

J. Barberán¹
J. Mensa²

Cefditoren en las infecciones de vías respiratorias bajas adquiridas en la comunidad

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla»
Madrid

²Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Clinic
Barcelona

Cefditoren es una cefalosporina oral de tercera generación con buena actividad frente a los patógenos respiratorios, incluidos *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida y resistente a penicilina, y *H. influenzae* y *M. catarrhalis* productores de betalactamasas. Su actividad antibacteriana, medida por concentración mínima inhibitoria (CMI), es similar o superior a otros antibióticos habitualmente utilizados (penicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas). El parámetro $T > CMI$ por encima del 40% entre dosis consecutivas, que es el que mejor predice los resultados clínicos y microbiológicos, se logra con cefditoren para *S. pneumoniae* con $CMI \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ y $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ con dosis de 200 mg y 400 mg, respectivamente, y en el 100% de los casos de *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Cefditoren produce una alta tasa de erradicación bacteriológica entre los principales patógenos causales de las infecciones del tracto respiratorio inferior ($\approx 85\%$ frente a *H. influenzae* y $\approx 90\%$ frente a *S. pneumoniae*, incluidos los de sensibilidad intermedia y resistentes a penicilina). Es una opción muy apropiada para la terapia secuencial en caso de tratamiento con cefalosporinas de tercera generación intravenosa. Cefditoren está actualmente aprobada en España para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior del adulto y adolescente: exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y neumonía comunitaria.

S. pneumoniae, and β -lactamase producing strains of *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. Its bacterial activity, measured by minimum inhibitory concentration (MIC), is similar or superior to that of many other commonly used antibiotics (penicillins, cephalosporins and fluoroquinolones). Considering the target attainment of $T > MIC$ of $\geq 40\%$ a more reliable predictor of clinical and microbiologic outcomes, cefditoren covers strains of *S. pneumoniae* with MIC values $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ and $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ in the case of doses of 200 mg and 400 mg, respectively, and all strains of *H. influenzae*. Cefditoren has been associated with high rates of bacteriologic response among the main causative pathogens in lower respiratory tract infection ($\approx 85\%$ against *H. influenzae* and $\approx 90\%$ against *S. pneumoniae*, including penicillin-intermediate and penicillin-resistant strains). It is a reliable option for switch therapy in case of treatment with third-generation intravenous cephalosporin. Cefditoren is currently approved in Spain for the treatment of adults and adolescents with acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) and community-acquired pneumonia (CAP), two of the lower respiratory tract infections most commonly encountered in clinical practice.

Key words:
Cefditoren. Respiratory tract infections. *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus pneumoniae*.

Palabras clave:
Cefditoren. Infección respiratoria. *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus pneumoniae*.

Rev Esp Quimioter 2009;22(3):144-150

Cefditoren in the respiratory tract infections of the community

Cefditoren is a third-generation oral cephalosporin with good activity against respiratory tract pathogens, including penicillin-intermediate and -resistant strains of

RELEVANCIA Y SITUACIÓN ACTUAL DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS DE VÍAS BAJAS

Las infecciones respiratorias de vías bajas adquiridas en la comunidad, representadas por la neumonía y la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), constituyen un problema sanitario de primer orden en los países desarrollados por su incidencia, morbilidad y el consumo de antibióticos que generan. El 80% de los antimicrobianos utilizados en la comunidad son para el tratamiento de las infecciones respiratorias. Esta cifra alcanza mayor relevancia si se tiene en cuenta que en el ámbito comunitario se gastan el 80-90% de la totalidad de los antibióticos^{1,2}.

