

Revisión

Situación de la cefalosporina oral de tercera generación cefditoreno pivoxil en el tratamiento de la infección comunitaria del adulto

M.J. Giménez¹, M.L. Gómez-Lus¹, L. Valdés² y L. Aguilar¹

¹Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid;

²GlaxoSmithKline S.A., Tres Cantos, Madrid

La necesidad de un antibiótico en una comunidad se basa en las resistencias que existen en los aislamientos prevalentes más que en la necesidad de optimizar las pautas posológicas o el perfil de seguridad. Esto se debe a que el desarrollo de un compuesto no continúa si los intervalos de dosificación no son adecuados para el tratamiento de las infecciones comunitarias en comparación con los antibióticos existentes, y por otra parte el compuesto se comercializa si el perfil de seguridad es al menos tan adecuado como el de los antibióticos ya disponibles. Por ello, esta revisión se inicia con el análisis de la farmacoepidemiología de las resistencias y la farmacodinamia (como arma de predicción de eficacia) poblacional en nuestro país, para describir en este contexto las propiedades microbiológicas, farmacodinámicas y el potencial ecológico de una nueva cefalosporina oral de tercera generación: cefditoreno pivoxil.

FARMACOEPIDEMIOLOGÍA DE LAS RESISTENCIAS EN ESPAÑA

La causa más frecuente de consulta en el medio ambulatorio son las infecciones (1), fundamentalmente las res-

piratorias (2), que representan el 80% del consumo antibiótico en la comunidad (que a su vez es donde se consume el 85% a 90% de los antibióticos) (3), seguida a distancia de la infección urinaria, que supone el 8% de las consultas a los médicos de atención primaria (4).

Este consumo de antibióticos es la razón fundamental (5) de las resistencias en *Streptococcus pneumoniae* (con mayor imputabilidad de la resistencia a penicilina y eritromicina al consumo de cefalosporinas y macrólidos) (6, 7), *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (quizá con mayor imputabilidad de la producción de betalactamasas al consumo de betalactámicos) (8, 9), *Streptococcus pyogenes* (con mayor imputabilidad de la resistencia a la eritromicina al consumo de macrólidos) (10, 11) y *Escherichia coli* (relacionándose la resistencia a las quinolonas con su consumo) (12), como aislamientos más prevalentes de la neumonía, la exacerbación de la bronquitis crónica, la faringitis y la cistitis comunitarias. El problema de las resistencias es un problema global si consideramos que en aquellos lugares donde se encuentra resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina también se encuentra resistencia a la eritromicina en este mismo microorganismo y en *S. pyogenes*, así co-

mo resistencia a la ampicilina en *H. influenzae* (13), llevándonos a la preocupante situación de resistencias en la comunidad.

Considerando los puntos de corte establecidos por el CLSI/NCCLS (la categoría "resistencia" implica ausencia de aplicabilidad del antibiótico debido a la falta de inhibición bacteriana con las concentraciones alcanzadas en el organismo, por lo que no puede esperarse eficacia terapéutica) (14), las tasas de sensibilidad para *S. pneumoniae* son sólo aproximadamente del 65% frente a los macrólidos, la cefuroxima axetilo y el cefaclor (13), y del 73,4% para cefpodoxima (15), mientras que son del 95% para amoxicilina-ácido clavulánico (13). La sensibilidad al levofloxacino y la telitromicina también es muy alta, superior al 97% (15, 16).

En *H. influenzae* y *M. catarrhalis* la sensibilidad es prácticamente del 100% para amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima axetilo, cefpodoxima, levofloxacino y telitromicina (13, 15, 17), y en *H. influenzae* disminuye al 82%, 75% y 72% para cefaclor, ampicilina y claritromicina, respectivamente (13).

S. pyogenes es exquisitamente sensible a todos los betalactámicos, pero un 32% de las cepas aisladas de adultos son resistentes a los macrólidos (13) y sólo un 4% a la telitromicina (18).

