

Revisión

Beatriz Sánchez Artola¹
José Barberán²

Cefditoreno: una realidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias

¹Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid

²Hospital Universitario HM Montepríncipe, Universidad CEU-San Pablo, Madrid

RESUMEN

Cefditoreno, una cefalosporina de tercera generación, es el betalactámico oral con mayor actividad sobre los principales patógenos que causan las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad (incluidos los fenotipos resistentes como *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina), y similar a la de cefotaxima. La experiencia obtenida en ensayos clínicos y estudios posteriores (eficacia y seguridad) acreditan el uso de cefditoreno en las infecciones leves y moderadas más habituales de la comunidad como las respiratorias y las urinarias, sobre todo en zonas donde son prevalentes los fenotipos resistentes a los antibióticos orales más utilizados.

Palabras clave: Cefditoreno, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, neumonía comunitaria, infección urinaria.

Cefditoreno: a reality for the treatment of community infections

ABSTRACT

Cefditoren, a third-generation cephalosporin, is the oral β -lactam more active against the main community-acquired respiratory tract pathogens (including resistance phenotypes such as penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*), similar to cefotaxime. Data obtained from clinical trials and later evidence on efficacy and safety, support that cefditoren is a suitable option for the treatment of mild-to moderate community res-

piratory and urinary tract infections, particularly in regions where non-susceptible phenotypes to common oral antibiotics are prevalent.

Key words: Cefditoren, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, acute exacerbations of chronic bronchitis, community-acquired pneumonia, urinary tract infections.

INTRODUCCIÓN

La historia de la microbiología nos ha mostrado que lejos de conseguir la deseada erradicación de las infecciones que afectan al ser humano, los microorganismos, en su programación darwiniana, han sido capaces de sobrevivir a todos los antimicrobianos que se han venido utilizando hasta ahora por medio de tolerancia o franca resistencia. De este modo, se ha creado una competición entre la capacidad que tienen las bacterias para desarrollar resistencias y la del hombre para crear nuevos agentes que las solventen. Durante la denominada edad de oro de los antimicrobianos que abarca prácticamente la segunda mitad del siglo XX, el ser humano ganó la partida con su constante innovación^{1,2}. Sin embargo, en la actualidad, la situación se ha invertido y las resistencias se han disparado, tanto en la comunidad (tabla 1) como en el hospital, sin que haya una adecuada inversión de recursos en la búsqueda de soluciones, todo lo contrario de lo que ha ocurrido en enfermedades víricas como el sida o la hepatitis C^{3,4}. En los últimos 10 años sólo se han comercializado tres nuevos antibióticos sistémicos: ceftarolina, ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam que pueden ser considerados como modificaciones estructurales de otros betalactámicos previos^{5,6}. El panorama es todavía más desolador en los antibióticos orales. Los más modernos son: cefditoreno, una cefalosporina oral de 3ª generación y tedizolid, una oxazolidinona con mayor actividad intrínseca y seguridad que linezolid^{5,7}.

Cefditoreno es la cefalosporina oral con más amplio espectro de actividad (cocos grampositivos, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y enterobacterias), similar al de cefotaxi-

Correspondencia:
José Barberán
Hospital Universitario HM Montepríncipe, Universidad CEU-San Pablo, Madrid
E-mail: josebarberan@telefonica.net

ma o ceftriaxona, por lo que desde el punto de vista microbiológico es equivalente a la administración intravenosa de ambas, y la hace muy apropiada para el tratamiento de las infecciones respiratorias y urinarias adquiridas en la comunidad⁷⁻¹⁰.

ESTRUCTURA MOLECULAR

Cefditoreno es una cefalosporina de tercera generación de formulación exclusiva oral, de estructura química, según nomenclatura IUPAC, 6R-(3(Z),6alpha,7beta(Z))-7-((2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl)amino-3-(2-(4-methyl-5-thiazolyl)ethenyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo(4.2.0)oct-2-ene-2-carboxylic acid).

