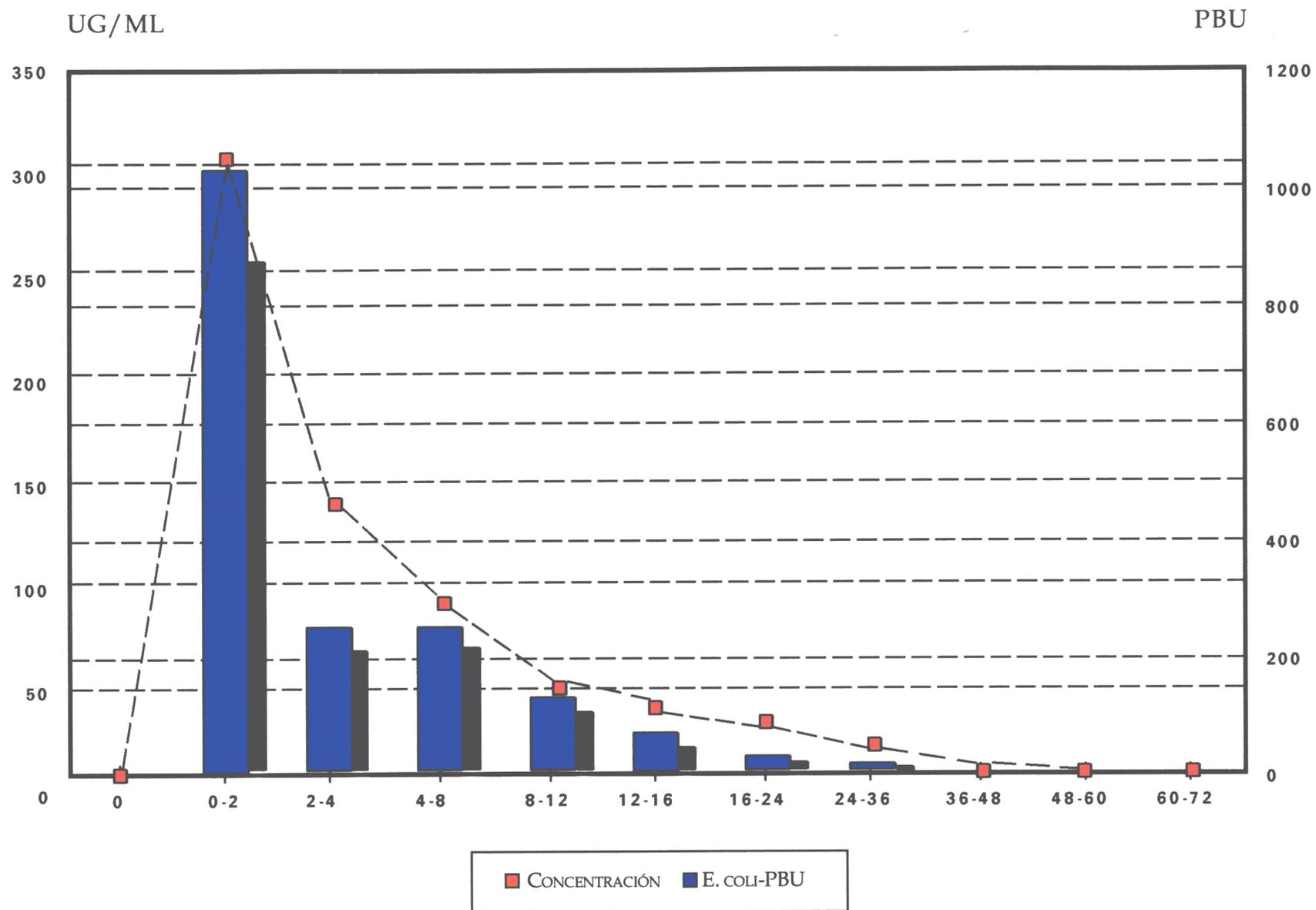


Gráfico n.º 60. Curva de PBU de norfloxacino frente a E. coli cepa 25922 en voluntario 6.

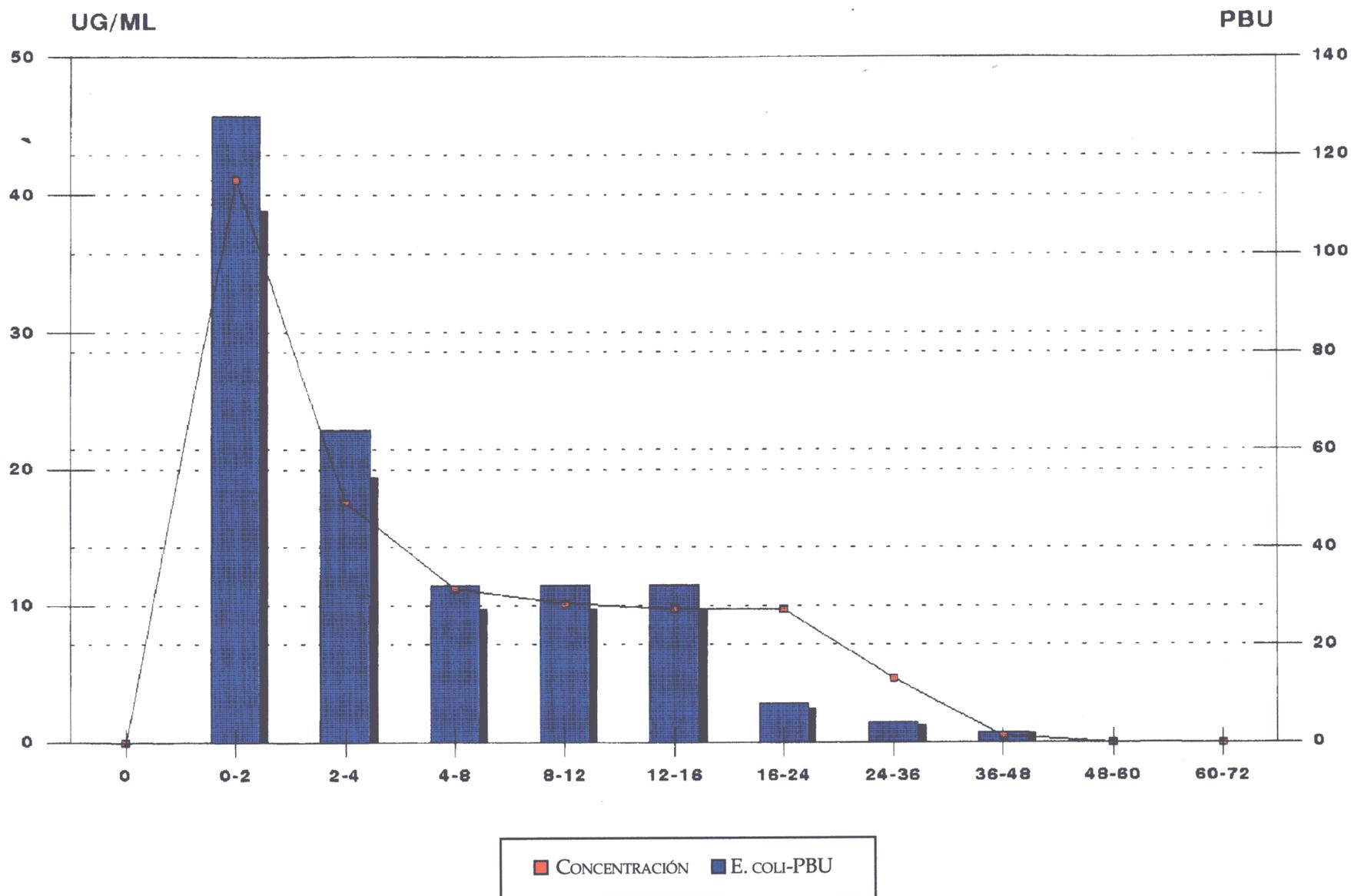


Gráfico n.º 61. Curva de PBU de norfloxacino frente a *E. coli* cepa 25922 en voluntario 7.

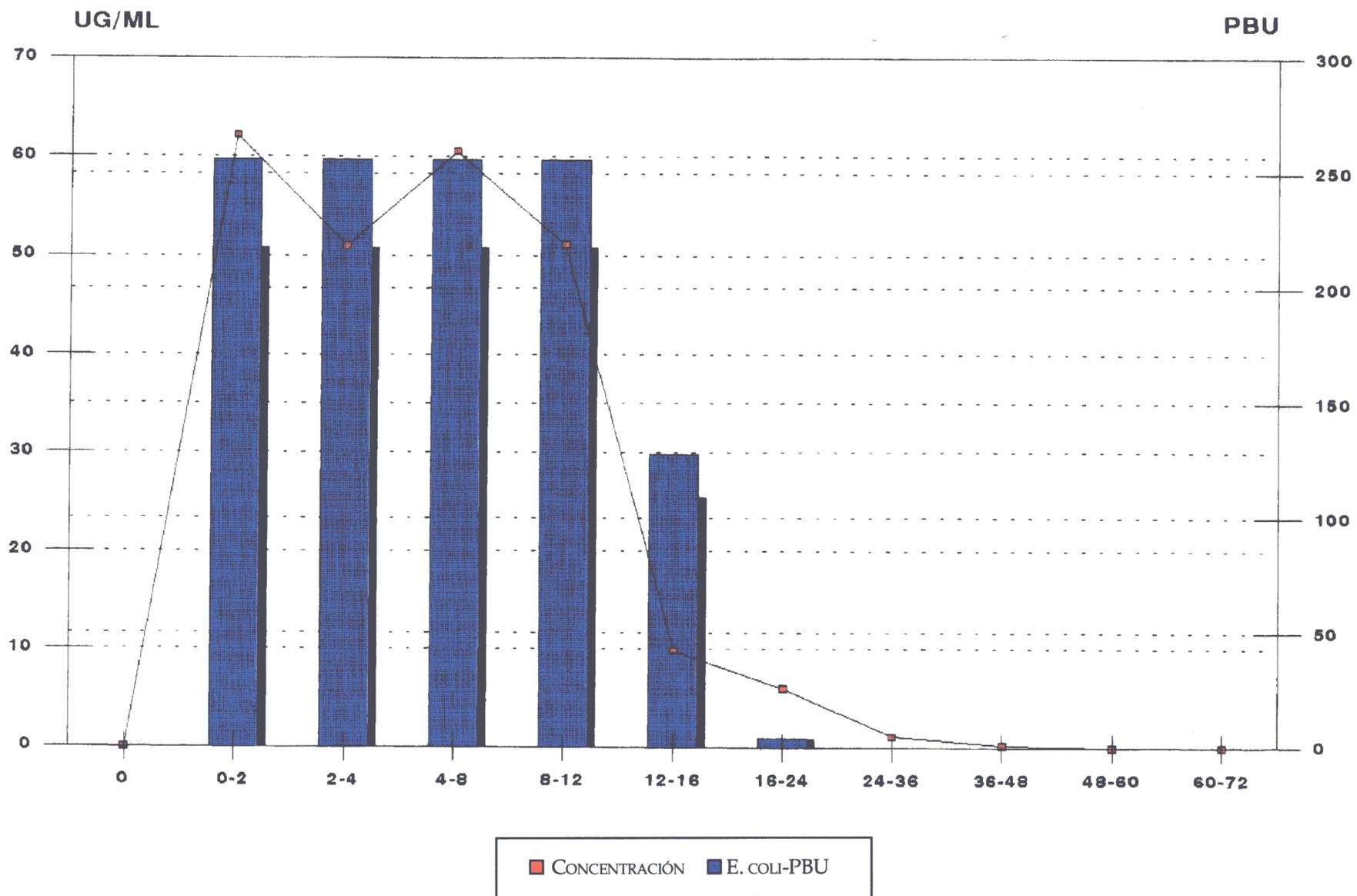


Gráfico n.º 62. Curva de PBU de norfloxacino frente a *E. coli* cepa 25922 en voluntario 8.

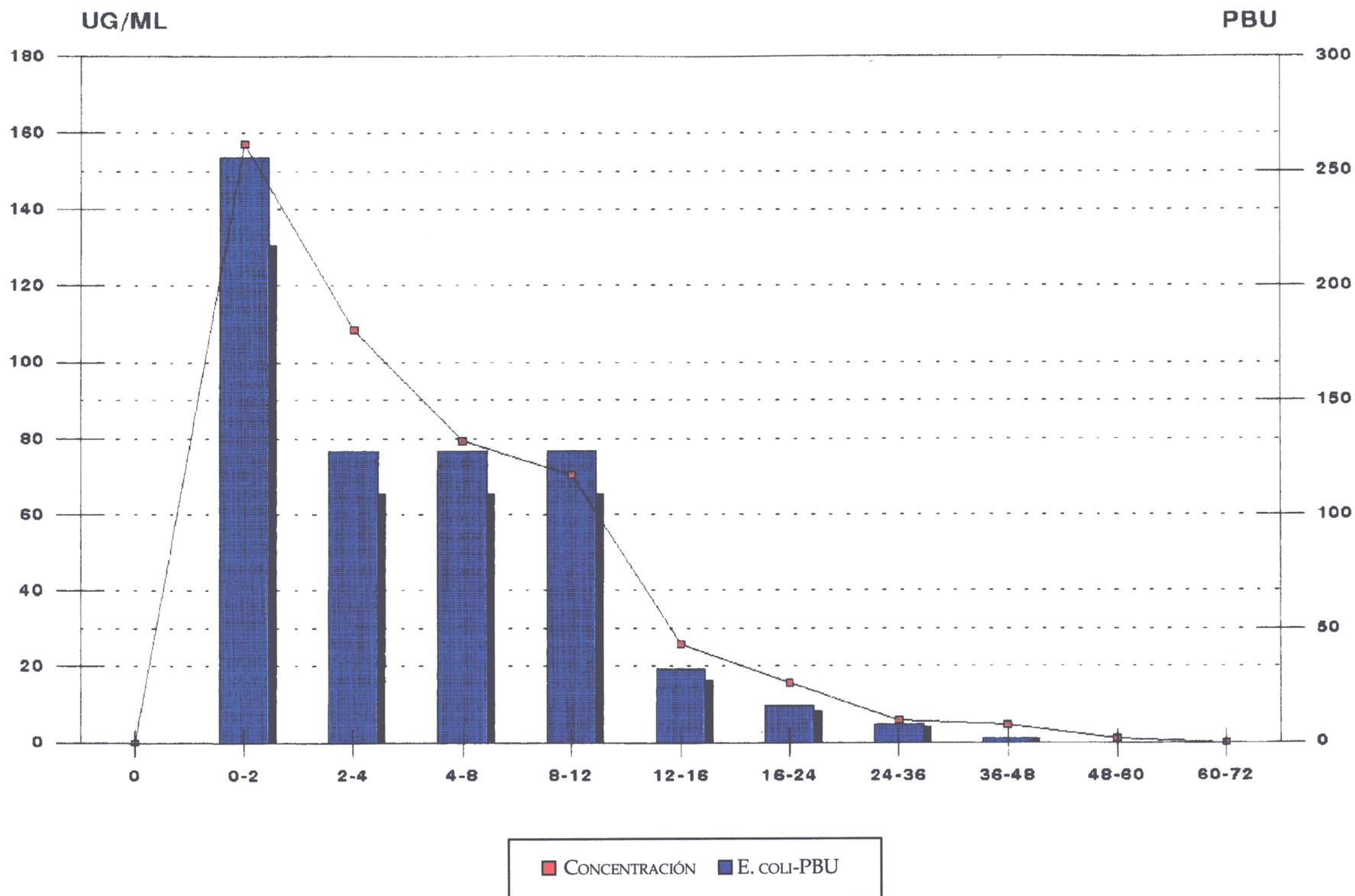


Gráfico n.º63. Curva de PBU de norfloxacino frente a *E. coli* cepa 25922 en voluntario 9.

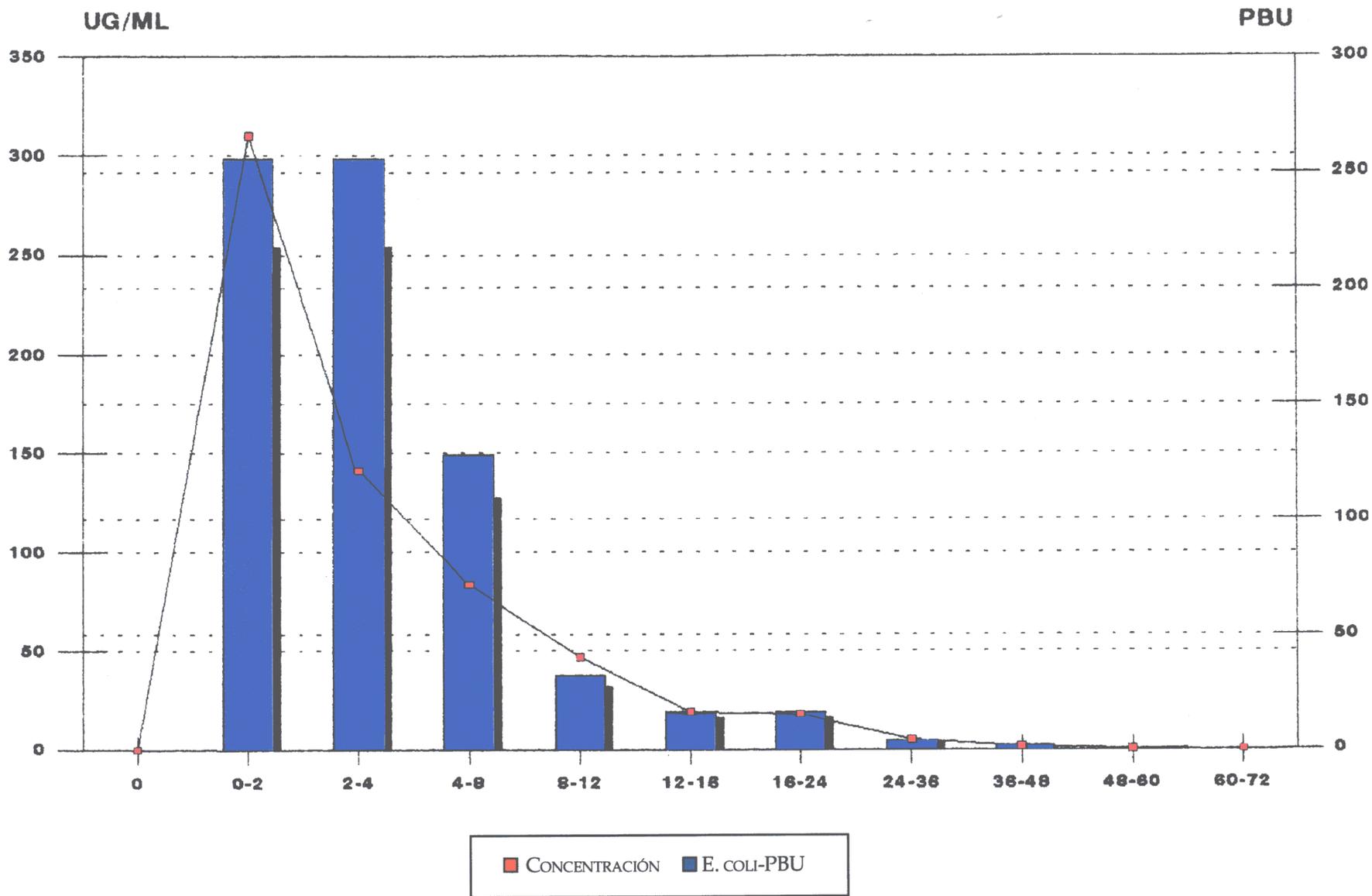


Gráfico n.º 64. Curva de PBU de norfloxacino frente a *E. coli* cepa 25922 en voluntario 10.