Por último, *E. coli* presenta altas tasas de sensibilidad a amoxicilina-ácido clavulánico (no a la amoxicilina sola) y a cefuroxima axetilo, mientras que para las quinolonas (la actividad de estos compuestos es homogénea frente a *E. coli*) la sensibilidad no alcanza el 80% (19).

FARMACODINAMIA COMO PREDICCIÓN DE EFICACIA EN LAS INFECCIONES COMUNITARIAS

Aparte de los puntos de corte establecidos por el CLSI/NCCLS, existen los denominados puntos de corte farmacodinámicos que predicen la erradicación bacteriana y representan el valor más alto de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del crecimiento bacteriano para alcanzar el valor adecuado del parámetro farmacodinámico que predice la erradicación bacteriana (20). El concepto es simple: el valor del parámetro farmacodinámico predictor de eficacia depende de la farmacocinética y la CMI. Los parámetros farmacodinámicos que predicen la erradicación bacteriana son diferentes según el antibiótico de que se trate. Así, el tiempo (expresado en porcentaje del intervalo de dosificación) que las concentraciones antibióticas en suero exceden la CMI para el patógeno infectante ($T > CMI$) es

el parámetro a considerar con las penicilinas, las cefalosporinas y los macrólidos (eritromicina y claritromicina), habiéndose demostrado que el porcentaje necesario para la erradicación bacteriana debe ser del 40% (21). En el caso de la azitromicina, la telitromicina y las fluoroquinolonas, el parámetro que se debe considerar es la relación entre el área bajo la curva de las concentraciones séricas de antibiótico (ABC) y la CMI (ABC/CMI); esta relación debe tener un valor de al menos 30 para conseguir la erradicación bacteriana (21). El problema de las resistencias anteriormente descrito se agrava para algunos compuestos si se utilizan estos puntos de corte farmacodinámicos predictores de eficacia.

En el caso de *S. pneumoniae*, las tasas de sensibilidad farmacodinámica serían del 96% para amoxicilina-ácido clavulánico de liberación sostenida (13) y telitromicina (a partir de datos microbiológicos y farmacocinéticos previos) (16, 22), del 92% para amoxicilina-ácido clavulánico y levofloxacino, del 67% para cefuroxima axetilo, del 60% a 65% para los macrólidos y del 40% para cefaclor (13, 21).

Para *H. influenzae* las tasas de sensibilidad farmacodinámica serían del 100% para levofloxacino, del 96% para amoxicilina-ácido clavulánico, del 76% para amoxicilina, del 73% para cefuroxima axetilo, del 2% para azitromicina y del 1% para cefaclor y claritromicina (13). Con respecto a la telitromicina, la cobertura farmacodinámica no es adecuada (23) en España, ya que el ABC ($6,1 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$) (22) sólo supera el valor de la CMI_{50} ($2 \mu\text{g/ml}$) y CMI_{90} ($4 \mu\text{g/ml}$) (24) en 3 y 1,5 veces, respectivamente, muy lejos del valor de $ABC/CMI \geq 30$ que se considera adecuado (21).

¿QUÉ CARACTERÍSTICAS DEBE TENER UN NUEVO ANTIBIÓTICO EN ESTA SITUACIÓN?

La comentada globalidad de las resistencias en la comunidad lleva a la necesidad de fármacos que superen la multiresistencia: selección de corresistencias en la misma especie y coselección de resistencias en distintas especies bacterianas. Antibióticos que presenten una gran actividad *in vitro* en comparación con los antibióticos disponibles frente a los aislamientos comunitarios prevalentes, así como una farmacocinética adecuada, alcanzarían unos valores de los parámetros farmacodinámicos que predicen la erradicación bacteriana de los aislamientos más prevalentes en infección respiratoria lo más cercanos posible al 100%. Con ello, su utilización tendría un mínimo riesgo de selección de resistencias, y como valor añadido sería ideal un fármaco que contrarrestase las resistencias en su origen, evitando su adquisición *in vivo* durante el tratamiento.