Su estructura molecular (figura 1) comparte elementos con las cefalosporinas de primera y de tercera generación, pero hay dos que le dan una actividad microbiológica diferenciadora. Por un lado, está el grupo metiltiazol, ausente en otras cefalosporinas que no son de primera generación, localizado en la cadena lateral en posición C3 del núcleo cefem, en el que reside la actividad frente a grampositivos. Por otro lado, está presente el grupo aminotiazolidil en la posición C7 que determina la actividad frente a gramnegativos⁷.

El buen encaje del grupo metiltiazol en el bolsillo de unión de la PBP 2X de *Streptococcus pneumoniae* y los cambios conformacionales que posteriormente se producen parecen explicar su gran actividad sobre este microorganismo. Asimismo, la unión de la cadena lateral en C7 a este sitio activo, mediante enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas, también podría contribuir en la actividad antineumocócica¹¹.

ACTIVIDAD INTRÍNSECA Y ESPECTRO DE ACCIÓN

Cefditoreno presenta una gran actividad frente a los principales patógenos respiratorios en la comunidad y numerosas

enterobacterias, y su acción es rápidamente bactericida¹². Es muy activo frente a la mayoría de las cepas de *S. pneumoniae*: sensibles a penicilina (CMI₉₀ entre 0,03 y 0,06 mg/L), con sensibilidad intermedia (CMI₉₀ entre 0,25 y 0,5 mg/L) y resistentes a la misma (CMI₉₀ entre 0,5 y 1 mg/L)¹³. También lo es frente a los clones resistentes (Spain^{23F}-1, Spain^{9V}-3, Spain^{6B}-2 y Spain¹⁴-5)¹⁴; así como ante el clon ST321; un clon de aislamiento excepcional pero con alto nivel de resistencia a betalactámicos¹⁵. De forma general la actividad de cefditoreno frente a *S. pneumoniae* con sensibilidad intermedia a penicilina o resistente a la misma es mejor que el resto de los antimicrobianos orales empleados en su tratamiento. Así mismo, su CMI₉₀ es una dilución más baja que la de cefotaxima frente a *S. pneumoniae* con independencia de la sensibilidad a penicilina¹⁶⁻¹⁹.

La actividad de cefditoreno frente a *H. influenzae* es muy destacable, superior a todos los betalactámicos orales y equiparable a la de cefotaxima y levofloxacino, con CMI₉₀ ≤ 0,015 a 0,06 mg/L, independientemente de que las cepas sean sensibles o resistentes a ampicilina. No parece afectarse ante la existencia de mutaciones de tipo *ftsI* (el gen que codifica la PBP-3)²⁰, lo que le confiere actividad en cepas resistentes a amoxicilina/clavulánico y cefuroxima. En estudios *in vitro*, el uso de cefditoreno parece asociarse con prevención de emergencia de mutantes *ftsI*, por lo que se ha propuesto que tiene una menor propensión que otras cefalosporinas orales a seleccionar cepas BLNAR (resistencia a ampicilina no mediada por betalactamasas, sino por las mencionadas mutaciones *ftsI*) y BLCPAR (resistencia a amoxicilina/clavulánico mediada por betalactamasas)²¹. Este mecanismo de resistencia no es frecuente de forma global, pero sí es prevalente en las cepas con CMI elevada a ampicilina o amoxicilina/clavulánico. Esta escasa capacidad de inducción de resistencias a cefditoreno, podría suponer una ventaja en comparación con otros betalactámicos.

En estudios²² con cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* procedentes de muestras clínicas no se ha observado que cefditoreno se vea afectado por el efecto inóculo.

