

Revisión

Contribución de la farmacodinamia en la elección del antimicrobiano para las exacerbaciones de la EPOC

J.M. Eiros Bouza¹, L. Valdés Verelst² y M.R. Bachiller Luque³

¹Área de Microbiología, Hospital Universitario y Facultad de Medicina, Valladolid; ²Departamento Médico, GlaxoSmithKline, Tres Cantos, Madrid; ³Centro de Salud Pilarica, Área Este de Sanidad Castilla y León (SACYL), Valladolid

INTRODUCCIÓN

El motivo de consulta más frecuente entre las enfermedades infecciosas en el medio comunitario son las infecciones de vías respiratorias (1, 2). Está bien establecido que su prevalencia en función de la edad presenta un pico inicial en la infancia y otro de mayor envergadura en los ancianos, y que la diversidad de agentes implicados, así como la dificultad de su diagnóstico etiológico específico, son dos factores que condicionan un enfoque terapéutico racional (3, 4).

Con un criterio intencionado queremos centrar esta contribución en el ámbito de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), debido a que representa un problema sociosanitario de gran magnitud. Baste para corroborarlo el hecho de que un 10% de la población de adultos a partir de la quinta década de la vida están afectados por ella, y que en los varones fumadores mayores de 65 años la prevalencia asciende al 20% (5, 6). Una característica importante de la EPOC es la tendencia a sufrir exacerbaciones repetidas en el tiempo. Se ha observado en estudios de seguimiento que los pacientes que sufren un elevado número de exacerbaciones durante un periodo determinado de tiempo siguen con esta tendencia en el futuro (7).

Las exacerbaciones son un acontecimiento frecuente y potencialmente grave en la historia natural de la EPOC. Influyen sobre la calidad de vida y sobre el deterioro de la función pulmonar, además de ser la causa más frecuente de ingreso hospitalario y de mortalidad (8). El principal escollo de las exacerbaciones son las elevadas tasas de fracaso del tratamiento ambulatorio, las cuales rondan en torno al 15% a 26% (9, 10). A su vez, la recaída tras el tratamiento inicial puede provocar una incapacidad prolongada, un nuevo ciclo de antibióticos, una visita a urgencias o, incluso, un ingreso hospitalario (8). El fracaso terapéutico constituye el tratamiento más caro, pues engloba, por una parte, los costes del tratamiento fallido, y por otra los del nuevo tratamiento. En España se ha encontrado que el coste del tratamiento de una exacerbación aguda de EPOC tras un fracaso casi triplica el del tratamiento inicial (11).

Entre los factores que intervienen en las exacerbaciones se encuentran algunos no infecciosos (polución, contaminación ambiental) y otros infecciosos (virus y bacterias) (12). A pesar de que existen limitaciones en la comprensión del papel que desempeña la infección en las exacerbaciones de la EPOC, existen contribuciones sólidas que avalan que al menos el 50% de los episodios están ocasiona-

dos por bacterias (13, 14). Los microorganismos más frecuentemente aislados en las exacerbaciones convencionales de la EPOC son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis* (15, 16). En los pacientes que requieren hospitalización por padecer episodios de exacerbación de mayor gravedad son también prevalentes determinadas enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* (17, 18).

En las prácticas de prescripción antimicrobiana se ha documentado una amplia variabilidad, que se mantiene en las diferentes modalidades de infección respiratoria (19-21). En este sentido, el uso inapropiado de antibióticos emerge como un problema mantenido y el empleo adecuado no sobrepasa el 40% de lo prescrito en nuestro entorno. Existen datos recientes que valoran la diversidad geográfica en la adecuación de la prescripción entre diferentes países de acuerdo con los patrones locales de sensibilidad de los microorganismos (22, 23).

En los últimos años se ha observado un aumento de las opiniones que abogan por la valoración de los estudios de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para optimizar la prescripción antimicrobiana (24-28). El objetivo del presente trabajo es doble: de un lado, realizar una revisión actualizada del papel que puede desempeñar la farmacodinamia en la adecuada selección de un determinado fármaco en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la EPOC, principalmente de cefditoren pivoxilo, cefalosporina de tercera generación oral; y de otro confrontar sus características farmacodinámicas con las de otros antimicrobianos orales ampliamente prescritos en España.

ELEMENTOS RELEVANTES EN LA PRESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

La mayor aportación a la valoración del paciente con enfermedad potencialmente infecciosa reside, en primer lugar, en el correcto enfoque de su historia clínica, recogiendo con sistemática aspectos relativos a sus antecedentes personales, circunstancias epidemiológicas, sintomatología y semiología (29); en segundo término, el médico nunca debe renunciar a efectuar un ejercicio mental consistente en recordar de forma reglada los posibles agentes implicados en el cuadro clínico en estudio (30), estando bien aceptado el valor que en esta aproximación tiene, de una parte, el estrato etario del paciente (31), y de otra su estado de inmunocompetencia o inmunosupresión (27-32); en tercera instancia, lo deseable es plantear las posibilidades de establecer un diagnóstico microbiológico específico, cuya importancia en la atención comunitaria no debe ser despreciada (33, 34).

En el tema que nos ocupa parece oportuno conocer el perfil de sensibilidad de las bacterias más comúnmente involucradas en la génesis de estas infecciones, de cara a iniciar un tratamiento empírico (35); hecho que lejos de ser estático comporta un dinamismo que obliga a su actualización periódica. Esta constante variación encuentra su mejor expresión en los resultados que cíclicamente ofertan estudios de ámbito multicéntrico realizados en nuestro país (36-39). Por su implantación y consolidación nos parece oportuno referir los hallazgos del estudio SAUCE (Sensibilidad a los Antimicrobianos Utilizados en la Comunidad en España), que en su última edición (40) incluyó datos de cepas recogidas en 25 hospitales españoles a lo largo del periodo 2001-2002 y situó la prevalencia de resistencias de *S. pneumoniae* a la penicilina en el 20%, el 34,5% a la eritromicina, la claritromicina y la azitromicina, el 36% al cefactor y el 25,6% a la cefuroxima. Con anterioridad a la versión precedente ya estableció una resistencia del 7% de esta especie al ciprofloxacino (37), hecho concordante con la experiencia del laboratorio nacional de referencia que, sobre 2882 cepas de *S. pneumoniae* recibidas en el año 2002, comunicó una prevalencia del 7,2% de resistencia en cepas procedentes de pacientes mayores de 65 años de edad (41). Debido a que el fenotipo de resistencia a la eritromicina predominante en nuestro medio continúa siendo el MLSB (macrólidos-lincosaminas-estreptogramina B), cuando una cepa de neumococo es resistente a la eritromicina también lo es al resto de los macrólidos (27). Este hecho difiere de lo que ocurre con los betalactámicos y con las quinolonas, en los cuales la resistencia a los fármacos índice (penicilina y ciprofloxacino) no conlleva siempre un comportamiento similar frente a otros antibióticos de la misma clase. Para *H. influenzae*, la producción de betalactamasas en el último SAUCE publicado alcanza prevalencias del 20% (40). Un matiz innovador de este estudio es la aportación en la descripción de la coselección de resistencias como un hecho alarmante, cual es que entre las cepas de neumococos sensibles a la penicilina la resistencia a los macrólidos es del 15%, mientras que en las resistentes a la penicilina la resistencia a los macrólidos alcanza el 55,8% (40).