La neumonía es, en la actualidad, la primera causa de muerte infecciosa y la sexta en general en el mundo occi-

Correspondencia:
José Barberán
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla»
Glorieta del Ejército, s/n
28047 Madrid
Correo electrónico: josebarberan@teleline.es

Tabla 1 Porcentajes de resistencia de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, según el punto de corte microbiológico y FC/FD¹³

Antibiótico	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		Antibiótico
	CLSI	FC/FD	CLSI	FC/FD	
Penicilina	20,0	-	25,1	24,0	Ampicilina
Amoxicilina-clavulánico	4,4	7,8 (4,4)*	0,1	4 (0,1)*	Amoxicilina-clavulánico
Cefaclor	36,0	59,5	17,9	98,6	Cefaclor
Cefuroxima	25,6	32,6	0,0	27,2	Cefuroxima
Cefotaxima	0,4	3,3	0,0	97,8	Azitromicina
Eritromicina	34,5	35,2	27,7	98,8	Claritromicina
Azitromicina	34,5	39,8	0,0	0,0	Ciprofloxacino
Ciprofloxacino	4,6	22,2			

* Para amoxicilina-clavulánico 2000-125 (liberación sostenida). CLSI: punto de corte establecido por el Clinical Laboratory Standard Institute; FC/FD: punto de corte farmacocinético/farmacodinámico.

dental³. La exacerbación de la EPOC provoca una gran morbilidad y un deterioro de la calidad de vida de los pacientes con EPOC, es su principal causa de muerte y, además, es un motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencia de los hospitales, aunque con grandes variaciones estacionales⁴⁻⁶.

Streptococcus pneumoniae permanece como el principal agente causal, de forma general (50%), de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC)⁷. El siguiente microorganismo en orden de frecuencia varía en relación con la edad del paciente. *Haemophilus influenzae* causa un 10%⁸ de los casos. La prevalencia de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomydia pneumoniae* adquiere relevancia en la NAC que no precisa hospitalización y tiene una gran variación geográfica⁹. *Legionella pneumophila*, fuera del contexto de un brote, sólo supone el 1-5% de los casos de NAC¹⁰.

Con respecto a la exacerbación de la EPOC, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis* están presentes, por este orden de frecuencia, en más del 70% de los casos (*H. influenzae* 30-35%, *S. pneumoniae* 20% y *M. catarrhalis* 15%)^{11,12}.

En España, la sensibilidad de los patógenos respiratorios a los antimicrobianos ha sido analizada, a lo largo de estos años, en varios estudios de vigilancia. En el último publicado de mayor envergadura, la prevalencia de las resistencias de *S. pneumoniae* es la siguiente: 20% a penicilina, más del 30% a macrólidos y por encima del 25% a las cefalosporinas de 2.^a generación. La pérdida de sensibilidad a las quinolonas y a amoxicilina-clavulánico no supera el 5% y, es tan solo del 0,4% para cefotaxima¹³ (tabla 1). En cuanto a *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, la producción de betalactamasas es del 20-30% (TEM-1, TEM-2 y ROB-1) y del 99% (BRO-1, BRO-2 y BRO-3), respectivamente, lo que los hace resistentes a ampicilina y amoxicilina¹³⁻¹⁶. En el caso de *H. influenzae*, este mecanismo de resistencia también afecta a otros antibióticos orales utilizados en el tratamiento de las infecciones respiratorias de la comunidad como cefaclor (18%) y claritromicina

(27%)¹³ (tabla 1). La resistencia a penicilinas no debida a betalactamasas, sino por alteración de la PBP3 (*protein binding penicillin*), es decir los denominados BLNAR (*betalactamase negative ampicillin resistant*), es un mecanismo menos prevalente en España (1,2-12%), pero compromete la sensibilidad a amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas de 2.^a generación (cefaclor y cefuroxima axetilo)¹³⁻¹⁶.

Si en lugar de aplicar los clásicos puntos de corte microbiológicos definidos por el Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) para decidir cuando una bacteria es resistente, utilizamos el valor del parámetro farmacodinámico que mejor predice la erradicación bacteriana (T > concentración mínima inhibitoria [CMI] para betalactámicos, eritromicina y claritromicina, y ABC_{24h}/CMI para quinolonas y azitromicina), las tasas de resistencia son más altas¹⁷⁻¹⁹. Para *S. pneumoniae* la resistencia frente a amoxicilina-clavulánico de liberación sostenida es del 4%, amoxicilina-clavulánico y levofloxacino 8%, cefuroxima axetilo 33%, macrólidos 35-40% y cefaclor 60%. Para *H. influenzae*: amoxicilina-clavulánico 4%, ampicilina 24%, cefuroxima axetilo 27%, azitromicina 98% y cefaclor y claritromicina 99% (tabla 1)^{13,18,19}. En este microorganismo existe mayor disociación entre las tasas de resistencia según el criterio que se utilice: microbiológico o farmacodinámico. De acuerdo a este último, sólo amoxicilina-clavulánico y las quinolonas continuarían siendo útiles.