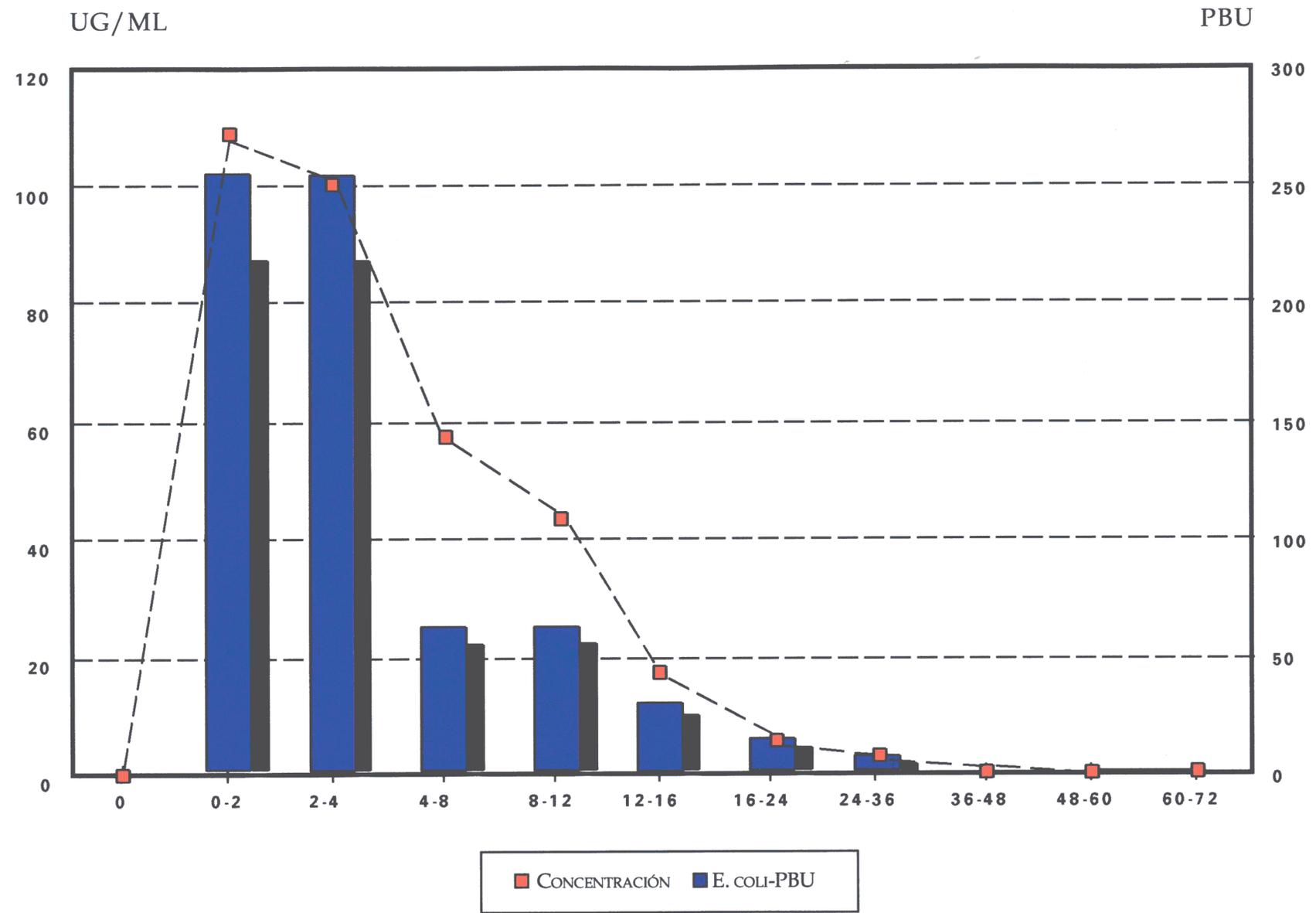


Gráfico n.º 65. Curva de PBU de norfloxacino frente a *E. coli* cepa 25922 en voluntario 11.

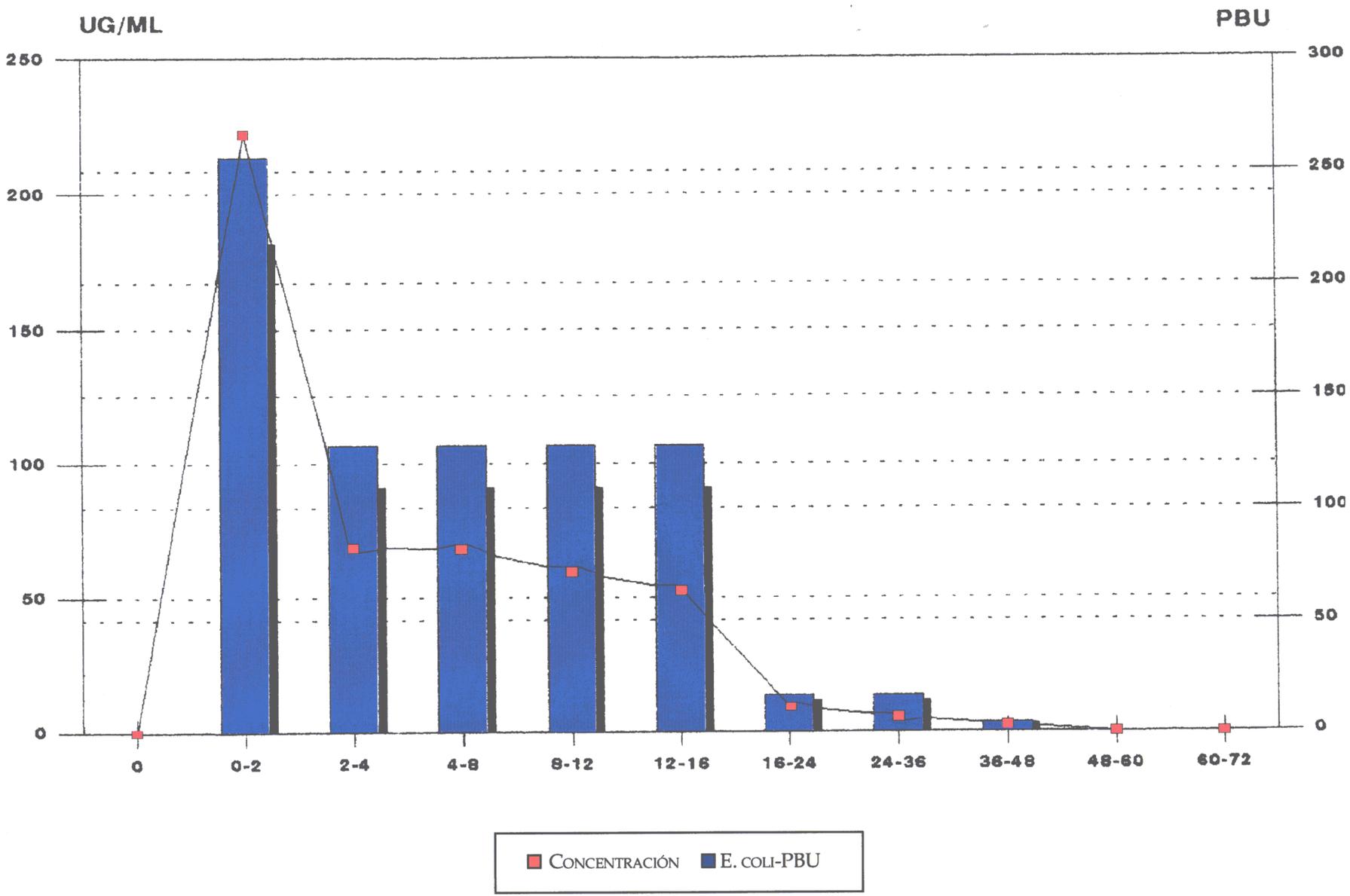


Gráfico n.º 66. Curva de PBU de norfloxacino frente a *E. coli* cepa 25922 en voluntario 12.

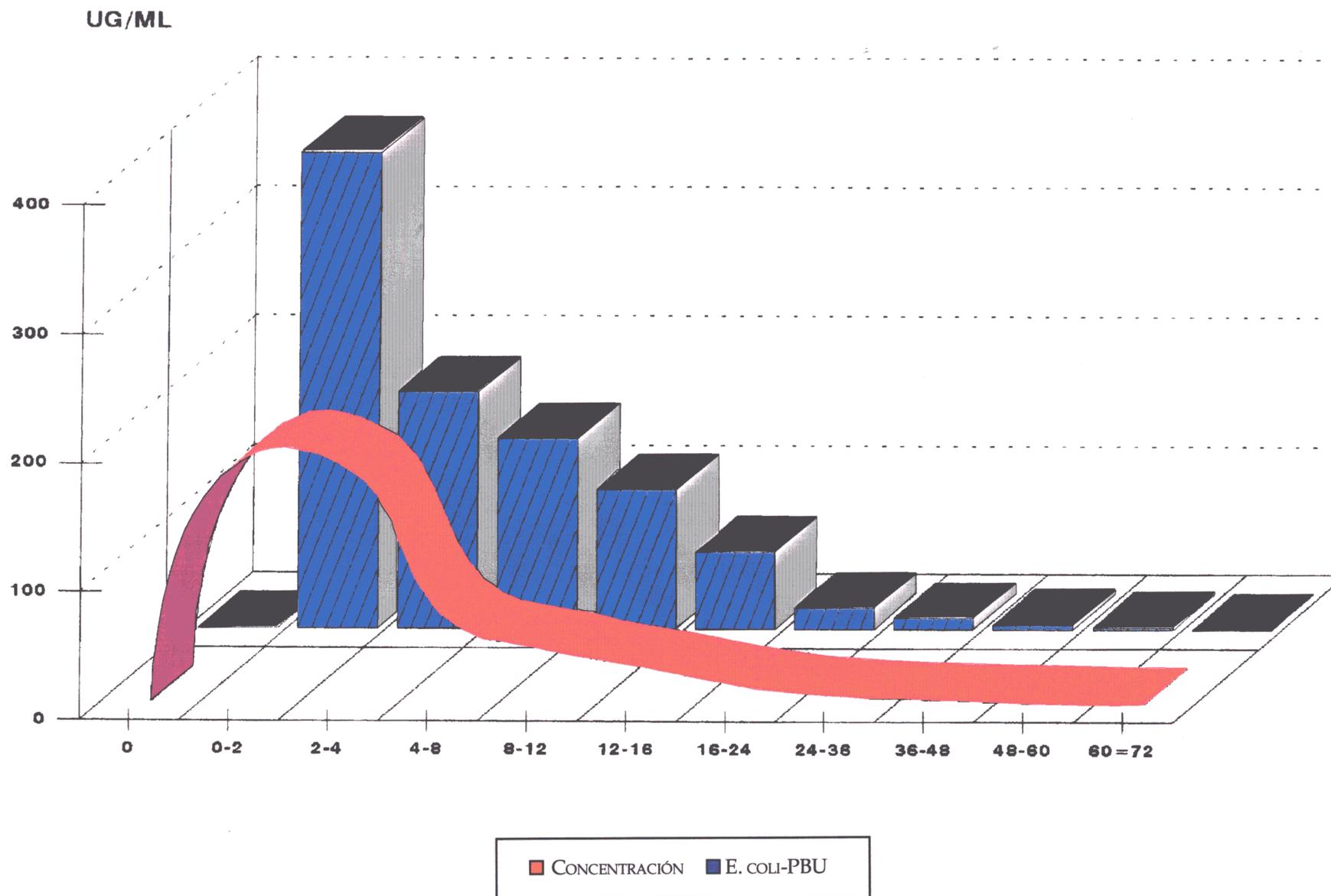


Gráfico n.º 67. Curva de PBU medios de norfloxacino frente a *E. coli* ATCC 25922.



## **VI. Discusión**



## 1. FACTORES PATOGENICOS DE *E. coli*: HEMOLISINAS

Las hemolisinas son un grupo de polipéptidos citotóxicos, excretados extracelularmente, que lisan los hematíes. Son tóxicas para un amplio rango de células incluyendo PMN, monocitos y fibroblastos *in vitro*<sup>261</sup>.

A la vista de los resultados obtenidos, se pone de manifiesto cómo muchas cepas son capaces de expresar a la vez factores de virulencia y resistencia a antimicrobianos. Esta asociación fenotípica ya ha sido observada por otros autores como Fernández y cols.<sup>262</sup>, que encuentran una relación estadísticamente significativa entre la resistencia a ampicilina y la expresión de fimbrias P, así como la producción de aerobactina. En algunos estudios<sup>263</sup> además, la expresión de hemolisina y fimbria P de forma conjunta, la cual refleja la presencia en el genoma de la denominación de «configuración genómica uropatógena»<sup>264</sup>, se mostró relacionada con la resistencia a ampicilina: el 65,21% de estas cepas eran resistentes a dicho antibiótico, de manera significativa.

La asociación fenotípica y genotípica entre factores de virulencia y resistencia a antimicrobianos no es algo nuevo. De los múltiples factores de virulencia reconocidos en *E. coli*, varios de ellos pueden ir codificados por plásmidos: adhesinas, resistencia al poder bactericida del suero, hemolisinas, aerobactina, entre otros. De ellos, los dos últimos suelen estar codificados por plásmidos que albergan también genes de resistencia a antimicrobianos<sup>265</sup>. Este hecho, unido a que *E. coli* se comporta como «buen donador y receptor de plásmidos R»<sup>266</sup>, hace comprender el grave problema epidemiológico que se plantea, ya que podemos encontrar cepas que expresen factores de virulencia con papel bien determinado en la patogenia de las infecciones del tracto urinario<sup>267,268</sup>, presentando además problemas para su erradicación y que transmiten ambas características con gran facilidad<sup>269</sup>.

En el tratamiento de las infecciones del tracto urinario han sido usados múltiples antimicrobianos en diferentes regímenes<sup>270</sup>; de todos ellos las quinolonas son las de mayor prescripción en los últimos años al cubrir el espectro más frecuentemente implicado en estos procesos, sus buenas características farmacocinéticas y los pocos efectos secundarios que originan<sup>271</sup>.

Aunque parece que la transmisión de resistencias de quinolonas no está ligada a plásmidos<sup>269</sup>, el amplio uso de estos fármacos hace aumentar de manera significativa el número de resistencias<sup>272,273</sup>. Esta hipótesis acerca del efecto que tendría sobre el desarrollo de resistencias el uso indiscriminado, generalmente en la comunidad, de esta familia de antimicrobianos se confirmaría por el elevado número de cepas resistentes que aislamos en controles fecales, alcanzando para algunos autores el 16% para ciprofloxacina y norfloxacino y 12% para pefloxacino<sup>274</sup>.

Además, se ha comprobado que las quinolonas son capaces de inducir "resistencias cruzadas" a otras quinolonas y resistencias a antimicrobianos de otros grupos de antimicrobianos.

## 2. CONDICIONES DE CULTIVO

Nuestros resultados vienen a coincidir con otros autores<sup>275</sup>. En las muestras que presentan clínica urinaria y crecimiento significativo de *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterobacter* sp., *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa-negativo* fue apreciable dicho crecimiento en todos los medios y ambientes empleados, en medio de Cled y agar sangre, a temperatura ambiente y en medio de CO<sub>2</sub>. Con incubación de 24 y 48 horas.

En dos muestras, donde se aislaron *Corynebacterium urealyticum* y *Candida albicans*, resultaron útiles las nuevas condiciones, siendo posible gracias a ello un diagnóstico etiológico correcto. Ambas presentaron un crecimiento tardío y fue observable tras 48 horas de incubación.

Algunos autores<sup>276</sup> aportan casos de ITUs asociados a difteroides, concretamente *Corynebacterium urealyticum*, aunque indican cómo no justifica, por su baja incidencia, el uso de medios de cultivo selectivos sistemáticamente. Aunque es un patógeno, a considerar ante la presencia de clínica asociada a urocultivos estándares estériles y orina con pH alcalino.

Otros microorganismos, como *Streptococcus*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* y *Lactobacillus*, han sido referidos por otros autores<sup>277, 278</sup> como aislados del tracto

urinario. Esto requiere incubaciones más alargadas (48 horas), atmósfera de CO<sub>2</sub> y en ocasiones el uso de medios selectivos. Muchos de estos pacientes fueron sometidos a tratamientos antimicrobianos de larga duración y fueron en ocasiones portadores de sonda vesical, pudiendo tratarse de aislados de microbiota uretral seleccionada o colonización por arrastre de la microbiota uretral o prepucial<sup>277</sup>.

La utilización de una placa de agar sangre, la incubación en CO<sub>2</sub> o el mantenimiento del cultivo 48 horas únicamente se benefició en dos muestras (inferior al 1%) del total de las estudiadas, no coincidiendo con otros autores como Soriano<sup>279</sup>, que encontraron un índice mayor.

Estas modificaciones del protocolo de estudio, solas o en conjunto, originan un incremento significativo de inconvenientes tanto a nivel económico, aumentando los gastos en material utilizado y en personal necesario, como los asociados al espacio adicional que es necesario tener en el laboratorio de rutina para procesar un número tan importante de muestras diarias, como corresponde a los urocultivos, según las nuevas condiciones.

Ante la posibilidad de que en ciertos procesos estos microorganismos presentaran algún protagonismo, es necesario permanecer expectante: revisar los cultivos de rutina con precaución, buscando escasos crecimientos y colonias pequeñas que nos puedan orientar hacia la reincubación, aplicar medios selectivos, etc.

De todos ellos quizás sea el *Corynebacterium urealyticum* el de mayor interés<sup>279</sup>; cultivos negativos repetidos con clínica compatible de ITU y presencia de orinas alcalinas nos harán sospechar su presencia, obligando a la reincubación durante 48 horas.

### 3. ÍNDICE DE POSITIVIDAD

El índice de positividad de los urocultivos y los microorganismos encontrados es similar a los hallados en otros estudios. De las 1.880 muestras estudiadas, únicamente en 398 (21,17%) fue de utilidad el cultivo, variando los resultados según diferentes autores. Estos resultados oscilan entre 14%<sup>280</sup> a 33%<sup>281</sup>, pasando por otros intermedios del 19%<sup>282</sup> o del 25%<sup>283</sup>. Todo esto da lugar a elevación de los costes diagnósticos de la ITU, pudiendo ser una posibilidad para reducir estos costes la realización del urocultivo ante sedimento urinario patológico o tinción de Gram con presencia de bacterias de manera significativa, como se verá en el apartado correspondiente.

### 4. ETIOLOGÍA

Se comparó la etiología de tres poblaciones: una correspondiente a pacientes con más de  $10^4$  UFC/ml en general; otra con el mismo índice de recuento y alteración en el sedimento urinario y síntomas clínicos; por último, otra con menos de  $10^5$  UFC/ml con sedimento urinario patológico y sintomatología clínica, observando cómo los tres microorganismos más frecuentes (*E. coli*, *Proteus mirabilis* y *E. faecalis*) se repetían, aunque en proporción diferente, oscilando entre el 75,4% en el primer caso, 82,45% en el segundo y 81,5% en el último. Los resultados de la población estudiada no se diferencian de otros autores con relación al agente aislado con más frecuencia, oscilando entre el 72%<sup>281</sup> y 85%<sup>293</sup> a este nivel, aunque sí en la incidencia de otros microorganismos como *Staphylococcus saprophyticus* en nuestro estudio, únicamente aislado en una muestra (0,44%). Para algunos autores supone entre el 10 y 15%<sup>285, 286</sup>. En otros, entre el 5-10%<sup>287</sup>.

## 5. SÍNTOMAS CLÍNICOS

Con relación a los casos correspondientes a aislamientos de *E. coli*, en general se ha podido apreciar cómo el síntoma clínico más frecuente es disuria, correspondiendo al 40,88%, seguido por disuria y polaquiuria, con 27,11%, y dolor renal y fiebre con 14,67%. Estos resultados coincidieron con otros autores<sup>285</sup>, pero no en cambio con la distribución de síntomas clínicos presentes en pacientes en los que se les aisló como agente causal *E. coli* productor de hemolisinas.

En éstos la sintomatología más frecuente fue de mayor importancia, correspondiendo a dolor renal con fiebre, compatible con pielonefritis, en 44,6% de los casos, y presencia de hematuria y disuria en 16,1% de los casos. Polaquiuria se presenta en 8,9% y disuria en 7,1% de los casos.

