

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Microbiología I



**DESARROLLO DE UN β -LACTÁMICO PARA EL
TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS:
ANÁLISIS DE LA ERRADICACIÓN BACTERIANA COMO
PREDICTOR DE LA EFICACIA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Mercedes Gimeno del Sol

Bajo la dirección del doctor

José Prieto Prieto

Madrid, 2013

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA**



**DESARROLLO DE UN β -LACTÁMICO PARA EL TRATAMIENTO
DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS: ANÁLISIS DE LA
ERRADICACIÓN BACTERIANA COMO PREDICTOR DE LA
EFICACIA**

TESIS DOCTORAL

Mercedes Gimeno del Sol

Madrid, 2012

TESIS DOCTORAL

DESARROLLO DE UN β -LACTÁMICO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS: ANÁLISIS DE LA ERRADICACIÓN BACTERIANA COMO PREDICTOR DE LA EFICACIA

**Esta memoria ha sido presentada para optar al grado de Doctor por la
Universidad Complutense de Madrid por:**

Mercedes Gimeno del Sol

Director de Tesis:

**Prof. Dr. D. José Prieto Prieto
Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense, Madrid**

Madrid, 2012

Vº bueno del director de Tesis:

A Ignacio

AGRADECIMIENTOS

Con estas líneas quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos los que de una u otra forma han colaborado para que esta tesis haya llegado a buen fin.

En primer lugar al Profesor D. José Prieto Prieto por darme la oportunidad de realizar este trabajo bajo su dirección, por sus consejos, orientación e inestimable y desinteresado apoyo.

A los Dres. D^a M^a José Giménez Mestre y D. Lorenzo Aguilar Alfaro, por sus indicaciones, sugerencias y su aportación crítica, siempre constructiva.

A la Dra D^a M^a del Pilar Coronel Granado, por su contribución a esta tesis y por muchos años de estimulante trabajo y amistad.

A la Prof. Dra. D^a M^a Luisa Gómez-Lus Centelles y a todos aquellos que, directa o indirectamente, han aportado su trabajo y conocimiento a este proyecto.

A mi familia, por comprender mis ausencias, mi falta de atención y los malos momentos, especialmente a mis padres, por su apoyo constante y a Ignacio, siempre a mi lado.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	9
1.1	ETAPAS EN EL DESARROLLO DE UN NUEVO ANTIBIÓTICO.....	10
1.2	IMPORTANCIA DEL FACTOR ÉTNICO EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS.....	12
1.3	NECESIDAD DE NUEVOS ANTIBIÓTICOS	15
1.4	LA INFECCIÓN RESPIRATORIA COMUNITARIA	24
1.4.1	Faringoamigdalitis	24
1.4.2	Sinusitis aguda	25
1.4.3	Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	26
1.4.4	Neumonía adquirida en la comunidad	28
1.5	LA FARMACODINAMIA COMO PREDICCIÓN DE LA EFICACIA EN LAS INFECCIONES COMUNITARIAS	31
1.6	REVISIONES, META-ANÁLISIS Y ANÁLISIS AGRUPADOS	36
1.7	CEFDITOREN PIVOXILO	38
1.7.1	Descripción.....	38
1.7.2	Estructura química.....	38
1.7.3	Mecanismo de acción.....	39
1.7.4	Desarrollo del antibiótico en Japón.....	39
1.7.5	Actividad in vitro	41
2	OBJETIVOS	43
3	MATERIAL Y MÉTODOS	45
3.1	PLAN DE DESARROLLO CLÍNICO	46
3.2	DISEÑO Y COORDINACIÓN DE LOS ESTUDIOS	48
3.3	METODOLOGIA DE LOS ESTUDIOS	54
3.3.1	Ensayo de Fase I.....	54

3.3.2	Simulación de Monte Carlo	56
3.3.3	Ensayos de Fase III.....	57
3.3.4	Seguridad	65
4	RESULTADOS.....	68
4.1	ENSAYO DE FASE I.....	69
4.1.1	Análisis farmacocinético	69
4.1.2	Análisis Farmacodinámico.....	72
4.2	SIMULACION DE MONTE CARLO.....	74
4.3	ENSAYOS DE FASE III	75
4.3.1	Faringoamigdalitis	75
4.3.2	Sinusitis.....	76
4.3.3	Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	77
4.3.4	Neumonía adquirida en la comunidad.....	80
4.3.5	Respuesta microbiológica en infecciones del tracto respiratorio superior	82
4.3.6	Correlación entre la erradicación bacteriana y la eficacia clínica ...	84
4.4	SEGURIDAD.....	91
5	DISCUSIÓN	94
6	CONCLUSIONES	116
7	BIBLIOGRAFÍA	119
8	PUBLICACIONES EN LAS QUE HA PARTICIPADO EL DOCTORANDO	146

LISTA DE ACRÓNIMOS

$\mu\text{g/ml}$	Microgramos/mililitro
ABC_{∞}	Área bajo la curva concentración/tiempo extrapolada al infinito
ABC_t	Área Bajo la Curva concentración/tiempo hasta el último punto de muestreo
ADME	Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción
ALT	Alaninoaminotransferasa
ANOVA	Análisis de la varianza
AST	Aspartatoaminotransferasa
bid	Bis in die
BLNAR	Beta-lactamasa negativa resistente a ampicilina
BLPACR	Beta-lactamasa positiva resistente a amoxicilina/clavulánico
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
Cl/F	Aclaramiento sistémico relativo
C_{max}	Concentración plasmática máxima
CMB	Concentración Mínima Bactericida
CMI	Concentración Mínima Inhibitoria
C_{min}	Concentración plasmática mínima
EABC	Exacerbación Aguda de la Bronquitis Crónica
EEUU	Estados Unidos
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
h	Horas
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IC	Intervalo de confianza
ICH	Conferencia Internacional de Armonización

ITT	Por intención de tratar
Ka	Constante de absorción
Ke	Constante de eliminación
mg	Miligramos
mg/ml	Miligramos/mililitro
MLS _B	Macrólido-lincosamida-estreptogramina B (fenotipo)
mm ³	Milímetro cúbico
MRT	Tiempo medio de residencia
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
PBP	Proteínas fijadoras de penicilina
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PCV-7	Vacuna neumocócica conjugada heptavalente
PD	Farmacodinamia
PK	Farmacocinética
PK/PD	Relación farmacocinética/farmacodinamia
PP	Por protocolo
T	Tiempo
T _{1/2}	Vida media
TC	Tomografía computarizada
tid	Ter in die
Tmax	Tiempo al que se alcanza la concentración plasmática máxima
Vd/F	Volumen de distribución aparente
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
vs	versus
χ^2	Chi cuadrado

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Etapas en el desarrollo de un nuevo antibiótico

Antes de que un nuevo medicamento esté a disposición de la comunidad debe someterse a un procedimiento de registro para obtener la autorización de comercialización por parte de las autoridades sanitarias. Los criterios en los que está fundamentada esta autorización son criterios de calidad, seguridad y eficacia (1). Los antibióticos no constituyen ninguna excepción en este sentido, a pesar de las particularidades que presentan y sobre las que se incidirá más adelante.

En Europa, el marco común para la evaluación de nuevos antibióticos lo constituye la “*Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections*” (CPMP/EWP/558/95 rev 2) recientemente revisada (2). La guía establece los datos microbiológicos y clínicos necesarios para respaldar las indicaciones, dosis y duración del tratamiento de los medicamentos antibacterianos. A esta guía se añade el “*Points to Consider on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Development of Antibacterial Medicinal Products*” (CPMP/EWP/2655/99) (3), que describe los fundamentos de la interacción entre farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD) así como la importancia de la realización de modelos *in vitro* e *in vivo* y sus implicaciones en el desarrollo de antibacterianos.

La eficacia y la seguridad de un antibiótico se determinan mediante la realización de ensayos clínicos. Sin embargo, antes de llegar a este punto, son necesarias varias etapas previas. Teniendo en cuenta que los antibióticos actúan directamente sobre el agente etiológico y no sobre el ser humano, en el desarrollo de un antibiótico es imprescindible estudiar su actividad frente a los patógenos relevantes y la caracterización precisa del mecanismo de acción, ya que ello permitirá anticipar posibles mecanismos de resistencia así como la posibilidad de resistencia cruzada, aspectos ambos que necesitan ser estudiados de forma específica (1). Además hay que tener en cuenta que, tanto durante los ensayos clínicos como antes de la utilización en la práctica clínica, es poco probable detectar resistencias por lo que, después de un tiempo de uso generalizado en la comunidad, es necesario realizar estudios que valoren la disminución de sensibilidad entre los microorganismos relevantes para las

enfermedades diana (1).

Una vez superados los estudios de toxicidad en animales, las dosis terapéuticas y el intervalo de dosificación se determinan mediante modelos, simulaciones y la realización de ensayos en voluntarios sanos, que constituyen la primera aproximación a la dosificación en humanos. Estos ensayos se utilizan también para el estudio de la interacción PK/PD. La relación PK/PD junto con el modelado y la simulación son aspectos fundamentales para identificar la dosis e intervalo de administración más apropiados, así como para establecer los puntos de corte en las pruebas de sensibilidad. Si la relación PK/PD está bien caracterizada se podrían omitir los estudios de búsqueda de dosis y evaluar sólo uno o muy pocos regímenes específicos en los ensayos confirmatorios de eficacia. Una limitación de la aproximación basada en la relación PK/ PD es que no proporciona información sobre la duración óptima del tratamiento (1).

Además, puede ser necesario realizar estudios de búsqueda de dosis en un número reducido de pacientes mediante ensayos de fase II antes de pasar a los ensayos confirmatorios de fase III. Como norma general, las guías europeas recomiendan que se realicen 2 ensayos clínicos confirmatorios, también llamados ensayos pivotaes, en cada una de las indicaciones diana. Estos ensayos deben ser aleatorizados, controlados con los tratamientos estándar, doble ciego siempre que sea posible (2) y con un tamaño de muestra adecuado para conseguir los objetivos establecidos de eficacia y seguridad. Los criterios de selección deben definir una población representativa de la patología en estudio. Asimismo, las características demográficas y basales de la población incluida en los ensayos deben permitir la generalización de los resultados observados a la población general en términos de presencia de comorbilidades, gravedad de la infección, características demográficas, etc (1).

Por último, la evaluación de la seguridad debe incluir un análisis global de los datos generados en cada una de las indicaciones en estudio y en relación con el comparador utilizado en cada una de ellas.

1.2 Importancia del factor étnico en el desarrollo de nuevos fármacos

Anteriormente se ha mencionado que las características de la población incluida en los ensayos debe permitir la extrapolación de los resultados a la población en general. En este sentido, cuando se instaure un tratamiento con un fármaco, hay que tener en cuenta la variabilidad debida a los factores étnicos. Estos factores pueden ser extrínsecos tales como los culturales y ambientales e intrínsecos como los genéticos y fisiopatológicos (4) (tabla 1).

Los factores ambientales pueden ser, en gran medida, responsables de las diferencias en la respuesta a los fármacos (5) y el factor genético juega también un papel importante en la respuesta (6,7).