CEFDITORENO PIVOXIL

Cefditoreno pivoxil es una cefalosporina de tercera generación que ha demostrado en ensayos clínicos, en adultos y adolescentes, su eficacia clínica y bacteriológica en infecciones respiratorias comunitarias, como la exacerbación aguda de la bronquitis crónica (25), la sinusitis aguda (26), la faringoamigdalitis estreptocócica (27) y la neumonía adquirida en la comunidad (28, 29), aunque las indicaciones (30-33) registradas varían de un país a otro (31). Sin embargo, debido a que los ensayos clínicos con antibióticos, necesarios para el registro y la posterior comercialización, se diseñan para demostrar equivalencia entre el antibiótico considerado y el control (34), las características diferenciales de este antibiótico en relación con los estándares utilizados en la comunidad sólo pueden evidenciarse mediante estudios *in vitro* y estudios farmacodinámicos, enfrentándolo a cepas clínicas que se hayan aislado en el país donde se pretenda utilizar el antibiótico.

Actividad *in vitro*

Una revisión bibliográfica de los estudios realizados con cefditoreno da idea de la excelente actividad de este fármaco frente a los patógenos diana. Los aislamientos más prevalentes en infección respiratoria en la comunidad son *H. influenzae* y *S. pneumoniae*.

El principal problema en relación con las resistencias de *H. influenzae* es la producción de betalactamasas TEM-1, TEM-2 y ROB-1. El porcentaje de producción de betalactamasas en aislamientos de muestras de esputo en España es del 20% (13). Por otra parte, la prevalencia de *H. influenzae* no productor de betalactamasas y resistente a amoxicilina es del 4,4% (13), siendo mucho menor la prevalencia de aquellos que sí son productores de betalactamasas y resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico. Cefditoreno pivoxil es resistente a estas betalactamasas y mantiene su actividad (a diferencia de la disminución que ocurre con cefuroxima, cefaclor y amoxicilina-ácido clavulánico) frente a los escasos *H. influenzae* productores de betalactamasas y resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico en que se ha probado (35). Su potencia *in vitro* es similar a la de ceftriaxona y levofloxacino ($CMI_{90} \leq 0,015 \mu\text{g/ml}$) (35) y cefotaxima (36). En España cabe destacar que el 100% de las cepas de *H. influenzae* son inhibidas por concentraciones de $0,12 \mu\text{g/ml}$ de cefditoreno (36), mientras que para cubrir toda la población de *H. influenzae* hacen falta concentraciones de $1 \mu\text{g/ml}$ de cefpodoxima o levofloxacino y $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ con el resto de los antibióticos orales estudiados (amoxicilina con o sin ácido clavulánico, cefuroxima y macrólidos).

El otro microorganismo productor de betalactamasas, pero en este caso con una tasa de producción del 90%, es *M. catarrhalis*. Las betalactamasas que produce son BRO-1, BRO-2 y BRO-3, y el cefditoreno presenta un perfil de actividad similar al de las cefalosporinas parenterales de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona), con CMI_{90} de $0,03 \mu\text{g/ml}$ (35). En España, el cefditoreno es la cefalosporina más activa frente a este microorganismo, con un perfil similar al de amoxicilina-ácido clavulánico.