Estos datos, pendientes de confirmar con más cepas de *E. coli* productor de hemolisinas, irían encaminados a demostrar la mayor patogenicidad de estas cepas; ya no sólo asociado al mayor incremento de resistencias, sino también a la mayor gravedad de los síntomas presentados.

Algunos autores como Keane<sup>288</sup> comunicaron cómo *E. coli* puede alterar a células tubulares renales. La mayoría de los *E. coli* pielonefríticos contienen los genes *hly* and *pap* y los expresan asociados a determinantes de virulencia en contraste con aislados fecales<sup>289</sup>. Las hemolisinas contribuyen a extender el *E. coli* por el parénquima renal. Mobley *et al.*<sup>290</sup> demostraron que las cepas de *E. coli* pielonefríticas son citotóxicas *in vitro*, y su actividad se relaciona con la elaboración de hemolisinas.

La producción de hemolisinas es más frecuente encontrarla en pielonefritis y cistitis congestiva<sup>291, 292</sup>.

## 6. RESISTENCIAS DE *E. COLI* EXTRAHOSPITALARIOS AISLADOS EN EL ESTUDIO EN RELACIÓN A OTROS TRABAJOS

El incremento en las resistencias de *E. coli* a ácido pipemídico y otras quinolonas en los últimos años viene a ser una consecuencia del alto consumo de fluorquinolonas, mientras que el de las viejas quinolonas decrece anualmente<sup>293</sup>. Ofloxacino, por ejemplo, salió al mercado en 1991, y nuevas quinolonas se incorporaron al mercado después de ésta. En los últimos diez años el nivel de resistencias a norfloxacino y a ciprofloxacino se dobla anualmente<sup>294</sup>, pasando el nivel de resistencias a norfloxacino y ciprofloxacino de 5,4% y 4% respectivamente, en 1991, al 8,4% y 7,1%, en 1992.

Referente a la selección de resistencias por el uso de ácido nalidíxico y otras viejas quinolonas haciendo disminuir la eficacia de las nuevas quinolonas, también es posible que la eficacia de las viejas quinolonas haya disminuido por el uso de fluorquinolonas. Está claro que el incremento de resistencias al ácido pipemídico coincide con el incremento del consumo de fluorquinolonas. Tal vez el uso de las viejas quinolonas años anteriores provocara la selección de mutantes, lo que provocaría una rápida emergencia de alto nivel de resistencias tras la introducción de fluorquinolonas.

Lo que es claro es que si no se estudia la manera de reducir el uso de fluorquinolonas, dentro de poco tiempo nos veremos con la incapacidad de usar uno de los mejores grupos de antimicrobianos actuales.

Otros antimicrobianos, como fosfomicina y cefuroxima-axetilo, alcanzan bajos niveles de resistencia, siendo su uso de gran utilidad en infecciones urinarias no complicadas; presentan escasos efectos secundarios y son utilizables, principalmente la segunda, en niños. Resultan una alternativa para reducir el uso de quinolonas.

En nuestro estudio, aunque se observa un incremento del nivel de resistencias en comparación al estudio realizado en 1993 para la realización de la Tesina de Licenciatura, los niveles no son tan elevados como los que citan otros autores; la causa, aunque no está aclarada, puede explicarse al tratarse de pacientes extrahospitalarios puros y no pacientes que proceden de controles tras ingreso hospitalario. La mayoría corresponden al barrio donde se sitúa la clínica (Barrio de Salamanca, de Madrid), donde todavía la media de edad del médico es alta, con utilización de antimicrobianos clásicos y escaso uso de fluorquinolonas.

## 7. EFECTO POSTANTIBIÓTICO (EPA)

Actualmente existen disponibles en el mercado una cantidad de antimicrobianos suficientes para asegurarnos una defensa segura para la gran mayoría de los microorganismos responsables de la patología infecciosa humana.

Nuevas situaciones, como la aparición de resistencias antimicrobianas y el incremento de pacientes con alteración a diferentes niveles del sistema inmune, nos obligan al estudio de las relaciones antimicrobiano-microorganismo-huésped buscando otros parámetros que amplíen el criterio de selección de un antimicrobiano.

Uno de estos factores a considerar sería el efecto *postantibiótico*, fenómeno por el cual se produce un retraso en el crecimiento bacteriano después de la exposición al antimicrobiano. Su aplicación servirá para racionalizar el establecimiento de pautas de dosificación que, frecuentemente, se diseñan de forma empírica. Por ejemplo, se prescribe gentamicina cada 6-8 horas y amikacina cada 12 horas, aunque ambas drogas tienen una vida

media de 1-2 horas; igualmente se prescriben muchas penicilinas de tres a seis veces al día, mientras que las cefalosporinas, con similares vidas medias, se dan dos veces al día y el metronidazol tres veces al día, siendo su vida media de 6 horas.

El efecto *postantibiótico* es uno de los efectos que las moléculas antimicrobianas son capaces de mostrar sobre las bacterias sensibles, que se detectan después de eliminar dichas moléculas. Muchos efectos –como período de recuperación de la actividad enzimática y de la actividad proteínica no enzimática, cambios duraderos en la morfología celular, alteraciones en el metabolismo, en el crecimiento, en el tiempo de generación, en la estructura superficial y modificaciones en la sensibilidad de la bacteria a la fagocitosis, entre otros– están asociados íntimamente al EPA y se consideran como responsables en la presentación del fenómeno. Otros, sin embargo, no están directamente asociados con el retraso en el crecimiento, pero sí están relacionados con la técnica empleada en la determinación del EPA; por tanto, deben ser considerados como sucesos distintos.

Desarrollaremos la discusión de esta tesis, en lo concerniente a este apartado, considerando dos apartados más:

1. Evaluación de la técnica utilizada.
2. Mecanismos. Aplicaciones. Análisis de resultados.

### 7.1. EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA UTILIZADA

Los test *in vitro*, como ya sabemos, son indicadores de la situación real de un proceso infeccioso, pero los resultados que obtenemos son esenciales para comprender el fenómeno a estudiar y establecer, posteriormente, modelos animales y estudios en huma-

nos. Por ello, la selección del método más apropiado nos beneficiará con la obtención de unos resultados claros, fiables y fáciles de extrapolar a la situación *in vitro*.

### 7.1.1. Influencia de las propiedades del inóculo inicial

Las propiedades que caracterizan al inóculo con que iniciamos el ensayo van a condicionar el desarrollo del mismo y, aunque es un factor crítico<sup>295</sup>, no se ha evaluado suficientemente su papel.

Nosotros iniciamos el protocolo experimental a partir de un cultivo *overnight* que diluimos en medio fresco para comenzar el ensayo. En la mayoría de los trabajos una muestra del inóculo *overnight* se diluye en medio fresco y se deja crecer 1-2 horas hasta que se alcanza la fase exponencial, y, entonces, se inicia el ensayo. Graig y Gudmundson<sup>296</sup>, trabajando con penicilina y *S. aureus*, o Gerber<sup>297</sup> con gentamicina y *P. aeruginosa*, no han encontrado diferencias significativas entre el EPA detectado con las bacterias en fase logarítmica y el calculado con las bacterias en fase estacionaria.

Otros autores<sup>298,299</sup>, al contrario, sí han podido detectar esas diferencias y encuentran EPA más prolongado en fase exponencial que en fase estacionaria.

En este trabajo se ha escogido la fase estacionaria de crecimiento como ideal para la determinación del EPA porque refleja más fielmente la situación *in vitro*.

### 7.1.2. Influencia del medio de cultivo

El caldo Müller-Hinton es el más ampliamente utilizado, aunque se han descrito tiempos de EPA diferentes según el caldo utilizado. Esto se debe a las diferencias en la

concentración de timidina en los caldos: la timidina inhibe la actividad del antibiótico. Otros medios no tienen tanto efecto en la duración del EPA, como sucede con el caldo nutriente o la infusión cerebro-corazón<sup>300</sup>.

El medio en sí mismo es también un factor esencial en la presentación del EPA: las bacterias tratadas pueden convertirse en formas frágiles que son más fácilmente lisadas si están en un medio hipertónico o hipotónico, de forma que el estado físico de los microorganismos puede condicionarse por el medio nutriente y así alterar el EPA. Las bacterias lábiles, por ejemplo los esferoplastos, que deben construir su pared antes de dividirse, mueren debido a una presión osmótica inadecuada, mientras que las bacterias viables, que tienen su pared intacta, pueden dividirse antes, y, por tanto, su tiempo EPA se acorta.

Se escogió el caldo de Müller-Hinton porque su uso no afecta a los resultados del EPA, que pueden ser comparados con los de otros autores.

### 7.1.3. Influencia del pH del medio

Gran parte de los estudios relacionados con EPA se realizan a pH entre 7,2-7,4 sin considerar que, en la mayoría de los focos infecciosos, el pH es mucho más bajo. El pH ácido, en general, tiene un efecto lesivo sobre la actividad bactericida de los antimicrobianos y las nuevas fluorquinolonas<sup>301, 302</sup>, aumentando los valores de las CMI, mientras que los betalactámicos se ven menos afectados.

La influencia del pH se debe probablemente a los distintos grados de ionización de los antimicrobianos y de determinadas estructuras celulares, lo que afectaría tanto a la penetración del fármaco como a su fijación sobre su *diana*. En este trabajo se ha determinado el EPA a pH 7,2-7,4 por la posibilidad de comparar los resultados con los de otros autores.

#### 7.1.4. Influencia del tiempo de exposición

El tiempo de exposición debería quedar estandarizado por ser uno de los factores con mayor influencia.

Se sabe que si el tiempo de exposición aumenta, se prolonga el tiempo EPA<sup>303</sup>.

En este trabajo se determinó un tratamiento de una hora de exposición porque un período más largo se traduciría en una disminución significativa del inóculo, con lo que el EPA podía sobreestimarse.

#### 7.1.5. Influencia del método de eliminación del antimicrobiano

El método para eliminar el antimicrobiano del medio, una vez que se ha terminado el período de exposición, puede tener una gran incidencia sobre los resultados. La técnica más empleada para eliminar el antimicrobiano es el lavado de los microorganismos con un medio libre de antibiótico y posterior centrifugación a 1.200 r.p.m.; el sobrenadante es desechado bien por succión o por decantación. Después del tratamiento antimicrobiano las bacterias tienen una mayor fragilidad osmótica, por lo que el método de eliminación del antimicrobiano puede influir en el EPA.

Algunos autores prefieren la inactivación química. En ausencia de sustancias inactivadoras adecuadas, la técnica del filtro de membrana sería también una buena opción<sup>304</sup> porque elimina todos los antimicrobianos con menor efecto sobre la presión osmótica.

En este trabajo se optó por el método de dilución. Por definición, cuando se determina el EPA no debería quedar ningún residuo del antibiótico tras su eliminación.

Sin embargo, dependiendo de la técnica, cantidades subinhibitorias, pero medibles con técnicas de marcaje<sup>305</sup>, pueden persistir. Esto no es más que un reflejo de lo que sucede *in vitro*, ya que sería extraordinario si, durante el curso de un tratamiento, las concentraciones del antibiótico cayeran por debajo de niveles detectables en el tiempo entre dosis. Odenholt<sup>306</sup> ha publicado que cuando se incuban *S. pyogenes* o *S. pneumoniae* en fase EPA de vancomicina y roxitromicina a concentraciones subinhibitorias, las PBP están inactivadas y, por tanto, no pueden ejercer su acción.

#### 7.1.6. Influencia del método de recuento de UFC en la determinación de EPA

La técnica más utilizada para medir el EPA es el recuento de UFC/ml. Otras técnicas de cuantificar el EPA son métodos ópticos o electrónicos. Pocos investigadores han comparado entre sí las diferentes técnicas. Bergen<sup>307</sup> observó una buena correlación entre la medida de la densidad óptica y el recuento de viables para las combinaciones *cloranfenicol-E. coli*, *oxitetraciclina-E. coli*. Rescot<sup>308</sup> mide el tiempo que se tarda en reducir un 5% el valor de la transmitancia para *E. coli* expuesta a ampicilina, ciprofloxacino y tobramicina y no encontró diferencias significativas en el valor del EPA medido así en comparación con la técnica de UFC.

Sin embargo, si se mide el EPA inducido por betalactámicos o aminoglucósidos sobre gramnegativos con técnicas ópticas se obtienen valores de EPA mucho más grandes que con el recuento de UFC<sup>305</sup>.

Dado que el número inferior a  $10^6$  UFC/ml no es detectado por las técnicas ópticas o la medida de la impedancia, el crecimiento logarítmico estudiado por estos métodos

muestra un aparente letargo hasta que el número es tres veces mayor que ese umbral, por lo que se debe ser cuidadoso en la interpretación de esos resultados.

El contenido intracelular de ATP medido por técnicas de bioluminiscencia es otro de los procedimientos empleados para cuantificar el EPA<sup>305</sup>. No se han encontrado diferencias entre esta técnica y el recuento de UFC para *Eterococcus faecalis* expuesto a penicilina y gentamicina<sup>305</sup> y, al contrario, sí se han encontrado tales diferencias con *P. aeruginosa* expuesto a imipenem y *E. coli* expuesta a ampicilina. En estos casos, con esta técnica se obtienen EPA, más cortos. Estas diferencias pueden deberse a que las bacterias muertas no lisadas también contienen ATP intracelular, lo que resultaría en una falsa elevación del ATP hasta que el número de bacterias viables excediera enormemente al número de bacterias muertas no lisadas.

La fiabilidad del EPA está determinada por la técnica utilizada para cuantificarlo. La técnica de recuento del número de UFC tiene dos inconvenientes que pueden inducir a error: las diluciones seriadas y el hecho de asumir que una colonia representa una sola bacteria. Este tipo de errores puede corregirse, en parte, cuando se realizan múltiples réplicas del ensayo para no subestimar o sobrevalorar el tiempo EPA.

A pesar de estos inconvenientes, el recuento de UFC es valioso por su economía y su uso extendido, lo que permite comparar resultados. Además, como ya hemos mencionado anteriormente, no en todos los casos hay diferencias significativas con los resultados obtenidos en otras técnicas.

Realmente lo que interesa es conocer si existe un cambio en la cinética de crecimiento de las bacterias tratadas respecto del control y si ese cambio está dentro de un rango significativo para modificar la dosificación<sup>309</sup>.

## 7.2. ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 7.2.1. Mecanismos del EPA

Los mecanismos que nos expliquen el EPA no son conocidos de manera definitiva, pero se han propuesto varias hipótesis para explicar el retraso en el crecimiento; podría deberse a la recuperación de daños no letales reversibles, tiempo de persistencia del antimicrobiano en el receptor o en el espacio periplásmico o a la necesidad de sintetizar nuevas enzimas, entre otras.

Se considera que es un fenómeno que se desarrolla fundamentalmente dependiendo de la combinación antimicrobiana-microorganismo y, en muchos casos, es multifactorial. Se asume que el EPA es el resultado de la inhibición del crecimiento bacteriano como consecuencia de una prolongación del tiempo de latencia. Sin embargo, podría deberse a un aumento en el tiempo de generación o, incluso, una combinación de ambos. El segmento de la fase de crecimiento que está afectada puede calcularse tomando muestras a intervalos muy cortos. Esto ha revelado que en la mayoría de los casos sucede realmente una prolongación de la fase de latencia, excepto para ciprofloxacino<sup>310</sup>, que induce una prolongación en el tiempo de generación.

Otra posibilidad sería que el EPA representara el período durante el cual la bacteria resintetiza nuevas PBP o el efecto del antimicrobiano, que permanece en el espacio periplásmico, el cual continúa inhibiendo la actividad de las enzimas recién sintetizadas<sup>311</sup>. Otra alternativa es que el EPA sea el período durante el cual la célula regenera la actividad enzimática después de que el antimicrobiano se haya liberado desde las dia-

nas; el rango de síntesis de las nuevas enzimas variará según el tipo de bacterias y dentro de cada bacteria, lo que explicaría las diferencias entre unos organismos y otros en sus tiempos de EPA. El motivo por el que los betalactámicos no inducen EPA en los gram-negativos sería la consecuencia de la rápida liberación de las PBP de las células supervivientes.

Otra teoría sería que el EPA representa la restauración del balance final que existe entre las enzimas autolíticas y las enzimas recién sintetizadas que son responsables de la síntesis del péptidoglicano<sup>312</sup>. El EPA inducido por los carbapenemes podría ser el resultado de su capacidad para penetrar en la bacteria y de su alta afinidad por las PBP<sup>313</sup>. Los carbapenemes se fijan preferentemente a las PBP<sub>2</sub> a diferencia de lo sucedido en la mayoría de los betalactámicos, por lo que algunos autores<sup>314,315</sup> han sugerido la posibilidad de que el simple hecho de la inhibición de la PBP<sub>2</sub> sea una causa primaria del efecto post-antibiótico.

Los aminoglucósidos se fijan a los ribosomas y, por tanto, el tiempo EPA sería el necesario para resistetizar estructuras ribosomales o para que las drogas se disocien y difundan fuera de la célula<sup>298</sup>. Aunque los macrólidos tienen un modo de acción similar a los aminoglucósidos, el EPA puede producirse por mecanismos diferentes. Gerber y Craig<sup>299</sup> obtuvieron que *K. pneumoniae* expuesto a eritromicina a baja temperatura durante 24 horas no recupera el EPA y, en contra de lo esperado, el antimicrobiano no se liberó del receptor durante ese tiempo: el EPA supondría entonces el tiempo necesario para resistetizar proteínas esenciales antes que para la disociación del ribosoma.

Se ha sugerido que el EPA de las quinolonas está condicionado por el tiempo en que éstas tardan en disociarse de sus receptores y difundir fuera de la bacteria<sup>316</sup>. Sin

embargo, aunque para todas las quinolonas la ADN-girasa parece ser la diana principal, si el valor del EPA varía de unas quinolonas a otras, debemos buscar otras explicaciones adicionales para poder entender dichas divergencias.

En primer lugar, debemos considerar que el mecanismo de actuación de las quinolonas es diferente según el tipo de molécula y el microorganismo. Son, pues, los primeros factores a considerar. A continuación, se debe atender a la concentración del fármaco, porque ésta va a condicionar tanto el proceso de entrada y acumulación, como el tipo de respuesta encontrada (respuesta bifásica).

Frente a *E. coli*, el ciprofloxacino a CMI fue el antimicrobiano que indujo un valor más alto de EPA: 2 h, 24 min. A pesar de no estar bien establecidos los distintos mecanismos de actuación, parece que nuestros resultados del EPA concuerdan con lo encontrado respecto a la actividad bactericida y su relación con los mecanismos propuestos. Tan sólo hay discrepancias en el caso de perfloxacino, que resultó ser muy lento en mostrar su acción bactericida, pero fue igual de eficaz que el ofloxacino en la presentación del EPA.

### 7.2.2. Resultados del trabajo

Con relación a las CMI y CMB correspondientes a los antimicrobianos ensayados frente a las tres cepas enfrentadas, se apreció una mayor actividad de las quinolonas con CMI inferiores al resto de los antimicrobianos ensayados, oscilando entre 0,015 y 0,120 mg/l. A la ciprofloxacina le correspondió la menor concentración mínima inhibitoria, con 0,015 mg/l, coincidiendo con el valor de CMB como en el resto de las moléculas

ensayadas, menos con el correspondiente a fosfomicina, aunque en este caso sólo existió una dilución de 4 mg/l a 8 mg/l.

En el resto de los antimicrobianos estudiados, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima y cotrimoxazol, coincidió igual valor para la CMI y la CMB, lo que demuestra su actividad bactericida.

En las tres cepas ensayadas, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* aislado clínico, productor de hemolisinas, y *E. coli* NCTC 11560, productor de betalactamasa TEM-1, se observó el elevado incremento de la CMI para *E. coli* productor de betalactamasa frente a amoxicilina, alcanzando niveles de 4.096 mg/l, y el también elevado incremento de CMI para *E. coli* portador de hemolisinas con CMI de 512 mg/l, siendo, por tanto, resistente a este preparado.