Tabla 1. Factores étnicos que pueden condicionar la respuesta a un fármaco

INTRINSECOS		EXTRINSECOS
Genéticos	Condiciones fisiológicas y patológicas Edad (niños-ancianos) Funciones Hepáticas Renales Cardiovasculares	Ambientales Clima Luz Solar Polución Cultura Factores Socio-económicos Estatus educacional Lenguaje
Género		
	Altura Peso	
	ADME Sensibilidad del Receptor	
Raza		Practica Médica Definición de la enfermedad/Diagnostico Aproximación terapéutica Cumplimiento del tratamiento
Polimorfismo genético del metabolismo del fármaco		Tabaco Alcohol
Enfermedad genética	Enfermedades	Hábitos alimenticios Estrés
		Práctica regulatoria/BPC Metodología/Objetivos

El análisis de la dotación genética de la población humana ha identificado varios grupos diferentes que corresponden a las principales regiones geográficas, una de las cuales es el Este de Asia, que abarca China, Filipinas, Corea, Japón, Vietnam, Camboya, Laos, Tailandia y Taiwán (8). Constituye el mayor grupo de población del mundo e incluye también a la población de estos países emigrada a países occidentales, en algunos de los cuales su presencia es muy numerosa como es el caso de Estados Unidos (9). Es bien conocido que las dosis que se utilizan en los ensayos clínicos con individuos del Este de Asia son típicamente inferiores que las que se utilizan en los ensayos en los que los sujetos son occidentales (caucasianos) (9). Las diferencias en el metabolismo entre los caucasianos y los habitantes del este de Asia son frecuentes, especialmente en la actividad de varias enzimas de fase I como CYP2D6 y la subfamilia CYP2C (4). Las variaciones en el genotipo para las enzimas responsables del metabolismo de fármacos, en los receptores para fármacos y en los transportadores de los mismos, se asocian con variaciones interindividuales e interétnicas en la respuesta (6,10-12).

Los factores étnicos pueden tener como resultado diferencias en la farmacocinética con consecuencias inesperadas tales como fracasos terapéuticos, reacciones adversas y toxicidad en sujetos de origen étnico diferente (5). Sin embargo, es un hecho que ha sido muchas veces ignorado en la etapa de investigación, de forma que posteriormente se administran dosis similares a diferentes grupos étnicos sin tener en cuenta la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica atribuible a este factor (13).

Todo ello ha ocasionado que las agencias reguladoras sean reticentes a la hora de aprobar un fármaco desarrollado en otra zona geográfica y ha sido una de las razones por las que históricamente la autoridad reguladora en la nueva región a menudo ha requerido que todos o muchos de los datos clínicos que soportan un registro se dupliquen. Sin embargo, aunque las diferencias étnicas entre las poblaciones pueden causar diferencias en la seguridad, eficacia y dosificación de un medicamento, también es cierto que muchos fármacos tienen características y efectos comparables en las diferentes regiones. Además, duplicar sistemáticamente y de forma extensiva los datos de la

investigación clínica puede retrasar la disponibilidad de nuevos tratamientos y desperdiciar recursos de forma innecesaria (5).

En este sentido, la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) publicó en 1998 la “*Guidance on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data*” (CPMP/ICH/289/95) (5). El propósito de esta guía es facilitar el registro de fármacos en el ámbito de las regiones ICH (Unión Europea, Estados Unidos y Japón) recomendando un marco común para evaluar el impacto de los factores étnicos sobre el efecto de un fármaco (eficacia y seguridad a una dosis y una posología determinadas). El objetivo de esta guía es recomendar estrategias regulatorias que permitan admitir los datos clínicos de otros países como soporte total o parcial para la autorización de una solicitud en una nueva región y también el uso de ensayos puente, cuando sea necesario, que permitan la extrapolación de datos clínicos extranjeros a la nueva región. Las posibles diferencias en la farmacocinética del fármaco debidas a factores étnicos constituyen uno de los criterios principales para permitir o no la extrapolación de datos de una región a otra (5).

Esta guía se completa con el documento de “*Questions and Answers: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data*” (CPMP/ICH/5746/03) (14) emitido en 2006 con el objetivo de facilitar la interpretación de la guía anterior y permitir a los solicitantes la evaluación del impacto de los factores étnicos en la aceptabilidad de los datos procedentes de otros países.

1.3 Necesidad de nuevos antibióticos

La necesidad de un antibiótico en la comunidad se basa en las resistencias que existen en los patógenos 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 nuevo compuesto no continúa si no es posible definir unos intervalos de dosificación adecuados y si su perfil de seguridad no es al menos semejante al de los antibióticos ya existentes (15).

Los antibióticos difieren de otros medicamentos en que ejercen su efecto farmacológico no sobre la célula eucariota, sino exclusivamente sobre las bacterias y por tanto, cualquier efecto sobre las células o los tejidos humanos se considera un efecto adverso (3). En el ser humano, por cada célula eucariota hay diez células procariotas (16) que constituyen la microbiota humana, la flora normal de la piel y las mucosas de las vías respiratorias altas, orofaríngea, colon y tracto vaginal. Cada uno de estos nichos ecológicos tiene una flora particular que debe ser respetada. Sin embargo, la administración de agentes antibióticos de manera terapéutica o profiláctica causa alteraciones en el balance ecológico entre el huésped y su microbiota (17), lo que se puede definir como el impacto ecológico del tratamiento.

Cuando se introduce un nuevo antibiótico en la comunidad, su consumo induce la selección y diseminación de las resistencias, creándose la necesidad de nuevos antibióticos y cerrando de esta forma el círculo. Un nuevo antibiótico será necesario si es eficaz contra las resistencias prevalentes en una determinada comunidad y si tiene, además, una capacidad mínima para seleccionar resistencias en la microbiota humana (efecto ecológico), rompiendo el círculo o al menos, ralentizando el proceso.

Los aislados con mayor prevalencia en la comunidad se consideran habitualmente indicadores de resistencia bacteriana: *Streptococcus pyogenes* (agente etiológico de faringoamigdalitis), *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (infecciones del tracto respiratorio inferior y otitis) y *Escherichia coli* (cistitis). Estas especies bacterianas también forman parte de la flora habitual del ser humano: las dos especies de *Streptococcus* y *H. influenzae* forman parte de la flora del tracto respiratorio y *E. coli* de la flora

intestinal. En estas localizaciones, el consumo de antibióticos puede seleccionar poblaciones o subpoblaciones resistentes, que pueden a su vez ser transmitidas a otros individuos y producir infección.

El consumo de antibióticos es la principal causa de la selección de resistencias (18), de forma que el consumo de β -lactámicos y macrólidos se asocia con la resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina/eritromicina (con asociaciones temporales (19) y geográficas (20) entre ambas resistencias y con una mayor imputabilidad para los macrólidos de vida media larga y las cefalosporinas orales de 2ª generación), con la resistencia en *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis* a ampicilina/amoxicilina (con un notable incremento de cepas productoras de β -lactamasas como consecuencia del consumo de aminopenicilinas con o sin ácido clavulánico) (21,22) y con la resistencia en *S. pyogenes* a la eritromicina (relacionado con el consumo de macrólidos de larga vida media (23,24).

Actualmente la resistencia a los antibióticos se reconoce como un problema de salud pública de la mayor importancia, que afecta prácticamente a todos los patógenos bacterianos principales y se extiende a todos los ambientes nosocomiales así como a la comunidad en general (25). Por tanto, la resistencia debe considerarse como un problema global a nivel comunitario aunque la epidemiología de la resistencia pueda tener una variabilidad geográfica importante y una rápida evolución temporal.

En España, hay una asociación significativa entre la resistencia a penicilina y eritromicina en *S. pneumoniae* (debida al fenómeno de selección de co-resistencias) (26,27), y la resistencia en *H. influenzae* a la ampicilina debida a la co-selección de resistencias (26). Es más, desde una perspectiva geográfica, la resistencia a eritromicina en *S. pyogenes* se relaciona de forma significativa con la resistencia antes mencionada en *S. pneumoniae* y en *H. influenzae* (26). La relación geográfica que existe en cuanto a la resistencia a macrólidos en *S. pneumoniae* y en *S. pyogenes*, subraya el concepto de globalidad ya que los aislados de *S. pneumoniae* proceden principalmente de población adulta, de muestras procedentes del tracto respiratorio inferior y el fenotipo de resistencia más prevalente es el MLS_B, mientras que los aislados de *S. pyogenes*

proceden principalmente de población pediátrica, de faringoamigdalitis, y el fenotipo de resistencia más prevalente es de tipo M-efflux (26,27).

La respuesta al problema de las resistencias se ha centrado en minimizar la prescripción de antibióticos innecesarios para reducir la presión de la selección de resistencias (28). Aunque se han conseguido algunos avances (por ejemplo la disminución de la resistencia en *S. pneumoniae* debido a una reducción en el consumo de antibióticos y a la introducción de la vacuna antineumocócica heptavalente, PCV-7), continúan apareciendo y proliferando nuevos fenómenos de resistencia. Por lo tanto, sigue habiendo una gran necesidad de nuevos antibióticos. Junto a una serie de iniciativas prometedoras en las que las intervenciones se han asociado con una reducción en los índices de resistencia, faltan datos de calidad que indiquen que se pueden alcanzar o mantener resultados generalizados (29). A menos que se dinamice el desarrollo de antibióticos, existe un riesgo evidente de que un número creciente de infecciones, especialmente nosocomiales, no puedan ser tratadas de forma eficaz (28).

A continuación se describen los mecanismos de resistencia de las principales bacterias implicadas en las infecciones respiratorias.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae se caracteriza por poseer una cápsula que define los más de 90 serotipos conocidos actualmente. Esta cápsula actúa como un factor esencial de la virulencia y permite que las bacterias eviten la opsonización mediada por complemento. Adicionalmente, *S. pneumoniae* puede colonizar y adherirse a la nasofaringe del ser humano como único hospedador a través de las proteínas de membrana. La colonización de la nasofaringe por *S. pneumoniae* favorece el contacto con otras cepas y otras especies, favoreciendo de esta forma la transmisión exógena y la posterior colonización de la nasofaringe de nuevos hospedadores. La constante presión antibiótica y la capacidad del neumococo para incorporar ADN de otros neumococos, o de especies muy próximas como los estreptococos orales, son los rasgos más destacados que contribuyen a la adquisición y evolución de la resistencia (30).

S. pneumoniae es un patógeno altamente transformable que muestra una rápida evolución como respuesta a las intervenciones clínicas. El impacto de las medidas terapéuticas (consumo de antibióticos) y preventivas (introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas) sobre los serotipos y la frecuencia de no-sensibilidad de *S. pneumoniae* a los antibióticos es serotipo-dependiente. En este sentido, los serotipos pueden actuar como quasi especies (31). La sensibilidad disminuida a la penicilina en *S. pneumoniae* es un serio problema desde hace décadas. En un estudio epidemiológico realizado en todo el mundo con aislados recogidos durante 2004-2008, los porcentajes de cepas no sensibles a la penicilina fueron de un 66% en Sudáfrica, 47,3% en la zona Asia-Pacífico, 44,1% en el Medio Este, 42,1% en Norteamérica, 39,7% en Latinoamérica y 27,9% en Europa (32). La penicilina es el mejor marcador epidemiológico, ya que la no-sensibilidad a β -lactámicos y macrólidos en *S. pneumoniae* se concentra en las cepas intermedias y/o resistentes a penicilina (33).

También es preocupante la resistencia múltiple, definida como resistencia a dos o más de las seis clases de antibacterianos (representados por penicilina, eritromicina, cefuroxima, tetraciclinas, trimetoprim/sulfametoxazol y levofloxacino). Se ha descrito en los primeros años de la pasada década (hasta 2004) una incidencia del 19,1% en Norteamérica, 27,7% en Europa Occidental y del 80,4% en Extremo Oriente (34).