Con respecto a *S. pneumoniae*, en estudios llevados a cabo en Estados Unidos el cefditoreno ha presentado la máxima actividad, seguido de ceftriaxona, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima y cefprozilo (37), y los neumococos resistentes a la penicilina son inhibidos por concentraciones de cefditoreno muy inferiores a las de los demás fármacos. En España la CMI_{90} fue $0,5 \mu\text{g/ml}$ (15). La actividad intrínseca del cefditoreno frente al neumococo en términos de CMI_{90} es dos veces mayor que la de levofloxacino, cuatro veces mayor que las de cefotaxima, cefpodoxima y amoxicilina-ácido clavulánico, ocho veces mayor que la de amoxicilina, 16 veces mayor que la de cefuroxima y más de 32 veces la de los macrólidos (15). Frente al otro estreptococo prevalente en las infecciones respiratorias, *S. pyogenes*, el cefditoreno, al igual que todos los betalactámicos, presenta una actividad excepcional, con CMI_{90} de $0,015 \mu\text{g/ml}$ (38), mientras que la resistencia a los macrólidos es muy alta en nuestro ambiente, con unas tasas de alrededor del 30% (13, 39).

Otros estudios han explorado diversas facetas del cefditoreno, como son su actividad bactericida (40, 41) y la capacidad de selección de resistencias (41), que es fundamental prevenir en un ambiente epidemiológico como el de nuestro entorno. Con respecto a la actividad bactericida frente a *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, a concentraciones de cefditoreno tan bajas como cuatro veces la CMI las tasas de muerte bacteriana son del 99% tras seis horas de incubación, y con concentraciones de dos veces la CMI esta tasa de muerte se alcanza a las 12 horas y el 99,9% a las 24 horas (40, 41). El cefditoreno es bactericida a menores concentraciones ($\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$) que otros compuestos como amoxicilina, cefuroxima o los macrólidos (40, 41). El cefditoreno también presenta actividad bactericida frente a *H. influenzae* a concentraciones de ocho veces la CMI, es decir, a concentraciones muy bajas ($\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$). Su capacidad de selección de resistencias es menor que la de otras cefalosporinas, lo que indica que en el tratamiento de las infecciones respiratorias tiene el potencial de no seleccionar neumococos resistentes, al igual que amoxicilina-ácido clavulánico y a diferencia de otras cefalosporinas orales (41).

Frente a *E. coli* el cefditoreno presenta una buena actividad cuando se compara con la cefuroxima (CMI₉₀ de 0,5 µg/ml y rango de 0,06 a 8 µg/ml versus CMI₉₀ de 8 µg/ml y rango de 0,5 a 64 µg/ml) (42), lo que puede tener interés para futuras indicaciones como la cistitis, ante el hecho de que el 18% del cefditoreno pivoxil se excreta por la orina. Además, respeta la flora intestinal mayoritaria, que es anaerobia (CMI₉₀ para *Bacteroides fragilis* ≥ 32 µg/ml) (42).

Farmacodinamia

La actividad *in vitro*, en valor de CMI, excepcional frente a los patógenos respiratorios más prevalentes, es sólo una parte de la ecuación farmacodinámica predictora de erradicación bacteriana y, por ende, de eficacia clínica. Con respecto al primer término de la ecuación, la farmacocinética, el cefditoreno pivoxil presenta una biodisponibilidad en ayunas del 15% a 20%, pero administrado después de la comida los valores de C_{max} y ABC aumentan un 50% y 70%, respectivamente, en comparación con los de ayunas, con valores similares de C_{max} y ABC tras dosis única o múltiples durante siete días, lo que indica que el fármaco no se acumula (31). Tras la administración de dosis de 200 mg y 400 mg se consiguen unas concentraciones séricas de 2,8 µg/ml y 4,6 µg/ml, respectivamente, con una semivida de 1,5 a 2 horas (43, 44), y una unión a las proteínas del 88% (31). Tras una dosis única de 400 mg las concentraciones en la mucosa bronquial son de 0,6 a 1 µg/g (31).