Con relación a las EPAs obtenidas, no existen diferencias significativas entre las tres cepas ensayadas. En el ensayo realizado con concentraciones de antimicrobianos que corresponden a CMI y 10 CMI, no se aprecia EPA con cotrimoxazol y fosfomicina a esas concentraciones. Con relación al betalactámico, tampoco se obtuvo EPA a las concentraciones ensayadas, coincidiendo con otros autores<sup>317,318</sup>, que consideran que estas moléculas dan lugar a moderado EPA sobre cocos grampositivos y nulos o muy bajos sobre bacilos gramnegativos.

Amoxicilina-ácido clavulánico, a concentraciones próximas a la CMI o a CMI no muy elevadas, coincide con presentar EPA no significativo o ausencia de éste<sup>319</sup>. Sin embargo, ensayado a concentraciones elevadas con más de 31 CMI para clavulánico y 8,9 CMI para amoxicilina, se obtiene EPA significativo y positivo 90-105 minutos<sup>318, 320</sup>. Este hecho puede tener importancia clínica en infecciones por cepas sensibles, al ser fácil alcanzar concentraciones séricas superiores a la CMI, principalmente en vías respiratoria y urinaria.

En cuanto al estudio realizado frente a cepas bacterianas gramnegativas, las quinolonas muestran EPA, generalmente largos o intermedios<sup>321, 322</sup>.

En nuestro estudio, frente a las tres cepas de *E. coli* destacamos ciprofloxacino con EPA significativo alrededor de 2,4 horas para CMI y hasta 4,3 horas para 10 CMI, coincidiendo con otros autores<sup>322, 323</sup>.

Con ofloxacino se obtendrían resultados muy buenos también, aunque con EPA más acertado, correspondiendo 1,5 horas para CMI y 3,1 horas para 10 CMI. Autores como Prieto y cols.<sup>324, 325</sup> coinciden en ello.

Norfloxacino es la quinolona con menor EPA de las ensayadas, correspondiendo a una hora para 10 CMI y algo más de 30 minutos para CMI, como también coinciden Mínguez y cols<sup>322</sup>; aunque, como el resto de las quinolonas, posee una gran actividad y se elimina a gran concentración por las vías urinarias, como podemos confirmar en la determinación de PBU y niveles urinarios. Son todavía de gran utilidad en infecciones urinarias de vías bajas, no alcanzando suficiente concentración a nivel parenquimatoso.

Con concentraciones próximas a la CMI de ciprofloxacino sobre *E. coli* se produce EPA próxima a 2,5 horas, que va aumentando, según demuestran otros autores<sup>323, 326</sup>, con la concentración, alcanzando 4,9 horas a 600 CMI.

Ofloxacino también posee un EPA próximo al de ciprofloxacino, aunque algo menor<sup>324, 327</sup>, con gran actividad frente a gramnegativos.

### 7.2.3. Aplicaciones clínicas del EPA

Es difícil predecir el futuro de cualquier agente terapéutico, dado que existe un gran número de factores que pueden influir sobre el papel definitivo que éstos habrán de jugar en el futuro de la medicina clínica.

Actualmente se considera que las expectativas ante el futuro de estos agentes giran alrededor de dos ejes principales: el uso de agentes que muestran vidas medias más largas y el uso de las quinolonas por vía intravenosa.

Existen diferencias fundamentales en la farmacología de las quinolonas. Por ejemplo, ofloxacino se elimina prácticamente todo por vía renal, mientras que ciprofloxacino pasa por procesos de eliminación tanto renal como por metabolismo, y pefloxacino, por su parte, se ve eliminado sobre todo por procesos de metabolización.

Las concentraciones séricas y tisulares indican que en las dosis utilizadas normalmente hoy día de ciprofloxacino, ofloxacino y pefloxacino estas drogas pueden inhibir la mayoría de las *enterobacteriaceae*<sup>328</sup>. Todas las quinolonas alcanzan en orina concentraciones superiores a la CMI de los patógenos urinarios, inclusive *P. aeruginosa*.

Podríamos preguntarnos si las quinolonas con vida media de 7-10 horas llegarán a ser más valiosas que las de vida media de 4 horas.

En la práctica clínica habitual existen pocas situaciones en las que la administración dos veces al día de un antimicrobiano sea un importante problema. Sin embargo, si con la dosificación diaria se consiguen niveles por encima de la CMI y a esos niveles es posible detectar un EPA *in vitro*, se podría considerar que este fenómeno está sucediendo también *in vitro*, por lo que no tendría sentido una pauta terapéutica de más dosis por día.

Más fuerza tiene esta hipótesis si consideramos que las fluorquinolonas incrementan la sensibilidad de las bacterias a la acción bactericida de las células fagocíticas del huésped.

Por lo expuesto resulta que una quinolona con una vida media de 4 horas, como sería la ciprofloxacino, puede ser utilizada de manera efectiva para tratar la mayoría de

las infecciones que aquejan a pacientes bajo tratamiento ambulatorio; no siendo necesaria la administración dos veces al día, en contra de aquellos autores que se decantan por la doble dosis diaria basándose en la ausencia de toxicidad y en la baja incidencia de resistencia adaptativa.

Obviamente no podemos relacionar patógenos con fármacos con nivel sérico o urinario y así definir el esquema de dosificación. Se necesita mucha más información fundamentalmente para el paciente inmunocomprometido, pero sí debemos tener en cuenta que se usan dosis excesivas de antimicrobiano en el tratamiento de una infección como resultado de consideraciones éticas concernientes al fallo terapéutico, a proveer un tratamiento adecuado y a la opinión común de que si pequeñas cantidades de un agente son efectivas, una mayor cantidad lo será más. En nuestro propio provecho debemos aprender más acerca de cómo usar los antimicrobianos, fluorquinolonas en particular, de manera correcta.

Parte de esta tesis pretende aportar datos sobre el EPA en los antimicrobianos utilizados en infecciones del tracto urinario, con el objetivo de plantear la posibilidad de acortar días de tratamiento, espaciar las dosis o disminuir las concentraciones para mejorar diferentes aspectos, tanto terapéuticos (facilitar el cumplimiento del tratamiento, evitar efectos secundarios) como económicos, reduciendo costes.

## **8. PODER BACTERICIDA URINARIO (PBU) Y NIVELES URINARIOS CORRESPONDIENTES A NORFLOXACINO**

Para el estudio de la cinética de muerte bacteriana frente a *E. coli* ATCC 25922 en orina, se emplearon concentraciones que corresponden de 40 a 1.200 veces la CMI.

Se observa cómo una de las características de este grupo de antimicrobianos (quinolonas) es su gran capacidad bactericida en sus concentraciones óptimas (entre 30-60 veces la CMI)<sup>329</sup>, siendo capaces de reducir en un exponente el inóculo inicial en la primera hora de exposición<sup>330</sup>. De igual manera, presentan diferentes capacidades bactericidas según su concentración empleada, con una concentración máxima eficaz, que por encima de ella, pueden expresar «efecto paradójico»<sup>329</sup>, en el que el rendimiento en la reducción del inóculo no se encuentra relacionada con la concentración ensayada, lo que es lo mismo, desciende el poder bactericida.

Del mismo modo, se ha observado una reducción de actividad en presencia de orina<sup>331</sup>, posiblemente relacionada con cambios de pH.

En nuestro estudio, las concentraciones ensayadas para norfloxacino se obtienen de muestras de orina, en tiempos prefijados, procedentes de voluntarios sanos, a los que se les administra una única dosis de 400 mg V.O. Para norfloxacino las concentraciones empleadas van de 5 a 151 ug/ml, que relacionado con su CMI frente a *E. coli* (CMI) representa un rango de 40-1.200 veces la CMI, con lo que obtenemos que más del 75% de muestras ensayadas sobrepasan este valor, implicando una alta probabilidad de expresar «efecto paradójico», como indican varios autores<sup>329</sup>.

Se puede observar, con norfloxacino, cómo en la mayoría de las concentraciones ensayadas existe una reducción de un exponente en la primera hora de exposición. Del mismo modo, se aprecia actividad bactericida (reducción de tres exponentes) a las cuatro horas de exposición, hasta una concentración de 25-30 ug/ml, que implica 200-240 veces su CMI. Apartir de estas concentraciones, los valores de reducción del inóculo se estabilizan e incluso se reducen, poniendo de manifiesto claramente «efecto paradójico».

El incremento de la concentración óptima de norfloxacino se puede atribuir a lo reseñado por autores como Reeves<sup>331</sup>, en que la orina actuaría como inhibidor de la actividad de estos fármacos. La concentración óptima en nuestro caso sería 160 veces la CMI, concentración que encontramos en los voluntarios estudiados sobre las 8-12 horas tras la administración del fármaco.

En este estudio podemos demostrar con otros autores<sup>332</sup> cómo por encima de la concentración óptima el poder bactericida desciende, lo que aplicado al estudio de niveles y PBU, la mayor eficacia se relacionaría con el mantenimiento de valores de concentración sobre las 40 veces la CMI, y en fármacos en que la concentración fuera elevada habría que esperar al aclaramiento del fármaco en orina para poder obtener la máxima eficacia.

Con los parámetros estudiados, que nos aportan información sobre diferentes características de los distintos antimicrobianos de utilidad en infecciones del tracto urinario, hemos pretendido valorar la utilidad de la integración de conceptos de farmacocinética y farmacodinámica para la elección de una pauta de tratamiento. Cuando elegimos betalactámicos, puede lograrse la eficacia óptima mediante el conocimiento de concentraciones en el tiempo y conseguir que siempre superen a la CMI. Los valores de antibióticos en suero pueden ser equivalentes a las CMI o CMB, pero no deben ser inferiores. Una forma de valorar el tratamiento sería mantener en el valle sérico igual o mayor de 1/2. Con las quinolonas fluoradas existe una relación proporcional entre la actividad bactericida y la concentración en el pico sérico. La demostración de un EPA prolongado permite encontrar el tratamiento óptimo administrando dosis elevadas a intervalos espaciados.

## 9. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Con relación a las técnicas de diagnóstico rápido, unas nos aportan el resultado de manera inmediata en la propia consulta, como sería la observación de la turbidez de la orina, o determinación de diferentes parámetros mediante tiras reactivas en varios minutos. En cambio, otras, aunque también rápidas, son de mayor duración, más que por el proceso en sí mismo, por la necesidad de apoyo del laboratorio tanto de análisis clínicos como de microbiología, consistiendo en el estudio del sedimento urinario o la tinción de Gram.

Entre las primeras, con tira reactiva, observamos en nuestro estudio cómo parámetros como la densidad, glucosa, acetona, proteínas y pigmentos biliares no son de ninguna utilidad para el diagnóstico de infección del tracto urinario, aunque no deben rechazarse sistemáticamente, al aportar datos importantes sobre diversos procesos patológicos, con mínima molestia para el paciente; como sucede en hiperglucemias, nefropatías, hepatopatías y hemólisis, entre otras.

El aspecto turbio de la orina es el parámetro, de los ensayados, el más fácil y económico al realizarse únicamente observando la muestra. Aunque es de relativa utilidad, ya que una orina turbia no es una orina infectada; la presencia de sales, cristales y sangre entre otras sustancias puede hacer confundir el diagnóstico. Este dato, por sí mismo, presenta una buena sensibilidad con 76,23% y especificidad próxima al 60%. Resultados contrastados con otros autores<sup>65, 333</sup>. Esta observación, asociada a la presencia de leucocitos en orina y nitritos, medibles con la tira reactiva, hace mejorar los resultados de especificidad, resultando del 88,48%, aunque presenta descenso de la sensibilidad a 52,4%. Si nos basamos en la combinación de los tres parámetros, tomando dos positivos de los tres

como infección, se alcanzarían resultados mucho mejores con sensibilidad próxima al 80% y especificidad del 71%. Por lo cual sería necesario asociar el aspecto al uso de la tira reactiva.

Determinar la presencia en la orina de leucocito-esterasa y nitritos son parámetros que se obtienen paralelamente con igual gasto y en el mismo tiempo. Son complementarias, lo que gana en especificidad la primera con 81,2%, coincidiendo con otros autores que obtienen resultados de especificidad entre 78% y 87%<sup>334,335</sup>, aunque presentan mayor sensibilidad próxima al 80%, ganan en sensibilidad los nitritos 90,3%, que coinciden con los mismos autores. Con la combinación de ambas se obtiene una importante especificidad próxima al 86%, aunque la sensibilidad esté cerca del 56%<sup>334,335</sup>. Los resultados presentados por otros autores<sup>336,337</sup> es variable, oscilando entre 60 a 96% de especificidad y 60 a 100% de sensibilidad.

Las otras técnicas, como el sedimento urinario y la tinción de Gram, según ya indicamos, son más complejas al necesitar un laboratorio con aparatos como centrífugas, microscopios y diversos colorantes, junto a personal con mayor experiencia.

Al estudiar el sedimento urinario se observa la presencia de células, principalmente leucocitos y hematíes, cristales y bacterias; aunque leucocitos y bacterias, observados a 40 aumentos, son las relacionadas con las infecciones del tracto urinario. En ocasiones es tan intensa la cantidad de leucocitos en la muestra estudiada, que no permite observar la presencia de bacterias, principalmente si están en baja proporción. En estos casos es de gran utilidad tener el hábito de diluir la muestra con suero fisiológico, buscando la presencia de bacterias.

En el estudio se analizan los parámetros de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en relación a la presencia de más de 10 leucocitos/c, y la

presencia de 5 o más bacterias/c tanto por separado, como combinando ambas pruebas. Se obtiene así una sensibilidad del 97% para la presencia de bacterias con una baja especificidad que no alcanza el 40%, lo que indicaría que la presencia de bacterias por sí mismas no sería indicativo de infección del tracto urinario, sin presencia de componente inflamatorio y ausencia de síntomas clínicos.

Más de 10 leucocitos por campo a 40 aumentos alcanzan en nuestro estudio una sensibilidad y especificidad solapables con la obtenida cuando se observa la combinación de más de 10 leucocitos/c y más de 5 bacterias/c, presentando sensibilidad del 64,47% y especificidad mayor del 85%. Otros autores<sup>338,339</sup> presentan resultados que oscilan para el estudio de más de 10 PMN/C y bacteriuria, entre 70-75% de sensibilidad y 76-82% de especificidad.

La asociación leucocito-esterasa y bacteriuria analizada en conjunto o en combinación no aportan ninguna claridad diagnóstica significativa con relación a la observación correcta del sedimento urinario.

Respecto a la tinción de Gram realizada en una gota de orina sin centrifugar, comparamos los resultados entre la presencia de 1 bacteria/c con 100 aumentos y 5 o más bacterias/c con los mismos aumentos. Encontramos mayor precisión en el segundo estudio, ya que la observación de 1 bacteria/c presenta una óptima sensibilidad con 99%, y la especificidad es inferior al 46%. En cambio, la observación de 5 o más bacilos/campo de 100 aumentos alcanza valores óptimos tanto en especificidad como en sensibilidad, con valores de 89,7% y 96% respectivamente, siendo una prueba idónea para el diagnóstico de infecciones urinarias. Estos resultados coinciden con otros autores<sup>340, 341, 342</sup>. Aunque es de realización rápida, necesita un laboratorio de apoyo con personal experimentado. Cuando el personal no es tan experimentado, como suele suceder en situaciones de

urgencia por horarios o turnos especiales, el sedimento urinario nos informa de la presencia de leucocitos como componente inflamatorio, que, asociado a bacterias con sintomatología acompañante, orientan de manera bastante clara hacia el diagnóstico.

En el momento del diagnóstico, la asociación de leucocitos-esterasa y nitritos, el sedimento urinario y la tinción de Gram asociado a la presencia de síntomas clínicos serían las mejores posibilidades diagnósticas de ITU de forma rápida, en orden creciente con relación a la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, siendo necesario evaluar las ventajas e inconvenientes de cada uno. El primero es posible realizarlo en consulta, el segundo necesita laboratorio con material y personal experimentado adecuado, y al último método se añade la necesidad suplementaria de colorantes para la tinción de Gram entrenado.

## **10. FARMACOECONOMÍA**

### **10.1. COSTE DEL DIAGNÓSTICO ITU EXTRAHOSPITALARIO**

Después de obtener cómo la tinción de Gram y la observación del sedimento urinario pueden ser las pruebas diagnósticas de mejor rendimiento a la hora del diagnóstico de infección del tracto urinario, a nivel extrahospitalario (la primera, por su rapidez y excelentes resultados con relación a sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo; la segunda, por mayor sencillez de realización, aunque con menor especificidad y sensibilidad), observaremos el precio del diagnóstico tomando como referencia tres sociedades médicas, atendidas en el centro donde se realiza este estudio, siendo de

importante difusión nacional, como son: ASISA, CAJA SALUD y MUTUA GENERAL DEPORTIVA.

El método diagnóstico más caro con diferencia correspondería al cultivo, con un precio medio de 2.113 pesetas. Existen escasos trabajos donde se comente el coste del tratamiento de infección urinaria extrahospitalaria para poder comparar con el nuestro; en USA se calculó un precio de 25 dólares, que, dependiendo del cambio monetario, equivaldría a unas 2.500 pesetas. Sería el método de referencia, por el cual no solamente conoceremos el número de UFC por ml de orina; además, sería posible identificar el microorganismo causante del proceso infeccioso, que permitirá posteriores estudios epidemiológicos, y conocer el nivel y posterior evolución de resistencias antimicrobianas orientado a mejorar la elección y las pautas de estos fármacos en cada comunidad.

La utilización de la tinción de Gram reduce precios a la décima parte, con relación al cultivo, oscilando entre 214 y 330 pesetas, con buenos resultados. Algunos autores norteamericanos aportan como precio de este test el de 15 dólares (1.500 pesetas), siendo muy superior al nuestro, quizás por no existir sociedades médicas del tipo de las españolas, que controlan los precios de las pruebas diagnósticas, sin oposición significativa de las sociedades de analistas.

El estudio de anormales, entre los cuales se incluyen nitritos y presencia de leucocito-esterasa, con el sedimento urinario, no aporta mejor resultado que la observación del sedimento urinario, y existe diferencia en el coste, siendo de 297 pesetas de precio medio, en el primer caso, a 133 pesetas el precio medio por el sedimento urinario únicamente. Éste presenta éste un precio interesante con relación al cultivo, aunque no sea tan preciso ni aportar tantos datos, y algo más económico con relación a la tinción de Gram.

El uso de tiras reactivas supone un coste de 143 pesetas de media, próximo a los precios estadounidenses: unas 120 pesetas con menor sensibilidad y especificidad, pero con la posibilidad de poder realizarse en la propia consulta, no necesitando personal demasiado experimentado para su realización.

## 10.2. RELATIVO A COSTES DEL TRATAMIENTO

Al iniciar el estudio de costes con relación a tratamientos a nivel extrahospitalario es necesario considerar múltiples factores, como costes de adquisición, costes por dosis empleada, costes por duración del tratamiento, por toxicidad y derivados del fracaso terapéutico y los costes del incumplimiento de dicho tratamiento.

Coste de tratamiento basal (CTB) es el parámetro utilizado por algunos autores<sup>343</sup> para definir el coste de un tratamiento, siendo el resultado del coste de adquisición por el número de dosis diarias y días de duración del tratamiento.

Gran parte del apoyo a la pauta corta se ha basado en un deseo de disminuir los gastos en fármacos. En realidad, éstos son sólo una pequeña parte del gasto total en una infección urinaria (análisis de orina, urocultivo, consulta médica y tratamiento de complicaciones y efectos secundarios<sup>222</sup>), aunque pautas de monodosis tienen mejor relación coste-precio. Varios investigadores llegaron a la conclusión de que una pauta intermedia de tratamiento con una duración de tres días aproximadamente podría ser más efectiva que la pauta de dosis única, conservando muchas ventajas. Trienekens *et al.* compararon pautas de 3 y 7 días con trimetoprim-sulfametoxazol y encontraron que la mejoría sintomática y las tasas de recurrencia bacteriológica eran similares entre ambas. En el grupo

tratado tres días presentaban mejor cumplimiento del tratamiento y menor efecto secundario.