En última instancia es determinante conocer el perfil farmacocinético y farmacodinámico de los diferentes antimicrobianos, debido a que pueden ser elementos fundamentales a la hora de optimizar la erradicación bacteriana y, en consecuencia, la resolución clínica del proceso (25, 28, 42-44).

Algunos de los factores expuestos se reflejan de manera esquemática en la Tabla 1. Justamente por su interés de cara a optimizar la prescripción del antimicrobiano en los

Tabla 1. Elementos relevantes en la adopción de un tratamiento antimicrobiano en pacientes con infecciones respiratorias agudas.

Aproximación a la etiología:

- Efectuar un correcto enfoque y valoración clínicos
- Contemplar los posibles agentes implicados
- Plantear las posibilidades de diagnóstico microbiológico

Actitud terapéutica:

- Conocer el perfil actualizado de sensibilidad "local"
- Optimizar la erradicación bacteriana
- Valorar el perfil farmacocinético/farmacodinámico más adecuado de las diferentes opciones terapéuticas

pacientes con una infección respiratoria del tipo de la exacerbación aguda de la EPOC, comentaremos en los siguientes epígrafes estos últimos aspectos.

ERRADICACIÓN BACTERIANA

Tal y como apuntamos al final del apartado anterior, la erradicación bacteriana, a pesar de su valor intrínseco, no ha sido uniformemente valorada como objetivo primario de eficacia en los ensayos clínicos tendentes a la valoración de diferentes alternativas de tratamiento antimicrobiano (44, 45). Las razones de esta aparente limitación como variable de peso a considerar derivan, entre otros factores, de la etiología viral de algunos cuadros respiratorios, en los que a pesar de lograrse la erradicación bacteriana no se consigue una absoluta resolución clínica (46, 47). Está bien probado que la referida erradicación es un requisito indispensable para alcanzar la curación clínica, sobre todo en cuadros que involucran ecosistemas biológicos normalmente estériles, tales como la endocarditis, la meningitis y la osteomielitis (48, 49). Por lo que se refiere a las infecciones respiratorias, la faringoamigdalitis estreptocócica ha sido la única en que la erradicación bacteriológica se ha utilizado de forma habitual como variable de eficacia primaria de los antibióticos en diferentes estudios (50-52).

De manera deliberada, nos parece oportuno comentar su estado actual en el contexto de las infecciones de vías respiratorias bajas, cuyo diagnóstico microbiológico, y en consecuencia la valoración del protagonismo etiológico de los microorganismos, no está exento de controversias (53, 54). En este sentido, la validez del esputo como muestra a estudiar en microbiología es limitada, ya que el mero aislamiento de bacterias patógenas no prueba que éstas sean la causa de la infección. La diferenciación entre lo que es simple colonización e infección a menudo lleva consigo dificultades metodológicas y de interpretación. Aun con to-

do, se han publicado series que muestran la influencia de la erradicación bacteriana en la resolución clínica en pacientes con exacerbación bacteriana aguda de su bronquitis crónica. En los inicios de la década actual, Pechère y Lacey (55) realizaron una revisión de diferentes trabajos desarrollados en pacientes en esta situación, en los que se observó una estrecha correlación entre la tasa de fracaso en la erradicación y la tasa de fracaso clínico ($r = 0,91$), apoyando este hecho la teoría de que la erradicación microbiológica es determinante en el resultado clínico. Estos hallazgos fueron asumidos con posterioridad por Ball y cols. (56), al señalar que el fracaso en la erradicación predice el fracaso clínico, siendo estos fracasos más frecuentes cuando se utilizan antimicrobianos poco activos, que presentan perfiles de sensibilidad deficitarios o que inducen con facilidad el desarrollo de resistencias durante el tratamiento (57-59). La erradicación bacteriana en las exacerbaciones agudas de la EPOC también influye sobre los resultados a largo plazo, disminuyendo la tasa de recaídas cuando se consigue (56, 60). Un argumento complementario que destaca su importancia reside en que la no erradicación bacteriana promueve la selección de clones resistentes y su posible distribución entre los ecosistemas microbianos prevalentes en la población (55, 61, 62).

PERFILES FARMACOCINÉTICO Y FARMACODINÁMICO

La sucesión de fenómenos que media entre la administración de un antimicrobiano y la aparición de sus efectos en el organismo se divide conceptualmente en dos componentes esenciales. En primer término, su perfil farmacocinético, que hace referencia a su concentración en el suero y los tejidos en función del tiempo, y refleja los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. En segundo lugar, su perfil farmacodinámico, que alude a la relación existente entre su concentración sérica e hística y su efecto antimicrobiano medido en términos de la concentración mínima inhibitoria que inhibe al 90% de las cepas (CMI_{90}) (63-65).

Perfil farmacocinético

La farmacocinética estudia el curso temporal de las concentraciones del fármaco y de sus metabolitos en los líquidos biológicos y construye modelos basados en la definición de parámetros específicos que aluden a su disposición farmacológica. Los más importantes son las concentraciones máximas y mínimas en suero (66), y distintas variables

calculadas matemáticamente, como la semivida media, la eliminación y el volumen de distribución (67). Desde el punto de vista práctico, la información farmacocinética permite el cálculo de las dosis, la frecuencia de administración y la comparación con otros fármacos.

Por lo que hace referencia a la absorción, ésta alude a la magnitud y velocidad de la biodisponibilidad sistémica de un fármaco tras su administración. En este sentido, conviene recordar que después de la administración intravenosa de un fármaco cada una de sus moléculas se encuentra disponible en la circulación general; sin embargo, es frecuente que en la práctica se empleen otras vías, tales como la oral (68, 69). Con esta vía la cantidad de fármaco que penetra realmente en la circulación general es menor que la que lo hace por vía intravenosa. La fracción de medicamento que aparece disponible en la circulación general recibe el nombre de “biodisponibilidad”. En caso de utilizar la vía oral, mejor aceptada e implantada en la práctica extrahospitalaria, la biodisponibilidad es menor del 100% debido a que su absorción es menor que cuando se administra por vía intravenosa, ya que el fármaco se metaboliza o elimina antes de incorporarse a la circulación general. Desde el punto de vista farmacológico, la biodisponibilidad se define como el cociente entre el área bajo la curva de tiempo (ABC)/concentración, después de una dosis de fármaco por cualquier vía, y el ABC tras la administración de la misma dosis por vía intravenosa (70).