Se ha comentado antes la necesidad de unos valores por encima de la CMI durante un 40% del intervalo de dosificación para los betalactámicos y los macrólidos, o una ABC/CMI de 30 para los azálidos, los cetólidos y las quinolonas, habiéndose descrito el grado de cobertura farmacodinámica de los diferentes antibióticos orales (que no puede considerarse idónea) frente a *S. pneumoniae* y *H. in-*

fluenzae en nuestro país. El tiempo medio que las concentraciones plasmáticas de cefditoreno son ≥ 1 o ≥ 2 µg/ml es de 6 horas (50% del intervalo de dosificación) y de 3,8 horas (31,6% del intervalo de dosificación), respectivamente, tras una dosis de 400 mg, y de 3 horas (25% del intervalo de dosificación) y 1,5 horas (12,5% del intervalo de dosificación), respectivamente, tras una dosis de 200 mg (44). En la Tabla 1 se puede ver la distribución de CMI para *S. pneumoniae* según un estudio realizado en España (15), y la cobertura farmacodinámica (CMI que son superadas por las concentraciones séricas durante más del 40% del intervalo de dosificación) del cefditoreno. Con la dosis de 200 mg el 94% de los neumococos aislados están cubiertos, cifra que alcanza el 99% con la dosis de 400 mg. Desde un punto de vista farmacodinámico parecen razonables unos puntos de corte de sensibilidad de $\leq 0,5$ µg/ml si consideramos la dosis de 200 mg y ≤ 1 µg/ml si consideramos la de 400 mg (valores de CMI cubiertos un 40% del intervalo de dosificación tras dosis de 200 mg y 400 mg, respectivamente). Aunque en la actualidad no hay puntos de corte establecidos por el CLSI/NCCLS, su CMI₉₀ para los neumococos sensibles, intermedios y resistentes a la penicilina, menores que los puntos de corte de las cefalosporinas parenterales (cefotaxima y ceftriaxona), y por supuesto que los de las orales, junto con las características farmacocinéticas, sugieren valores de corte de sensibilidad de $\leq 0,5$ µg/ml o ≤ 1 µg/ml (37, 43, 45). Utilizando los puntos de corte aprobados por la Agencia Española del Medicamento ($\leq 0,5$ µg/ml para cepas sensibles y ≥ 2 µg/ml para cepas resistentes) (46), la prevalencia de resistencia de *S. pneumoniae* al cefditoreno en el estudio ARISE fue del 0,1%, con un 5,8% adicional de cepas con resistencia intermedia o baja, como se puede ver en la Tabla 2.

Con respecto al otro patógeno más prevalente en infección respiratoria comunitaria, con estos valores de corte el 100% de los aislamientos españoles de *H. influenzae* quedan cubiertos por el cefditoreno (36).

Tabla 1. Cobertura farmacodinámica del cefditoreno frente a *S. pneumoniae* (datos de sensibilidad tomados de ref. 15).

	CMI (µg/ml)						
	$\leq 0,12$	0,25	0,5	1	2	4	≥ 8
Dosis 200 mg/12 h							
T > CMI ≥ 40	x	x	x	*			
Dosis 400 mg/12 h							
T > CMI ≥ 40	x	x	x	x	*		
Frecuencia (%)	75,2	7,5	11,3	5,8	0	0,1	0

*T > CMI = 30%.

Tabla 2. Sensibilidad de *S. pneumoniae* a distintos antibióticos (15).

Antibiótico	CMI ₉₀ (µg/ml)	Cepas (%)		
		Sensibles	Intermedias	Resistentes
Penicilina	2	66,9	16,6	16,5
Amoxicilina-ácido clavulánico	2	95	1,5	3,5
Cefuroxima	8	75	4,6	20,4
Cefditoreno	0,5	94	5,8	0,1
Cefotaxima	1	95,6	4	0,4
Claritromicina	256	65,1	0,8	34
Levofloxacino	1	98,1	0,5	1,5

Puntos de corte utilizados para cefditoreno (Agencia Española del Medicamento) (46): $\leq 0,5$ µg/ml cepas sensibles y ≥ 2 µg/ml cepas resistentes.