La introducción a comienzos de este siglo de la vacuna neumocócica conjugada 7-Valente, PCV-7 (que incluye los principales serotipos asociados a la resistencia antibiótica) para la inmunización de la población pediátrica, ha reducido de forma considerable la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva y ha originado un descenso significativo de los serotipos incluidos en la vacuna, asociado con una disminución de la no-sensibilidad a penicilina y eritromicina de los aislados invasivos tanto en niños como en adultos (35,36). Sin embargo, el descenso en los serotipos incluidos en la PCV-7 ha dejado un nicho ecológico que puede ocuparse con los serotipos no vacunales y por tanto más expuestos a la presión antibiótica y a especies relacionadas capaces de transferir genes que codifican resistencia antibiótica (37). En España, de todos los aislados de *S. pneumoniae* recibidos en 2009 en el Laboratorio de

Referencia para Neumococos, el 85,3% pertenecían a cepas no incluidas en la PCV-7, de los que un 20% eran no-sensibles a penicilina (38). Concretamente, se ha observado un incremento significativo en los serotipos 1, 19A, 5, 7F y 3 (31). El serotipo 19A se ha convertido en el más conflictivo ya que ha habido una tendencia creciente en su prevalencia entre los aislados de muestras invasivas, en paralelo con una tendencia creciente en la prevalencia de no-sensibilidad a la penicilina en este serotipo (31,39).

En contraste con la resistencia a β -lactámicos y macrólidos, que se produce como consecuencia de procesos de transformación, la resistencia a las quinolonas deriva de mutaciones puntuales en un hospedador dado. En la actualidad el porcentaje descrito de no-sensibilidad a levofloxacino en *S. pneumoniae* es de un 2,2% (34).

Haemophilus influenzae

H. influenzae es un integrante común de la microbiota nasofaríngea en el ser humano, que es su único hospedador natural. Después de la introducción de la vacuna conjugada a comienzos de los 90 para la prevención de la enfermedad invasiva en los niños, los porcentajes de colonización por *H. influenzae* tipo b descendieron enormemente (40). Por el contrario, el *H. influenzae* no tipable (NTHi), un comensal común del tracto respiratorio tanto en adultos como en niños, raramente se asocia con la enfermedad invasiva (41,42).

En adultos, *H. influenzae* coloniza el tracto respiratorio inferior de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (43) y es una de las causas más frecuentes de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (44), en las que la adquisición de nuevas cepas se asocia con un incremento del riesgo de nuevas exacerbaciones (45).

La resistencia de *H. influenzae* a los β -lactámicos se define utilizando la ampicilina como marcador de resistencia. Las aminopenicilinas se han venido utilizando de forma extensiva como tratamiento contra las infecciones por *H. influenzae*, pero a comienzos de los 70 del siglo pasado, tal como ocurrió con la resistencia en el neumococo, emergió la resistencia a la ampicilina en *H. influenzae* y se diseminó en las áreas con uso extenso y poco controlado de

antibióticos como España (46). Los mecanismos de resistencia en *H. influenzae* son enzimáticos y no enzimáticos. La mayoría de los aislados resistentes a ampicilina son productores beta-lactamasas plasmídicas: TEM-1 y TEM-2 y con menos frecuencia ROB-1 (47,48). La resistencia no enzimática está codificada por el gen *ftsI* que produce alteraciones en la secuencia de aminoácidos de la PBP3. Los fenotipos de resistencia que presentan mutaciones en el gen *ftsI* son BLNAR (β -lactamasa negativos resistentes a ampicilina) y BLPACR (β -lactamasa positivos resistentes a amoxicilina/clavulánico), que presenta ambos tipos de resistencia (producción de β -lactamasa y mutación en el gen *ftsI*) (49).

La epidemiología de la resistencia a ampicilina varía de forma geográfica y temporal. En un estudio epidemiológico realizado en 15 países (2003-4), la resistencia a ampicilina osciló entre un 8,7% en Sudáfrica y un 29,6% en Asia (50). En EEUU la resistencia a ampicilina fue aproximadamente del 30% en el periodo 2001-2005 (51). En un estudio que incluyó cepas de 11 países en Europa (2004-2005), la media de resistencia a ampicilina fue del 16,4%, con valores de resistencia debida a la producción de β -lactamasas que oscilaron entre un 17,6% en Francia y un 0% en Alemania y Holanda (52). Cifras similares de cepas productoras de β -lactamasas se encontraron en un estudio a nivel mundial realizado entre 2004 y 2008 (32).

En cuanto a la prevalencia de las cepas que presentan mutaciones en el gen *ftsI*, en el estudio europeo antes mencionado (52), la prevalencia de cepas BLNAR osciló entre un 33,9% en España y un 0% en Francia y Holanda. En el estudio a nivel mundial realizado entre 2004 y 2008) (32) las prevalencias fenotípicas de BLNAR y BLPACR fueron 1% y 0,2%, respectivamente. Otro estudio en Europa y Canadá en 2006-7 mostró un 11,4% de prevalencia de BLNAR (53). Sin embargo, la situación más preocupante es la de Japón, con porcentajes de BLNAR y BLPACR del 29,1% y 6,7% respectivamente en adultos (54) y del 59,3% y 6,4% respectivamente en niños (55).

Mientras que la resistencia a quinolonas sigue siendo excepcionalmente rara, *H. influenzae* es intrínsecamente resistente a los macrólidos, asociado con la presencia de bombas de eflujo en prácticamente todas las cepas (48).

Moraxella catarrhalis

M. catarrhalis, al igual que *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, es un comensal exclusivamente humano (56). Tal como ocurre con *H. influenzae*, la colonización es un proceso dinámico con frecuente eliminación y adquisición de nuevas cepas demostrado tanto en la población pediátrica como en adultos con EPOC (57). La colonización del tracto respiratorio superior por *M. catarrhalis* es frecuente en los niños durante el primer año de vida con prevalencias entre el 30% y el 100% según los estudios (58-60) pero disminuye significativamente en los adultos (61). Se estima que en los Estados Unidos *M. catarrhalis* está implicado en 2-4 millones de exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (EABC) y es una causa frecuente de otitis media en niños, siendo responsable del 15-20% de los episodios (61). El aislamiento de *M. catarrhalis* en nasofaringe y oído medio ha aumentado desde la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente como resultado del cambio en la composición de la flora comensal (56).

La primera cepa de *M. catarrhalis* productora de β -lactamasa se describió en Suecia en 1976 (62) y en los últimos 30 años el porcentaje de cepas productoras ha aumentado hasta prácticamente el 100% (63,64). *M. catarrhalis* produce un único tipo de β -lactamasa (BRO), localizada en el cromosoma bacteriano (65). Se ha descrito que la acción de esta β -lactamasa beneficia indirectamente a otras especies bacterianas presentes en infecciones multibacterianas, protegiendo a *S. pneumoniae* y a *H. influenzae* β -lactamasa negativo del tratamiento con penicilina (66) por lo cual *M. catarrhalis* actúa como un patógeno indirecto en las infecciones del tracto respiratorio.

Por tanto, aunque en el pasado se consideraba a *M. catarrhalis* exclusivamente como un comensal del tracto respiratorio superior, en la actualidad está clara su condición de patógeno del tracto respiratorio, implicado en la otitis media y en las EABC, no sólo por su patogenicidad directa sino también como un patógeno indirecto que interfiere en el tratamiento antibiótico dirigido a otros patógenos respiratorios comunitarios.

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes es el estreptococo del grupo A que tiene en el ser humano su hospedador natural y no hay un reservorio animal o ambiental que contribuya a su ciclo vital (67,68). El epitelio de la orofaringe y la capa epidérmica de la piel constituyen su nicho ecológico primario, por lo que la transmisión directa de un ser humano a otro es crítica para su supervivencia. *S. pyogenes* puede permanecer en la nasofaringe durante semanas o meses, con porcentajes de portadores faríngeos de un 15-20% entre los niños en edad escolar durante los picos estacionales (69,70). Este microorganismo es responsable a nivel mundial de 616 millones de casos de faringoamigdalitis al año y de 111 millones de casos de infecciones cutáneas en los países menos desarrollados (71).

El uso de antibióticos β -lactámicos no se ha traducido en la aparición de resistencias de *S. pyogenes* a la penicilina, probablemente debido a la ausencia de variantes seleccionables portadoras de resistencia a los β -lactámicos (23). Sin embargo, la relación entre el consumo de macrólidos y la diseminación monoclonal de la resistencia en *S. pyogenes* está bien establecida (72,73). La resistencia puede ser debida a la modificación de la diana ribosomal por la acción de una metilasa, o a la presencia de un sistema de eflujo activo. La modificación de la diana confiere resistencia cruzada a los macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B (MLS_B), está codificada por dos genes, *erm*(B) y *erm*(A), y puede ser inducible o constitutiva. El mecanismo de eflujo activo está codificado por el gen *mef*(A) (fenotipo M) (74).

La incidencia de la resistencia en *S. pyogenes* a la eritromicina varía entre los países, desde un 6,9% en USA (56% fenotipo MLS_B) (75) a un 25,6% en Hong Kong (76). En un estudio realizado recientemente en Europa del Este, la incidencia de resistencia a eritromicina fue baja (<10%) en Rumanía y países Bálticos, intermedia (10-20%) en Polonia y República Checa y alta (>25%) en Hungría y Eslovaquia (75% fenotipo MLS_B) (77). En España, aunque la resistencia predominante es debida al fenotipo M, en los últimos años se ha observado igualmente un incremento en las cepas del fenotipo MLS_B entre las cepas resistentes (14,0% en 2001-2 y 35,5% in 2006-7) (78).

En el año 2000 se describió por primera vez en *S. pyogenes* la resistencia a quinolonas (79) y desde entonces se han descrito casos en Japón, Estados Unidos y, Europa (80-82). Aunque son antibióticos que no se utilizan en la población pediátrica, esta población puede actuar como diseminador potencial en la comunidad de las cepas con sensibilidad disminuida (83,84).

1.4 La infección respiratoria comunitaria

Las infecciones y principalmente las respiratorias son la causa más frecuente por la que se requiere asistencia médica (85,86), seguidas aunque de lejos por las del tracto urinario (87). En torno al 85-90% del consumo de antibióticos se realiza en el entorno comunitario siendo el 80% para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio (88). Se estima que durante 2008 fallecieron 57 millones de personas en todo el mundo y de ellas el 7,1% debido a Infecciones del tracto respiratorio, por lo que constituyen la tercera causa de fallecimiento (89).

1.4.1 Faringoamigdalitis

La faringitis estreptocócica (faringoamigdalitis) es una infección aguda de la orofaringe y/o de la nasofaringe producida por *S. pyogenes* (90). Este microorganismo es responsable a nivel mundial de 616 millones de casos de faringoamigdalitis al año (71). Los objetivos del tratamiento de la faringitis estreptocócica son la reducción de la duración y la intensidad de los signos y síntomas clínicos y la prevención de complicaciones supurativas, del contagio y de la fiebre reumática (90) y se recomienda la confirmación del diagnóstico de la faringitis estreptocócica mediante cultivo faríngeo o una prueba rápida de detección del antígeno para descartar otras etiologías generalmente víricas (90). El tratamiento de elección sigue siendo penicilina durante 10 días para asegurar al máximo la erradicación (90). Algunos estudios sugieren que una única dosis diaria de amoxicilina durante 10 días es igualmente eficaz y podría considerarse una alternativa a la penicilina (91). En pacientes con alergia a la penicilina, el tratamiento de elección es la eritromicina y las cefalosporinas orales pueden considerarse como una segunda elección en pacientes no alérgicos a β -lactámicos (90). En cuanto a la duración del tratamiento, se han descrito con azitromicina, cefuroxima y cefixima porcentajes de erradicación tras cinco días de tratamiento similares a los obtenidos tras el tratamiento estándar con penicilina, pero antes de aceptar plenamente pautas posológicas

cortas hay que valorar el coste y los efectos sobre los patrones de resistencia (91).