Está bien probado que, para que un antimicrobiano sea efectivo, su concentración debe exceder la CMI del microorganismo patógeno en el foco de la infección (71). En este sentido, el concepto de distribución como proceso que refleja la concentración del antibacteriano en el lugar de actuación es clave y va precedida de la consecución de unas concentraciones séricas eficientes (72).

Los términos “metabolismo” y “eliminación” son también pasos determinantes en el establecimiento del perfil farmacocinético del antimicrobiano. Después de su administración oral los antibacterianos deben atravesar el epitelio intestinal, el sistema venoso portal y el hígado antes de alcanzar la circulación general. En cada uno de estos sitios puede disminuir la disponibilidad del fármaco, proceso al que se alude con el nombre de eliminación presistémica o de primer paso. En el enterocito la captación se ejerce por procesos pasivos o activos mediados por moléculas de transporte, y ya en su interior el fármaco puede sufrir tres procesos: eliminarse de nuevo a la luz intestinal, metabolizarse o incorporarse al sistema venoso portal (66). Lógicamente, la eliminación y la metabolización disminuyen la biodisponibilidad sistémica. Como otros fármacos, los antibacterianos se eliminan a través del hígado, bien metabolizados

o excretados con la bilis (lo que también reduce la biodisponibilidad sistémica), por excreción renal (de forma intacta o metabolizada) o mediante una combinación de ambos (65, 71).

Perfil farmacodinámico

Tal y como se ha apuntado, la farmacodinámica describe la relación entre las concentraciones del fármaco y su efecto medido en términos de CMI frente a un determinado microorganismo (43, 45, 63, 72-74). La variabilidad de la farmacodinámica se puede deber a la propia molécula farmacoeffectora y al amplio contexto biológico en que se produce la interacción de fármaco y microorganismo (75-77). Debido a su complejidad, la aplicación de modelos de análisis matemático es menos rigurosa (78), hasta el presente, que en el ámbito de la farmacocinética.

La mejor garantía de eficiencia de un antimicrobiano es la optimización de su capacidad antibacteriana y de su disponibilidad a concentraciones adecuadas en el lugar de acción (79-81). El punto de corte se refiere a la concentración del antimicrobiano que separa las bacterias sensibles de las resistentes y permite conocer que, cuando la mayor parte de las cepas aisladas de un microorganismo determinado se inhiben por concentraciones inferiores a la establecida como punto de corte, el microorganismo está dentro del espectro de actividad del antimicrobiano (82). El *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI) americano establece los puntos de corte que definen la aplicabilidad clínica del antimicrobiano y asigna al término “sensibilidad” el significado de tratamiento apropiado con la dosis recomendada para la indicación aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) (83). Este concepto, no obstante, sostiene todavía que la terapia empírica se fundamenta en la resolución clínica, y en él la erradicación bacteriana permanece como un factor relegado.

Los puntos de corte actuales se asimilan a la denominación de “farmacodinámicos” debido a que relacionan propiedades farmacocinéticas y sensibilidad *in vitro* (84-86) como una primera aproximación farmacodinámica. Parece obvio integrarse en esta nueva visión debido a que los antibióticos están diseñados para interactuar molecularmente con células procarionas. El desarrollo de nuestros conocimientos en este campo en los diez últimos años ha crecido sustancialmente y supone el fundamento de la predicción de eficacia (76), del diseño de nuevos antimicrobianos (87) y de la utilización de regímenes de dosificación óptimos que maximicen la actividad antibacteriana (88, 89).

A modo de síntesis cabe señalar, tal y como se ilustra en la Fig. 1, que el perfil farmacocinético de un antimicro-

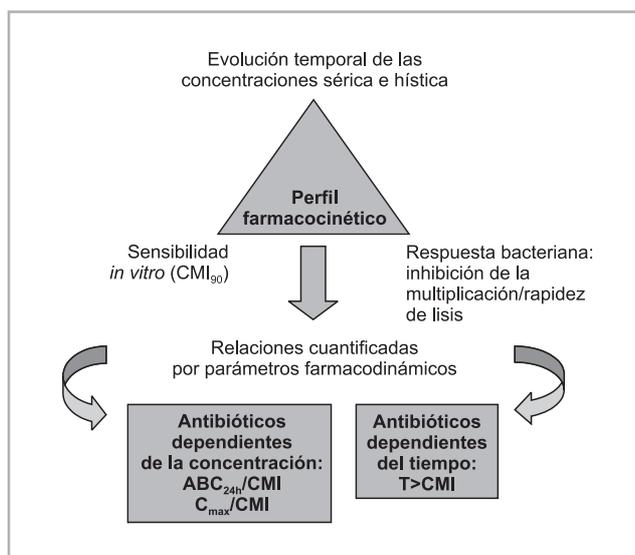


Figura 1. Representación de la relación entre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antimicrobianos.

biano viene representado por la relación cuantitativa entre la evolución temporal de sus concentraciones en el suero y en los tejidos, la sensibilidad *in vitro* y la respuesta del microorganismo en términos de inhibición de su crecimiento o, deseablemente, de la rapidez de su destrucción. Estas relaciones están cuantificadas por tres parámetros farmacodinámicos que en definitiva se correlacionan con la eficacia terapéutica. El primero de ellos resulta de dividir el ABC de la concentración sérica del antimicrobiano (habitualmente de 24 horas) entre la CMI del microorganismo (ABC_{24h}/CMI). En segundo término el denominado "cociente inhibitorio", que se calcula dividiendo la concentración sérica máxima del antimicrobiano entre la CMI del microorganismo (C_{max}/CMI). El tercer parámetro es el periodo, expresado en porcentaje, durante el cual, en el intervalo entre dos dosis, las concentraciones plasmáticas del antimicrobiano permanecen por encima de la CMI del microorganismo ($T > CMI$).

De acuerdo con la actividad y la duración de su efecto, los antimicrobianos se clasifican en dos grandes categorías: dependientes de la concentración y dependientes del tiempo. En la primera de ellas, entre los que se emplean para el tratamiento por vía oral de la infección respiratoria comunitaria cabe incluir a los azálidos, los cetólidos y las quinolonas, que poseen un efecto postantibiótico mantenido (el efecto antibiótico persiste durante varias horas, aun cuando su concentración esté por debajo de la CMI) y cuyo efecto bactericida se incrementa a medida que aumenta la concentración del antimicrobiano (69, 70, 79, 90). En la segunda categoría se incluirían los betalactámicos y los

macrólidos (eritromicina, claritromicina), siendo lo fundamental en este caso mantener concentraciones ligeramente superiores a la CMI durante el mayor tiempo posible. A este respecto cabe señalar que no resulta necesario mantener concentraciones que excedan en cuatro veces la CMI, debido a que no condicionan mayor efecto bactericida (73, 78, 91).