En los últimos años, las opciones terapéuticas para el tratamiento de las infecciones respiratorias del tracto inferior se han reducido por las resistencias bacterianas que limitan el empleo de algunos antibióticos (penicilinas, cefalosporinas de 2.^a generación y macrólidos) y la retirada de otros por problemas de toxicidad, como ha ocurrido con algunas fluoroquinolonas y telitromicina. En la actualidad, el tratamiento empírico seguro por vía oral sólo se puede hacer con amoxicilina-clavulánico o una quinolona (levofloxacino o moxifloxacino), por lo que la disponibilidad de nuevos fármacos como cefditoren siempre es deseable. Entre las característi-

Antibiótico	Sensibilidad de <i>S. pneumoniae</i> y <i>H. influenzae</i> (CMI ₉₀) ^{27,32}	
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
Cefditoren	0,5	≤0,03
Cefotaxima	1 x 2*	≤0,03
Levofloxacino	1 x 2*	≤0,06
Cefpodoxima	2 x 4*	≤0,12
Amoxicilina-clavulánico	2 x 4*	1
Amoxicilina	4 x 8*	8
Cefuroxima	8 x 16*	2
Eritromicina	≥16 x 32*	4
Claritromicina	≥256	8

* Veces en que cefditoren es más activo que el otro antibiótico.
CMI₉₀: concentración mínima inhibitoria del 90% de los aislados.

cas que deberían reunir estos modernos antimicrobianos destacan por encima del resto: un espectro que abarque los patógenos resistentes a los demás, una actividad *in vitro* superior y unos valores farmacodinámicos que permitan alcanzar la curación y erradicación con alta probabilidad.

CEFDITOREN EN LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS DE VÍAS BAJAS

Cefditoren pivoxil es una nueva cefalosporina oral de 3.^a generación que presenta un perfil microbiológico, farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD), de eficacia y de seguridad muy adecuado, en el momento actual, para el tratamiento de las infecciones respiratorias de vías bajas adquiridas en la comunidad, en las que está indicada²⁰.

Aspectos microbiológicos

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones respiratorias de vías bajas es empírico en la mayoría de los casos, tanto en el hospital por no existir indicación de realizar estudios microbiológicos, salvo en los pacientes graves o con mala evolución, como en atención primaria por la falta de medios para llevarlos a cabo^{21,22}. Por tanto, la elección del tratamiento antimicrobiano está determinada por los patógenos causales más frecuentes en cada uno de los cuadros clínicos y los patrones locales de sensibilidad. En un segundo orden se encuentran otros factores como seguridad, interacciones medicamentosas, posología, cumplimiento, coste, etc. El espectro de cefditoren engloba, con la excepción de los microorganismos atípicos, a todos y cada uno de los patógenos respiratorios comunitarios, entre los que se incluyen los neumococos resistentes a penicilina y a otros antibióticos, *M. catarrhalis* y *H. influenzae* productores de betalactamasas, los *H. influenzae* tipo BLNAR e incluso las enterobacterias presentes en algunos pacientes con comorbilidad²³⁻²⁵.