Aspectos ecológicos

Por último, cabe comentar el potencial ecológico de este antibiótico, que ha demostrado tener una baja capacidad de selección de resistencias en *S. pneumoniae* (41). La resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* ocurre por alteraciones en las proteínas fijadoras de penicilina, disminuyendo así la afinidad por el antibiótico. Estas alteraciones están relacionadas con transferencia génica intraespecies e interespecies (*viridans* y *pneumoniae*) del género *Streptococcus*. Un conjunto de genes de estas proteínas fijadoras de penicilina alteradas se conserva en la población de *S. viridans*, frente a la que el cefditoreno tiene una CMI₉₀ de 0,5 µg/ml, siendo de 4 a 34 veces más activo que otros beta-lactámicos como la amoxicilina u otras cefalosporinas orales (38). Esta diferencia de actividad es mayor en las cepas de *S. viridans* resistentes a la penicilina (38). Así, frente a *S. viridans* (de hemocultivos) con resistencia alta o intermedia a la penicilina aislados en España, el cefditoreno es clasificado en el grupo de antibióticos más activos que la penicilina, presentando una CMI₉₀ menor que la cefotaxima y la ceftriaxona (47). *S. viridans* forma parte de la flora faríngea normal, pero si se considera la especie patógena receptora de la transferencia de resistencia, *S. pneumoniae*, la actividad excepcional del cefditoreno se confirma por el hecho de que este antimicrobiano no muestra diferencias de afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina, independientemente de la sensibilidad o el grado de resistencia a la penicilina de la cepa (48).

CONCLUSIÓN

De todo lo expuesto se puede concluir que por su gran actividad comparativa *in vitro* y su cobertura farmacodinámica frente a los aislamientos prevalentes en las infeccio-

nes comunitarias, su potencial ecológico y la capacidad de superar las multiresistencias seleccionadas por el consumo de otros antibióticos, el cefditoreno pivoxil está destinado a desempeñar un papel fundamental en el tratamiento empírico de estas infecciones comunitarias.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Emilio Martín y al Dr. José Prieto por sus siempre interesantes comentarios y sugerencias en la revisión de este manuscrito.

Correspondencia: Dr. Lorenzo Aguilar, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Avda. de la Complutense s/n, 28040 Madrid. Tel. y Fax: 91-394 15 11; E-mail: laquilar@med.ucm.es

BIBLIOGRAFÍA

- Llor, C. Consideraciones a la hora de la prescripción antibiótica en atención primaria. Med Clin Monogr (Barc) 2004; 5: 52-57.
- Mogyoros, M. Challenges of managed care organisations in treating respiratory tract infections in an age of antibiotic resistance. Am J Man Care 2001; 7 (Suppl. 6): 163-169.
- Huovinen, P., Cars, O. Control of antimicrobial resistance: Time for action. The essentials of control are already well known. BMJ 1998; 317: 613-614.
- Libro Blanco. Problemática de las infecciones urinarias en España. Ed. Liade, Madrid 1989; 19 y 52.
- García-Rey, C., Fenoll, A., Aguilar, L., Casal, J. Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 465-471.
- Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J., García-Rey, C., Dal-Ré, R., Baquero, F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997). J Antimicrob Chemother 2000; 46: 767-773.
- García-Rey, C., Aguilar, L., Baquero, F., Casal, J., Dal-Ré, R. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical

- differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol 2002; 40: 159-164.
8. Gómez, J., Ruiz-Gómez, J., Hernández-Cardona, J.L., Nuñez, M.L., Canteras, M., Valdés, M. *Antibiotic resistance patterns of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis: A prospective study in Murcia, Spain, 1983-1992*. Chemotherapy 1994; 40: 299-303.
 9. Nissinen, A., Gronroos, P., Huovinen, P. y cols. *Development of beta-lactamase-mediated resistance to penicillin in middle-ear isolates of Moraxella catarrhalis in Finnish children, 1978-1993*. Clin Infect Dis 1995; 21: 1193-1196.
 10. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J., Dal-Ré, R., Baquero, F. *Streptococcus pyogenes resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997)*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 959-964.
 11. García-Rey, C., Aguilar, L., Baquero, F., Casal, J., Martín, J.E. *Pharmacoepidemiological analysis of provincial differences between consumption of macrolides and rates of erythromycin resistance among Streptococcus pyogenes isolates in Spain*. J Clin Microbiol 2002; 40: 2959-2963.
 12. Ena, J., López-Perezagua, M.M., Martínez-Peinado, C., Cia-Barrio, M.A., Ruiz-López, I. *Emergence of ciprofloxacin resistance in Escherichia coli isolates after widespread use of fluoroquinolones*. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30: 103-107.
 13. Pérez-Trallero, E., García de la Fuente, C., García-Rey, C. y cols., Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1965-1972.
 14. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement. CLSI/NCCLS document M100-S15*. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2005.
 15. Soriano, F., Granizo, J.J., Fenoll, A. y cols. *Antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae isolated in four Southern European countries (ARISE Project) from adult patients: Results from the Cefditoreno Surveillance Program*. J Chemother 2003; 15: 107-112.
 16. Morosini, M.I., Cantón, R., Loza, E. y cols. *In vitro activity of telithromycin against Spanish Streptococcus pneumoniae isolates with characterized macrolide resistance mechanisms*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2427-2431.
 17. Buxbaum, A., Forsthuber, S., Graninger, W., Georgopoulos, A. *Comparative activity of telithromycin against typical community-acquired respiratory pathogens*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 371-374.
 18. Morosini, M.I., Cantón, R., Loza, E., del Campo, R., Almaraz, F., Baquero, F. *Streptococcus pyogenes isolates with characterized macrolide resistance mechanisms in Spain: In vitro activities of telithromycin and cethromycin*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 50-55.
 19. Andreu, A., Alós, J.I., Gobernado, M., Marco, F., de la Rosa, M., García-Rodríguez, J.A., Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. *Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 4-9.
 20. Jacobs, M.R. *How can we predict bacterial eradication?* Int J Infect Dis 2003; 7 (Suppl. 1): S13-20.
 21. 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.
 22. Gattringer, R., Urbauer, E., Traunmuller, F. y cols. *Pharmacokinetics of telithromycin in plasma and soft tissues after single-dose administration to healthy volunteers*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4650-4653.
 23. Aguado-García, J.M., Martín-Herrero, J.E., Lumbreras-Bermejo, C. *Resistencias bacterianas y farmacodinámica como bases de la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 230-237.
 24. Picazo, J.J., Betriu, C., Rodríguez-Avial, I., Culebras, E., Gómez, M., Grupo VIRA. *Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: Estudio VIRA 2004*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 517-525.
 25. Tucker, R., Rhudy, J., Hom, R., Hunt, B., Cyganowski, M. *Safety and efficacy of cefditoreno in acute exacerbations of chronic bronchitis*. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canadá, 2000; 495.
 26. Chow, J., Russell, M., Volk, S., Chou, C. *Efficacy of cefditoreno pivoxil versus amoxicillin/clavulanate in acute maxillary sinusitis*. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canadá, 2000; 495.
 27. Gooch, W., Marsh, D., Stickler, T., Hunt, B. *Cefditoreno is safe and effective treatment for streptococcal pharyngitis*. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canadá, 2000; 495.
 28. Fogarty, C.M., Cyganowski, M., Palo, W.A., Hom, R.C., Craig, W.A. *A comparison of cefditoreno pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: A multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study*. Clin Ther 2002; 24: 1854-1870.
 29. Van Zyl, L., le Roux, J.G., LaFata, J.A. y cols. *Cefditoreno pivoxil versus cefpodoxime proxetil for community-acquired pneumonia: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study*. Clin Ther 2002; 24: 1840-1853.
 30. Wellington, K., Curran, M.P. *Spotlight on cefditoreno pivoxil in bacterial infections*. Treat Respir Med 2005; 4: 149-152.
 31. Wellington, K., Curran, M.P. *Cefditoreno pivoxil: A review of its use in the treatment of bacterial infections*. Drugs 2004; 64: 2597-2618.
 32. Balbisi, E.A. *Cefditoreno, a new aminothiazolyl cephalosporin*. Pharmacotherapy 2002; 22: 1278-1293.
 33. Guay, D.R. *Review of cefditoreno, an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin*. Clin Ther 2001; 23: 1924-1937.
 34. FDA/IDSA. *Guidelines for the evaluation of anti-infective products*. Clin Infect Dis 1992; 15 (Suppl. 1).
 35. Karlowsky, J.A., Critchley, I.A., Draghi, D.C., Jones, M.E., Thornsberry, C., Sahm, D.F. *Activity of cefditoreno against beta-lactamase-positive and -negative Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis*. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 42: 53-58.
 36. Soriano, F., Granizo, J.J., Coronel, P. y cols. *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: 296-299.
 37. Karlowsky, J.A., Jones, M.E., Draghi, D.C., Critchley, I.A., Thornsberry, C., Sahm, D.F. *In vitro susceptibility of recent clinical isolates of pneumococci to the investigational cephalosporin cefditoreno*. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 42: 59-64.