1.4.2 Sinusitis aguda

La rinosinusitis es una enfermedad frecuente con impacto considerable sobre la salud pública general (92). En EEUU la rinosinusitis constituye la quinta causa de prescripción de antibióticos (93), y una revisión del 2008 indicó que el 13.4% de los mayores de 18 años habían sido diagnosticados en los últimos 12 meses (94).

La sinusitis resulta de la inflamación de la mucosa o del hueso subyacente de las paredes de 1 ó más de los senos paranasales o simplemente de la presencia de derrame en su interior (92). En la mayoría de las ocasiones la inflamación sinusal ocurre de manera simultánea o estrechamente relacionada con procesos inflamatorios primarios de la mucosa nasal por lo que el término «rinosinusitis» es el empleado actualmente con mayor frecuencia (95-97). Puede estar producida por varios factores como alérgenos, irritantes ambientales e infección por virus o bacterias, siendo la causa más frecuente la etiología viral asociada a una infección del tracto respiratorio superior o un catarro común (98).

La rinosinusitis se considera aguda si dura menos de 12 semanas, crónica cuando sobrepasa ese tiempo y recurrente o recidivante, término actualmente cuestionado, cuando se padecen más de 3 episodios agudos al año (96,97).

El método más fiable para el diagnóstico por imagen es la tomografía computarizada (TC), a pesar de su relativa incapacidad para distinguir entre rinosinusitis viral y bacteriana.

En alrededor del 60% de las rinosinusitis se aislan bacterias, particularmente *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, que, solas o asociadas, están implicadas en más del 50% de los casos. El diagnóstico microbiológico se realiza mediante punción de senos y por ser una técnica agresiva no se justifica su empleo sistemático (92).

Los síntomas se resuelven espontáneamente en alrededor del 40% de los pacientes (97). No obstante, el tratamiento está indicado en cualquier caso ya que acorta la duración del episodio, proporciona alivio sintomático, mejora la calidad de vida del paciente y previene la infección recurrente y las complicaciones supurativas (98). Además del tratamiento sintomático con corticoides tópicos o descongestivos nasales, se recomienda iniciar el tratamiento antibiótico empírico tan pronto como se establezca el diagnóstico clínico de rinosinusitis bacteriana (98).

Al seleccionar el tratamiento antibiótico, es fundamental su actividad antineumocócica ya que *S. pneumoniae* no sólo es el agente etiológico más común, sino que además la rinosinusitis neumocócica tiene una menor tendencia a la resolución espontánea y una mayor incidencia de complicaciones (99). Los antibióticos de elección son la amoxicilina/clavulánico (92-98) o las cefalosporinas de tercera generación que tengan buena actividad frente a *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida (92). Las fluoroquinolonas proporcionan una eficacia semejante a los β -lactámicos pero tienen peor perfil de seguridad (8) por lo que se recomienda limitar su uso a pacientes que han recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses (92). No deben utilizarse los macrólidos debido a los elevados porcentajes de resistencia (alrededor del 30%) en *S. pneumoniae* en nuestro país (92).

1.4.3 Exacerbación aguda de la bronquitis crónica

La bronquitis crónica se define por la presencia de tos y expectoración durante más de tres meses al año a lo largo de dos o más años consecutivos (100). Se considera que un paciente está afecto de bronquitis crónica simple si su función respiratoria es normal, y de bronquitis crónica asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando presenta el trastorno ventilatorio obstructivo característico de la enfermedad (100).

La exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC) se manifiesta por la aparición de un cambio, respecto a la situación basal de uno o más de los síntomas crónicos, que incluyen disnea, tos, producción de esputo y purulencia

o persistencia del mismo (101). Los pacientes con bronquitis crónica experimentan generalmente de 2 a 4 exacerbaciones al año (102). Estas exacerbaciones constituyen la causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes con EPOC. Aproximadamente el 5% de la población adulta de EEUU tiene bronquitis crónica y padece exacerbaciones agudas (103), que suponen más de 16 millones de consultas médicas y más de 500.000 ingresos hospitalarios al año (104).

El origen infeccioso de las exacerbaciones ha sido tradicionalmente difícil de cuantificar por la dificultad para obtener aislamientos y distinguir entre patógenos y colonizadores. Por ello, es difícil definir apropiadamente a los pacientes con EABC en los ensayos clínicos. Una revisión del año 2000 concluyó que el 80% de las EABC son de etiología infecciosa y el resto se deben a factores ambientales o desencadenantes o a la falta de cumplimiento de los tratamientos (101).

En cuanto a la etiología infecciosa, se distinguen 3 tipos de patógenos: aerobios gram positivos y gram negativos, virus respiratorios y bacterias atípicas. Las bacterias aerobias son responsables del 50% de los casos y los virus de aproximadamente un 30% (101). Las bacterias aerobias predominantes son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* (101). *P. aeruginosa* y otros bacilos gram negativos son responsables en menor medida y aparecen en pacientes que presentan una exacerbación severa con un $FEV_1 \leq 35\%$ (105). La infección polimicrobiana es menos frecuente y aparece en pacientes con exacerbación severa (101).

El tratamiento de la EABC tiene 3 objetivos: resolver los síntomas de forma rápida, prevenir las recaídas o aumentar el tiempo entre exacerbaciones y romper la relación entre la infección recurrente y el daño pulmonar (106). El tratamiento de las exacerbaciones depende de la severidad de la exacerbación y de los factores de riesgo del paciente, e incluye los broncodilatadores, oxígeno, corticoides sistémicos, hidratación y eliminación de agentes irritantes. El tratamiento antibiótico es casi siempre empírico y está recomendado en los pacientes que presentan los tres síntomas principales (disnea, producción de esputo y esputo purulento) o dos siendo uno de ellos la presencia de esputo purulento (107). El antibiótico de elección depende del patrón local de

resistencias y de la gravedad del episodio e incluye amoxicilina/clavulánico, cefalosporinas de amplio espectro, macrólidos, doxiciclina y fluoroquinolonas ante la sospecha de infección por *P. aeruginosa* (106,107) y la duración del tratamiento está entre 5 y 10 días (107).

1.4.4 Neumonía adquirida en la comunidad

Según estudios poblacionales prospectivos, la incidencia anual de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos está entre el 5 y el 11% (108,109), y es mayor en los extremos de la vida, en invierno y en presencia de diversos factores de riesgo como consumo de alcohol y tabaco, malnutrición, uremia o EPOC (110). Los avances en antibioterapia en las últimas décadas no se han traducido en una disminución en los índices de mortalidad (111). La mortalidad referida para los pacientes con NAC atendidos en la comunidad es inferior al 1%, oscila entre el 6 y el 14% en los pacientes hospitalizados y es de alrededor del 30% en los pacientes ingresados en UCI (112).

La sintomatología de la NAC es inespecífica y su diagnóstico se basa en un conjunto de signos y síntomas relacionados con infección del tracto respiratorio inferior y afectación del estado general, incluyendo fiebre (> 38° C), tos, expectoración, dolor torácico, disnea o taquipnea, y signos de ocupación del espacio alveolar (112).

En un gran número de casos el patógeno causal es desconocido (112). *S. pneumoniae* es el patógeno aislado más frecuente en todos los ámbitos (113). Se ha descrito una mayor incidencia de *H. influenzae* en ancianos y pacientes con EPOC, en los que también es frecuente *M. catarrhalis*. *L. pneumophila* y *M. pneumoniae* son más frecuentes en pacientes jóvenes (112). Las neumonías víricas están descritas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (112).

El diagnóstico microbiológico precoz es esencial para instaurar un tratamiento antimicrobiano inicial adecuado. Sin embargo, a pesar del uso de técnicas diagnósticas adecuadas, solo logra establecerse en un 50% de los casos (114). Además, el diagnóstico microbiológico tiene importantes limitaciones debido a

su baja rentabilidad y a la dificultad de obtener muestras de calidad adecuada (112).

En los pacientes con NAC tratada ambulatoriamente no se considera necesario realizar ninguna técnica microbiológica para el diagnóstico etiológico, a menos que haya sospecha de patógenos infrecuentes por evidencia epidemiológica (112).

La detección de DNA neumocócico por PCR es de utilidad en muestras de líquido pleural, mientras que en muestras de sangre la sensibilidad es baja (115). Las técnicas de PCR en tiempo real para la detección de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* en muestras de aspirado nasofaríngeo presentan superioridad diagnóstica frente al cultivo o la serología (112).

El tratamiento inicial de la NAC es mayoritariamente empírico (112). El antibiótico de elección depende de la gravedad de la NAC y de los factores de riesgo del paciente (114,116,117). En el caso de los pacientes con NAC que no requieren ingreso, el tratamiento debe cubrir las etiologías principales: *S. pneumoniae* (que debe cubrirse siempre) en el caso de las neumonías típicas y bacterias atípicas como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila* (neumonías atípicas). En España, las resistencias de *S. pneumoniae* a macrólidos son alrededor de un 25% (118) y existe evidencia clínica de fracasos terapéuticos cuando la neumonía neumocócica comprobada se trata únicamente con macrólidos (119). Por otra parte, aunque la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina ha disminuido y los puntos de corte se han modificado al alza, es aconsejable administrar dosis elevadas de penicilina o de β -lactámicos con actividad adecuada que permitan alcanzar niveles séricos elevados para superar posibles resistencias de nivel intermedio (112,114,116,117). Los β -lactámicos no presentan actividad frente a bacterias atípicas, por lo que en caso de sospecha deben asociarse a un macrólido (112,114,116,117).

Los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con una fluoroquinolona presenta la misma eficacia clínica que el tratamiento combinado de un β -lactámico más un macrólido (114). Una cefalosporina oral de tercera generación es una alternativa de tratamiento para la neumonía típica

y también una alternativa para asociar a los macrólidos (112) en el caso de neumonías sin claro patrón etiológico.

En general, se recomienda que la primera dosis de antibiótico se administre en las 4-8 horas siguientes a la llegada del paciente ya sea en el ámbito ambulatorio o en el servicio de urgencias (112-114). En cuanto a la duración del tratamiento antibiótico, la pauta estándar es de 5 a 7 días, aunque se recomienda prolongarlo ante persistencia de fiebre más de 72 horas, persistencia de más de un criterio de inestabilidad clínica, cobertura inicial inadecuada y aparición de complicaciones extrapulmonares (114).

1.5 La Farmacodinamia como predicción de la eficacia en las infecciones comunitarias

El objetivo de la administración de un fármaco es que tenga un efecto terapéutico para el paciente. Para ello, debe alcanzar unas concentraciones adecuadas en el lugar de acción, que dependen de las características cinéticas del fármaco y de las características individuales del paciente. En el caso de los antibióticos, el proceso es más complejo, ya que el objetivo del tratamiento es procariótico: las bacterias. Por tanto, cuando se elige un antibiótico y una pauta de dosificación hay que tener en cuenta la interacción entre la bacteria, el paciente y el fármaco (120).