A la hora de obtener conclusiones de los resultados obtenidos habría que relacionar el precio real del tratamiento con el coste del envase, más que con el coste de las dosis necesarias, para tres días en este caso, al confirmar por encuesta epidemiológica realizada sobre este tema<sup>233</sup>, como es el período de tiempo óptimo para lograr resolver este proceso infeccioso con el mayor índice de cumplimiento<sup>227</sup>. Al ser el envase completo, la forma actual de conseguir el fármaco se en las oficinas de farmacia.

Aportaría ventajas significativas, desde el punto de vista de reducir costes: 1.º Facilitar el cumplimiento del tratamiento y evitar el almacenamiento de antimicrobianos en el hogar, con la posibilidad de originar intoxicaciones accidentales o el mal uso, en procesos posteriores, en ocasiones de origen viral y a veces ni siquiera de causa infecciosa. 2.º Plantear la presentación de antimicrobianos en envases con el número de dosis equivalentes al tratamiento, indicando el orden del día del tratamiento (1.º, 2.º y 3.º) y la dosis (1 y 2), con lo cual serían adquiridas únicamente las dosis necesarias, reduciendo costes y permitiendo al paciente seguir la evolución del cumplimiento de su tratamiento, para evitar los olvidos a la hora de su administración. 3.º Actuando directamente sobre uno de los factores más importantes que influyen en el aspecto económico de un fármaco, como es el coste por incumplimiento de dicho tratamiento, donde influye principalmente la duración del mismo, la frecuencia de administración y los efectos secundarios<sup>344, 245</sup>.

A la hora de evaluar el coste global de una infección del tracto urinario extrahospitalaria, existen escasos trabajos realizados en el mundo y ninguno en nuestro país. La Fundación Jiménez Díaz, de Madrid, fue la pionera, como entidad privada, en analizar los costes de los diferentes procesos clínicos, para su posterior facturación. Todos los

estudios realizados referían a procesos hospitalarios y ninguno estaba relacionado con patología extrahospitalaria. En el resto del mundo, la situación es de características similares. Consultado el Profesor Stamm (Universidad Washington Medical Center), uno de los más destacados investigadores mundiales de ITUs en general y extrahospitalarias en particular, nos comenta, en agosto de 1996, cómo comparte la falta de estudios realizados sobre el tema que le consulto, remitiéndome amablemente su último trabajo<sup>346</sup>, relacionado con los costes correspondientes a tres días de tratamiento para cistitis agudas en la mujer. Es también para este eminente autor el tiempo óptimo de tratamiento para este proceso.

El análisis de los costes de cualquier proceso médico entra en un sistema multifactorial, algunos de cuyos parámetros son de complicada cuantificación. La complejidad no se limita al coste del diagnóstico y del tratamiento, que por sí mismos ya lo serían, al resultar necesario unificar técnicas empleadas y sus precios, antimicrobianos utilizados, pautas de tratamiento..., ni al coste de la consulta médica, que, según tarifas de la sociedades evaluadas, podría variar de 1.000 pesetas para atención primaria a algo más del doble para los especialistas médicos. Existen otros costes de aún más difícil evaluación, como pueden ser comodidad del paciente, seguridad, días de baja, coste de traslados, entre otros.



## **VII. Conclusiones**



## CONCLUSIONES

1. Las infecciones urinarias extrahospitalarias se presentan con mayor frecuencia en mujeres que en hombres en una proporción 3,7/1, alcanzando mayor porcentaje entre 20 y 29 años en la mujer y con más de 65 años en varones.
2. La etiología más frecuente en la población estudiada es *E. coli*, seguido a distancia por *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*.
3. Con relación a las cepas productoras de hemolisinas, revelan mayor patogenicidad, siendo dolor renal-fiebre y hematuria macroscópica los principales.
4. No existe relación coste-beneficio por el aumento sistemático del número de medios de cultivo, la reincubación por 48 horas o la aplicación de condiciones especiales en el trabajo rutinario, aunque aportaría conocimientos sobre nuevos patógenos asociados a ITUs. Para el microbiólogo sería de gran utilidad el conocimiento del pH urinario y del sedimento urinario, permitiéndonos valorar posibles contaminaciones, y ante alcalinidad y piuria, practicar reincubación de la placa o incubación en CO<sub>2</sub> buscando patógenos no usuales.

5. La utilización del medio de agar sangre de reciente preparación nos permite observar hemolisis asociado a determinadas cepas de *E. coli* extrahospitalarias, orientando hacia posible presencia de factores de virulencia y determinantes de resistencia antimicrobianas.
6. Con relación a los costes diagnósticos de ITU, demostramos que el sedimento urinario y la tinción de Gram son suficientemente clarificantes para ser utilizadas como únicas pruebas de diagnóstico rápido de ITU extrahospitalario, siendo necesario mantener el cultivo y estudio de sensibilidades para confirmar un correcto tratamiento y un control epidemiológico de la etiología de ITU de nuestra población concreta.
7. Antimicrobianos como cotrimoxazol, fosfomicina y cefuroxima-axetilo son alternativa en el tratamiento de ITUs no complicadas extrahospitalarias por su elevada actividad, niveles urinarios óptimos, bajo índice de intolerancia y bajos costes las dos primeras, siendo posible su utilización en niños.
8. Es destacable la presencia de EPAs significativos en diferentes antimicrobianos frente a *E. coli*, tanto con hemolisinas como sin ellas, que permite la aplicación de tratamientos con mayor intervalo entre dosis, lo que equivale a menor número de dosis y asegura un mejor cumplimiento.
9. Tras el estudio del perfil farmacocinético y actividad bactericida de norfloxacino se aprecian importantes picos urinarios tras la administración de una dosis oral única de 400 mg, permitiendo mayor intervalo entre dosis en el tratamiento de infecciones bacterianas por patógenos sensibles.



## **VIII. Bibliografía**

1. GARCÍA, P.; DÍAZ, J.; AGUADO, E.: "El laboratorio en el diagnóstico de las infecciones del tracto urinario". *Med. Integral*, 1990; 15: 155-163.
2. NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS: 1985 Summary. "National ambulatory medical care survey". *Adv. Data* 128 (1985), 1-8.
3. FIFIN, S.; STAMM, W. E.: "Management of women acute dysuria". *Emerg. Med. Annu.*, 1983; 2: 225-246.
4. QUEREDA, C.; CARBÓ, L. L.: *Manual de infecciones urinarias*. Ed. Grupo Jarpio, 1989.
5. JODAL, U.: "The natural history of bacteriuria in childhood". *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 1 (1987): 713-729.
6. BARNÉS, R. C.; DAIFUKU, R.; RODDY, R. E.; STAMM, W. E.: "Urinary tract infection in sexually active homosexual men". *Lancet* (1986): 171-173.
7. KUNIN, C. M.: *Detection, prevention and management of urinary tract infections*. 4th. ed. Lea and Febiger, Philadelphia (1987): 57-124.
8. BOSCIA, J. A.; KAYE, D.: "Asymptomatic bacteriuria in the elderly". *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 1 (1987): 893-905.
9. BEAMUD, A.; JIMÉNEZ CRUZ, J. F.: "Infecciones urinarias en la edad pediátrica". En: JIMÉNEZ CRUZ, J. F. (Ed.). *Infección urinaria*. Edic. Doyma. Barcelona, 1991: 51-56.

10. SHAEFFER, A. J.; JONES, J.; DUNN, J. K.: "Association of in vitro *E. coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary tract infections". *N. Engl. J. Med.*, 1981; 304: 1062-1066.
11. STAMEY, T. A.: "The role of introital enterobacteria in recurrent urinary infections". *J. Urol.*, 1973; 109: 467-472.
12. NICOLLE, L. E.; HARDING, G. K. M.; PREIKSAITIS, J.; RONALD, A. R.: "The association of urinary tract infections with sexual intercourse". *J. Infect. Dis.*, 1982; 146: 579-583.
13. FIHN, S. D.; LATHAM, R. H.; ROBERTS, P.; RUNNING, K.; STAMM, W. E., *et al.*: "Association between diaphragm use and urinary tract infection". *JAMA*, 1985; 254: 240-245.
14. PATTERSON, T. F.; ANDRIOLE, V. T.: "Bacteriuria in pregnancy". *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 1987; 1: 807-822.
15. BROSETA, E.; JIMÉNEZ CRUZ, J. F.: "Infecciones urinarias en el embarazo". En: *Infección urinaria*. Ed. por Jiménez Cruz, J. F. Barcelona. Edic. Doyma, 1991; 51-56.
16. KRIEGER, J. N.: "Complications and treatment of urinary tract infections during pregnancy". *Urol. Clin. North Am.*, 1986; 13: 685.
17. NAEYE, R. L.: "Causes of the excessive rates of prenatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary tract infections". *N. Engl. J. Med.*, 1979; 390: 819.
18. KAYE, D.: "Urinary tract infections in the elderly". *Bull New York Acad. Med.*, 1980; 56: 209-220.
19. BOSCIA, J. A.; KAYE, D.: "Asymptomatic bacteriuria in the elderly". *Infect. Dis. North Am.*, 1987; 1: 893-905.
20. MENSA, J.: "Infecciones de las vías urinarias". En: FARRERAS P.; ROZMAN, C. (eds.): *Medicina Interna*. Barcelona: Doyma, 1992; II: 880-881.

21. MEDICAL RESEARCH COUNCIL COMMITTEE: "Recomended terminology of urinary tract infections". *Brit. Med. J.*, 1979; 2: 717-719.
22. CIFUENTES DELATTE, L.; VELA NAVARRETE, R.; SORIANO, F., *et al.*: "Infecciones urinarias por diferomorfos ureolíticos con cultivos falsamente negativos". *Arch. Esp. Urol.*, 1984, 37: 329.
23. SORIANO, F., *et al.*: "Urinary tract infection caused por *Corynebacterium* group D2": Report of 82 cases and review. *Rev. Infect. Dis.*, 1990; 12: 1019.
24. COLLINS, L. E.; CLARKE, R. W.; MASKELL, R.: "Steptococci as urinary pathogens?". *Lancet*, 1986; 2: 479-481.
25. MARRIE, T. J.; HARDING, J.; RONALD, A. R.: "Anaerobic and aerobic uretral flora in healthy females". *J. Clin. Microbiol.*, 1978; 8: 67-72.
26. STAMM, W. E.: "Infecciones de las vías urinarias". En: HARRISON. 13 edic. *Principios de Medicina Interna*, 1994; II: 640.
27. SÁEZ-LLORENS, X.; UMANA, M. A.; ODIO, C. M., *et al.*: "Bacterial contamination rates for non-clean-catch an clan-catch midstream urine collections in uncircumcised boys". *J. Pediatría*, 1989; 114 (1): 93.
28. WUPP, M. E.; SOPER, D. E.; ARCHER, G. L.: "Colonizing of the female genital tract with *Staphylococcus saprophyticus*". *J. Clin. Microbiol.*, 1992; 90: 2975-2979.
29. NORBY, S. P.: "Principles for tergeted antibiotic use in urinary tract and enteric infections": A review with special emphasis on norfloxacin. *Scandinavian Journal of Infections Diseases; Suppl.* 1986; 48: 9.
30. BLANCO, J.; ALONSO, M. P.; BLANCO, M.; GONZÁLEZ, E. A.: "Mecanismos de patogénesis de *E. coli* causantes de infecciones extraintestinales". *Enf. Infec. Microbiol. Clin.*, 1991; 9: 640-651.

31. BLANCO, M.; BLANCO, J.; BLANCO, J. E.; ALONSO, M. P.; ABALIA, I.; RODRÍGUEZ, E.; BILBAO, J. R.; UMARAN, A.: "Factores de virulencia y serogrupos O de *E. coli* causantes de infecciones urinarias comunitarias". *Enf. Infec. Microbiol. Clin.*, 1995; 13: 236-241.
32. JOHNSON, J. R.; MOSELEY, S. L.; ROBERTS, P. L.; STAMM, W. E.: "Aerobactin and other virulence factor genes among strains of *E. coli* causing urosepsis". *Association with patient characteristic. Infect. Immun.*, 1988; 56: 405-412.
33. JOHNSON, J. R.: "Virulence factors in *E. coli* urinary tract infections". *Clin. Microbiol. Rev.*, 1991; 4: 80-128.
34. JOHNSON, J. R.; ORSKOV, I.; ORSKOV, R.; GOULLET, P.; PICARD, B.; MOSELEY, S. L.; ROBERTS, P. L.; STAMM, W. E.: "O, K and H antigens predict virulence factors, carboxylesterase B patterns, antimicrobial resistance, and host compromise among *E. coli* strain causing urosepsis". *J. Infect. Dis.*, 1994; 169: 119-126.
35. MARLID, S.; JODAL, U.; ORSKOV, I., *et al.*: "Special virulence of the *E. coli* O1: K1: H7 clone in acute pyelonephritis". *J. Pediatr.*, 1989; 115 (1): 40.
36. FOWLER, J. E., JR.; STAMEY, T. A.: "Studies of introital colonization in women with recurrent infections". VII. The role of bacterial adherence. *J. Urol.*, 1987; 117: 472.
37. BRUMFITT, W.; GARGAN, R. A.; HAMILTON-MILLER, J. M. T.: "Periurethral enterobacterial carriage preceding urinary infection". *Lancet*, 1987; 1: 824.
38. OZTURKERI, H.; KOCABEYOGLU, O.; YERGOK, Y. Z., *et al.*: "Distribution of coagulase-negative staphylococci, including the newly described species *Staphylococcus schleiferi*, in nosocomial and community acquired urinary tract infections". *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1994 Dec. 13 (12): 1076-1079.
39. FOWLER, J. E.: "Urinary tract infections in women". *Urol. Clin. North Am.*, 1986; 13: 673.

40. LIPKY, B. A.: "Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment". *Ann. Intern. Med.*, 1979; 110: 138.
41. SOBEL, J. D.: "Pathogenesis of urinary tract infections: Host defenses. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 1987; 1: 751.
42. LOMBERG, H.; HANSON, L. A.; JACOBSSON, B., *et al.*: "Correlation of P blood group, vesicoureteral reflux, and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis. *N. Engl. J. Med.*, 1983; 308: 1189.
43. SHEINFELD, J.; SCHAEFFER, A. J.; CORDON-CARDO, C., *et al.*: "Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women". *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320: 773.
44. PAKKINEN, J.; VIRKOLA, R.; KORHONEN, T. K.: "Identification of factors in human urine that inhibit the binding of *E. coli* adhesins". *Infect Immun*, 1989; 57: 2256.
45. PARSONS, C. L.; MULHOLLAND, S. G., *et al.*: "Antibacterial activity of bladder surface mucin duplicated by exogenous glycosaminoglycan". *Infect Immun*, 1979; 24: 552.
46. BURDON, D. W.: "Immunoglobulins of the urinary tract, discussion on a possible role in urinary tract infection". En: BRUNFITT, W. Asscher, A. W. (Eds.): *Urinary tract infection*. Oxford University Press, 1973; 148: 58.
47. REINHAR, H. H.; SPENCER, J. R., *et al.*: "Quantitation of urinary Tamm-Horsfall protein in children with urinary tract infection". *Eur. Urol.*, 1992, 22 (3): 194-199.
48. SVANBORG-EDEN, C.; SVENNERHOLM, A. M.: "Secretory immunoglobulin A and G antibodies prevent adhesion of *E. coli* to human urinary tract epithelial". *Infect. Immun.*, 1982; 222: 790-797.
49. KURDYDYK, L. M.; KELLY, K.; HARDING, G. K. M., *et al.*: "Role of cervicovaginal antibody in the pathogenesis of recurrent urinary tract infections in women". *Infect Immun.*, 1980; 29: 76-82.

50. SHEHAB, Z. M.: "Urinary tract infection". En BARAKAT, A. Y. (Ed.): *Renal Disease in Children*. New York, Springer-Verlag, 1990: 157.
51. MOBLEY, H. L.; ISLAND, M. D.; MASSAD, G.: "Virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*". *Kidney-Int., Suppl.*, 1994, Nov., 47-S1:29-36.
52. JOHSON, J. R.; ROBERTS, P. L.; STAMM, W. E.: "P-fimbriae and other virulence factors in *Escherichia coli* urosepsis". *J. Infect. Dis.*, 1987; 156: 225.
53. FREEDMAN, L. R.; BEESON, P. B.: "Experimental pielonephritis. Observation of infections resulting from direct inoculation of bacteria in different zones of the kidney". *Yale, J. Biol. Med.*, 1959, 30: 406.
54. JOHANSSON, S. L., FALL, M.: "The spectrum of light microscopic changes in the bladders of patients with Interstitial cystitis (abstract)". *Lab. Invest.* 1988, 58: 43, A.
55. KASHGAVIAN, M., ROSAI, J.: "Urinary tract. In Rosai, J. Ackerman's. Surgical pathology". 7.<sup>a</sup> edición. *Mosby-Company*, St. Louis, 1989; 1: 832-834.
56. SHEHAB, Z. M.: "Urinary tract infection". En BARAKAT A. Y. (Ed.): *Renal Disease in Children*. New York, Springer Verlag, 1990: 157.
57. BOSCIA, J. A.; KAYE, D.: "Asymptomatic bacteriuria in the elderly". *Infect. Dis. Clin. North Am.*, Dec. 1987: 893-905.
58. STAMM, W. E.: "Management of acute uncomplicated urinary tract infection in adults". *Med. Clin. North Am.*, 1991, 75: 339.
59. MEARES, E. M.; J. R.: "Acute and chronic prostatitis. Diagnosis and treatment". *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 1987; 1: 855.
60. PFALLER, M. A.; KOONTZ, F. P.: "Laboratory evaluation of leukocyte esterase and nitrite test for the detection of bacteriuria". *J. Clin. Microbiol.*, 1985; 21: 840.
61. CIRIA, M.; ALVARADO, C. E.; IGLESIAS, M.: "Tira reactiva en el diagnóstico de infec-

ción urinaria: lectura visual comparada con lectura automática". *Med. Clin.* (Barcelona), 1988; 90: 573-575.

62. GARCIA, P.; DÍAZ, J.; AGUADO, E.: "El laboratorio en el diagnóstico de las infecciones del tracto urinario". *Med. Integral*, 1990; 15: 155-163.

63. STAMM, W. E.: "Quantitative urine cultures revisited". *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1984; 3: 279.

64. HISCOKE, C.; YOXALL, H.; GREIG, D.; LIGHTFOOT, N. F.: "Validation of a method for the rapid diagnosis of urinary tract infection suitable for use in General Practice". *British Journal of General Practice*, 1990; 40: 403-405.

65. RAWAL, K.; SENGUTTUVAN, P.; MORRIS, M.; CHANTLER, C.; SIMMONS, N. A.: "Significado del aspecto transparente de la orina". *The Lancet* (Ed. Esp.), 1992; 2: 81-85.

66. RUIZ-CANELA, M.; CAYUELA, A.: "Validez de las pruebas diagnósticas. Sesiones 91 para la Salud", 1991; 1: 19-22.

67. BERRY, G., SCHWEITZER, S.: "Estudio de la orina". En: BERNARD HENRY, J. (Ed.): *Diagnóstico y tratamiento clínico (por el laboratorio)*. Novena edición. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. (Masson-Salvat Medicina), 1993: 399-400.

68. PEZZLO, M. T.; WETKOWSKI, M. A.; PETERSON, E. M., *et al.*: "Detection of bacteriuria and piuria within two minutes". *J. Clin. Microbiol.*, 1985; 21: 840.

69. COS, L. R.; COCKETT, A. T.: "Genitourinary tuberculosis revisited". *Urology*, 1982; 20: 43-46.

70. GOBERNADO, M.; CANÓS, M.; CAFFARENA, A.: "Diagnóstico microbiológico de la infección urinaria". En: *Plan de Formación en enfermedades infecciosas*. En: CISTERNA, J. R. (Edit.), 1993; 6: 54.