Tal y como hemos apuntado, según el grupo de antibióticos existen tres parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos que se correlacionan con la eficacia bacteriológica y clínica, y que pueden emplearse para seleccionar antibióticos y pautas posológicas con la máxima capacidad de erradicación y el mínimo potencial para desarrollar resistencias (60, 92, 93). En los antibióticos que se comportan como dependientes de la concentración se emplean el ABC_{24h}/CMI y el cociente inhibitorio (C_{max}/CMI) (63, 64, 90, 94). En una excelente puesta al día realizada por Soriano (94) se estima que los valores de estos dos parámetros para predecir eficacia frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* son ≥ 30 en el caso del ABC_{24h}/CMI y de 8 a 10 veces en el caso del cociente inhibitorio.

Por lo que hace referencia a los antibióticos dependientes del tiempo, el parámetro que mejor se correlaciona con eficacia terapéutica, como ya avanzamos, es el tiempo en que la concentración del antibiótico permanece por encima de la CMI del microorganismo entre dos dosis ($T > CMI$). Datos procedentes de estudios realizados tanto en animales como en humanos confirman que el $T > CMI$ es de un 35% a 50%. Las diferencias entre antimicrobianos podrían deberse a la mayor actividad bactericida de unos compuestos respecto a otros (63, 95).

Tabla 2. Categorización de los grupos de antibióticos más empleados para el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas por vía oral en función de la actividad y la duración del efecto y de parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos.

Actividad y duración del efecto	Grupos	Parámetros farmacodinámicos
Dependientes de la concentración	Azálidos Cetólidos Quinolonas	ABC_{24h}/CMI C_{max}/CMI
Dependientes del tiempo	Betalactámicos Macrólidos	$T > CMI$

ABC_{24h}/CMI : Área bajo la curva de tiempo (24 horas)/concentración mínima inhibitoria.

C_{max}/CMI : concentración máxima del antimicrobiano/concentración mínima inhibitoria.

$T > CMI$: tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria.

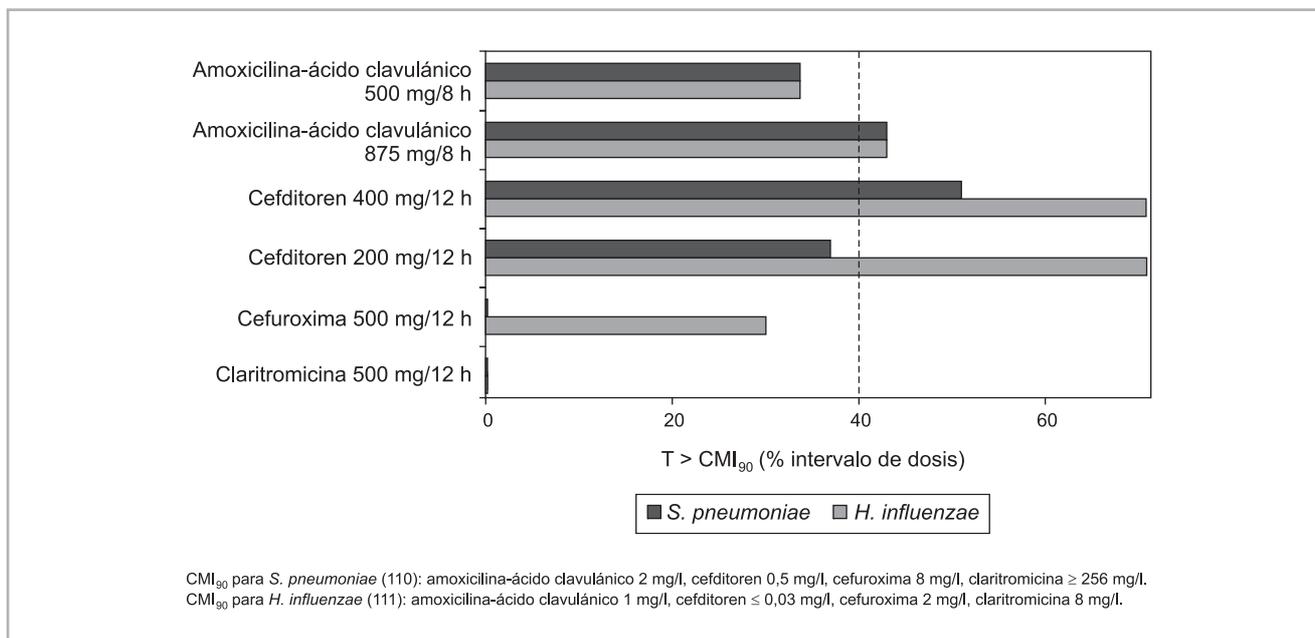


Figura 2. Tiempo por encima de la CMI ($T > CMI$ considerado: 40%) para distintos antimicrobianos por vía oral (27).

Los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos también son de utilidad a la hora de seleccionar pautas posológicas. Tan importante es la selección del antibiótico correcto como la de su posología, que debería adecuarse a la tasa local de resistencias (96, 97). En la Tabla 2 se muestra esquemáticamente la asociación entre estos parámetros.

EXACERBACIONES DE LA EPOC Y ERRADICACIÓN: ¿SON ADECUADOS TODOS LOS ANTIBIÓTICOS?

La mayoría de las normativas internacionales (98, 99) rubrica que el uso de antibióticos está asociado con mejores resultados clínicos y con una más rápida recuperación del paciente.

Puesto que la prescripción de un antibiótico inadecuado se ha reconocido como uno de los principales factores de fracaso terapéutico (9, 10, 100), es determinante que la elección del tratamiento sea lo suficientemente eficaz como para alcanzar la erradicación bacteriana, que a su vez se traduce en un menor porcentaje de recurrencias (101). Esto está respaldado tanto por el hecho de que la persistencia de las bacterias después del tratamiento antibiótico por una exacerbación está asociada con una inflamación bronquial persistente (102) como por la propia presencia de las bacterias en la vía aérea, lo cual justifica que la colonización bronquial está asociada con exacerbaciones más frecuentes y graves (103).

A su vez, la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace hincapié en la importancia de elegir el antibiótico co-

rrrecto, con la dosis y duración adecuadas, con el objetivo de contener las resistencias (104).

La resistencia antimicrobiana es una amenaza para la eficacia del tratamiento antibiótico en la exacerbación de la EPOC. Entre los criterios de selección de un antimicrobiano, la resistencia tiene una consideración importante con miras a la reducción del fracaso terapéutico y la ulterior evitación de la necesidad de añadir más agentes antimicrobianos (105). Desafortunadamente, los clínicos tienden a percibir las resistencias más como un tema nacional que como un problema que afecta a su práctica clínica diaria, ya sea individual o institucional (106).