Tradicionalmente, la actividad *in vitro* de un antimicrobiano se determina mediante la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB). Pero estos parámetros no tienen en cuenta las fluctuaciones *in vivo* de las concentraciones antibióticas durante el intervalo de dosificación (121).

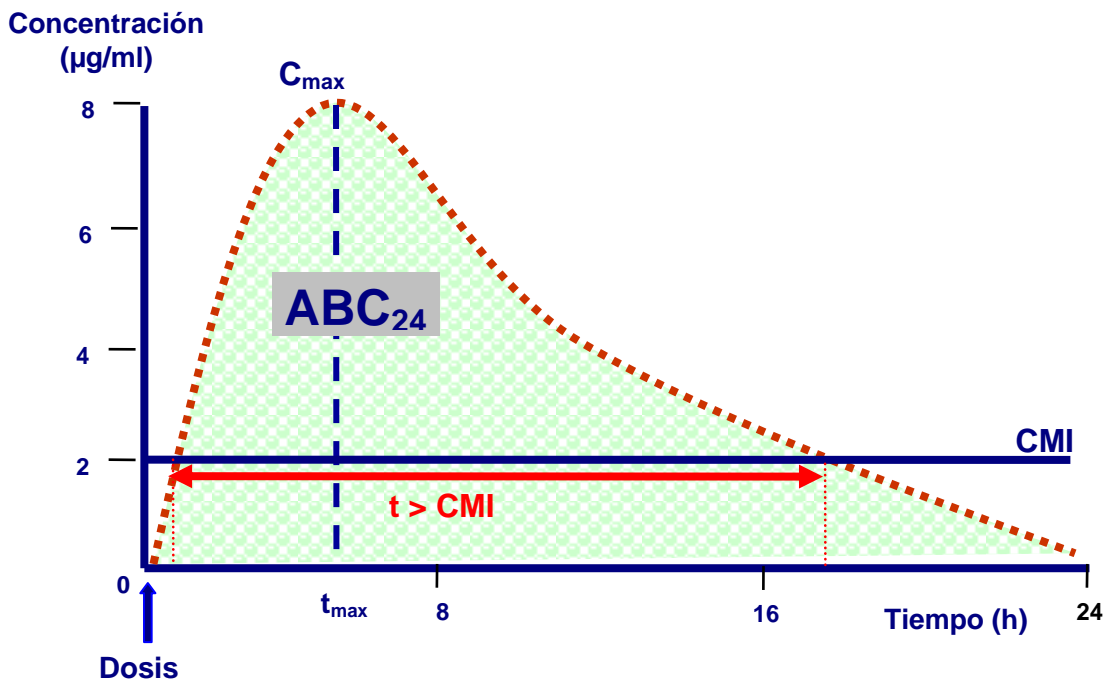
Para acercarse más a la situación *in vivo*, comenzaron a tenerse en cuenta las características farmacocinéticas (PK) del fármaco, especialmente las concentraciones séricas a lo largo del tiempo y su penetración en el lugar de la infección así como los parámetros farmacodinámicos (PD) (diferenciando la actividad tiempo-dependiente versus concentración-dependiente) y el efecto post-antibiótico (122).

Las comorbilidades del paciente, su estado inmunitario, la función renal y hepática y la medicación concomitante tienen un impacto importante en la PD del antibiótico, en parte porque afectan a la PK y en parte porque aumentan la sensibilidad a la colonización e infección bacterianas, disminuyendo la capacidad de luchar contra la infección (120).

Los perfiles PK y PD de un antibiótico proporcionan información relevante que puede utilizarse para maximizar la eficacia bacteriológica y clínica, minimizar la presión selectiva para el desarrollo de resistencias y determinar la pauta de dosificación óptima (123).

En base a resultados experimentales, se han descrito una serie de parámetros PK/PD que relacionan la farmacocinética del fármaco con el valor de la CMI: $T > CMI$, ABC/CMI , y C_{max}/CMI (124-127) (figura 1).

Figura 1. Gráfica concentración-tiempo y parámetros PK/PD



El primer parámetro es el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas exceden el valor de la CMI ($T > CMI$). Este parámetro correlaciona la vida media de eliminación del antibiótico, la dosis y el intervalo de dosificación con la actividad antibacteriana.

El segundo parámetro es la concentración máxima alcanzada/CMI (C_{max}/CMI), que relaciona el efecto bactericida con la CMI, y depende principalmente de la dosis utilizada y del volumen de distribución del antibiótico (que determinan la máxima concentración que puede alcanzar el antibiótico).

El tercer parámetro es el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas vs tiempo en relación con la CMI (ABC/CMI), que combina ambos tipos de efectos. Corresponde a la cantidad total del fármaco a la que está expuesta la bacteria a lo largo del tiempo y es directamente proporcional a la dosis total

administrada e inversamente proporcional al aclaramiento del fármaco (128,129).

Estos parámetros suponen una aproximación para explicar la relación que existe entre la dosis a administrar y el intervalo de dosificación, relación que depende de las características farmacocinéticas del antibiótico y de su actividad antibacteriana. Esta relación se ha vuelto esencial a la hora de predecir la eficacia de un antibiótico y de establecer pautas de dosificación más adecuadas (130). En cualquier caso, los tres parámetros farmacodinámicos están de alguna forma relacionados, ya que cuando aumenta la dosis del antibiótico, aumenta C_{max} y también lo hacen el ABC y el $T > CMI$.

Por lo tanto, los antibióticos pueden clasificarse en dos grandes grupos. Uno de ellos es el de los antibióticos tiempo-dependientes, en los que el factor más importante es el tiempo de exposición, de forma que concentraciones mayores no incrementan su eficacia (131) e incluye entre otros a los fármacos que actúan sobre la síntesis de la pared bacteriana. El otro grupo es el de los antibióticos en los que el factor principal es la concentración alcanzada, de forma que la actividad aumenta al hacerlo la concentración. En este grupo se encuentran antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas y/o los ácidos nucleicos (tabla 2).

Tabla 2. Parámetros PK/PD predictivos de eficacia antimicrobiana basados en las concentraciones de fracción libre (121).

Efecto	Parámetro PK/PD	Objetivo PK/PD	Familia antibióticos
Tiempo-dependiente. Persistencia poca o moderada de sus efectos	T>CMI	Fracción sérica libre durante aprox. 40% del intervalo de dosificación	Cefalosporinas, penicilinas, carbapenemes, monobactamas, macrólidos, oxazolidinonas
Tiempo/dependiente. Persistencia prolongada de sus efectos	ABC/CMI	Cociente ABC/CMI. >25-30 (inmunocompetentes) >100 (inmunodeprimidos)	Estreptograminas, tetraciclinas, vancomicina
Concentración-dependiente. Persistencia prolongada de sus efectos	ABC/CMI o Cmax/CMI	Cociente ABC/CMI: >25-30 o Cmax/CMI>3 (inmunocompetentes) >100 o Cmax/CMI>12 (inmunodeprimidos)	Fluoroquinolonas, azalidas, aminoglicosidos, cetólidos

La integración de las características PK y PD es fundamental para predecir la eficacia del tratamiento antimicrobiano y sirve de base para la determinación de los puntos de corte de sensibilidad (132).

El punto de corte (o breakpoint) PK/PD de la sensibilidad de un organismo a un antibiótico se expresa como el valor más alto de CMI con el que se consigue el valor necesario del parámetro PK/PD de referencia para ese antibiótico. El punto de corte PK/PD de un antibiótico depende principalmente de la pauta posológica y por lo general se aplica a todos los patógenos que causan enfermedad en aquellos lugares en los que los niveles tisulares extracelulares son similares a los niveles séricos de la fracción del fármaco no unida a proteínas (121).

En los últimos años se ha dado un gran paso incorporando la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica al análisis PK/PD mediante la aplicación de las técnicas de simulación de Monte Carlo, que se están utilizando cada vez más como parte de los procedimientos para establecer los puntos de corte. A través de la generación de una población de valores de interés, utilizando datos de estudios pequeños, y después generando de forma aleatoria un número grande de valores de pacientes de acuerdo con una distribución estadística establecida, las simulaciones de Monte Carlo determinan la probabilidad de alcanzar un valor específico de un índice farmacodinámico para una población grande. El objetivo debe alcanzarse en un porcentaje mayor del 90% ya que cuando este porcentaje es menor, la probabilidad de que el tratamiento sea eficaz disminuye significativamente (133).

Para los β -lactámicos y *S. pneumoniae*, se ha utilizado como valor predictivo de actividad bacteriostática un T>CMI de al menos un 33% (134), y un 40% del T>CMI como valor predictivo de cura clínica en humanos (124,135). Por tanto, el análisis por Monte Carlo proporcionará el valor más alto de CMI para el cual el parámetro farmacodinámico excede el objetivo a alcanzar con una probabilidad de $\geq 90\%$ (136,137).

La utilización de las simulaciones de Monte Carlo como herramienta para establecer los puntos de corte de sensibilidad puede cuestionar la validez de los puntos de corte establecidos con anterioridad para diferentes antibacterianos (138).

1.6 Revisiones, meta-análisis y análisis agrupados

En las dos últimas décadas la publicación de revisiones sistemáticas y meta-análisis ha crecido de manera exponencial (139) y se ha convertido en una parte importante de la investigación epidemiológica.

Ha habido numerosas discusiones y publicaciones sobre las ventajas de los meta-análisis. Algunos autores los consideran como la mejor forma de utilizar todos los datos disponibles para la valoración global de los resultados mientras otros los ven de forma escéptica y cuestionan si realmente pueden aportar algo al conocimiento científico (140).

Hay varias maneras de analizar los resultados de estudios primarios:

- Resumen cualitativo, es el artículo de revisión narrativa.
- Resumen cuantitativo de datos publicados, generalmente llamado meta-análisis.
- Re-análisis de los datos individuales de los estudios primarios. En ocasiones se le llama también meta-análisis, pero en epidemiología se utiliza más el término de “análisis agrupado” (pooled analysis).
- Análisis agrupado de varios estudios planificado de forma prospectiva. En este caso, los procedimientos de recogida de datos, la definición de las variables, etc están estandarizadas a priori para los estudios individuales (140).

El meta-análisis consiste en la aplicación de métodos estadísticos para analizar los resultados de estudios independientes (141). El mayor grado de fiabilidad de los resultados se obtiene al combinar ensayos randomizados y controlados que exponen a los pacientes a intervenciones similares y que utilizan variables de evaluación semejantes (142). Al combinar la información de todos los estudios, el meta-análisis puede obtener estimaciones más precisas de los efectos que las propiamente derivadas de los estudios individuales. Permite ver resultados o identificar problemas de seguridad que no es posible percibir con los estudios individuales así como investigar la consistencia de la evidencia entre estudios y explorar las diferencias (143).

El mayor obstáculo para un meta-análisis de datos epidemiológicos es la heterogeneidad, con los errores y sesgos que pueden producirse al combinar varios estudios con diferente diseño, metodología y modelos analíticos (140).

Sin embargo, algunos de los inconvenientes del meta-análisis tradicional son evitables si se dispone de los datos individuales de todos los estudios primarios y es posible hacer un análisis agrupado de los datos individuales. El análisis agrupado permite establecer algunos criterios de inclusión generales para todos los estudios, una definición unificada de las variables y un nuevo modelado. De esta forma, disminuye la heterogeneidad, se reduce el sesgo y los resultados obtenidos son más fiables (140).