71. VEGA, D.; GONZÁLEZ, A.; ÁLAMO, I.; BORDES, A.; SÁNCHEZ, J.: "Valoración de las técnicas de Gram y de esterasa-nitritos frente a la de UIE-3 para la selección de orinas". *Rev. Esp. Microbiol. Clín.*, 1989; 7: 445-449.

72. LOCKHART, G. R.; LEWANDER, W. I.; CIMINI, D. M.: "Use of urinary gram stain for detection of urinary tract infection in infants". *Ann. Emerg. Med.*, 1995; 25 (1): 31-35.
73. MAZOYER, M. A.; ORENGA, S.; DOLEANS, F.; FRENEY, J.: "Evaluation of CPS ID2 Medium for Detection of Urinary Tract Bacterial Isolates in Specimens from a Rehabilitation Center". *Journal of Clinical Microbiology*, Apr., 1995: 1025-1027.
74. DOLÉANS, F.: "A new approach in bacteriology with chromogenic media". *Microbiología SEM.*, 10; 1994: 195-202.
75. KASS, E.: "Asymptomatic infection of the urinary tract". *Trans. Assoc. Am Physicians*, 1956; 69: 56-64.
76. PFALLER, M. A.; KOONTZ, F. P.: "Use of rapid screening tests in processing urine specimens by conventional culture and the AutoMicrobic system". *J. Clin. Microbiol.*, 1985; 21: 783.
77. HOLT, C. D.; BARRIÈRE, S. L.: "Pharmacokinetics and pharmacodynamics agents". *Current Opin Infect. Dis.*, 1992; 5: 749-754.
78. AZANZA, J. R.; CATALÁN, M.; HONORATO, J.; TRISTÁN, C.; ARIÑO, M.: "Utilidad práctica de los parámetros farmacocinéticos de los antibióticos". *Rev. Esp. Quimioterap.*, 1989; 2: 81-86.
79. CARS, O.: "Pharmacokinetics of antibiotics in tissues and tissue fluid: a review". *Scand. J. Infect Dis. (Supl.)*, 1991; 74: 23-33.
80. MERRIKIN, D. J.; BRIANT, J.; ROLLISON, G. N.: "Effect of protein binding on antibiotic activity in vivo". *J. Antimicrob. Chemother*, 1983; 11: 470-482.
81. CRAIG, W. A.; EBERT, S. C.: "Protein binding and its significance in antibacterial therapy". *Clinical Pharmacokinetics*, 1986; 11: 470-482.
82. MOLLERIG, R. C.: "Current Concepts in Antibiotic Tissue Penetration". *Langhorne: Adis International*, 1990; 1-15.

83. SHENTAG, J. J.: "Clinical significance of antibiotic tissue penetration". *Clinical Pharmacokinetics*, 1989; 16 Supl. 1: 25-31.
84. LIETMAN, P. S.: "Pharmacokinetics of Antimicrobial Agents". En: MANDELL, G. L.; DOUGLAS, R. G. Jr.; BENNETT, J. E., Editores: *Principles and Practice of infectious Diseases*, 3.<sup>a</sup> ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1990; 228-230.
85. LIVERMORE, D. M.: "Antibiotic uptake and transport by bacteria". *Scand J. Infect. Dis. (Supl.)*, 1991; 74: 15-22.
86. BUSTAMANTE, C. I.; DRUSANO, G. L.; TATEM, B. A.: "Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*". *Antimicrob Agents Chemother*, 1984; 26: 678-682.
87. PASTOR, A.; CANTON, E.; GOBERNADO, M.: "Efecto postantibiótico. I: Métodos de estudio y factores influyentes". *Rev. Esp. Quimioterapia*, 1992; 5: 201-210.
88. PASTOR, A.; CANTON, E.; GOBERNADO, M.: "Efecto postantibiótico (EPA). II: Antimicrobianos en que se ha descrito EPA, con especial referencia a las quinolonas". *Rev. Esp. Quimioterapia*, 1992; 5: 211-218.
89. VOGELMAN, B. S.; CRAIG, W. A.: "Postantibiotic effects". *J. Antimicrob. Chemother*, 1985; 15: 37-46.
90. KUMAR, A.; HAY, M. B.; MAIER, G. A.; DYKE, J. W.: "Post-antibiotic Effect of Ceftazidime, Ciprofoxacin, Imipenem, Piperacillin and Tobramycin for *Pseudomonas cepacia*". *J. Antimicrob. Chemother.*, 1992; 30: 597-602.
91. RENNEBERG, J.; WALDER, M.: "Postantibiotic effects of Imipenem, Norfloxacin and Amikacin *in vitro* and *in vivo*". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1989; 33: 1714-1720.
92. CHIN, N. X.; NEU, H. C.: "Post-antibiotic suppressive effect of Ciprofloxacin against Gram positive and Gram negative bacteria". *Am. J. Med.*, 1987; 82 (4A): 58-62.
93. FUURSTED, K.: "Post-antibiotic effect and Killing of Ciprofloxacin against *Staphylococcus aureus*". *Acta Path. Microbiol Scand*, 1987; 95: 199-202.

94. KITZIS, M. D. L.; GUTMANN, ACAR, J. F.: "Recovery period after exposure of *Staphylococcus aureus* to subinhibitory and bactericidal concentrations of Rifampicin: clinical implications". *J. Antimicrob. Chemother*, 1984; 13 (C): 1-7.
95. HONDA, T.; HERNÁNDEZ, I.; KATH, T.: "Stimulation of enterotoxin production of *Clostridium difficile* by antibiotics". *Lancet*, 1983; 1: 65.
96. WILSON, D. A.; ROLINSON, G. N.: "The recovery period following exposure of bacteria to penicillins". *Chemother*, 1979; 25: 14-22.
97. CRAIG, W. A.; LEGGETT, J.; TOTSUKA, K.; VOGELMAN, B.: "Parámetros farmacocinéticos claves de la eficacia antibiótica en infecciones animales experimentales". *J. Drug Dev.*, 1988; 1 (3): 7-15.
98. VOGELMAN, B. S.; CRAIG, W. A.: "Postantibiotic effects". *J. Antimicrob. Chemother*, 1985; 15 (A): 37-46.
99. EAGLE, H.: "The recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin". *J. Clin. Invest.*, 1949; 28: 832-836.
100. McDONALD, P. J.; CRAIG, W. A.; KUNIN, C. M.: "Brief antibiotic exposure and effect on bacterial growth". En: *Chemotherapy*, vol. 2, edited by WILLIAMS, J. D., and GEDDES A. M.: Plenum, New York, 1976; 2: 95-102.
101. LEE, C.; BLASER, J. J.: "Postantibiotic effect (PAE) is markedly influence by shaking conditions during exposure during to antibiotics concentrations". En: *Program and Chemotherapy Abstract 383*. American Society for Microbiology, Washington D. C., 1982:133.
102. HOHL, P.; FELBER, A. M.: "Effect of method, medium, pH and inoculum on the in vitro antibacterial of Fleroxacin and Norfloxacin". *J. Antimicrob. Chemother*, 1988; 22 (D): 71-80.
103. RETSEMA, J. A.; BRENNAN, L. A.; GIRAD, A. E.: "Effects of environmental factors on the in vitro potency of azitromycin". *Eur. J. Clin. Microbiol Infect. Dis.*, 1991; 10: 834-842.

104. BUNDTZEN, R. W.; GERBER, A. V.; COHN, D. L.; CRAIG, W. A.: "Postantibiotic supression of bacterial growth". *Rev. Infect. Dis.*, 1981; 3 (1): 28-37.
105. VANDER AUWERA, P.; KLASTERSKY, J.: "Serum bactericidal activity and postantibiotic effect in serum of patients with urinary tract infection receiving high-dose amikacin". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1987; 31: 1061-1068.
106. MATTIE, H.: "Kinetic of antimicrobial action". *Rev. Infect. Dis.*, 1981; 3: 19-27.
107. GERBER, A. U.; WIPRACHTIGER, P.; STETTLER-SPICHTIGER, U.; LEBEK, G.: "Constant infusions v.s. intermitent doses of gentamicin against *P. aeruginosa* in vitro". *J. Infect. Dis.*, 1982; 145: 554-560.
108. BAQUERO, F.; CULEBRAS, E.; PATRÓN, C.; PÉREZ DÍAZ, J. C.; MEDRANO, J. C.: "Postantibiotic effect of Imipenem on Gram positive and Gram negative microorganisms". *J. Antimicrob. Chemother*, 1986; 18 (E): 47-59.
109. RICHARDS, J. C. S.; JASON, A. C.: "Electronic measurement of bacterial growth". *J. of Physics E-Scientific Instruments*, 1988, 11: 560-568.
110. GOULD, I. M.; JASON, A. C.; MILNE, K.: "Uso of the malthus microbial growth analyzer to study the postantibiotic effect of antibiotics". *J. Antimicrob. Chemother*, 1989; 24: 523-531.
111. WINSTANLEY, T. G.; HASTING, J. G. M.: "Penicillin-aminoglycoside synergy and postantibiotic effect for *Enterococci*". *J. Antimicrob. Chemother*, 1989; 23: 189-199.
112. RESCOTT, D. L.; NIX, D. E.; HOLDEN, P.: "Comparison of two methods for determining in vitro postantibiotic effec of three antibiotic on *Escherichia coli*". *Antimicrob. Agents and Chemother*, 1988; 32: 450-453.
113. LORIAN, V.; ERNST, J.; AMARAL, L.: "The post-antibiotic effect defined by bacterial morphology". *J. Antimicrob. Chemother*, 1989; 23: 485-491.

114. PRUUL, H.; WETHERALL, B.; McDONALD, P. J.: "Enhancement susceptibility of *Escherichia coli* to intracellular killing by human polymorphonuclear leukocytes after *in vitro* incubation with chloramphenicol". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1981; 19: 945-51.
115. McDONALD, P. J.; WETHERALL, B. L.; PRUUL, H.: "Postantibiotic leukocyte enhancement: increased susceptibility of bacteria pretreated with antibiotics to activity of leukocytes". *Rev. Infect. Dis.*, 1981; 3: 38-44.
116. ADINOLFI, L.; UTILI, R.; DI LILLO, M. A.; TRIPODI, M. F.: "Intracellular activity of cefamandole and aztreonam against phagocytosed *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*". *J. Antimicrob. Chemother*, 1989; 24: 927-935.
117. LINGAAS, E.; MIDTVEDT, T.: "The influence of cefoperazone, cefotaxime, ceftazidime and aztreonam on phagocytosis by human polymorphonuclear leukocytes after brief exposure to aztreonam". *J. Antimicrob. Chemother*, 1988; 25: 91-101.
118. CRAIG, W. A.; GUDMUNDSSON, S.: "The postantibiotic effect. En: LORIAN V. (Ed.): *Antibiotics in Laboratory Medicine* el William and Willins Baltimore, 1986; 515-536.
119. GOULD, I. M.; MILNE, K.; JASON, C.: "Concentration-dependent bacterial killing, adaptive resistance and postantibiotic effect of ciprofloxacin alone and in combination with gentamicin". *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 1990; 16: 621-28.
120. GOULD, I. M.; MILNE, K.: "Ionic binding, adaptive resistance and postantibiotic effect of netilmicin and ciprofloxacin". *J. Antimicrob. Chemother*, 1991; 27: 741-748.
121. ZHANEL, G. C.; HOBAN, D. J.; AND HARDING, G. K. M.: "The postantibiotic effect: a review of *in vitro* and *in vivo* data". *DICP, The Annals of Pharmacotherapy*, 1991; 25: 153-163.
122. MARIK, P. E.; LIPMAN, J.; KOBILSKI, S.; SCRIBANTE, J.: "A prospective Randomized Study Comparing Once, versus Twice-Daily Amikacin Dosing in Critically. III: Adult and Pediatric Patients". *J. Antimicrob. Chemother*, 1991; 28: 753-764.

123. PRINS, J. M.; BULLER, H. R.; KUIJPER, E. J.; TANGE, R. A.; SPEELMAN, P.: "Once versus Twice Daily gentamicin in Patients with Serious Infections". *Lancet*, 1993; 341: 335-339.
124. KHAN, W. N.; RODRÍGUEZ, W. J.; AHMAD, S., *et al.*: "23rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy". Las Vegas, *Abstrac*, 1983, n.º 351.
125. TOMASZ, A.: "From penicillin-binding proteins to the lysis and death of bacteria". A 1979 view. *Reviews of Infectious Diseases*, 1979; 1: 434-467.
126. LABIA, R.; PEDUZZI, J.: "Augmentin and betalactamases: inactivation of beta-lactamase by clavulanic acid". En: *Proc. Europ. Symp. Schevenengen (1982)*. *Excerpta Medica*, 1983: 134-142.
127. NEU, H. C.: "Beta-lactamases: a perspective on the contribution of these enzymes to bacterial resistance". En: *Proc. Symp. New York (1984)*. *Postgraduate Medicine*, 1984: 7-21.
128. BOON, R. J.; BEALE, A. S.; PIERCE, C. V.; SUTHERLAND, R.: "Efficacy of amoxycillin-clavulanic acid against experimental infections". En: *Proc. Europ. Symp. Scheveningen (1982)*. *Excerpta Medica*, 1983; 53: 62.
129. BALDWIN, J. A.; COCKBURN, A.; WHITE, D. J.: "A summary of toxicology and reproduction studies of salts of clavulanic acid alone and formulated with amoxycilin". *Beecham Pharmaceuticals Research Division (Informe interno)*, 1980.
130. PRIETO, J.; GRUPO DE ESTUDIO ESPAÑOL: "Actividad comparativa *in vitro* de cefuroxima y otros diez antimicrobianos frente a 4.678 aislados de pacientes no hospitalizados". *Rev. Esp. Quimioter.*, 1989; II (2): 179-185.
131. HARRIS, A. M.: *Cefuroxima after oral dosage with cefuroxime axetil. A profile of cefuroxime axetil. Proceedings of a Symposium at The Royal College of Physicians*. London, 1988: 50-52.

132. BERGOGNE-BEREZIN, E.: "Microbiology of acute paediatric infections". *Res. Clin. Forums*, 1990; vol. 12 (3).
133. HARDING, S. M., *et al.*: "Pharmacology of cefuroxime as the I-acetoxyethyl ester in volunteers". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1984; 25 (1): 78-82.
134. CHRISTENSEN, B. G.; LEANZA, W. J.; BEATTIE, R., *et al.*: "Fosfomicin: structure and synthesis". *Science*, 1969; 166: 123-125.
135. KAHAN, F. M.; KAHAN, J. S.; CASSIDY, P.: "The mechanism of fosfomicin". *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1974; 235: 364-386.
136. ANDREWS, J. M.; BAQUERO, F.; BELTRÁN, J. M.; CANTÓN, E., *et al.*: "International collaborative study on standardization of bacterial sensitivity to fosfomicin". *J. Antimicrob. Chemother*, 1983; 12: 357-361.
137. KIRBY, W. N.: "Pharmacokinetics of fosfomicin". *Chemotherapy*, 1977; 23 (Suppl. 1): 141-151.
138. SIROT, J.; LOPITAU, R.; DUMONT, C.; RAMPON, S.: "Diffusion de la fosfomicine dans le tissu osseux chez l'homme". *Path. Biol.*, 1983; 31: 522-524.
139. HENDLIN, D.; CELOZZI, E.; WEISSBERGER, B.; FOLTZ, E. L.: *Chemotherapy*, 1977; 23 (Suppl. 1): 117.
140. ALLONA, A.; DÍAZ CABRERA, J. A.; MANCHADO, P.: "Adverse reactions to fosfomicine". *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 267.
141. LLORÉNS, J.; LEY, G.; FORÉS, A.: *Chemotherapy*, 1977; 23 (Suppl. 1): 315.
142. GARCÍA, J. A.; PRIETO, J.; SÁENZ, M. C.: "Mechanisms of resistance of fosfomicine". *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 45.
143. GUDIN, J.; SANTOS, M.; RUANO, M.; RAFECAS, J. AND GOBERNADO, M.: "Fosfomicin in the treatment of septicemia". In Fosfomicin. Proceeding of the International Symposium. México. March. 1986; 166-171.

144. DAZA, R.; MORENO-LOPEZ, M.; DÁMASO, D.: "Interracción of fosfomycin and other antibiotics". *Chemo therapy*. 1977; 23: 86-92.
145. PATEL, R. B.; WELLING, P. G.: "Clinical pharmacokinetics of cotrimoxazole". *Clin. Pharmacokinet*, 1980; 5: 405-423.
146. BETRIU, C.: "Cotrimoxazol". En: *Antimicrobianos. Boletín de Infecciones en la Comunidad*, 1994; 4; 3: 82.
147. DÁMASO, D.; MORENO-LÓPEZ, M.; DAZA, R.: *Antibióticos y quimioterápicos antibacterianos. Uso clínico*. Marketing Pharma. Madrid, 1984: 510-515.
148. JICK, H.: "Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole en hospitalized patients". *Rev. Infect. Dis.*, 1982; 4: 426-428.
149. LAWSON, D. H.; PAICE, D. J.: "Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole". *Rev. Infect. Dis.*, 1982; 4: 429-433.
150. HUOVINEN, P.: "Trimethoprim resistance". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1987; 31: 1451-1456.
151. FOSTER, J. E.: "Plasmid-determined resistance to antimicrobial drugs and toxic metal ions in bacteria". *Microbiol. Rev.*, 1983; 47: 361-409.
152. LINARES, J.; PALLARÉS, R.; ALONSO, T.; PÉREZ, J. L.: "Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital". Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin. Infect. Dis.*, 1992; 15: 99-105.
153. WOFSY, C. B.: "Use of trimethoprim-sulfamethoxazole en the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome". *Rev. Infect. Dis.*, 1987; 9: S184-S191.
154. RAVIGLIONE, M. C.; NSAH, E. N.; CORTÉS, H.: "Intermittentco-trimoxazole prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumoniae". *Lancet*, 1990; 336-180.
155. KOVATCH, A. L.; WALD, E. R.; ALBO, V. C.: "Oral trimethoprim-sulfamethoxazole

for prevention of bacterial infection during the infection phase of cancer chemotherapy in children". *Pediatrics*, 1985; 76: 754-760.

156. ROY, C.; SEGURA, C.: "Las nuevas quinolonas". *Medicine*, 1986; 73: 433-449.

157. CHIN, N. X.; NEU, H. C.: "In vitro activity of enoxacin a quinolone carboxylic acid compared with those of norfloxacin, new beta-lactams aminoglycosides and trimethoprim". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1980; 4: 754-763.

158. CHIN, N. X.; NEU, H. C.: "Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1984; 25: 319-326.

159. SMITH, J. T.; RATCLIFF, N. T.: "Einfluss von pH wert und magnesium auf die antibakterielle aktivitat von chinolo-preparaten". *Infection*, 1986; 14 (1): 31-35.

160. SMITH, J. T.: "Chemistry and mode of action of 4-quinolone agents". *Arbeitstag der Sektion. Antimikrobielle Chemoterapie der Paul-Erlich-Gesellschaft für Chemoterapie, V*, 1983. Munich.

161. CRUMLIN, G. C.: "Aspects of chemistry in the development of the 4-quinolone antibacterial agents". *Rev. Infect. Dis.*, 1988; 10 (1): 2-9.

162. CHU, D. T. W.; FERNANDES, P. B.: "Structure-activity relationships of the fluoroquinolones". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1989; 34: 681-684.

163. GELLERT, M.; MIZUUCHI, K. M. H.; O'DEA, T.: "Itoh and J. I. Tomizawa. Nalidixic acid resistance: a second genetic character involved in DNA gyrase activity". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977; 74: 4772-4776.

164. SUGINO, A.; PEEBLES, C. L.; KREUCER, K. N.; COZZARELLI, N. R.: "Mechanisms of action of nalidixic acid: purification of *Escherichia coli* nal A gene product and its relationship to DNA gyrase and another nicking-closing enzyme". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977; 74: 4767-4771.