La actividad *in vitro* es uno de los factores más importantes en la elección de un antibiótico, ya que mantiene una buena correlación con la eficacia clínica²⁶. Se determina habitualmente por la mínima cantidad de antibiótico necesaria para inhibir el 90% (CMI₉₀) de los aislados, y sirve para medir la potencia antibacteriana. En el estudio *Antimicrobial Resistant Isolates in Southern European Countries* (ARISE) se ha observado que con cefditoren las cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* (aislados en España) se inhiben con concentraciones inferiores a las del resto de antibióticos (CMI₉₀ = 0,5 µg/ml y ≤ 0,03 µg/ml, respectivamente). Frente al neumococo la actividad intrínseca de cefditoren es 2 veces mayor que la de levofloxacino y cefotaxima (CMI₉₀ = 1 µg/ml), 4 veces superior a la de cefpodoxima y amoxicilina-clavulánico (CMI₉₀ = 2 µg/ml), 8 que la de amoxicilina (CMI₉₀ = 4 µg/ml), 16 que la de cefuroxima (CMI₉₀ = 8 µg/ml) y más de 32 veces superior a la de los macrólidos (CMI₉₀ ≥ 16 µg/ml)²⁷ (tabla 2). Esta superioridad de cefditoren también se ha observado en neumococos con pérdida de sensibilidad a penicilina, amoxicilina, cefuroxima y eritromicina²⁸⁻³⁰ y se relaciona con el cambio conformacional que produce en la estructura de su diana (PBP2x), distinto al de otras cefalosporinas³¹. Con respecto a *H. influenzae* la actividad de cefditoren es parecida a la de cefotaxima (CMI₉₀ ≤ 0,03 µg/ml) y superior a la de levofloxacino (CMI₉₀ ≤ 0,06 µg/ml), cefpodoxima (CMI₉₀ ≤ 0,12 µg/ml), amoxicilina-clavulánico (CMI₉₀ = 1 µg/ml), cefuroxima (CMI₉₀ = 2 µg/ml), amoxicilina (CMI₉₀ = 8 µg/ml) y macrólidos (CMI₉₀ ≥ 4 µg/ml)³² (tabla 2). Por último, su comportamiento frente a *M. catarrhalis* (CMI₉₀ = 0,25 µg/ml) es algo inferior a levofloxacino (CMI₉₀ ≤ 0,06 µg/ml), similar a los macrólidos (CMI₉₀ = 0,12-0,25 µg/ml) y amoxicilina-clavulánico (CMI₉₀ = 0,25 µg/ml), y varias veces mejor que cualquiera del resto de betalactámicos (cefotaxima y cefpodoxima [CMI₉₀ = 0,5 µg/ml], cefuroxima [CMI₉₀ = 2 µg/ml] y amoxicilina [CMI₉₀ = 8 µg/ml])³².

Aspectos farmacocinéticos/farmacodinámicos

Tras la administración oral de cefditoren-pivoxil se produce una difusión pasiva a través de la membrana intestinal, donde las esterases hidrolizan rápida y completamente el compuesto a cefditoren, que es el fármaco activo. Su biodisponibilidad en ayunas es del 15-20%, pero aumenta cuando se toma después de comidas con un gran contenido graso, de tal forma que la concentración máxima (C_{máx}) y el área de bajo curva (ABC) se incrementan en un 50% y un 70%, respectivamente. El volumen de distribución es de 9,3 l y la unión a proteínas del 88%. Las concentraciones séricas que alcanza son de 2,8 µg/ml cuando se administran 200 mg y de 4,6 µg/ml si la dosis es de 400 mg. Con esta última pauta, la concentración en la mucosa bronquial es de 0,6-1 µg/g/ml. El fármaco, como la mayoría de los betalactámicos, se elimina predominantemente por la orina sin modificaciones y su semivida de eliminación es de 1,5 h^{20,33}.

Para conocer la verdadera dimensión del comportamiento de un antibiótico frente a una bacteria, debe determinarse la