Otro criterio de selección a tener en cuenta, como ya se ha comentado, es el comportamiento farmacodinámico del antibiótico en cuestión. Los tiempos ($T > CMI$) de algunos de los antibióticos más prescritos en esta enfermedad están muy por debajo del 40% del intervalo de dosificación estipulado, quedando muy alejados de la posibilidad de garantizar la erradicación bacteriana y, por ende, la eficacia clínica. Esto es aplicable a amoxicilina-ácido clavulánico a dosis de 500 mg cada 8 horas ($T > CMI_{90}$: 33,7%), cefuroxima axetilo a dosis de 500 mg cada 12 horas ($T > CMI_{90}$: 0% para *S. pneumoniae* y 30% para *H. influenzae*) y claritromicina a dosis de 500 mg cada 12 horas ($T > CMI_{90}$: 0%). En cuanto al cefditoren pivoxilo, con la dosis de 200 mg, para *S. pneumoniae* se alcanzan tiempos casi del 40% del intervalo de dosificación ($T > CMI_{90}$: 37%), para una CMI de 0,5 mg/l; sin embargo, con la dosis de 400 mg se supe-

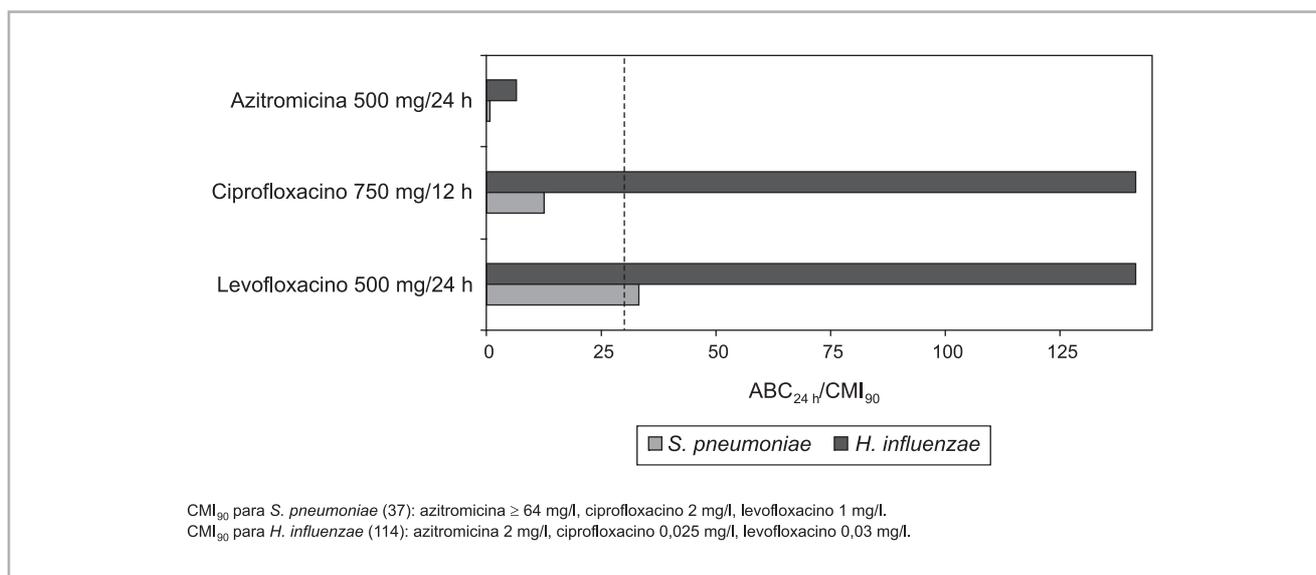


Figura 3. Tasas de ABC_{24h}/CMI_{90} (ABC_{24h}/CMI_{90} considerado: 30) para diferentes antimicrobianos por vía oral (27).

ra con creces el 40% del intervalo de dosificación ($T > CMI_{90}$: 51%). Para *H. influenzae*, ambas dosificaciones de cefditoren pivoxilo superan el 40% del intervalo de dosificación ($T > CMI_{90}$: 88,1% y 90% para dosis de 200 mg y 400 mg, respectivamente) (107) (Fig. 2). Entre los antibióticos orales que son dependientes de la concentración, sólo levofloxacino alcanza valores por encima del 30% para ambos patógenos (Fig. 3).

Al mismo tiempo, si el antimicrobiano ofrece un buen perfil farmacodinámico sería muy beneficioso que éste presentara una duración óptima. En pacientes con exacerbaciones de su EPOC, la dosis alta de un antibiótico durante un periodo corto de tiempo puede ser más eficaz, coste-efectiva y apropiada en el control de la emergencia de las resistencias. Se ha comprobado que la terapia prolongada con antibióticos se asocia a un mayor riesgo de resistencias, peor cumplimiento del paciente y mayor tasa de efectos adversos (108). En la exacerbación de la EPOC, el cefditoren ofrece una posología muy ventajosa ya que se administra dos veces al día durante sólo cinco días (109), lo que asociado a una excelente actividad intrínseca frente a los principales patógenos respiratorios (110, 111) y a una tasa de resistencias prácticamente inexistente (110), le convierte en un antimicrobiano idóneo para este tipo de infección. Con la dosis de 200 mg, el intervalo de cobertura de *S. pneumoniae* en España oscila entre el 82,7% y el 94%, según que el punto de corte de sensibilidad utilizado sea de 0,25 o de 0,5 mg/l, respectivamente. Sin embargo, con la dosis de 400 mg la cobertura de *S. pneumoniae* es prácticamente total, entre el 94% y el 99,9%, según que el

punto de corte de sensibilidad utilizado sea de 0,5 o de 1 mg/l (112).

El último criterio de selección a considerar en la exacerbación aguda de la EPOC es la utilización previa de un antibiótico. Aquellos pacientes a los que se ha administrado una clase específica de antibióticos tienen mayor probabilidad de desarrollar resistencia a dichos antibióticos, y lo más apropiado sería que estos pacientes fuesen tratados con otra clase diferente de antibióticos (113). Las normativas canadienses ratifican el uso de un antibiótico diferente al original en caso de fracaso terapéutico o recurrencia (99). Estas experiencias comparadas evidencian la importancia que en esta enfermedad tiene la rotación de los antibióticos, fundamentalmente en el ámbito de la atención primaria.