Una de las polémicas que hay respecto a las revisiones sistemáticas y meta-análisis atañe a si los datos no publicados deberían incluirse o no en una revisión. Una razón para incluirlos es evitar el “sesgo de la publicación”, atribuido tradicionalmente a que sólo se publican los ensayos con resultados favorables. Por otra parte, la inclusión de forma rutinaria de datos no publicados puede reducir la calidad de los resultados, ya que no han sido supervisados por un proceso de revisión, aunque el proceso de revisión en sí mismo también está sujeto a sesgo (como cualquier tipo de investigación). En este caso, procede revisar si el análisis de los resultados se ha desviado o no del planteamiento inicial del ensayo para evaluar el valor real del ensayo y las probabilidades de sesgo. Esta tarea se ha facilitado enormemente gracias a la creación reciente de los registros públicos de ensayos clínicos (142).

En definitiva, los meta-análisis y los análisis agrupados son herramientas que permiten valorar la consistencia de la información disponible, evaluar las diferencias e identificar problemas que pueden pasar desapercibidos con la investigación individual, estableciendo un puente entre la mejor evidencia científica y una óptima asistencia sanitaria.

1.7 Cefditoren pivoxilo

1.7.1 Descripción

El cefditoren pivoxilo es un antibiótico β -lactámico descubierto y desarrollado por Meiji Seika Kaisha (Japón).

Es una cefalosporina de tercera generación que se administra por vía oral. Es un profármaco que previa hidrólisis mediada por esterasas durante su absorción, se distribuye en sangre circulante como cefditoren activo.

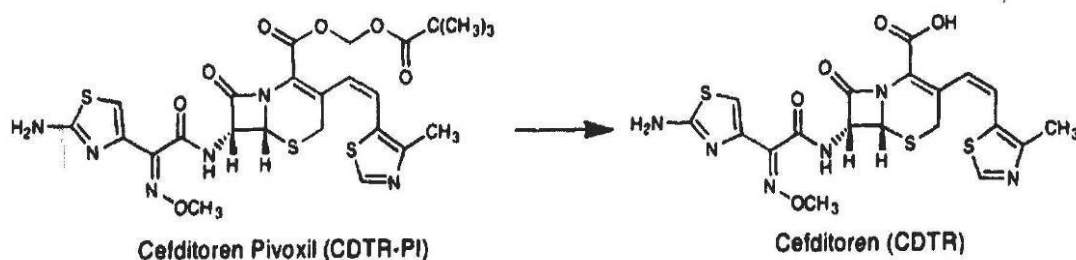
1.7.2 Estructura química

Químicamente, cefditoren pivoxilo es el (-)-(6R, 7R)-2,2-dimetilpropioniloximetil 7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il) etenil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4,2,0] oct-2-ene-2-carboxilato. Su fórmula empírica es $C_{25}H_{28}N_6O_7S_3$ y su peso molecular 620,73. La fórmula estructural se muestra en la Figura 2.

La estructura de cefditoren consiste en el núcleo cefémico, el anillo beta lactámico unido a un anillo de dihidrotiazina de 6 átomos. Esta estructura básica incorpora dos modificaciones importantes: un anillo de aminotiazol que potencia su actividad sobre gram negativos y un anillo de etil metil tiazol que tiene como efecto un aumento de la actividad sobre gram positivos. La incorporación del grupo pivoxilo, que se hidroliza por acción de las estereasas a nivel de la pared intestinal, tiene como objetivo el aumento de la biodisponibilidad.

La forma amorfa de cefditoren pivoxilo desarrollada para su utilización en clínica es un polvo amarillento, fácilmente soluble en ácido clorhídrico diluido y soluble en etanol a concentraciones de 6,06 mg/ml y en agua de < 0,1 mg/ml.

Figura 2. Estructura química del cefditoren pivoxilo y del cefditoren



1.7.3 Mecanismo de acción

Cefditoren, como otras cefalosporinas, es un antibiótico bactericida que actúa interfiriendo la formación de la pared celular bacteriana uniéndose preferentemente a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs) localizadas en la membrana citoplasmática, bajo la pared celular de las bacterias sensibles. En estudios de desplazamiento de [¹⁴C] penicilina G, cefditoren mostró una elevada afinidad de unión a las PBP-1, PBP-2 y PBP-3 de *S. aureus*, a las PBP-1, PBP-2 y PBP-4 de *S. pneumoniae*, a las PBP-3, PBP-1a, y PBP-1bs de *E. coli* y *P. vulgaris*, a la PBP-3 de *M. catarrhalis* y a las PBP-4 y PBP-5 de *H. influenzae* (109-114).

1.7.4 Desarrollo del antibiótico en Japón

El desarrollo del antibiótico en Japón incluyó una serie completa de estudios de toxicidad en diferentes especies animales, en los que tanto cefditoren como cefditoren pivoxilo se administraron por diferentes vías (oral, subcutánea, intraperitoneal e intravenosa). Los estudios toxicológicos incluyeron estudios sobre la reproducción, antigenicidad, mutagénesis y estudios de farmacología general. Los resultados concluyeron que el antibiótico tiene un buen perfil de seguridad a nivel toxicológico que permitía el salto al desarrollo clínico (144).

Se realizaron también estudios *in vitro* para determinar su actividad frente a los patógenos diana (144,145). Los resultados pusieron de manifiesto el excelente perfil de actividad respecto a otros antibióticos disponibles y su claro posicionamiento en el tratamiento de las infecciones comunitarias.

Antes de su administración a pacientes adultos, se estudió la seguridad, tolerabilidad y perfil farmacocinético de cefditoren en diferentes ensayos de Fase I (144).

Los parámetros farmacocinéticos en individuos japoneses tras la administración de 100, 200 ò 300 mg de cefditoren se recogen en la tabla 3 (144).

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos en individuos asiáticos

Dosis	ABC_∞ (µg x h/ml)	Tmax (h)	Cmax (µg/ml)	t_{1/2} (h)
100 mg	3,67±1,14	1,40±0,55	1,66±0,49	0,80±0,06
200 mg	10,02±2,22	2,00±0,71	3,44±0,71	1,06±0,23
300 mg	13,74±2,06	2,00±0,00	4,42±0,66	1,11±0,22

Los ensayos de fase III realizados en Japón recogidos en la literatura (144-147), incluyen diferentes entidades como infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, urinarias, dermatológicas y oftalmológicas así como procesos quirúrgicos, con más de 3.000 pacientes tratados. Estos estudios pusieron de manifiesto su eficacia en el tratamiento de infecciones comunitarias y un buen comportamiento desde el punto de vista de seguridad, similar al de otras cefalosporinas.

La pauta posológica de cefditoren autorizada en Japón es de 100 mg tres veces al día que puede aumentar a 200 mg en caso de infecciones graves o en aquellos casos en los que la pauta anterior puede ser insuficiente (148).

1.7.5 Actividad in vitro

Además de los estudios realizados en Japón y teniendo en cuenta el problema global de las resistencias, su evolución a lo largo del tiempo y las diferencias existentes a nivel local, al iniciarse el desarrollo en Europa se realizaron estudios *in vitro* que se coordinaron desde España y se llevaron a cabo en diferentes países europeos. La importancia de estos estudios está no sólo en el elevado número de cepas analizadas sino en que se han incluido cepas con fenotipos/genotipos de resistencia que suponen un problema para el tratamiento antibiótico.

Cefditoren es una cefalosporina de amplio espectro con actividad frente a bacterias gram positivas y gram negativas y, entre ellas, patógenos respiratorios prevalentes en las infecciones comunitarias: *S. pneumoniae*, incluyendo cepas con sensibilidad disminuida, *H. influenzae* productor o no de β -lactamasas y cepas BLNAR/BLPACR, *M. catharralis* y *S. pyogenes*. Es estable en presencia de diferentes tipos de β -lactamasas, incluyendo penicilinasas y algunas cefalosporinasas, producidas por bacterias gram positivas y gram negativas y es un pobre inductor de β -lactamasas.

Es de especial interés su actividad frente a *S. pneumoniae* con valores de CMI₉₀ de 0,5-1 μ g/ml, incluso en cepas resistentes a la penicilina (148-151) y a otros antibióticos (152), así como frente a cepas pertenecientes a clones multirresistentes (153,154). Su actividad intrínseca es claramente superior a la de otras cefalosporinas orales como cefaclor, cefuroxima, cefixima y cefpodoxima, y muestra una actividad intrínseca similar o ligeramente superior a la de cefotaxima y ceftriaxona (149,150,152,155,156). La actividad bactericida de cefditoren frente a *S. pneumoniae* es elevada y equiparable a la de cefotaxima, incluso frente a cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina (153) La actividad bactericida del cefditoren frente a *S. pneumoniae* no está infuida por el tamaño del inóculo (156).

Cefditoren tiene una elevada actividad frente a *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativa sensibles a la meticilina (149,151,153) y es muy activo frente a *S. pyogenes* con valores de CMI de 0,03 µg/ml (77,128,157).

En cuanto a las bacterias gram negativas más frecuentemente implicadas en la infección respiratoria, cefditoren se comporta como la cefalosporina más activa frente a aislados clínicos de *H. influenzae*, productores o no de β-lactamasas, con valores de CMI que oscilan entre ≤0,004 y 0,06 µg/ml (149,150,153,158-162) y su actividad bactericida frente a *H. influenzae* no se ve influida por el tamaño del inóculo (156). Presenta una actividad frente a cepas BLNAR y BLPACR semejante a la de cefotaxima e igual a las no mutadas (163,164).

Frente a *M. catarrhalis* β-lactamasa (+), que supone el 90% de los aislados clínicos de esta especie, cefditoren es intrínsecamente más activo que cefuroxima y tan activo como cefpodoxima y cefotaxima con valores de CMI que oscilan entre 0,25 y 0,5 µg/ml. (149,162,164) presentando mayor actividad intrínseca entre los β-lactámicos. Puede decirse que frente a *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, la actividad bacteriostática y bactericida de cefditoren es semejante a la de cefotaxima (156).

Los resultados ponen de manifiesto un excelente perfil de actividad en comparación con otros antibióticos disponibles y su claro posicionamiento en el tratamiento de las infecciones respiratorias comunitarias.

2 OBJETIVOS

Esta tesis tiene como objetivos:

- 1) Diseñar y llevar a cabo un plan de desarrollo clínico con cefditoren pivoxilo en Europa para el tratamiento de las infecciones comunitarias del tracto respiratorio.
- 2) Hacer un análisis agrupado de los ensayos clínicos realizados con cefditoren en Europa y en EEUU, especialmente en relación con la eficacia clínica y microbiológica así como con la seguridad del antibiótico.

Estos objetivos se concretan en los puntos siguientes:

1. Estudio farmacocinético y farmacodinámico en caucasianos.
2. Eficacia clínica en el tratamiento de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio superior.
3. Eficacia clínica en el tratamiento de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior
4. Análisis de la correlación entre la erradicación bacteriana y la respuesta clínica como predicción de la eficacia.
5. Perfil de seguridad del antibiótico.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Plan de Desarrollo Clínico

Las autoridades reguladoras sólo permiten iniciar la administración de un nuevo fármaco a seres humanos en su área geográfica cuando se dispone de suficiente información sobre la química del nuevo producto, estabilidad, galénica, actividad farmacológica, toxicología y farmacocinética en modelos animales.

Para que se autorice la realización de ensayos clínicos, el laboratorio promotor deberá aportar a las autoridades reguladoras una información detallada de todos los datos preclínicos disponibles y un Plan de Desarrollo Clínico, siguiendo un formato como el IND (Investigational New Drug application) requerido por la FDA o el PEI (Producto en Fase de Investigación Clínica) en el caso de España.