relación entre ambos elementos desde la vertiente *in vitro* y FC/FD. Desde esta última, con las dosis habituales de cefditoren (200–400 mg/12 h) se alcanzan concentraciones séricas suficientes para garantizar un $T > CMI$ durante al menos el 40% entre dos dosis consecutivas. Como la concentración sérica de cefditoren se mantiene durante 6 h por encima de 1 µg/ml (50% del intervalo entre dosis) cuando se administran 400 mg del antibiótico y de 0,5 µg/ml (50% del intervalo entre dosis) con la dosis de 200 mg, el objetivo de un $T > CMI$ del 40% se alcanza para cepas de *S. pneumoniae* con CMI de cefditoren de ≤ 1 µg/ml y $\leq 0,5$ µg/ml, respectivamente (fig. 1)^{19,34,35}. Según la distribución de las CMI de cefditoren para *S. pneumoniae* del estudio ARISE, el 94% de las cepas estarían dentro del margen terapéutico con la dosis de 200 mg y el 99% con la de 400 mg^{19,27,32}. Con respecto a *H. influenzae*, como la CMI de cefditoren es $\leq 0,03$, el 100% de las cepas se encuentran por debajo de los puntos de corte farmacodinámicos antes señalados^{19,32,34,35}.

El adecuado perfil FC/FD de cefditoren secundario a su gran actividad intrínseca sobre *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, aumenta la probabilidad de conseguir la erradicación bacteriana, primer objetivo en el tratamiento de las infecciones respiratorias por ser el que mejor se relaciona con el resultado terapéutico, y la prevención de resistencias, lo que le otorga un potencial beneficio ecológico^{36–38}. La erradicación bacteriana debe ser el objetivo en el caso de la NAC, y la mayor reducción posible de la carga bacteriana en la exacerbación de la EPOC, lo que conlleva la resolución de la reagudización del proceso, el alargamiento del espacio libre de síntomas, una disminución del daño bronquial y de la variabilidad bacteriana, y un menor riesgo de aparición y diseminación de resistencias^{39–43}.

Experiencia clínica y tolerabilidad

Con cefditoren se han realizado siete estudios prospectivos en infecciones respiratorias del tracto inferior, seis aleatorizados, comparativos y doble ciego, y uno no comparativo, de los que cuatro se han llevado a cabo en la NAC y tres en la exacerbación de la EPOC, y en los que se han incluido un total de 4.159 pacientes^{44–49}. En la valoración clínica y microbiológica no se observaron diferencias significativas entre las distintas dosis de cefditoren ni con los comparadores, tanto en la NAC como en la exacerbación de la EPOC.

En el análisis por patógeno, con cefditoren tampoco se hallaron diferencias significativas en la respuesta microbiológica en *S. pneumoniae* (sensible a penicilina, con sensibilidad intermedia o resistente), *H. influenzae* y *M. catarrhalis* (incluidas las cepas productoras de betalactamasas). Destaca además la alta tasa de respuesta: 90% para *S. pneumoniae* (incluidas las cepas sensibles, con sensibilidad intermedia o resistentes a la penicilina), y 85% para *H. influenzae* (incluidas las cepas productoras de betalactamasas). En el caso particular de *S. pneumoniae* con sensibilidad intermedia a penicilina la

	CMI ₉₀		
	$\leq 0,25$	0,5	1
Cepas (%) (Estudio ARISE)	82,7%	11,3%	5,8%
%T > CMI (200 mg/12 h)	> 50%	37%	25%
%T > CMI (400 mg/12 h)	> 65%	55%	44%

Figura 1 Porcentaje $T >$ concentración mínima inhibitoria (CMI) con 200 y 400 mg/12 h de cefditoren oral, en relación con la CMI de cepas de neumococo incluidos en el estudio ARISE^{19,27,34,35}

respuesta microbiológica fue del 92,3% (36/39), detectándose los tres fracasos en el grupo de tratamiento con 200 mg; y en el de *S. pneumoniae* resistente a penicilina del 94,4% (17/18). Este estudio, salvando las limitaciones (diferencias de diseño de los estudios incluidos, definiciones de NAC y exacerbación de EPOC, criterios de exclusión y prevalencia de resistencias entre los sitios de estudio), ofrece un examen de la respuesta microbiológica, que es el principal objetivo de la terapia antibacteriana en las infecciones respiratorias del tracto inferior⁴⁹.

En referencia a la tolerabilidad, los efectos adversos hallados en estos estudios son los siguientes: 24,4% para cefditoren 200 mg, 26,7% para cefditoren 400 mg y 25,9% para los antibióticos comparadores, siendo los digestivos los más frecuentes (14,2%, 19,5% y 16,9%, respectivamente)^{49,50}.