CONCLUSIONES

La búsqueda de estrategias para prevenir las exacerbaciones va a tener un beneficio importante en el curso natural de la EPOC y, por consiguiente, en la morbimortalidad de los pacientes. El objetivo más importante del tratamiento antibiótico es disminuir la gravedad, la duración y el número de exacerbaciones. Por tanto, el tratamiento óptimo debe conseguir no sólo una resolución rápida de los síntomas sino también la erradicación del patógeno causal y la disminución de la probabilidad de recurrencias (105). El tratamiento más efectivo debe incluir un antibiótico con el espectro más adecuado para garantizar dichas prioridades. Además, se debería acabar con el mito de reservar los antibióticos “más activos” para las situaciones más graves;

antes al contrario, hay que utilizar los mejores antibióticos, pues la utilización de fármacos poco activos es lo que facilita la diseminación de resistencias y el ulterior fracaso terapéutico. De este modo, se puede argumentar que el cefditoren pivoxilo predice altas tasas de erradicación en la exacerbación de la EPOC, debido a una excelente actividad intrínseca y a un buen comportamiento farmacodinámico frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Desde un punto de vista farmacodinámico, la dosis más adecuada de cefditoren pivoxilo es la de 400 mg dos veces al día en los pacientes con esta infección, ya que ofrece una mayor cobertura frente a *S. pneumoniae*.

Correspondencia: José M^o Eiros Bouza, Área de Microbiología, 6^o pl., Facultad de Medicina, Avda. Ramón y Cajal nº 7, 47005 Valladolid. Tel.: 983-423 063; Fax: 983-423 022. E-mail: eiros@med.uva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Annunziato, P.W., Powell, K.R. *Infections of the upper respiratory tract*. En: Reese, R.E., Betts, R.F. (Eds.). A practical approach to infectious diseases, 4th ed. Little Brown & Company, New York 1996; 211-239.
- Macfarlane, J.T., Colville, A., Guion, A., Macfarlane, R.M., Rose, D.H. *Prospective study on aetiology and outcome of adult lower-respiratory tract infections in the community*. Lancet 1993; 341: 511-514.
- Graham, N.M.H. *The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: A global perspective*. Epidemiol Rev 1990; 12: 149-178.
- Mogyoros, M. *Challenges of managed care organizations in treating respiratory tract infections in an age of antibiotic resistance*. Am J Man Care 2001; 7 (Suppl. 6): 163-169.
- Sobradillo, V., Miravittles, M., Gabriel, R. y cols. *Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study*. Chest 2000; 118: 981-989.
- Miratvilles, M., Guerrero, T., Mayordomo, C. y cols. *Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: A multiple logistic regression analysis*. Respiration 2000; 67: 495-501.
- Gompertz, S., Bayley, D.L., Hill, S.L., Stockley, R.A. *Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD*. Thorax 2001; 56: 36-41.
- Miravittles, M. *Fracaso en el tratamiento de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Factores de riesgo e importancia clínica*. Med Clin (Barc) 2002; 119: 304-314.
- Adams, S.G., Melo, J., Luther, M., Anzueto, A. *Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD*. Chest 2000; 117: 1345-1352.
- Dewan, N.A., Raffique, S., Kanwar, B. y cols. *Acute exacerbation of COPD: Factors associated with poor treatment outcome*. Chest 2000; 117: 662-671.
- Miravittles, M., Murio, C., Guerrero, T., Gisbert, R., DAFNE Study Group. *Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD*. Chest 2002; 121: 1449-1455.
- Donaldson, G.C., Seemungal, T.A.R., Jeffries, D.J. y cols. *Effect of environmental temperature on symptoms, lung function and mortality in COPD patients*. Eur Resp J 1999; 13: 844-849.
- Sheti, S. *Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis*. Chest 2000; 117: 380S-385S.
- Boughman, R.P., Pina, E. *Infections in acute exacerbations of chronic bronchitis: What are they and how do we know?* Sem Resp Crit Care Med 2000; 21: 87-96.
- Miratvilles, M., Espinosa, C., Fernández-Laso, E. y cols. *Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD*. Chest 1999; 116: 40-46.
- Ball, P., Harris, J.M., Lowson, D. y cols. *Acute infective exacerbations of chronic bronchitis*. Q J Med 1995; 88: 61-68.
- Eller, J., Ede, A., Schaberg, T., Niederman, M.S., Mauch, H., Lode, H. *Infective exacerbations of chronic bronchitis: Relation between bacteriological etiology and lung function*. Chest 1998; 113: 1542-1548.
- Monsó, E., García-Aymerich, J., Soler, N. y cols. *Bacterial infection in exacerbated COPD with challenges in sputum characteristics*. Epidemiol Infect 2003; 131: 799-804.
- Ochoa, C., Eiros, J.M., Inglada, L., Vallano, A., Guerra, L. *Assessment of antibiotic prescription in acute respiratory infections in adults*. J Infect 2000; 41: 73-83.
- Pastor García, E., Eiros Bouza, J.M., Mayo Iscar, A. *Análisis comparativo de indicadores en los estudios de utilización de medicamentos*. Medifam 2002; 12: 7-12.
- Eiros Bouza, J.M. *Introducción*. En: Guía de buena práctica clínica en infecciones respiratorias de las vías bajas. Organización Médica Colegial de España. Ministerio de Sanidad y Consumo. IM&C, Madrid 2005; 11-12.
- Felmingham, D., Grüenberg, R.N., Alexander Project Group. *The Alexander Project 1996-1997: Latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections*. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 191-203.
- Llor, C., Cots, J.M., Boada, A. y cols. *Variabilidad de la prescripción de antibióticos en infecciones del tracto respiratorio en dos países europeos*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 598-604.
- Burgess, D.S. *Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance*. Chest 1999; 115 (Suppl. 3): 19-23.
- Auckenthaler, R. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral beta-lactam antibiotics as a two-dimensional approach to their efficacy*. J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl.): 13-17.
- Peric, M., Browne, F.A., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Activity of nine oral agents gram-positive and gram-negative bacteria encountered in community-acquired infections: Use of pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints in the comparative assessment of beta-lactam and macrolide antimicrobial agents*. Clin Ther 2003; 25: 169-177.
- Aguado-García, J.M., Martín-Herrero, J.E., Lumbreras-Bermejo, C. *Resistencias bacterianas y farmacodinamia como bases de la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 230-237.
- DeRyke, C.A., Lee, S.Y., Kutí, J.L., Nicolau, D.P. *Optimising dosing strategies of antibacterials utilising pharmacodynamic principles: Impact on the development of resistance*. Drugs 2006; 66: 1-14.
- Ochoa Sangrador, C., Brezmes Valdivieso, M.F., Eiros Bouza, J.M. *Sistemas de clasificación de pacientes*. JANO 1998; 1276: 114-121.
- Ausina Ruiz, V., Prats Pastor, G. *Principales grupos de seres vivos con capacidad patógena para el hombre*. En: Ausina Ruiz, V., Moreno