165. SMITH, J. T.; LEWIN, C. S.: "Química y mecanismos de acción de los antibacterianos quinolonas". En: ANDRIOLE, V. T. (Ed.): *Las quinolonas*. Academic Press Limited, London, 1989: 25-90.
166. LEWIN, C. S.; MORRISEY, I.; SMITH, J. T.: "The mode of action of quinolones: the paradox in activity of low high concentrations and activity in the anaerobic environment". *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1991; 10: 240-248 (número extraordinario): 41-47.
167. PATON, J. H.; REVEES, D. C.: "Antibióticos fluorquinolonas. Microbiología farmacocinética y uso clínico". *Drugs*, 1988; 36: 193-228.
168. SANDERS, C. C.; SANDERS, W. E.; GOERING, R. V.: "Overview of preclinical studies with ciprofloxacin". *Am. J. Med.*, 1987; 82: 2-11.
169. PARPIA, S. H.; NIX, D. E.; HEJMANOWSKI, L. G.; GOLDSTEIN, H. R.; WILTON, J. H.; SCHENTAG, J. J.: "Sucralfate reduces the gastrointestinal absorption of norfloxacin". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1989; 33: 99-
170. HÖFFKEN, G.; BOERNER, K.; GLATZEL, P. D.: "Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antiacids". *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1984; 4: 345-349.
171. WISE, R.; LOKLEY, R. M.; WEBBERLY, M., *et al.*: "Pharmacokinetics of intravenously administered ciprofloxacin". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1984; 26: 208-210.
172. MONTAY, G.; GOVELLON, Y.; ROQUET, F.: "Absorption, distribution, metabolic rate and elimination of pefloxacin mesylate in mice rats, dogs monkeys and humans". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1984; 25: 463-472.
173. WOLFSON, J. S.; HOOPER, D. C.: "Fluoroquinolone antimicrobial agents". *Clin. Microbiol. Rev.*, 1989; 2: 376-424.
174. GIMARELLOU, H.; KOLOKYTHAS, E.; PETRIOKKOS, G., *et al.*: "Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women". *Am. J. Med.*, 1989; 87: 49-51.

175. STAHLMANN, R.: "Safety profile of the quinolones". *J. Antimicrob. Chemother*, 1990; 26 (D): 31-44.
176. WOOLFSON, J. S.; HOOPER, D. C.: "Overview of fluoroquinolone safety". *Am. J. Med.*, 1991; 91 (6A): 153S-161S.
177. WOOD, M. J.: "The quinolone antibiotics". *Current Opinion in Infectious Diseases*, 1988; 1: 356-62.
178. HOOPER, D. C.; WOLFSON, J. S.: "Bacterial resistance to the quinolone antimicrobial agents". *Am. J. Med.*, 1989; 87 (6C): 17-23.
179. POWER, E. G. M.; MUÑOZ BELLIDO, J. L.: "Phillips I. Detection of ciprofloxacin resistance in Gram negative bacteria due to alterations in gyr". *A. J. Antimicrob. Chemother*, 1992; 29: 9-17.
180. LEWIN, C. S.; HOWARD, B. M. A.; SMITH, J. T.: "4-Quinolone interactions with gyrase subunit B inhibitors". *J. Med. Microbiol.*, 1991; 35: 358-362.
181. YOSHIDA, H.; NAKAMURA, M.; BOGAKI, M.; NAKAMURA, S.: "Proportion of DNA gyrase mutants among quinolone-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1990; 34: 1273-1275.
182. NEU, H. C.: "Quinolonas, nuevos antimicrobianos con amplias posibilidades de uso". En: *Clínicas Médicas de Norteamérica*. Interamericana, Madrid, 1988; 663-678.
183. CHAPMAN, J. S.; GEORGE PAPADAKOU, N. H.: "Routes of quinolone permeation in *Escherichia coli*". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1988; 32: 438-442.
184. URINARY TRAC INFECTIONS: *Quinolones Bulletin*, 1985; 1: 19-20.
185. BRYAN, J. P.; ROCHA, H.; SHELD, W. M.: "Problems in Salmonellosis. Rationale for clinical trials with newer B-lactam agents and quinolones". *Rev. Infect. Dis.*, 1986; 8: 89-207.
186. ROGERIE, F.; OH, D.; VANDEPITTE, J.; VERBIST, L.; LEMMENS, P.; HABYAREMY, J.: "Com-

parisons of norfloxacin and nalidixic acid for the treatment of dysentery caused by *Shigella dysenteriae* type I in adults". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1986; 29: 883-886.

187. PICHLER, H.; DIRIDI, G.; WOLF, D.: "Ciprofloxacin in the treatment of acute bacterial diarrhea: a double blind study". *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1986; 5: 241-243.

188. HUDSON, S. J.; INGHAM, H. R.; SNOW, M. H.: "Treatment of *Salmonella typhi* carrier state with ciprofloxacin". *Lancet*, 1985; 1: 1047.

189. DIRDL, G.; PICHLER, H.; WOLF, D.: "Treatment of chronic salmonella carries with ciprofloxacin". *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1986; 5: 260-261.

190. EASMON, C. S. F.; CRAHE, J. P.; BLOWERS, A.: "Effect of ciprofloxacin on intracellular organisms: *In vitro* and *in vivo* studies". *J. Antimicrob. Chemother*, 1986; 18 (D): 443-448.

191. GILBERT, D.; TICE, D.; MARSH, *et al.*: "Oral ciprofloxacin therapy for chronic contiguous osteomyelitis caused by aerobic Gram negative bacilli". *Am. J. Med.*, 1987; 82 (4A): 254-258.

192. SLAMA, T. G.; MISINSKI, J.; SKLAR, S.: "Oral ciprofloxacin therapy for osteomyelitis caused by aerobic Gram negative bacilli". *Amer. J. Med.*, 1987; 82 (4A): 259-261.

193. BALL, A. P.: "Overview of clinical experience with ciprofloxacin". *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1986; 5: 214-219.

194. DOW, J.; CHAZAL, J.; FRYDMAN, A. M.: "Transfer kinetic of pefloxacin into cerebrospinal fluid after one hour i.v. infusion of 400 mg in man". *Antimicrob. Chemother*, 1986; 17 (B): 81-87.

195. STUBNER, G.; WEINRICH, W.; BRANDS, U.: "Study of the cerebrospinal fluid penetrability of ofloxacin". *Infection*, 1986; 14 (4): 250.

196. NEU, H. C.: "Clinical use of the quinolones". *Lancet*, 1987; 2: 1319-1322.

197. GREEMBERG, R. N.; KENNEDY, J.; REILLY, P. M., *et al.*: "Treatment of bone, joint and

soft-tissue infections with oral ciprofloxacin". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1987; 31: 151-155.

198. SELF, P. L.; ZELUFF, B. A.; SOLLO, D., *et al.*: "Use of ciprofloxacin in the treatment of serious skin structure infections". *Amer. J. Med.*, 1987; 82 (4A): 239-241.

199. BISCHOFF, W.: "Ofloxacin. Therapeutic results in *Chlamydia Trachomatis urethritis*". *Infection*, 1986; 14 (4): S316-S317.

200. FRANSEN, L.; AVONTS, D.; PIOT, P.: "Treatment of genital chlamydial infection with ofloxacin". *Infection*, 1986; 14 (4): S318-S320.

201. YOUNG, L. S.: "The new fluorinated quinolones for infection prevention in acute leukemia". *Ann. Intern. Med.*, 1987; 106: 144-146.

202. DEKKER, A. W.; ROZENBERG A., VERHOEF, J.: "Infection prophylaxis in acute leukemia: a comparison of ciprofloxacin with trimethoprim-sulfamethoxazole and colistin". *Ann. Intern. Med.*, 1987; 106: 7-12.

203. CORRADO, M. L.; STRUBLE, W. E.; PETER, C.; HOAGLAND, V.; SABBAJ, J.: "Norfloxacin: Review of safety studies". *Am. J. Med.*, 1987; 82 (6B): 22-26.

204. BAYER, A. G.: *Ciprobay Ciprofloxacin Standard Information*. Bayer, Leverkusen, 1987.

205. HÖFKEN, G.; BORNER, K.; GLATZEL, P. D.; KOEPPE, P.; LODE, H.: "Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antiacids (Letter)". *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1985; 4: 345.

206. HÖFKEN, G.; LODE, H.; WILLY, R.; GLATZEL, T. D.; SIEVES, D.; OLSCHESKI, T.; BORNER, K.; KOEPPE: "Pharmacokinetics and interactions in the bioavailability of new quinolones". *International Symposium on New Quinolones*, Geneva, 1986; 141.

207. HÖFKEN, G.; LODE, H.; WILLEY, R.; GLATZEL, P. D.; BORNER, K.; KOEPPE, P.: "In Pro-

ceedings of the 14 th International Congress of Chemotherapy, Kyoto 1985". 1985; 1606-1607. University of Tokyo Press, Tokyo.

208. WIJNANDS, W. J.; UREE, T. B.; HERWAARDEN, C. L. A.: "Quinolones increase plasma theophylline levels in patients with COLDS, Br". *J. Clin. Pharmacol.*, 1986; 22: 667-683.

209. RAOOF, S.; WOLLSCHLAGER, C.; KHANAN, F. A.: "Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline". *Am. J. Med.*, 1987; 82 (4A): 115-123.

210. DAVIES, B. L., MASEN, P. V.: "Drug interactions with quinolones". *Res. Infect. Dis.*, 1989; 11 (Suppl. 5): 1083-1090.

211. GREGORIE, S. L.; GRASELA, JR. TH. H.; FREER, J. P.; TACK, K. J.; SCHENTAG, J. I.: "Inhibition of theophylline clearance by coadministered ofloxacin without alteration of theophylline effects". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1987; 31: 375-378.

212. FOURTILLAN, J. B.; GRANIER, J.; SAINT-SALVI, B.; SALMON, J.; SURJUS, A.; TREMBLAY, D. DULAUER, M. V.; BECK, S.: *Infection*, 1986; 14 (1): 67-69.

213. DIRKSEN, M.; BOEREMA, J. AND DALHOFF, A.: In: "Proceeding of the 14 th International Congress of Chemotherapy, Kyoto 1985". 1985; pp: 867-868. University of Tokyo Press, Tokyo.

214. GARCÍA RODRÍGUEZ, J. A.: "Microbiología de ciprofloxacina". *Drugs of Today*, 1988; 24 (8): 1-10.

215. BERGAN, T.; THORSTEINSSON, S. B.; SOLBERG, R., *et al.*: "Pharmacokinetics of ciprofloxacin: Intravenous and increasing oral doses". *Am. J. Med.*, 1987; 82 (4A): 97-107.

216. SWANSON, B. N.; BOPANA, U. K.; VLASSES, P. H., *et al.*: "Norfloxacin disposition after sequentially increasing oral doses". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1983; 23: 284-288.

217. GUTMANN, L.; ACAR, J. F.: "Resistance to quinolones associated with cross-resistance to other families of antibiotics". *Quinolones Bulletin*, 1990; 6: 18-20.

218. COURVALIN, P.: "Plasmid-mediated 4-quinolone resistance: a real or apparent absence". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1990; 34: 681-684.
219. HONORATO PÉREZ, J.; SUÁREZ-OCHOA, J. R.; ARANZA PEREA, J. R.: "Farmacología clínica de las fluorquinolonas". *Medicine*, 1988; Nov. (número extraordinario): 41-47.
220. DETSKY, A. S.; NAGLIE, G. N.: "A clinician's guide to cost-effectiveness analysis". *Ann Intern. Med.*, 1990; 113: 147-154.
221. CIMINO, M. A.; COLEMAN, M. R.; MOSER, J. E.: "Assessment of infections in cancer patients". *Ann Pharmacother*, 1994; 28: 105-111.
222. GALICIA, I.; FRÍAS, J.: "Economía Clínica. Algunas consideraciones farmacoeconómicas sobre el empleo de los antibióticos". En *Salud Rural*, 1994; XI, núm 14 (primera quincena de noviembre), 1-9.
223. NIGHTINGALE, C. H.; BELLIVEAU, P. P.; QUINTILIANI R.: "Problemas y consideraciones sobre el coste en la selección de un antimicrobiano". *Infect. Dis. Clin. Practice* (Ed. española), 3: 154-158, 1994.
224. EISEN, S. A.; MILLER, D. K.; WOODWARD, R. S., *et al.*: "The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance". *Arch. Intern. Med.*, 1881-1884; 1990.
225. HANRAHAN, M.; O'MALLEY, K.: "Compliance with drug treatment". *B. M. J.*, 1981, 283: 298-300.
226. MACROESTUDIO SOCIO-EPIDEMIOLÓGICO: *Infecciones extrahospitalarias y antibioterapia en España*. Laboratorios Funk. Madrid, 1995: 51.
227. GROBB, P. R.: "Hábitos de prescripción de antibióticos y cumplimiento por parte del paciente en la comunidad". *Scand J. Infect. Dis.*, Suppl. 1992, 83: 714.
228. FREUND, D. A.; DITTUS, R. S.: "Principles of pharmacoeconomic analysis of drug therapy". *Pharmacoeconomics*, 1992; 1: 20-32.

229. SACRISTÁN, J. A.; SOTO, J.; GALENDE, I.: "Evaluation of pharmacoeconomics studies: utilization of a checklist". *Ann Pharmacother*, 1993; 27: 1126-1133.
230. MACROESTUDIO SOCIO-EPIDEMIOLÓGICO.: *Infecciones extrahospitalarias y antibioterapia en España*. Laboratorios Funk. Madrid, 1995: 53.
231. MACROESTUDIO SOCIO-EPIDEMIOLÓGICO: "Infecciones extrahospitalarias y antibioterapia en España". Laboratorios Funk. Madrid, 1995: 43-44.
232. MACROESTUDIO SOCIO-EPIDEMIOLÓGICO: "Infecciones extrahospitalarias y antibioterapia en España". Laboratorios Funk. Madrid, 1995: 47.
233. MACROESTUDIO SOCIO-EPIDEMIOLÓGICO: "Infecciones extrahospitalarias y antibioterapia en España". Laboratorios Funk. Madrid, 1995: 49-50.
234. LIU, P. Y.; GUR, D.; HALL, L.; LIVERMORE, D. M.: "Survey of the prevalence of beta-lactamases amongst 1.000 Gram-negative bacilli isolated consecutively at the Royal London Hospital". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1992, 30: 429-447.
235. BURMAN, L. G.; HAEGGMAN, S.; KUUSTILA, M. *et al.*: "Epidemiology of Plasmid-Mediated beta-lactamases in Enterobacteria in Swedish Neonatal Wards and Relation to Antimicrobial Therapy". *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. May, 1992: 989-992.
236. SAHM, D. F.: "Mechanisms of Antimicrobial Resistance". *Clinical Microbiology Newsletter*, 1989, 11: 9-13.
237. WIEDEMANN, B.; KLIEBE, C.; KRESKEN, M.: "The epidemiology of beta-lactamases". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1989, 24: 1-22.
238. SORIANO, F.: "Betalactamasas plasmídicas". En: *Betalactamasas. Su importancia para el clínico*. GÓMEZ-LUS, R. y GARAU, J. (Edit.): Smith Kline Frnech, S. A. E. Madrid, 1992: 53-56.
239. MAYER, K.; OPAL, S.; MEDEIROS, A.: "Mecanismos de resistencia a los antibióti-

cos". En: *Enfermedades infecciosas*, 3.<sup>a</sup> ed. MANDELL, G.; DOUGLAS, R.; BENNETT, J. Panamericana. Buenos Aires, 1991: 230-232.

240. THOMSON, C. J.; AMYES, S. G. B.: "Molecular epidemiology of the plasmid-encoded TEM-1 beta-lactamase en Scotland". *Epidemiol. Infect.*, 1993: 117-125.

241. TOGSVERD, E.; MANSA, B.; KEIDING, J.: "Studies on beta-lactamases from *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections". *APMIS*, 1990; 98: 345-352.

242. COOKSEY, R.; SWENSON, J.; CLARK, N.; GAY, E., *et al.*: "Patterns and Mechanisms of beta-Lactam Resistance among Isolates of *Escherichia coli* from Hospitals in the United States". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. May, 1990: 739-745.

243. ASSCHER, A. W., *et al.*: "Urine as medium for bacterial growth". *Lancet*, 1966. 2: 1037-1041.

244. ARMSTRONG, M. D. Ñ., *et al.*: 1955. "Endogenous formation of hippuric acid". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 90: 675-679.

245. STAMEY, T. A., *et al.*: 1968. "Antibacterial nature of poststatic fluid". *Nature*, 218: 444-449.

246. HAND, W. L., *et al.*: 1971. "The antibacterial effect of normal and infecter urinary bladder". *J. Lab. Clin. Med.*, 77: 605-615.

247. PARSONS, C. K., *et al.*: 1981. "Impairment of antibacterial effect of bladder surface mucin by protamine sulfate". *J. Infect. Dis.*, 144-180.

248. LINSAY, E.; NICOLLE, T.: "Measurement and Significance of Antibiotic Activity in the urine". *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 1986; Víctor Lorian, M. D. Editor, 3.<sup>a</sup> ed.

249. BERGAN, T., DALHOFF, A., ROHWEDDER, R.: "Pharmacokinetics of ciprofloxacin". *Infection*, 1988; 16 (Suppl. 1): 3-13.

250. KLASTERSKY, J.: "The bactericidal activity in serum and its prognostic clinical value". *Infection*, 11 (1983). Suppl. 2, 93-96.

251. KLASTERSKY, J.; ZINNER, S. H.: "Synergistic combinations of antibiotics in gram-negative bacillary infections". *Rev. Infect. Dis.*, 3.<sup>o</sup> (1980): 74-83.
252. BRITAIN, D. C.; SCULLY, B. E.; MCEL RATH, M. J., *et al.*: "The pharmacokinetics and serum and urine bactericidal activity of ciprofloxacin". *J. Clin. Pharmacol.*, 25 (1985): 82-88.
253. LAGAST, H.; HUSSON, M.; KLASTERSKY, J.: "Bactericidal activity in serum and urine against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus faecalis*". *J. Antimicrobial Chemother*, 16 (1985): 341-347.
254. STAMEY, T. A.; GOVAN, D. E.; PALMER, J. M.: "The localization and treatment of urinary tract infections: the role of bactericidal urine levels as oppose to serum levels". *Medicine*, 1965, 44: 1-36.
255. MCCABE, W. R.; JACKSON, G. G.: "Treatment of pyelonephritis: bacterial drug and host factors in success or failure among 252 patients". *N. Engl. Journal Med.*, 1965; 272: 1037-1044.
256. STAMEY, T. A.; FAIR, W. R.; TIMOTHY, M. M., *et al.*: "Serum versus urinary antimicrobial concentrations in case of urinary tract infections". *N. Engl. J. Med.*, 1974; 291: 1159-1163.
257. SOLBEL, D.; KAYE, D.: "Urinary tract infections". En: *Principles and practice of Infectious Diseases*. MANDELL, DOUGLAS, BENNETT (Eds.). 3.<sup>a</sup> ed. Churchill Livingstone Inc., New York, 1990: 582-611.
258. GOULD, J. C.: "The comparative bacteriology of acute and chronic urinary tract infection". En: O'GRADY, F.; BRUMFITT, W. (Eds.): *Urinary tract infection*. London, Oxford University Press, 1968: 43-50.
259. ZEILER, H. J. D.; BEERMANN, W.; WINGENDER, D.; FOSTER, *et al.*: "Bactericidal activity of ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin in serum and urine after oral administration to healthy volunteers". *Infection*, 1988, 16, Suppl. 1, 19-23.

260. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS: "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", 2th ed.; *Approved Standard. NCCLS Document M7-A2*. Villanova, pág. 1991.
261. JONHSON, J. R.: "Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infections". *Clin. Microbiol. Rev.*, 1991; 4: 80-128.
262. FERNÁNDEZ, F. J.; CANTÓN, R.; LEÓN, A.; MARTÍNEZ-FERRER, M.; BAQUERO, F.: "Phenotypic association between antibiotic resistance and virulence determinants in uropathogenic *E. coli* isolates". *Rev. Esp. Quimioterap.*, 1992; 5: 313-316.
263. GÓMEZ, C.; SEGOVIA, M.: "Relación entre factores de virulencia y resistencia a antibióticos en cepas uropatógenas de *Escherichia coli*". *Rev. Esp. Quimioterap.* Diciembre, 1995; vol. 8 (4): 303-307.
264. BLUM, G.; OTT, M.; LISCHEWSKI, A.; IMRICH, H.: "Excision of large DNA regions termed pathogenicity islands from TRNA-specific loci wild-type pathogen". *Infect. Immun.*, 1994; 62: 606-614.
265. ZGUR BERTOK, D.; MODRIC, E.; GRABNAR, M.: "Aerobactin uptake system". Col. V production, and drug resistance encoded by a plasmid from an urinary tract infection *Escherichia coli* strain of human origin. *Can. J. Microbiol.*, 1990; 36: 297-299.
266. ABALIA, I.; VARGAS, M. J.; RODRÍGUEZ, E.; UMARAN, A.; CISTERNA, R.: "Plásmidos asociados a factores de virulencia en cepas hospitalarias de *Escherichia coli* aisladas en infecciones urinarias". *Enf. Infec. Microbiol. Clin.*, 1989; 5: 456-461.
267. KROOFELT, K. A.: "Bacteria adhesion: Genetics, biogenesis, and role in pathogenesis of fimbrial adhesins of *Escherichia coli*". *Rev. Infect. Dis.*, 1991; 13: 721-735.
268. DE MAN, P.; JODAL, U.; VAN KOOTEN, SVANBORG, C.: "Bacterial adherence as a virulence factor in urinary tract infection". *Apmis*, 1990; 98: 1053-1060.

269. GOULD, I. M.: "Risk factors for acquisition of multiply drug resistant Gram-negative bacteria". *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1994; suppl. 1: 30-38.
270. STAMM, W. E.; HOOTON, T. H.; JOHNSON, J. R.: "Urinary tract infections: From pathogenesis to treatment". *J. Infect. Dis.*, 1989; 159: 400-406.
271. ANDRIOLE, V. T.: "The future of the quinolones". *Drugs*, 1993; suppl 3: 1-7.
272. PÉREZ-TRALLERO, E.; URBIETA, M.; JIMÉNEZ, D.; GARCÍA-ARENZANA, J. M.: "Ten-year survey of quinolone resistance in *Escherichia coli* causing urinary tract infections". *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1993; 12: 349-351.
273. AUEBERT, G.; LEVY, P. P.; ROS, A.; MELEY, R.: "Changes in the sensitivity of urinary pathogens to quinolones between 1980 and 1990 in France". *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1992; 11: 474-477.
274. GÓMEZ, C.; SEGOVIA, M.: "Relación entre factores de virulencia y resistencia a antibióticos en cepas uropatógenas de *Escherichia coli*". *Rev. Esp. Quimioterap.* Diciembre 1995, vol. 8 (4): 305.
275. GÓMEZ, C.; GUTIÉRREZ, M.; ENRÍQUEZ, A.; BAQUERO, M.: "Comparación de tres métodos para el diagnóstico de infecciones del tracto urinario". En: *Programa y abstract del XIV Congreso Nacional de Microbiología*, 1993; abstract CP 10-4-2. Zaragoza, pág. 159.
276. WALKDEN, D.; KLUGMAN, K. P.; NAIDOO, P.: "Urinary tract infection with *Corynebacterium urealyticum* in South Africa". *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1993; Jan. 12 (1): 18-24.
277. MASKELL, R.: "A new look at the diagnosis of infection of the urinary tract and its adjacent structures". *Journal of Infection*, 1989; 19: 207-217.
278. MURRAY, P.; TRAYNOR, P.; HOPSON, D.: "Evaluation of microbiological processing of urine specimens: Comparison of overnight versus two-day incubation". *Journal of Clinical Microbiology*, June, 1992: 1600-1601.

279. SORIANO, F., et al.: "Urinary tract infection caused by *Corynebacterium group D2*: Report of 82 cases and review". *Rev. Infect. Dis.*, 1990; 112-119.
280. GARCÍA, P.; GONZÁLEZ, M. C.; SÁEZ, A.; MARTÍN, M.; AGUDO A.: "Utilidad del screening urinario para predecir la bacteriuria significativa". *Rev. Diagnos. Biol.*, 1988; 37: 81-83.
281. DITCHBURN, R.; DITCHBURN, J.: "A study of microscopical and chemical test for the rapid diagnosis of urinary tract infections in general practice". *British Journal of General Practice*, 1990; 40: 406-408.
282. HISCOKE, C.; YOXALL, H.; GREIG, D.; LIGHTFOOT, N. F.: "Validation of a method for the rapid diagnosis of urinary tract infection suitable for use in General Practice". *British Journal of General Practice*, 1990; 40: 403-405.
283. VEGA, D.; GONZÁLEZ, A.; ÁLAMO, I.; BORDÉS, A.; SÁNCHEZ, J.: "Valoración de las técnicas de Gram y de esterasa-nitritos frente a la de UID-3 para la selección de orinas". *Rev. Esp. Microbiol. Clín.*, 1989; 7: 445-449.
284. SOBEL, J. D.: "Bacterial etiologic". Agents in the pathogenesis of urinary tract infection. *Medical Clinics of North America*, 1991; vol. 75, n.º 2: 253.
285. STAMM, W.: "Infecciones de las vías urinarias y pielonefritis". En: HARRISON (Ed.): *Principios de medicina interna*. Interamericana, 1994: 642-643.
286. LÓPEZ-BREA, M.; ALÓS, J. L.; AYARZA, R.; BAQUERO, M.: "*Staphylococcus saprophyticus* en ITU". *Rev. Sanid. Hig. Pública*. Madrid, 1984, 58: 675-680.
287. HOOTON, M.; HOOTON, M. D.; STAMM, W.: "Management of acute uncomplicated urinary tract infection in adults". *Medical Clinics of North America*, 1991; 75 (2): 342.
288. KEANE, W. F.; WELCH, R., et al.: "Mechanism of *Escherichia coli* alpha-hemolysin-induced injury to isolated renal tubular cells". *Am. J. Pathol.*, 1991, 236: 350.

289. LOW, D.; DAVID, V.; LARK, D., *et al.*: *Gene clusters governing the production of hemolysin and mannose-resistant hemagglutination are closely linked in "Escherichia coli": Reviews and Methods*. London, Academic Press, 1990: 425.
290. MOBLEY, H. L.; GREEN, D. M.; TRIFILLIS, A. L., *et al.*: "Pielonephritogenic *Escherichia coli* and killing of cultured human renal proximal tubular epithelial cell: Role of hemolysin in some strains". *Infect. Immun.*, 1990, 58: 1281.
291. MONTGOMERIE, J. Z.; BINDEREIF, A.; NEILANS, J. B., *et al.*: "Association of hydroxamate siderophore (aerobactin) with *Escherichia coli* isolated from patients with bacteremia". *Infect. Immun.*, 1984, 84: 835.
292. MACKMAN, N.; WILLIAMS, P. H.: "Detection of alfa hemolysin production by clinical of *Escherichia coli*". En: SUSSMAN, M. (Ed.): *The virulence of "Escherichia coli": Reviews and Methods*. London. Academic Press, 1985: 425.
293. MOELLERING, R. G.: "Interaction between antimicrobial consumption and selection of resistant bacterial strains". *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 1990. Supplement 70: 18-24.
294. PÉREZ-TRALLERO, E.; URBIETA, D.; JIMÉNEZ, J. M., *et al.*: "Ten-year survey of quinolone resistance in *Escherichia coli* causing urinary tract infections". *Europ. Jour. of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 1993, 12 (5): 349-351.
295. ODENHOLT-TORNQVIST, I.: "Pharmacodynamics of beta-lactam antibiotics. Studies of the paradoxical and postantibiotic effects *in vitro* and in animal model". *Scandinavian J. Infect. Dis.*, 1990 (58): 1-55.
296. CRAIG, W. A.; GUDMUNDSSON, S.; VOGELMAN, H.: "Unpublished observation cited in: Postantibiotic effect (pp. 403-431). W. A. Craig and S. Gudmundsson. Lorian, 1989.
297. GERBER, A. V.; CRAIG, W. A.: "Growth kinetics of respiratory pathogens after short exposure to ampicillin and erythromycin *in vitro*". *J. Antimicrob. Chemother.*, 1981; 8 (C): 581-591.

298. BRUNDTZEN, R. W.; GERBER, A. V.; COHN, D. L.; CRAIG, W. A.: "Postantibiotic suppression of bacterial growth". *Rev. Infect. Dis.*, 1981; 3 (1): 28-37.
299. RESCOTT, D. L., NIX, D. E., HOLDEN, P., AND SCHENTAG, J. J.: "Comparison of two methods for determining in vitro postantibiotic effect of three antibiotics on *Escherichia coli*". *Antimicrob Agents and Chemother.* 1988; 32: 450-453.
300. WILSON, D. A.; ROLINSON, G. N.: "The recovery period following exposure of bacteria to penicillins". *Chemother*, 1989; 25: 14-22.
301. ESPINOZA, A. M.; CHIN, X.; NOVELLI, A.; NEU, H. C.: "Comparative *in vitro* activity of a new fluorinated 4-quinolone; T-3262". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1988; 32: 663-670.
302. NEU, H. C.; NOVELLI, A.; CHIN, N. X.: "Comparative *in vitro* activity of new quinolone, AM-1091". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1989; 33: 1036-1041.
303. MACKENZIE, F. M.; GOULD, J. M.: "The postantibiotic effect". *J. Antimicrob. Chemother*, 1993; 32: 519-537.
304. LORIAN, V.: "Effects of low antibiotic concentrations on bacteria: effects on ultrastructure, their virulence, and susceptibility to immunodefenses". En: *Antibiotics, in Laboratory Medicine* Williams and Wilkins. Baltimore, 1986: 596-668.
305. MACKENZIE, F. M.; GOULD, J. M.: "The post Antibiotic Effect". *J. Antimicrob. Chemother*. 1993; 32: 519-537.
306. ODENHOLT-TORNQUIST, J., LÖWCLIN, E.; CARLSON, O.: "Pharmacodynamic effects of subinhibitory concentrations of roxytromycin and vancomycin". En: *Program and Abstracts of the thirty First Interscience Conference on Antimicrob. Agents and Chemother Chicago*, J. L., 1991; Abstract 145: 123.
307. BERGAN, T.; CARLSEN, I. B.; FUGLESANG, J. E.: "An *in vitro* model for monitoring

bacterial responses to antibiotic agents under simulated in vivo conditions". *Infection*, 1980; 8: 96-102.

308. RESCOTT, D. L.; NIX, D. E.; HOLDEN, P.; SCHENTAG, J. J.: "Comparison of two methods for determining in vitro postantibiotic effect of three antibiotics on *Escherichia coli*". *Antimicrob. Agents and Chemother*, 1988; 32: 450-453.

309. MENG, X.; NIGHTINGALE, C. H.; SWEENEY, K. T.: "Quantitation of *in vitro* post-antibiotic effect based on the mean recovery time. J. Theoretical perspectives and a practical procedure". *J. Antimicrob. Chemother*, 1991; 28: 505-514.

310. GOULD, I. M.; JASON, A. C.; MILNE, K.: "Postantibiotic effect and bacterial killing by ciprofloxacin and imipenem alone and in combination". *Rev. of Inf. Dis.*, 1989; 11: 957-958.

311. BUSH, L. M.; BORCIA, J. A.; KAYE, D.: "Daptomycin (LY 146032) treatment of experimental enterococci endocarditis". *Antimicrob. Agents and Chemother*, 1988; 32: 877-881.

312. WINSTANLEY, T. G.; HASTING, J. G. M.: "Penicillin-aminoglycoside synergy and postantibiotic effect for enterococci". *J. Antimicrob. Chemother*, 1989; 23: 189-199.

313. MOLLERING, R. C.; ELIPOULOS, G. M.; SENTOCHIK, D. E.: "The carbapenems: new broad spectrum beta-lactam antibiotic". *J. Antimicrob. Chemother*, 1989; 24 (Supplement A): 1-7.

314. GUDMUNDSSON, A.; ERLENDSDOTTIR, H.; GOTTFREDSSON, M.: "The postantibiotic effect induced by antimicrobial combinations". *Scand. J. Infect. Dis.*, 1991; 74: 80-93.

315. GOULD, I. M.; MILNE, K., HARVEY, G., AND JASON A. C.: "Ionic binding, adaptive resistance and postantibiotic effect of netilmicin and ciprofloxacin". *J. Antimicrob. Chemother*, 1991; 27: 741-748.

316. FUURSTED, K.: "Postantibiotic effect of ciprofloxacin on *P. aeruginosa*". *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1989; 6: 271-274.
317. CRAIG, W. A.; GUDMUNDSSON, M. D.: "The postantibiotic effect. En: LORIAN, V. (Ed.): *Antibiotics in laboratory medicine*. Williams and Wilkins, 2.<sup>a</sup> ed. Baltimore, 1989; 515-536.
318. VOGELMAN, B. S.; CRAIG, W. A.: "Kinetics of antimicrobial". *J. Pediatr.*, 1986; 108: 835-840.
319. MÍNGUEZ, F.; REDONDO, M.; CORRALES, J.; PRIETO, J.: "Efecto postantibiotic de amoxicilina más ácido clavulánico sobre *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*". *Rev. Esp. Microbiol. Clín.* Septiembre, 1988; 551-557.
320. GERBER, A. V.; CRAIG, W. A.: "Growth kinetics of respiratory pathogens after short exposure to ampicillin and erythromycin *in vitro*". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1981; 8 (Suppl.): 581-591.
321. GUDMUNDSSON, A.; ERLENDSDOTTIR, H.; GOTTFREDSSON, M.: "Impact of pH and cationic supplementation on *in vitro* postantibiotic effect". *Antimicrob. Agents Chemother*, 1991; 35 (12): 2617-2624.
322. MÍNGUEZ, F.; RAMOS, C.; BARRIENTOS, S.; PRIETO, J.: "Postantibiotic effect of ciprofloxacin compared with that of five other quinolones". *Chemotherapy*, 1991; 37 (6): 420-425.
323. CHIN, N. X.; NEU, H. C.: "Postantibiotic suppressive effect of ciprofloxacin against gram-positive and gram-negative bacteria". *Am. J. Med.*, 1987; 82 (Suppl. 4A): 58-61.
324. MÍNGUEZ, F.; GÓMEZ-LUS, M. L.; GOMIS, M.; PRIETO, J.: "Comparative study of the postantibiotic effect of cefotaxime, amoxicillin, ofloxacin and pefloxacin". *Rev. Infect. Dis.*, 1991 (Suppl. 5): 955-967.
325. GÜRDAL, H.; TULUNAY, F. C.; ALTAY, G.: "Postantibiotic effect of ofloxacin and the activity of Mg". *J. Antimicrob. Chemother*, 1990; 26: 291-300.

326. WISE, R.; LISTER, D.; McNULTY, A. M.; GRIGGS, D.; ANDREWS, J. M.: "The comparative pharmacokinetics of five quinolones". *J. Antimicrob. Chemother*, 1986; 18 (D): 71-82.
327. MÍNGUEZ, F.; CORRALES, I.; GÓMEZ-LUS, M. L.; PRIETO, J.: "Valoración del efecto postantibiótico de cinco grupos de antimicrobianos sobre *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*". *Rev. Esp. Quimioterap.* Junio, 1989; vol. II (2): 161-165.
328. WISE, R.; LISTER, D.; McNULTY, C. A. M.; GRIGGS, D.; ANDREWS, J. M.: "The comparative pharmacokinetics of five quinolones". *J. Antimicrob. Chemother*, 1989; 18 (D): 71-82.
329. CRUMPLIN, G. C.; SMITH, J. T.: "Nalidixic acid: an antibacterial paradox". *Antimicrob. Agents. Chemother*, 1985; 8: 251-261.
330. SMITH, J. T.; LEWIN, C. C.: "Química y mecanismos de acción de los antibacterianos quinolonas". ANDRIOLE V. T. (Ed.). *Las quinolonas*. Academic Press, INC. San Diego; Ca., 1989; 25-28.
331. REEVES, D. S., *et al.*: "The activity of enoxacin against clinical bacterial isolates in comparison with that of five other agents and factor affecting that activity". *J. Antimicrob. Chemother*, 1984; 13: 333-346.
332. STEVENS, P. I.: "Bactericidal effect against *Escherichia coli* of nalidixic acid and four structurally related compounds". *J. Antimicrob. Chemother*, 1980; 6: 535-542.
333. HISCOKE, C.; YOXALL, H.; GREIG, D.; LIGHTFOOT, N. F.: "Validation of a method for the rapid diagnosis of urinary tract infection suitable for use in general practice". *Br. J. Gen. Pract.*, 1991, January; 41 (342): 37-38.
334. LEJEUNE, B.; BARON, R.; GUILLOIS, B.; MAYEUX, D.: "Evaluation of a screening test for detecting urinary tract infection in newborns and infants". *J. Clin. Pathol.*, 1991; 44: 1029-1030.

335. SHAW, K. N.; HEXTER, D.; MCGOWAN, K. L.; SANFORD, J.: "Clinical evaluation of a rapid screening test for urinary tract infections in children". *J. Pediatrics*, 1991; 118: 733-736.
336. PELS, R. J.; BOR, D. H.; WOOLHANDLER, S.; HIMMELSTEIN, D. U.; LAWRENCE, R. S.: "Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders". *JAMA* 1989; 262 (9): 1221-1224.
337. BACHMAN, J. W.; HEISE, R. H.; NAESSENS, J. M.; TIMMERMAN, M. G.: "A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population". *JAMA*, 1993; 270 (16): 1971-1974.
338. STAMM, W. E.: "Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria". *The American Journal of Medicine*, 1983, 28: 53-57.
339. WILKINS, E. G. L.; RATCLIFFE, J. G.; ROBERTS, C.: "Leucocyte esterase-nitrite screening method for pyuria and bacteriuria". *J. Clin. Pathol.*, 1985; 38: 1342-1345.
340. PALLARÉS, J.; CASAS, J.; MARQUET, R.; SOLANS, P.; MUXI, C.; IBARS, I.: "Evaluación de diferentes métodos de diagnóstico rápido en la detección de bacteriuria asintomática en la gestante". *Atención Primaria*, 1990; 7 (9): 547-550.
341. GOSWITZ, J. J.; WILLARD, K. E.; EASTEP, S. J.; SHANHOLTZER, C. J.; OLSON, M. L.; PINNELL, M.; PETERSON, L. R.: "Utility of slide centrifuge gram's stain versus quantitative culture for diagnosis of urinary tract infection". *Am. J. Clin. Pathol.*, 1993, febrero, 99 (2): 132-136.
342. LOCKHART, G. R.; LEWANDER, W. J.; CIMINI, D. M.; JOSEPHSON, S. L.: "Use of urinary gram stain detection of urinary tract infection in infants". *Ann. Emerg. Med.*, 1995, January, 25 (1): 31-35.
343. NIGHTINGALE, C. H.; BELLIVEAU, P. P.; QUINTILIANI, T.: "Problemas y consideraciones sobre el coste en la selección de un antimicrobiano". *Infect. Dis. Clin. Practice* (edición española), 1994; 3: 154-158.

344. EISEN, S. A.; MILLER, D. K.; WOODWARD, R. S., *et al.*: "The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance". *Arch. Intern. Med.*, 1990; 150: 1881-1884.

345. O'HANRAHAN, M.; O'MALLEY, K.: "Compliance with drug treatment". *B. M. J.*, 1981; 283: 298-300.

346. HOOTON, T. M.; WINTER, C.; TIU, F.; STAMM, W. E.: "Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women". *JAMA*, January 4, 1995; 273 (1): 41-45.