Terapia secuencial con cefditoren

La terapia secuencial, paso de la administración intravenosa de antibióticos a la vía oral, permite reducir la estancia hospitalaria, el riesgo de infección nosocomial y el gasto sanitario, además de mejorar la calidad de vida del paciente. La terapia secuencial ha demostrado ser segura y sin riesgo para el paciente que alcanza la estabilidad clínica (tolerancia oral, desaparición de la fiebre, taquipnea, taquicardia y de las alteraciones hemodinámicas, mentales y en la saturación de oxígeno)^{51–53}.

Para dar este paso es conveniente considerar los resultados microbiológicos, el espectro antimicrobiano del antibiótico oral que se va a usar, la gravedad de la infección y la existencia de bacteriemia⁵³. Algunas sociedades científicas recomiendan una duración mínima del tratamiento intravenoso de 2–4 días y sólo dar el alta al paciente, procediendo a

la terapia secuencial, 24 h después de alcanzar la estabilidad clínica⁵⁴.

Los antibióticos orales ideales para hacer la terapia secuencial son los que tienen un espectro y actividad intrínseca similares al intravenoso previo y una farmacocinética que permita obtener un valor adecuado del parámetro FC/FD predictor de curación y erradicación^{55,56}. Si la terapia intravenosa inicial se ha mostrado eficaz, lo mejor es continuar con el mismo antibiótico, aunque no siempre es posible. Con las fluoroquinolonas orales (levofloxacino y moxifloxacino) la terapia secuencial se realiza con facilidad, por la elevada biodisponibilidad de estos fármacos que hace bioequivalentes la formulación oral e intravenosa⁵⁷. La presentación oral de amoxicilina-clavulánico es la sustitución natural de la administración intravenosa, aunque para *S. pneumoniae* el T > CMI sólo supera el 40% con dosis de 875-125 mg/8 h y 2.000-125 mg/12 h^{13,58}. Por su parte, cefditoren constituye la mejor sucesión a las cefalosporinas de 3.ª generación intravenosas (cefotaxima y ceftriaxona), por su similar espectro, mayor actividad intrínseca y cumplimiento del T > CMI, circunstancia que no se logra con cefuroxima^{13,19,27,32,58}.

Conclusiones

Cefditoren se considera un antibiótico de primera elección en el tratamiento empírico de las infecciones respiratorias, para las que las posibilidades de garantía se reducen, hasta ahora, a amoxicilina-clavulánico y las fluoroquinolonas, y donde en los próximos años no se espera la llegada de nuevos fármacos. Su potencia antibacteriana *in vitro*, igual o superior al resto de antibióticos orales, y la elevada probabilidad de erradicación basada en el cumplimiento del parámetro T > CMI de al menos el 40%, aseguran en España la actividad frente al 100% de los *H. influenzae*, cerca del 100% de los neumococos con CMI ≤ 1 con dosis de 400 mg/12 h y al 94% de los neumococos con CMI ≤ 0,5 cuando se administran 200 mg/12 h.