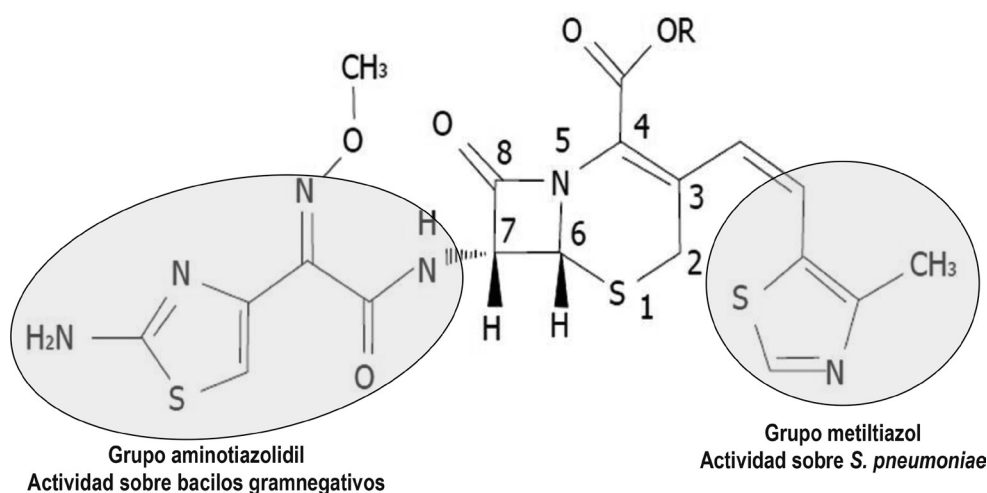


Figura 1 | Estructura molecular de cefditoreno

Cefditoreno es activo frente a la mayoría de las cepas de *Streptococcus pyogenes* con CMI₉₀ ≤ 0,03 mg/L y a otros estreptococos.

Por último, cefditoreno tiene una gran actividad frente a los uropatógenos más frecuentes del entorno ambulatorio, enterobacterias no productoras de betalactamasas cromosómicas inducibles (AmpC) o de espectro extendido (BLEE)^{23,24}.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

Cefditoreno pivoxilo es un profármaco que se hidroliza a cefditoreno, elemento activo, por esterasas en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad oral, tras dicha hidrólisis, es del 15-20%, que aumenta de forma notable cuando se toma junto a comidas ricas en grasas, llegando a ser del 50 al 70%. A la dosis recomendada de 400 mg, alcanza niveles apropiados bactericidas en plasma, mucosa bronquial, líquido de revestimiento epitelial, piel, tejido amigdalario y orina. Las concentraciones séricas que alcanza son de 2,8 mg/L cuando se administran 200 mg y de 4,6 mg/L si la dosis es de 400 mg^{25,26}. Con esta última pauta, la concentración en la mucosa bronquial es de 0,6-1 µg/g⁷. El metabolismo hepático es escaso y se elimina fundamentalmente por vía renal en forma inalterada y por tanto activa. Se une intensamente a proteínas plasmáticas (hasta el 88%), siendo esta unión reversible. Su vida media de eliminación es de unas dos horas^{25,26}. En pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min la dosis diaria no debe superar los 200 mg⁸.

El principal parámetro predictor de erradicación microbiana y eficacia de cefditoreno es el tiempo en que la concentración sérica excede la CMI (t > CMI), siendo deseable que sea de al menos el 40% del intervalo entre dos dosis consecutivas. En un estudio en fase I en humanos²⁶, este objetivo (t > CMI > 40%) se cumplió en la mayoría de los casos (probabilidad ≥ 96%) tras la administración de 400 mg de cefditoreno junto con una comida grasa, con un t > CMI (para fármaco completo) cercano al 55% con CMI de 0,5 mg/L, 68% para CMI de 0,25 mg/L, 81% para CMI de 0,12 mg/L, y 94% para CMI de 0,06 mg/L.

En un modelo experimental animal de infección por *S. pneumoniae*, se comprobó que aun no llegando a este objetivo ideal del 40%, sino con un tiempo superior a la CMI de tan sólo el 35% (20% en el caso del fármaco libre), la supervivencia de los animales tratados fue del 100%²⁷.

En estudios de simulación *in vitro*²⁸ con concentraciones de albúmina fisiológica y una tasa de fijación a proteínas del 86% se ha apreciado una reducción mayor al 99,9% del inóculo de *S. pneumoniae* (con CMI de 0,25 mg/L) con t > CMI del fármaco libre de sólo 20%.