- Guillén, S. (Eds.). Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Médica Panamericana, Madrid 2006; 1-18.
31. Cunha, B.A. *The clinical significance of fever patterns*. Infect Dis Clin North Am 1996; 10: 33-44.
 32. Eiros, J.M., Hernández, B., Landínez, R., Fernández Calvo, J. *Infecciones en el paciente neutropénico*. Forhos 2000; 3: 5-15.
 33. Eiros Bouza, J.M., Martínez, P., Ortiz de Lejarazu, R. *Procesamiento de muestras clínicas para el análisis microbiológico*. Técnicas de Laboratorio 1998; 229: 117-123.
 34. Llor, C. *La atención primaria debe avanzar con las técnicas de diagnóstico rápido*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 285-286.
 35. Llor, C. *Consideraciones a la hora de la prescripción antibiótica en atención primaria*. Med Clin (Barc) 2004; 5: 52-57.
 36. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J., García Rey, C., Dal-Ré, R., Baquero, F. *Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin and relation to macrolide and betalactam consumption in Spain (1979-1997)*. J Antimicrob Chemother 2000; 767-773.
 37. Pérez Trallero, E., Fernández Mazarrasa, C., García Rey, C. y cols. *Antimicrobial susceptibilities of 1684 Streptococcus pneumoniae and 2039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3334-3340.
 38. Fenoll, A., Asensio, G., Jado, I. y cols. *Antimicrobial susceptibility and pneumococcal serotypes*. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 13-19.
 39. García Rodríguez, J.A., Muñoz, J.L. *Etiología de la infección respiratoria*. Med Clin (Barc) 2004; 5: 2-5.
 40. Pérez Trallero, E., García de la Fuente, C., García Rey, C. y cols. *Geographical and ecological analysis of resistance, coreistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1965-1972.
 41. De la Campa, A., Balsalobre, L., Ardanuy, C., Fenoll, A., Pérez Trallero, E., Liñares, J. *Fluoroquinolone resistance in penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae clones, Spain*. Emerg Infect Dis 2004; 10: 1751-1759.
 42. Hyatt, J.M., McKinnon, P.S., Zimmer, G.S., Schentag, J.J. *The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents*. Clin Pharmacokinet 1995; 28: 143-160.
 43. Craig, W.A. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men*. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-10.
 44. Klugman, K.P. *Bacteriological evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory tract infections*. Eur Respir J 2002; 36 (Suppl.): 3-8.
 45. Jacobs, M.R. *How can we predict bacterial eradication?* Int J Infect Dis 2003; 7 (Suppl. 1): 13-20.
 46. Marchant, C.D., Carlin, S.A., Johnson, C.E., Shurin, P.A. *Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: The "Pollyanna phenomenon"*. J Pediatr 1992; 120: 72-77.
 47. Marcos, M.A., Camps, M., Pumarola, T. y cols. *The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults*. Antivir Ther 2006; 11: 351-359.
 48. Haldar, S.M., O'Gara, P.T. *Infective endocarditis: Diagnosis and management*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2006; 3: 310-317.
 49. Van de Beek, D., De Gans, J., Spanjaard, L., Weisfelt, M., Reitsma, J.B., Vermeulen, M. *Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis*. N Engl J Med 2004; 351: 1849-1859.
 50. Bisno, A.L., Gerber, M.A., Gwaltney, J.M., Kaplan, E.L., Schwartz, R.H. *Diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis: A practice guideline*. Clin Infect Dis 1997; 25: 574-583.
 51. Kaplan, E.L., Johnson, D.R. *Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin in eradication of group A Streptococci from children with acute pharyngitis*. Pediatrics 2001; 108: 1180-1186.
 52. Portier, H., Filipecki, J., Weber, P., Goldfarb, G., Lethuaire, D., Chauvin, J.P. *Five day clarithromycin modified release versus 10 day penicillin V for group A streptococcal pharyngitis: A multicentre, open label, randomised study*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 337-344.
 53. Murdoch, D.R. *Molecular genetic methods in the diagnosis of lower respiratory tract infections*. APMIS 2004; 112: 713-727.
 54. Creer, D.D., Dilworth, J.P., Gillespie, S.H. y cols. *Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care*. Thorax 2006; 61: 75-79.
 55. Pechère, J.C., Lacey, L. *Optimizing economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis*. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 19-24.
 56. Ball, P., Baquero, F., Cars, O. y cols. *Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: Strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 31-40.
 57. Destache, C.J., Dewan, N., O'Donohue, W.J., Campbell, C.J., Angelillo, V.A. *Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis*. J Antimicrob Chemother 1999; 43 (Suppl. A): 107-113.
 58. Weiss, K., Restieri, C., Gauthier, R. y cols. *A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 2001; 33: 517-522.
 59. Dunbar, L.M. *Current issues in the management of bacterial respiratory tract disease: The challenge of antibacterial resistance*. Am J Med Sci 2003; 326: 360-368.
 60. Martínez, F.J. *Acute exacerbation of chronic bronchitis: Expanding short-course therapy*. Int J Antimicrob Agents 2005; 26 (Suppl. 3): 156-163.
 61. Soriano, F., Parra, A., Cenjor, C. y cols. *Role of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in the development of acute otitis media and otitis media with effusion in a gerbil model*. J Infect Dis 2000; 181: 646-652.
 62. Dagan, R., Klugman, K.P., Craig, W.A., 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: 129-140.
 63. Soriano, F. *Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 20: 407-411.
 64. Zelenitsky, S.A., Ariano, R.E., Iacovides, H., Sun, S., Harding, G.K. *AUC (0-t)/MIC is a continuous index of fluoroquinolone exposure and predictive of antibacterial response for Streptococcus pneumoniae in an in vitro infection model*. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 905-911.
 65. Stass, H., Dalhoff, A. *The integrated use of pharmacokinetic and pharmacodynamic models for the definition of breakpoints*. Infection 2005; 33 (Suppl. 2): 29-35.
 66. Wilkinson, G.R. *Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution and elimination*. En: Hardman, J.G., Limbierd, L.E. (Eds.). Goodman and Gilman's. The pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. McGraw Hill, New York 2001; 3-30.
 67. Roden, D.M. *Principios de farmacología clínica*. En: Kasper, D.L., Braunwald, E., Fauci, A.S., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (Eds.). Harrison Principios de Medicina Interna, 16ª ed. McGraw Hill, México 2005; 14-29.