BIBLIOGRAFÍA

- Huovinen P, Cars O. Control of antimicrobial resistance: time for action. The essentials of control are already well known. *BMJ* 1998;317:613-14.
- McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA*. 1995;273:214-9.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ. Practice Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
- Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. *N Engl J Med* 1969;280:397-404.
- Ballester F, Pérez-Hoyos S, Rivera ML, Merelles T, Tenías JM, Soriano JB et al. Patrones de frecuentación y factores asociados al ingreso en el hospital de las urgencias hospitalarias por asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1999;35:20-6.
- Aspa J, Rajas O, de Castro FR. Pneumococcal antimicrobial resistance: therapeutic strategy and management in community-acquired pneumonia. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:229-41.
- García-Rodríguez JA, Muñoz JL. Etiología de la infección respiratoria. *Med Clin Monogr (Barc)* 2004;5:2-5.
- Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 (Supl. 3):12-24.
- Bouza E, Rodríguez-Creisems M. ¿Son las quinolonas los fármacos de elección en la neumonía causada por microorganismos del género *Legionella*? *Enferm Infect Dis Microbiol Clin* 1999;17 (Supl. 1):19-23.
- Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995;108 (Supl. 2):43-52.
- Sethi S. Infectious Etiology of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest* 2000;117:S380-5.
- Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal Ré R et al. Geographical and Ecological Analysis of Resistance, Coresistance, and Coupled Resistance to Antimicrobials in Respiratory Pathogenic Bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1965-72.
- Marco F, García de Lomas J, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, Fernández Mazarrasa C et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,730 *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Spain in 1998-1999. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3226-28.
- Aracil B, Gómez Garcés JL, Alós JI y Grupo de Estudio de Infección en Atención Primaria de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:131-6.
- Cantón R, Morosini MI, Loza E, Gómez G. de la Pedrosa E. Infecciones comunitarias. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados por vía oral de los microorganismos más comunes. *Rev Clin Esp* 2008;208 (Supl. 3):3-11.
- Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? *Int J Infect Dis* 2003;7 (Supl. 1):S13-20.
- Soriano F. Importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la elección del tratamiento antimicrobiano de la infección respiratoria. *Med Clin Monogr (Barc)* 2004;5:6-11.
- Giménez MJ, Gómez-Lus ML, Valdés L, Aguilar L. Situación de la cefalosporina oral de tercera generación cefditoreno pivoxil en el tratamiento de la infección comunitaria del adulto. *Rev Esp Quimioterap* 2005;18:210-18.
- Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2004;64:2597-618.
- Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad el paciente adulto inmunocompetente. *Rev Esp Quimioter* 2003;16:457-66.
- Tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioter* 2007;20:93-105.
- Barberán J, Giménez MJ, Aguilar L, Prieto J. Evidencia científica y concepción global del tratamiento empírico de la infección de vías respiratorias bajas en la comunidad. *Rev Esp Quimioter* 2004;17:317-24.
- Karlowsky JA, Critchley IA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Sahm DF. Activity of cefditoren against beta-lactamasepositive and