EFICACIA CLÍNICA

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica. Cefditoreno se ha evaluado en ensayos multicéntricos²⁹⁻³¹ en pacientes con exacerbación aguda de bronquitis crónica utilizando –en los estudios europeos– las dosis más bajas de sendas cefalosporinas (200 mg cada 12 horas de cefditoreno y 250 mg cada 12 horas de cefuroxima) y duración corta (5 días). El porcentaje de curación clínica con cefditoreno fue elevado, superior al 86%, ligeramente mayor que el obtenido con cefuroxima. La erradicación bacteriana fue casi del 80% siendo también algo superior con cefditoreno que con cefuroxima. La erradicación de cefditoreno comparada con la obtenida por otros betalactámicos, puede sobre todo ser mayor cuando las infecciones están causadas por *H. influenzae* BLNAR/BLPAR, lo que teóricamente podría redundar en una demora en la aparición de las nuevas exacerbaciones (mayor intervalo libre de enfermedad).

En un estudio reciente³², la tasa de curación con cefditoreno a dosis baja (200 mg cada 12 horas) durante cinco días, fue también superior a la obtenida por el fármaco comparador (levofloxacino) (80% frente a 75%) a dosis de 500 mg durante 7 días. Aunque el número de pacientes incluidos es pequeño para extraer conclusiones definitivas.

Se ha investigado también el papel de diversos antibióticos en la modulación de la inflamación en los pacientes con exacerbaciones de EPOC. Aunque no se conoce lo suficiente en este campo, parece que niveles elevados de IL-6 podrían predecir peor pronóstico en estos enfermos. El uso de cefditoreno se asocia a una disminución marcada, comparable a la observada con levofloxacino, de los niveles circulantes de IL-6 y otras citocinas pro-inflamatorias y mediadoras de daño epitelial, como KL6³³. Esto posiblemente no es sino un indicador subrogado de su potente actividad antibacteriana que determina una rápida disminución del inóculo y con ello menor actividad inflamatoria.

Tabla 1	Resistencia a antimicrobianos de patógenos comunitarios, según estudio de vigilancia europeo del año 2015 (%) ⁴			
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Penicilinas	23,5	-	63,9	-
Cefalosporinas 3 ^o gen.	-	-	11,6	20,3
Meticilina	-	25,3	-	-
Fluoroquinolonas	-	-	31,6	21,6
Macrólidos	23,5	-	-	-

Cefditoreno es la única cefalosporina oral recomendada para el tratamiento de la exacerbación de la EPOC en la última guía española de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica)³⁴.

Neumonía comunitaria. El análisis agregado³¹ de datos clínicos disponibles^{34,36} en neumonía adquirida en la comunidad, procedentes de ensayos clínicos comparativos, revelan que cefditoreno es al menos tan efectivo como sus comparadores, en términos de curación clínica y erradicación microbiológica, tanto con dosis elevada (400 mg cada 12 horas) como con dosis baja (200 mg cada 12 horas). En el subgrupo de pacientes con cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, cefditoreno, a dosis de 400 mg, produjo la erradicación microbiológica en el 100% de los casos, mientras que con los comparadores (amoxicilina/clavulánico, cefuroxima, cefpodoxima, claritromicina), se apreció en el 94,1% de los casos, y con 200 mg de cefditoreno en el 84,2% de los casos.

No disponemos de ensayos clínicos que evalúen específicamente la utilidad de cefditoreno u otros betalactámicos en las cepas emergentes de *S. pneumoniae* serotipo no PCV7, aunque la actividad intrínseca *in vitro* de cefditoreno es superior³⁷.

La secuenciación precoz en los pacientes que reciben antibioticoterapia parenteral por neumonía adquirida en la comunidad, siempre que se cumplan las condiciones habituales de mejoría y estabilidad clínica, de adherencia farmacológica y ausencia de contraindicaciones, es una estrategia segura que permite el alta hospitalaria temprana del paciente³⁸. En los pacientes en tratamiento empírico con ceftriaxona o cefotaxima, cefditoreno es la opción de secuenciación más razonable y apropiada por su similitud de espectro con dichos fármacos parenterales y su potente actividad intrínseca, sobre todo en áreas donde la prevalencia de patógenos respiratorios resistentes a otros betalactámicos orales sea elevada⁴.