68. Jacobs, M.R., Dagan, R. *Antimicrobial resistance among pediatric respiratory tract infections: Clinical challenges*. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15: 5-20.
69. Calbo, E., Garau, J. *Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of community-acquired respiratory tract infections*. *Respiration* 2005; 72: 561-571.
70. Rybak, M.J. *Pharmacodynamics: Relation to antimicrobial resistance*. *Am J Med* 2006; 119 (6 Suppl. 1): 37-44.
71. Archer, G.L., Polk, R.E. *Tratamiento y profilaxis de las infecciones bacterianas*. En: Kasper, D.L., Braunwald, E., Fauci, A.S., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (Eds.). *Harrison Principios de Medicina Interna*, 16ª ed. McGraw Hill, México 2005; 884-902.
72. Firsov, A.A., Zinner, S.H., Vostrov, S.N., Portnoy, Y.A., Lubenko, I.Y. *AUC/MIC relationships to different endpoint of the antimicrobial effect: Multiple-dose in vitro simulations with moxifloxacin and levofloxacin*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 533-539.
73. Jacobs, M.R. *Optimization of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters*. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 589-596.
74. Palavecino, E.L. *The crisis of resistant pathogens in respiratory tract infections—Use of pharmacodynamic principles*. *Am J Manag Care* 2001; 7 (Suppl. 6): 170-177.
75. Appelbaum, P.C. *Microbiological and pharmacodynamic considerations in the treatment of infection due to antimicrobial-resistant Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl. 2): 29-34.
76. Jacobs, M.R. *Building in efficacy: Developing solutions to combat drug-resistant S. pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl. 2): 18-27.
77. Burgess, D.S. *Use of pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimize antimicrobial treatment of Pseudomonas aeruginosa infections*. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Suppl. 2): 99-104.
78. Liu, P., Rand, K.H., Obermann, B., Derendorf, H. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of antibacterial activity of cefpodoxime and cefixime in vitro kinetic models*. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 120-129.
79. Schentag, J.J. *Antimicrobial action and pharmacokinetics/pharmacodynamics: The use of AUIC to improve efficacy and avoid resistance*. *J Chemother* 1999; 11: 426-439.
80. Rodvold, K.A. *Pharmacodynamics of anti-infective therapy: Taking what we know to the patient's bedside*. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 319S-330S.
81. Gunderson, B.W., Ross, G.H., Ibrahim, K.H., Rotschafer, J.C. *What do we really know about antibiotic pharmacodynamics?* *Pharmacotherapy* 2001; 21: 302S-318S.
82. Klutman, N.E. *Selecting antibiotics based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles*. *Pharm Pract Mang Q* 1996; 16: 9-12.
83. Clinical Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 15th informational supplement*. NCCLS Document M100-S15. CLSI, Wayne, PA, USA 2005.
84. Soriano, F., Aguilar, L., Ponte, C. *In vitro antibiotic sensitivity testing breakpoints and therapeutic activity in induced infections in animal models*. *J Chemother* 1997; 9 (Suppl. 1): 36-46.
85. Aguilar, L., Giménez, M.J. *The use of efficacy animal models in breakpoint determination*. *Rev Esp Quimioterap* 1999; 12: 149-151.
86. Antimicrobial Susceptibility Testing: BSAC Working Party Report. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (Suppl. 1): 1-102.
87. Arnold, S.R., Strauss, S.E. *Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care*. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003539.
88. DeRyke, C.A., Maglio, D., Nicolau, D.P. *Defining the need for new antimicrobials: Clinical and economic implications of resistance in the hospitalised patient*. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 873-889.
89. DeRyke, C.A., Lee, S.Y., Kuti, J.L., Nicolau, D.P. *Optimising dosing strategies of antibacterials utilising pharmacodynamic principles: Impact on the development of resistance*. *Drugs* 2006; 66: 1-14.
90. Blondeu, J.M., Hansen, G., Metzler, K., Hedlin, P. *The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: Mutant prevention concentration*. *J Chemother* 2004; 16 (Suppl. 3): 1-19.
91. Low, D.E. *The era of antimicrobial resistance-implications for the clinical laboratory*. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8 (Suppl. 3): 9-20.
92. 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.
93. Schaper, K.J., Schubert, S., Dalhoff, A. *Kinetics and quantification of antibacterial effects of beta-lactams, macrolides, and quinolones against gram-positive and gram-negative RTI pathogens*. *Infection* 2005; 33 (Suppl. 2): 3-14.
94. Soriano, F. *Importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la elección del tratamiento antimicrobiano de la infección respiratoria*. *Med Clin (Barc)* 2004; 5: 6-11.
95. Andes, D. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections*. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 165-172.
96. Gums, J.G. *NCCLS perspectives in changing susceptibility breakpoints for antimicrobial drugs*. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl. 1): 3-13.
97. Drlica, K., Zhao, X., Blondeau, J.M., Hesje, C. *Low correlation between MIC and mutant prevention concentration*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 403-404.
98. Snow, V., Lascher, S., Mottur-Pilson, C., Joint Expert Panel on COPD of the American College of Chest Physicians and the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. *The evidence base for management of acute exacerbations of COPD: Clinical practice guideline, part 1*. *Chest* 2001; 119: 1185-1189.
99. Balter, M.S., La Forge, J., Low, D.E., Mandell, L., Grossman, R.F., Chronic Bronchitis Working Group; Canadian Thoracic Society; Canadian Infectious Disease Society. *Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis: Executive summary*. *Can Respir J* 2003; 10: 248-258.
100. Miravittles, M., Murio, C., Guerrero, T. *Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis*. *DAFNE Study Group*. *Eur Respir J* 2001; 17: 928-933.
101. Miravittles, M., Torres, A. *Antibiotics in exacerbations of COPD: Lessons from the past*. *Eur Respir J* 2004; 24: 896-897.
102. White, A.J., Gompertz, S., Bayley, D.L. y cols. *Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis*. *Thorax* 2003; 58: 680-685.
103. Patel, I.S., Seemungal, T.A., Wilks, M. y cols. *Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations*. *Thorax* 2002; 57: 759-764.
104. World Health Organization. *World Health Organization report on infectious diseases 2000: Overcoming antimicrobial resistance*. Available at: <http://www.who.int/infectious-diseasereport/2000/intro.htm>.
105. Martínez, F.J., Anzueto, A. *Appropriate outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis*. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl. 7A): 39S-44S.
106. Giblin, T.B., Sinkowitz-Cochran, R.L., Harris, P.L. y cols., CDC Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance Team. *Clinicians' percep-*

- tions of the problem of antimicrobial resistance in health care facilities. Arch Intern Med 2004; 164: 1662-1668.
107. Giménez, M.J., Gómez-Lus, M.L., 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: 210-216.
108. Guillemot, D., Carbon, C., Balkau, B. y cols. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. JAMA 1998; 279: 365-370.
109. Ficha técnica de Spectracef. <http://sinaem.agemed.es:83/presentación/principal.asp> "visitado el 3 de agosto de 2006".
110. 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 cefditoren surveillance program. J Chemother 2003; 15: 107-112.
111. 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.
112. Prieto, J., Giménez, M.J., Aguilar, L. Implicaciones de los parámetros farmacodinámicos en el tratamiento antibiótico del paciente con infección respiratoria del tracto inferior. Med Clin (Barc) 2006; Monografía 7: 12-16.
113. Martínez, F.J. Acute bronchitis: State of the art diagnosis and therapy. Compr Ther 2004; 30: 55-69.
114. Marco, F., García de Lomas, J., García-Rey, C. y cols. Antimicrobial susceptibilities of 1,730 *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Spain in 1998-1999. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3226-3228.