El objetivo del Plan de Desarrollo Clínico es identificar de manera prospectiva los ensayos clínicos que es necesario realizar para respaldar posteriormente la autorización y el registro de un medicamento. El Plan de Desarrollo Clínico incluye la descripción y diseño de los ensayos clínicos previstos, una planificación de la secuencia de realización y su duración estimada, así como la asignación de recursos humanos, materiales y económicos a cada una de las etapas del proyecto.

Después del registro de cefditoren pivoxilo en Japón, se planteó el desarrollo del antibiótico en Europa. Inicialmente Meiji Seika, llevó a cabo unos ensayos preliminares de fase I para determinar en caucasianos la farmacocinética tras dosis únicas crecientes y dosis múltiples (200 mg), la biodisponibilidad y el efecto de la comida; también dos estudios de fase II no controlados en EABC e infección urinaria.

Los resultados obtenidos alentaron la continuación del desarrollo Europeo con el objetivo de completar un dossier de registro para obtener la autorización de comercialización. Esto se tradujo en la realización de nuevos estudios *in vitro* y *ex vivo* así como ensayos clínicos en población caucasiana de acuerdo con los requerimientos establecidos por las agencias reguladoras.

El desarrollo europeo se ha coordinado desde España. Se solicitó a la Agencia Española la calificación de PEI, aportando información detallada sobre las

características de cefditoren pivoxilo relativas a calidad (química, de estabilidad, desarrollo galénico), preclínica (actividad farmacológica, toxicología y farmacocinética en animales) y datos clínicos de su desarrollo previo en Japón así como un Plan de Desarrollo Clínico para Europa. Cada 2 años el PEI se fue renovando y actualizando con los resultados obtenidos hasta el registro del antibiótico.

3.2 Diseño y coordinación de los estudios

La obtención de la calificación de PEI y renovaciones posteriores, la selección de los centros e investigadores participantes, el diseño de protocolos y cuadernos de recogida de datos, monitorización de los estudios, explotación de los resultados y, elaboración de informes finales ha estado a cargo del Departamento de Científico/I+D de Tedec Meiji Farma SA.

Los ensayos se diseñaron para estudiar la farmacocinética, la seguridad y la eficacia clínica del antibiótico en cada una de las indicaciones diana siguiendo las recomendaciones vigentes. Desde el punto de vista ético, se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki y revisiones posteriores. Previo a su inicio, los protocolos de los ensayos fueron aprobados por los Comités Éticos de Investigación Clínica y autoridades sanitarias correspondientes y todos los sujetos incluidos en los ensayos otorgaron su consentimiento escrito para participar en los mismos.

Casi de forma simultánea se inició un desarrollo paralelo en EEUU. Los resultados de los ensayos realizados en Europa y en EEUU los hemos analizado de forma conjunta por indicaciones, de forma que al englobar un número mayor de pacientes nos permita tener una visión más amplia de la eficacia y la seguridad de cefdtioren pivoxilo.

En la tabla 4 se resumen los estudios, autores y publicaciones a los que ha dado lugar el desarrollo del cefdtioren pivoxilo en Europa y en la tabla 5 las tareas de desarrollo y coordinación.

Tabla 4. Resumen de los estudios realizados con cefditoren pivoxilo

CENTRO	TIPO DE ESTUDIO	REFERENCIA	INVESTIGADOR PRINCIPAL/ AUTORES
<p>1 centro en España: Servicio de Farmacología Clínica Hospital Universitario de Navarra.</p>	<p>Ensayo Clínico de fase I</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudio farmacocinético - Estudio farmacodinámico - Seguridad y tolerancia. 	<p>(165)</p>	<p>Honorato Pérez J. Sádaba B, Azanza JR, Quetglas EG, Campanero MA, Honorato J, Coronel P, Gimeno M.</p>
<p>NA</p>	<p>Simulación de Monte Carlo</p>	<p>(166)</p>	<p>Granizo JJ, Sádaba B, Honorato J, Gimenez MJ, Sevillano D, Aguilar L, Coronel P.</p>
<p>34 centros: España (28), Rumanía (6).</p>	<p>Ensayo clínico de fase III en el tratamiento de la faringoamigdalitis aguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eficacia clínica - Eficacia microbiológica - Seguridad 	<p>NA</p>	<p>Ortega P.</p>

CENTRO	TIPO DE ESTUDIO	REFERENCIA	INVESTIGADOR PRINCIPAL/ AUTORES
25 centros: España (15), Alemania (10).	Ensayo clínico de fase III en el tratamiento de la sinusitis aguda: - Eficacia clínica - Eficacia radiológica - Eficacia microbiológica - Seguridad.	NA	Mann W.
NA	Análisis agrupado de los resultados de eficacia en los ensayos en infecciones respiratorias del tracto respiratorio superior.	(167)	Granizo JJ, Giménez MJ, Barberán J, Coronel P, Gimeno M, Aguilar L.
64 centros: Alemania (36), España (22), Austria (2), Suiza (2), Italia (2).	Ensayo clínico de fase III en el tratamiento de la exacerbación aguda de la bronquitis crónica: - Eficacia clínica. - Eficacia microbiológica. - Seguridad.	(168)	Kardos P. Álvarez-Sala J.L, Kardos P, Martínez- Beltrán J., Coronel P., Aguilar L.

CENTRO	TIPO DE ESTUDIO	REFERENCIA	INVESTIGADOR PRINCIPAL/ AUTORES
<p>59 centros: España (25), Alemania (19), Rumanía (8), Italia (5), Austria (2).</p>	<p>Ensayo clínico de fase III en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eficacia clínica. - Eficacia radiológica. - Eficacia microbiológica. - Seguridad. 	<p>NA</p>	<p>Lorenz J.</p>
<p>12 centros en Hungría.</p>	<p>Ensayo clínico de fase III en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad de origen neumocócico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eficacia clínica. - Eficacia radiológica. - Eficacia microbiológica. - Seguridad. 	<p>NA</p>	<p>Nagy E.</p>

CENTRO	TIPO DE ESTUDIO	REFERENCIA	INVESTIGADOR PRINCIPAL/ AUTORES
NA	Análisis agrupado de los resultados de eficacia en los ensayos en infecciones respiratorias del tracto respiratorio inferior.	(169)	Granizo J.J., Giménez M.J., Barberán J., Coronel P., Gimeno M., Aguilar L.
NA	Análisis agrupado de los resultados de seguridad en los ensayos en infecciones respiratorias.	(170)	Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Coronel P, Gimeno M, Prieto J.

Tabla 5. Diseño y Coordinación de los estudios

<p>Departamento Científico / I+D Laboratorios Tedec-Meiji Farma S.A. Madrid.</p>	<p>P. Coronel, M. Gimeno.</p>	<p>Elaboración del Plan de Desarrollo Clínico Solicitud de la calificación de PEI y sus renovaciones Coordinación y logística del programa de ensayos Selección de centros participantes Selección de CROs Diseño de protocolos y cuadernos de recogida de datos. Tramitación de aprobaciones/permisos (CEICs y Agencias reguladoras) Monitorización de los estudios. Explotación de datos Elaboración de informes finales. Publicaciones.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

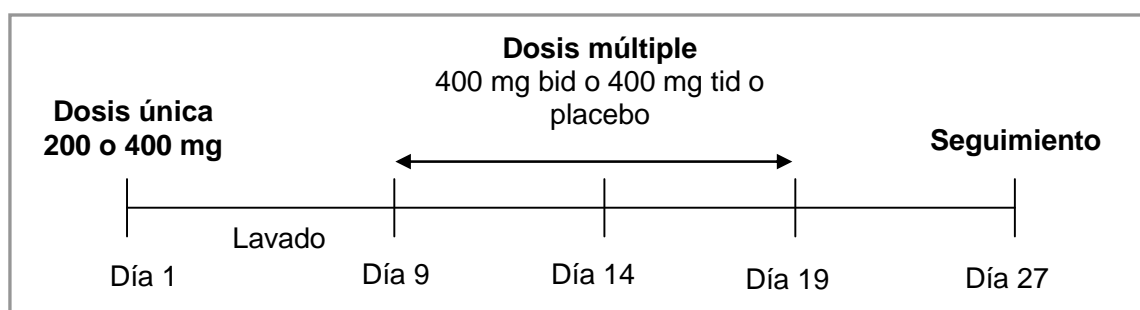
3.3 Metodología de los estudios

3.3.1 Ensayo de Fase I

El objetivo del estudio fue valorar la farmacocinética, farmacodinamia y tolerabilidad gastrointestinal del cefditoren pivoxilo tras la administración en dosis única y dosis múltiple. El estudio se realizó en la unidad de Fase I del Departamento de Farmacología de la Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona) (165).

Se incluyeron 20 voluntarios sanos. El día 1, diez voluntarios tomaron una dosis única de 200 mg y los diez restantes 400 mg. Tras un periodo de lavado de ocho días, ocho voluntarios tomaron 400mg cada 12 horas (bid), otros ocho 400mg cada 8 horas (tid) y cuatro placebo durante 10 días, siguiendo un diseño aleatorizado y doble ciego que se muestra en la Figura 3.

Figura 3. Diseño del estudio de Fase I



Los voluntarios tomaron la medicación 30 minutos después de las comidas. Se recogieron muestras de sangre y orina en los días 1, 9, 14 y 19. Las muestras de sangre se recogieron pre-dosis y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8 y 12 h post-administración. La muestra de las 12 h no se tomó en el régimen tid. Durante la etapa de dosis múltiple se tomaron también muestras valle inmediatamente antes de la dosis de la mañana los días 10, 12, 15 y 17. Los voluntarios permanecieron en ayunas durante al menos 10 h antes de cada día de toma de muestras. Las muestras de orina se recogieron en los intervalos: 0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-12 y 12-24 h.

Las muestras de plasma y orina se conservaron congeladas hasta su análisis por HPLC en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra con un método previamente validado.

Análisis farmacocinético

Los datos de las concentraciones plasmáticas obtenidos en el estudio se analizaron siguiendo un modelo no compartimental mediante el programa Winonlin Standard Edition version 1.5 (Scientific Consulting, Inc. 1984-1997):

A partir de los datos brutos de concentraciones en plasma y orina se calcularon el área bajo la curva desde cero hasta el último tiempo de muestreo (ABC_t), el área bajo la curva desde cero a infinito (ABC_∞), la vida media ($T_{1/2}$), el tiempo medio de residencia (MRT), el aclaramiento sistémico relativo (Cl/F) y el volumen de distribución aparente (V_d/F).

Las concentraciones plasmáticas máxima (C_{max}) y mínima (C_{min}) y el tiempo en alcanzar la concentración máxima (T_{max}) se obtuvieron directamente de los datos experimentales.

El análisis para determinar si existía o no linealidad farmacocinética se basó en los valores obtenidos de ABC_∞ y C_{max} . Los valores de ABC_∞ y C_{max} se transformaron logarítmicamente asumiendo una distribución normal. Las medias geométricas y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon a partir de los datos transformados logarítmicamente. Se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) con el factor dosis sobre los datos transformados logarítmicamente y los valores de ABC y C_{max} normalizados por dosis para analizar la proporcionalidad de las concentraciones tras las dosis administradas.

Se aplicó un ANOVA para comparar los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con cada pauta posológica en los días en los que se tomaron muestras (días 9, 14 y 19).