En las guías españolas, más recientes, sobre el tratamiento antimicrobiano de la neumonía comunitaria, cefditoreno es la única cefalosporina oral recomendada a la par de amoxicilina, amoxicilina/clavulánico y levofloxacino³⁹⁻⁴¹.

Infección urinaria. Los estudios de sensibilidad^{23,24,42} en cepas de enterobacterias procedentes de infecciones urinarias, revelan que cefditoreno, presenta –después de fosfomicina– la tasa más baja de resistencia entre los antibióticos orales disponibles. Y los estudios clínicos disponibles revelan que la eficacia de cefditoreno en infecciones urinarias por enterobacterias es comparable a la de cefotaxima.

Un ensayo clínico reciente⁴³ aleatorizado, prospectivo en mujeres con cistitis, evaluó una pauta de duración estándar de 7 días de cefditoreno con otra corta de 3 días, encontrando alta tasa de curación clínica y erradicación microbiológica con sendos esquemas.

Otro ensayo clínico prospectivo⁴⁴ comparó 400 mg de cefditoreno una vez al día como pauta de secuenciación precoz en pacientes con pielonefritis aguda tratados inicialmente con ce-

ftriaxona intravenosa. El grupo comparador continuó recibiendo 2 g diarios de ceftriaxona intravenosa (más comprimidos placebo) hasta completar el tratamiento. Aunque el tamaño muestral del estudio impide hacer conclusiones definitivas, la eficacia clínica, incluso cuando mediaba bacteriemia, fue elevada y comparable con ambas pautas. La erradicación microbiana fue subóptima, pero similar en las dos ramas del estudio.

A pesar de la eficacia mostrada, las cefalosporinas, por motivos ecológicos, no son antibióticos de elección en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias no complicadas comunitarias, sobre todo si no se va a muestrear con anterioridad al inicio de la terapia. Cefditoreno es una opción apropiada en las pautas de secuenciación de los pacientes con infecciones urinarias tratados con cefalosporinas de tercera generación parenterales en los que no se disponga de aislamiento microbiológico y en aquellos en los que disponiendo del mismo no sea posible el desescalado a antimicrobianos de menor espectro. Esta estrategia facilita que el paciente pueda continuar su tratamiento ambulatoriamente, de forma más temprana y con seguridad.

SEGURIDAD

Los datos extraídos de los ensayos clínicos realizados con cefditoreno muestran que no hay interacciones farmacológicas graves, sólo se ha observado disminución o, menos frecuentemente, aumento de la concentración del antibiótico. Desde el punto de vista clínico, cefditoreno es al menos tan seguro como sus comparadores⁴⁵. Los efectos adversos descritos son generalmente leves, del tipo de cefalea, diarrea, náuseas o dispepsia. Los eventos graves, incluyendo las superinfecciones, son infrecuentes, inferiores al 1%. Debe tenerse precaución en tratamientos prolongados ya que al contener pivalato puede causar deficiencia de carnitina.

CONCLUSIONES

Cefditoreno es el betalactámico oral más activo frente a los microorganismos extracelulares que en nuestro entorno producen con mayor frecuencia la exacerbación infecciosa de EPOC y la neumonía adquirida en la comunidad, siendo la única cefalosporina oral recomendada en las guías clínicas españolas de tratamiento de estas infecciones respiratorias.

A la dosis de 400 mg cada 12 horas, es la opción más apropiada en la terapia secuencial de los pacientes tratados empíricamente con una cefalosporina de tercera generación parenteral (ceftriaxona o cefotaxima) en ausencia de confirmación microbiológica para poder desescalar a un antibiótico con espectro más restringido (ej. ampicilina, amoxicilina, penicilina) o cuando no sea viable por cualquier otro motivo, permitiendo el tratamiento domiciliario precoz cuando se cumplen los requisitos habituales para terapia ambulatoria.

Es una alternativa empírica adecuada en áreas donde la resistencia del neumococo a penicilina sea elevada que en España está en torno al 23%^{4,46}.

Por su seguridad y tolerancia, es un antibiótico muy adecuado en pacientes con comorbilidades, incluyendo el anciano frágil, y en la población general.