38. Thornsberry, C., Karlowsky, J.A., Kelly, L.J. y cols. *Comparative activity of cefditoren and other oral beta-lactams against nonpneumococcal streptococci*. *Chemotherapy* 2001; 47: 332-343.
39. Soriano, F., Granizo, J.J., Fernandez-Roblas, R. y cols. *Antimicrobial susceptibilities of Streptococcus pyogenes isolated from adult patients with respiratory tract and skin and soft tissue infections in four southern European countries*. *J Chemother* 2003; 15: 293-295.
40. Spangler, S.K., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Time-kill studies on susceptibility of nine penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to cefditoren compared with nine other beta-lactams*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 141-148.
41. Clark, C.L., Nagai, K., Dewasse, B.E. y cols. *Activity of cefditoren against respiratory pathogens*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 33-41.
42. Martínez-Beltrán, J., Cantón, R., Coronel, P. y cols. *Cefditoren (ME1206) antimicrobial profile in a multicenter study*. En: 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando 1994; 51.
43. Johnson, D.M., Biedenbach, D.J., Beach, M.L., Pfaller, M.A., Jones, R.N. *Antimicrobial activity and in vitro susceptibility test development for cefditoren against Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, and Streptococcus species*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37: 99-105.
44. Li, J.T., Hou, F., Lu, H., Li, T.Y., Li, H. *Phase I clinical trial of cefditoren pivoxil (ME 1207): Pharmacokinetics in healthy volunteers*. *Drugs Exp Clin Res* 1997; 23: 145-150.
45. Jones, R.N., Biedenbach, D.J., Croco, M.A., Barrett, M.S. *In vitro evaluation of a novel orally administered cephalosporin (Cefditoren) tested against 1249 recent clinical isolates of Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, and Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31: 573-578.
46. Ficha Técnica de *Spectracef*. <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>.
47. Alcaide, F., Linares, J., Pallarés, R. y cols. *In vitro activities of 22 beta-lactam antibiotics against penicillin-resistant and penicillin-susceptible viridans group streptococci isolated from blood*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2243-2247.
48. Nagai, K., Davies, T.A., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Effects of amino acid alterations in penicillin-binding proteins (PBPs) 1a, 2b, and 2x on PBP affinities of penicillin, ampicillin, amoxicillin, cefditoren, cefuroxime, cefprozil, and cefaclor in 18 clinical isolates of penicillin-susceptible, -intermediate, and -resistant pneumococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1273-1280.