- negative *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:53-8.
25. Lerma M, Cebrián L, Giménez MJ, Coronel P, Gimeno M, Aguilar L et al. B-lactam susceptibility of *Escherichia coli* isolates from urinary tract infections exhibiting different resistance phenotypes. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:149-52.
 26. Mattie H. Kinetics of antimicrobial action. *Rev Infect Dis* 1981;3:19-27.
 27. Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A, Gracia M, Fernandez-Roblas R, Esteban J et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* isolated in four southern European countries (ARISE project) from adult patients: results from the cefditoren surveillance program. *J Chemother* 2003;15:107-12.
 28. Pérez-Trallero E, Marimón JM, Ercibengoa M, Giménez MJ, Coronel P, Aguilar L. Antimicrobial susceptibilities of amoxicillin-non-susceptible and susceptible isolates among penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:937-40.
 29. Fenoll A, Aguilar L, Robledo O, Gimenez MJ, Tarragó D, Granizo JJ et al. Influence of the β -lactam resistance phenotype on the cefuroxime versus cefditoren susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* recovered from children with acute otitis media. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60:323-7.
 30. Fenoll A, Giménez MJ, Robledo O, Aguilar L, Tarragó D, Granizo JJ et al. In vitro activity of oral cephalosporins against pediatric isolates of *Streptococcus pneumoniae* non-susceptible to penicillin, amoxicillin or erythromycin. *J Chemother* 2008;20:175-9.
 31. Yamada M, Watanabe T, Miyara T, Baba N, Saito J, Takeuchi Y et al. Crystal structure of cefditoren complexed with *Streptococcus pneumoniae* penicillin-binding protein 2X: structural basis for its high antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3902-7.
 32. Soriano F, Granizo JJ, Coronel P, Gimeno M, Rodenas E, Gracia M et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from adult patients with respiratory tract infections in four southern European countries. The ARISE project. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:296-9.
 33. Li JT, Hou F, Lu H, Li TY, Li H. Phase I clinical trial of cefditoren pivoxil (ME 1207): Pharmacokinetics in healthy volunteers. *Drugs Exp Clin Res* 1997;23:145-50.
 34. Eiros Bouza JM, Valdés Verelst L, Bachiller Luque MR. Contribución de la farmacodinamia en la elección antimicrobiano para las exacerbaciones de la EPOC. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:220-30.
 35. Sádaba B, Azanza JR, Quetglas EG, Campanero MA, Honorato J, Coronel P, Gimeno M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic serum and urine profile of cefditoren following single-dose and multiple twice- and thrice-daily regimens in healthy volunteers: a phase I study. *Rev Esp Quimioter* 2007;20:51-60.
 36. Ball P, Baquero F, Cars O, File T, Garau J, Klugman K et al. Consensus Group on Resistance and Prescribing in Respiratory Tract Infection. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:31-40.
 37. Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:129-40.
 38. Clark CL, Nagai K, Dewasse BE, Pankuch GA, Ednie LM, Jacobs MR et al. Activity of cefditoren against respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:33-41.
 39. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:336-63.
 40. Chodosh S. Clinical significance of the infection-free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2005;127:2231-6.
 41. Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, Donalson GC, Weidzcha JA. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1090-5.
 42. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Resp J* 2002;20 (Supl. 36): 9-19.
 43. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
 44. Alvarez-Sala JL, Kardos P, Martinez-Beltran J, Coronel P, Aguilar L and the Cefditoren AECB Working Group. Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditoren-pivoxil versus cefuroxime-axetil. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1762-7.
 45. van Zyl L, le Roux JG, LaFata JA, Volk RS, Palo WA, Flamm R et al. Cefditoren pivoxil versus cefpodoxime proxetil for community acquired pneumonia: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2002;24:1840-53.
 46. Fogarty CM, Cyganowski M, Palo WA, Hom RC, Craig WA. A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: A multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel group study. *Clin Ther* 2002;24:1854-70.
 47. Ramirez JA, Tucker RM, Bettis RB. Treating acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Res Dis* 2001;22(Supl. 8):75-80.
 48. Henry DC, Poling TL, Bettis RB. A double-blind, randomized study of cefditoren vs cefuroxime for AECB. *J Respir Dis* 2001;22(Supl. 8):69-74.
 49. Granizo JJ, Giménez MJ, Barberán J, Coronel P, Gimeno M, Aguilar L. The Efficacy of Cefditoren Pivoxil in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infections, with a Focus on the Per-Pathogen Bacteriologic Response in Infections Caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: A Pooled Analysis of Seven Clinical Trials. *Clin Ther* 2006;28:2061-9.
 50. Granizo J, Aguilar L, Giménez M, Coronel P, Gimeno M, Prieto J. Safety profile of cefditoren: A pooled analysis of data from clinical trials in community-acquired respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioter* 2009;22:57-61.
 51. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS et al. Time to Clinical Stability in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. Implications for Practice Guidelines. *JAMA* 1998;279:1452-7.
 52. Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JA. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for com-

- munity-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest* 1996;110:965-71.
53. Reyes Calzada S, Martínez Tomás R, Menéndez Villanueva R. Pacientes Hospitalizados con infección del tracto respiratorio inferior: ventajas del tratamiento secuencial. *Med Clin Monogr (Barc)* 2006;7:30-5.
 54. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
 55. Carratalá J, Navas E, San Juan R, Soliano F, Rodríguez V. Guía de Recomendaciones en la Terapia Secuencial Antibiótica (TSA). En: Aguado JM, Fortún J. Guías Clínicas SEIMC 2006. www.seimc.org.
 56. Sevinç F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PN, Dankert J, Speelman P. Early switch from intravenous to oral antibiotics: Guidelines and implementation in a teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:601-6.
 57. Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro kinetic model. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:960-5.
 58. Candel González FJ. ¿Cuál es el tratamiento más adecuado como continuación de las cefalosporinas parenterales? *Emergencias* 2006;18:207-14.