Debe integrarse en el arsenal terapéutico en las estrategias de diversificación antibiótica en los procesos más habituales en el entorno ambulatorio, siempre en el marco de los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) locales, imprescindibles en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010; 74:417-33.
- Aminov RI. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ Microbiol* 2009; 11(12), 2970-88.
- Harbarth S, Theuretzbacher U, Hackett J. Antibiotic research and development: business as usual? *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:1604e7.
- Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2015>
- Abbas M, Paul M, Huttner A. New and improved? A review of novel antibiotics for Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23:697-703.
- Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn?. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23:704-12.
- Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 2004; 64:2597-618.
- Hernández Martín J, Romá E, Salavert M, Doménech L, Poveda JL. Cefditoren pivoxilo: una nueva cefalosporina oral para infecciones de las vías respiratorias y de piel y tejidos blandos. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19:231-46.
- Barberán J, Mensa J. Cefditoren en las infecciones de vías respiratorias bajas adquiridas en la comunidad. *Rev Esp Quimioterap* 2009; 22:144-50.
- Soriano F, Giménez MJ, Aguilar L. Cefditoren in upper and lower community-acquired respiratory tract infections. *Drug Des Devel Ther*. 2011; 5:85-94.
- 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; 51:45-50.
- Jones RN, Biedenbach DJ, Johnson DM. Cefditoren activity against nearly 1000 non-fastidious bacterial isolates and the development of in vitro susceptibility test methods. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000; 37:143-6.
- Bioleach DJ, Jones RN. Update of cefditoren activity tested against community-acquired pathogens associated with infections of the respiratory tract and skin and skin structures, including recent pharmacodynamic considerations. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(2):202-12.
- Pérez-Trallero E, Marimón JM, Ercibengoa M, Giménez MJ, Coronel P, Aguilar L. Antimicrobial susceptibilities of amoxycillin-non-susceptible and susceptible isolates among penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13(9):937-40.
- Soriano F, Cafini F, Aguilar L, Tarragó D, Alou L, Giménez MJ, Gracia M, Ponte MC, Leu D, Pana M, Letowska I, Fenoll A. Breakthrough in penicillin resistance? *Streptococcus pneumoniae* isolates with penicillin/cefotaxime MICs of 16 mg/L and their genotypic and geographical relatedness. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62(6):1234-40.
- Fenoll A, Aguilar L, Robledo O, Giménez MJ, Traago D, Granizo JJ. Influence of the beta-lactam resistance phenotype on the cefuroxime versus cefditoren susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* recovered from children with acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 323-7.
- Fenoll A, Giménez MJ, Robledo O, Coronel P, Gimeno M, Casal J, et al. Activity of cefditoren against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* showing non-susceptibility to penicillins, cephalosporins, macrolides, ketolides or quinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:224-6.
- Biedenbach DJ, Jones RN. Update of cefditoren activity tested against community-acquired pathogens associated with infections of the respiratory tract and skin and skin structures, including recent pharmacodynamic considerations. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(2):202-12.
- Temera G, Furneri PM, Carlone NA, Cocuzza C, Rigoli R, Musumeci R et al. Antibiotic susceptibility of respiratory pathogens recently isolated in Italy: focus on cefditoren. *J Chemother* 2010; 22: 153-9.
- González N, Aguilar L, Sevillano D, Giménez MJ, Alou L, Cafini F et al. Efficacy of simulated cefditoren versus amoxicillin-clavulanate free concentrations in countering intrastrain ftsI gene diffusion in *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55:2788-94.
- Takahata S, Kato Y, Sanbongi Y, Maebashi K, Ida T. Comparison of the efficacies of oral beta-lactams in selection of *Haemophilus influenzae* transformants with mutated ftsI genes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52:1880-3.
- Soriano F, Coronel P, Gimeno M, Jiménez M, García-Corbeira P, Fernández-Roblas R. Inoculum effect and bactericidal activity of cefditoren and other antibiotics against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996; 15:761-3.
- Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, Torrico M, González N, et al. Urine bactericidal activity against *Escherichia coli* isolates exhibiting different resistance phenotypes/genotypes in an in vitro pharmacodynamic model simulating urine concentrations obtained after oral administration of a 400-milligram single dose of cefditoren-pivoxil. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1184-6.
- Hatzaki D, Poulakou G, Katsarolis I, Lambri N, Souli M, Deliolanis I et al. Cefditoren: Comparative efficacy with other antimicrobials and risk factors for resistance in clinical isolates causing UTIs in outpatients. *BMC Infectious Diseases* 2012; 12:228.

25. 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.
26. Sádaba B, Azanza JR, Quetglas EG, Campanero MA, Honorato J, Coronel P et al. 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.
27. Cafini F, Yuste J, Giménez MJ, Sevillano D, Aguilar L, Alou L et al. Enhanced in vivo activity of cefditoren in pre-immunized mice against penicillin-resistant *S. pneumoniae* (serotypes 6B, 19F and 23F) in a sepsis model. *PLoS One*. 2010; 5:e12041.
28. Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, González N, Torrico M, Cafini F, Fenoll A, Coronel P, Prieto J. High protein binding and cidal activity against penicillin-resistant *S. pneumoniae*: a cefditoren in vitro pharmacodynamic simulation. *PLoS One*. 2008; 3:e2717.
29. Henry DC, Poling TL, Bettis RB, Hunt BJ, Cyganowski M, Hom RC. A double-blind, randomized study of cefditoren vs. cefuroxime for AECB. *J Respir Dis* 2001; 22: S69-S74.
30. Alvarez-Sala JL, Kardos P, Martinez-Beltran J, Coronel P, Aguilar L. 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.
31. 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.
32. Blasi F, Tarsia P, Mantero M, Morlacchi LC, Piffer F. Cefditoren versus levofloxacin in patients with exacerbations of chronic bronchitis: serum inflammatory biomarkers, clinical efficacy, and microbiological eradication. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 55-64.
33. Di Marco F, Braidó F, Santys P, Sicilione N, Blasi F. The role of cefditoren in the treatment of lower community-acquired respiratory tract infections (LRTIs): from bacterial eradication to reduced lung inflammation and epithelial damage. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18:321-32.
34. Miratvilles M. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53 (Supl 1):2-64.
35. 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.
36. 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, parallelgroup study. *Clin Ther*. 2002; 24: 1854-70.
37. Barberán J, Aguilar L, Giménez MJ. Update on the clinical utility and optimal use of cefditoren. *Int J General Med*. 2012;5:455-64.
38. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Buskens E, Lammers JW, Hustinx WM, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicenter randomised trial. *BMJ*. 2006;333(7580):1193-7.
39. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010; 46:543-58.
40. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P et al. Multidisciplinary guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140:223.e1-223.e19.
41. González Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ, Llinares P, Menéndez R, Mujal A, Navas E et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev Esp Quimioter*. 2014; 27:69-86.
42. Cuevas O, Cercenado E, Gimeno M, Marin M, Coronel P, Bouza E. Comparative in vitro activity of cefditoren and other antimicrobials against Enterobacteriaceae causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: a Spanish nationwide multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010, 67:251-60.
43. Sadahira T, Wada K, Araki M, Ishii A, Takamoto A, Kobayashi Y et al. Efficacy and safety of 3 day versus 7 day cefditoren pivoxil regimens for acute uncomplicated cystitis: multicentre, randomized, open-label trial. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72:529-34.
44. Monnaturapoj T, Montakantikul P, Moosikapun P, Tragulpiankit P. A prospective, randomized, double dummy, placebo-controlled trial of oral cefditoren pivoxil 400 mg once daily as switch therapy after intravenous ceftriaxone in the treatment of acute pyelonephritis. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e843-e849.
45. Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, 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.
46. Del Amo E, Esteva C, Hernandez-Bou S, Galles C, Navarro M, Saucá G et al. Serotypes and Clonal Diversity of *Streptococcus pneumoniae* Causing Invasive Disease in the Era of PCV13 in Catalonia, Spain. *PLoS One*. 2016; 11:e0151125.