También se llevó a cabo una comparación día a día entre ambas pautas de dosificación utilizando la t de Student para datos independientes.

El índice de acumulación del fármaco se estimó a partir de los valores del ABC_8 o el ABC_{12} (R1) en el día 19 dividido entre los valores de ABC_8 o ABC_{12} respectivamente en el día 9 (primera administración en dosis múltiple). Los cocientes R2 y R3 se estimaron igualmente a partir de los valores de C_{max} y C_{min} en el día 19 dividido entre los valores en el día 9.

La excreción urinaria se calculó a partir de las concentraciones del cefditoren en orina y los volúmenes de orina recogidos durante cada intervalo después de la administración del fármaco. El porcentaje total eliminado a través de orina en cada intervalo tras la administración de dosis única se analizó mediante la t de Student para datos independientes.

El nivel de significación estadística se estableció en $p \leq 0,05$.

Análisis farmacodinámico

Se calculó el tiempo por encima de las CMI para cada perfil farmacocinético. Se calculó entre t_1 y t_2 , siendo t_1 el correspondiente al tiempo en el que la concentración alcanza la CMI durante la fase de absorción y t_2 el tiempo postadministración en el que la concentración plasmática iguala la CMI en la fase de eliminación (150). Para las estimaciones se utilizaron diferentes valores de CMI de cefditoren observados con *S. pneumoniae* (0,06, 0,125, 0,25, 0,5 y 1 $\mu\text{g/ml}$) (120), el efecto post-antibiótico se consideró también calculando el $T > CMI$ (171,172).

3.3.2 Simulación de Monte Carlo

Los datos obtenidos tras la administración de 400mg en dosis única se utilizaron posteriormente para hacer una una simulación de Monte Carlo (166) utilizando un modelo monocompartimental.

Los parámetros considerados fueron el volumen de distribución aparente (V_d/F), el aclaramiento sistémico relativo (CL/F), la constante de absorción (K_a) y la constante de eliminación (K_e). Los datos fueron insertados en la subrutina PRIOR (programa SIM) del paquete ADAPT II del programa de D'Argenio y

Schumitzky (173), utilizando los valores medios que proporcionaron el mejor ajuste. La simulación 9.999-sujetos de Monte Carlo se realizó con la opción 'withoutprocess noise' para las concentraciones totales y libres de cefditoren (ajustando matemáticamente considerando un 88% de unión a proteínas). Se utilizaron tanto los datos normales como los transformados logarítmicamente.

3.3.3 Ensayos de Fase III

En Europa se realizaron 5 ensayos clínicos en infecciones respiratorias: 1 en faringoamigdalitis, 1 en sinusitis, 1 en EABC y 2 en NAC. En paralelo se hizo un desarrollo en EEUU con 8 ensayos clínicos, 2 en cada una de las indicaciones anteriores.

En los ensayos europeos, el tamaño de la muestra se estimó de acuerdo con las recomendaciones de la EMA (anteriormente EMEA) basado en una hipótesis de equivalencia (no-inferioridad) con contraste unilateral, IC 95%, $\alpha = 2,5\%$, $\beta = 20\%$, y valores de δ entre el 10 y el 15 % en función de la eficacia esperada.

Los ensayos realizados en EEUU se basaron en una hipótesis de equivalencia, con contraste bilateral, IC 95%, $\alpha = 5\%$, $\beta = 20\%$ y valores de $\delta = 10\%$.

Las poblaciones a analizar se definieron antes del análisis de los datos y de la rotura del ciego. En los ensayos europeos, de acuerdo con las recomendaciones en vigor, el análisis del objetivo principal se realizó en la población ITT, que incluyó todos los pacientes aleatorizados, con un diagnóstico confirmado y que tomaron al menos una dosis de los tratamientos del estudio. La población por protocolo (PP) incluyó todos los pacientes de la ITT sin violaciones mayores de protocolo que pudieran interferir con la evaluación de eficacia tales como el cumplimiento del tratamiento <80%, incumplimiento de la visita principal dentro de la ventana establecida y el consumo de medicamentos no permitidos. El objetivo principal fue la respuesta clínica al final del tratamiento en la población ITT. Los criterios de respuesta se definieron específicamente para cada una de las indicaciones.

En los ensayos realizados en EEUU, los objetivos principales fueron la respuesta clínica y microbiológica en el caso de faringoamigdalitis, NAC y EABC y la respuesta clínica en el caso de sinusitis. En el caso de EABC, sólo se consideró para el análisis de eficacia la población microbiológicamente evaluable, formada por el subgrupo de pacientes de la población general de eficacia con al menos un aislado en la visita pre-tratamiento. De forma similar, en los estudios en faringoamigdalitis la población ITT estuvo compuesta por todos los pacientes incluidos con un aislado de *S. pyogenes* al comienzo del estudio.

Con posterioridad al análisis de los datos de cada uno de los ensayos, hemos realizado dos análisis agrupados (“pooled analysis”) con los datos absolutos de los ensayos europeos y los ensayos del desarrollo en EEUU. Uno de los análisis se ha centrado en las infecciones del tracto respiratorio superior (faringoamigdalitis y sinusitis) y el otro en las del tracto respiratorio inferior (EABC y NAC). Se compararon los porcentajes de respuesta entre los grupos de tratamiento con cefditoren 200 mg y 400 mg y con los comparadores. Se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher según procediera. Para reducir la probabilidad de aceptar falsamente la hipótesis alternativa como resultado de las comparaciones múltiples entre los grupos de tratamiento (incluyendo muestras pequeñas) o de las diferencias en el diseño de los estudios la significación estadística se estableció en 0,001.

3.3.3.1 Faringoamigdalitis

En Europa se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, multicéntrico, en 28 centros en España y 6 en Rumanía (ME 309). Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir cefditoren 200 mg bid durante 5 días o Penicilina V 400 mg tid durante 10 días.

En el análisis agrupado (167) se incluyeron además los datos de los ensayos realizados en EEUU (CEF 97-008 y CEF 97-010) (174,175).

Los ensayos incluyeron pacientes ≥ 18 años en el estudio europeo o ≥ 12 años en los estudios en EEUU con diagnóstico clínico de faringoamigdalitis

bacteriana aguda (basado en la presencia fiebre, odinofagia, exudado, linfadenitis y leucocitosis) y confirmación de etiología estreptocócica mediante test rápido en los ensayos CEF 97-008 y CEF 97-010.

Se excluyeron los pacientes con hipersensibilidad conocida a los β -lactámicos, amigdalectomía, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o que no utilizaran métodos anticonceptivos eficaces así como los pacientes con insuficiencia hepática significativa (AST, ALT o bilirrubina total >2 veces por encima del límite superior de normalidad) o insuficiencia renal (creatinina sérica >2.3 mg/dl).

Otros criterios de exclusión fueron: evidencia de enfermedad cardiovascular o prótesis, pacientes inmunocomprometidos, infección por VIH, tratamiento con antibióticos en los 5 días previos, infección concomitante con necesidad de tratamiento antibiótico, recuento leucocitario $<4.000/\text{mm}^3$ o $>30.000/\text{mm}^3$ así como participación previa en el estudio.

Además de la visita inicial pre-tratamiento, los pacientes fueron examinados y evaluados durante el tratamiento, al final del mismo (dentro de las 48 h posteriores a la última dosis), y después de un periodo de seguimiento (28-35 días después de la asignación del tratamiento). El objetivo principal fue la respuesta clínica al final del tratamiento y al final del seguimiento.

Se consideró respuesta clínica favorable la resolución o mejoría en todos los signos y síntomas pre-tratamiento, sin necesidad de tratamiento antibiótico adicional y sin sintomatología sospechosa de fracaso clínico. Se consideró fracaso cuando fue necesario otro tratamiento antibiótico para lograr la mejoría de los signos y síntomas pre-tratamiento, cuando éstos no mejoraron o empeoraron o cuando se produjo una recurrencia (cura o mejoría al final del tratamiento con reaparición de signos/síntomas durante el seguimiento)

En el ensayo europeo, el estudio de susceptibilidad de los patógenos aislados se realizó en el Departamento de Microbiología del Hospital Nuestra Sra de Aránzazu, San Sebastián. En los estudios CEF 97-008 y CEF 97-010 se tomaron muestras para cultivo en todas las visitas y se centralizaron los estudios de identificación y sensibilidad.

La respuesta microbiológica se definió como erradicación (ausencia de *S. pyogenes* en las muestras tomadas en las visitas al final del tratamiento y del seguimiento), persistencia (presencia de *S. pyogenes* en las visitas al final del tratamiento y del seguimiento), o recurrencia (ausencia de *S. pyogenes* en las muestras recogidas al final del tratamiento con reaparición al final del seguimiento).

3.3.3.2 Sinusitis aguda

En Europa se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego en 15 centros en España y 10 en Alemania (ME305). Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir cefditoren pivoxilo 200mg bid o cefuroxima axetilo 250mg bid. En ambos la duración del tratamiento fue de 10 días.

El desarrollo en esta indicación se completó con dos ensayos llevados a cabo en EEUU (CEF 97-004 y CEF 97-007) (176) analizándose los tres ensayos en el análisis agrupado (167).

Los estudios fueron diseñados para incluir pacientes ≥ 18 años en el estudio europeo o ≥ 12 años en los estudios en EEUU, con diagnóstico clínico de sinusitis aguda basado en la presencia de signos y síntomas clínicos (fiebre, dolor de cabeza, dolor facial/presión/oclusión de los senos maxilares, rinorrea mucopurulenta, obstrucción nasal e hiposmia) durante ≥ 7 días pero ≤ 4 semanas, junto con radiografía de senos o TC compatibles con sinusitis. Se excluyeron los pacientes con hipersensibilidad conocida a los β -lactámicos, sinusitis maxilar crónica (presencia de síntomas durante ≥ 3 meses y 3 ó más episodios de sinusitis en los 6 meses previos), presencia de pólipos nasales, cirugía previa de senos, mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que no utilizaran métodos anticonceptivos fiables, pacientes con insuficiencia hepática significativa (AST, ALT o bilirrubina total >2 veces por encima del límite superior de normalidad) o insuficiencia renal (creatinina sérica $>2,3$ mg/dl).

Otros criterios de exclusión fueron: evidencia de enfermedad cardiovascular o prótesis, pacientes inmunocomprometidos, infección por VIH, tratamiento con antibióticos en los 5 días previos, infección concomitante con necesidad de tratamiento antibiótico, recuento leucocitario $<4.000/\text{mm}^3$ o $>30.000/\text{mm}^3$ así como participación previa en el estudio.

Además de la visita pre-tratamiento, los pacientes fueron examinados y evaluados durante y al final del tratamiento (dentro de las 48 h después de la última dosis) así como al final del seguimiento (34 ± 2 días en el caso del estudio ME 305 y 7-14 días después de la última dosis en los estudios CEF 97-004 y CEF 97-007). El objetivo principal fue la respuesta clínica, tanto al final del tratamiento como al final del seguimiento. La respuesta clínica favorable se definió como resolución o mejoría de todos los signos y síntomas presentes a la inclusión sin empeoramiento en la imagen radiográfica y sin necesidad de tratamiento antibiótico adicional.

Se consideró fracaso la falta de mejoría o empeoramiento de los signos y síntomas de la infección, incluyendo la aparición de nuevos síntomas, necesidad de tratamiento antibiótico adicional y/o empeoramiento en la imagen radiográfica de los senos. La recaída (curación o mejoría al final del tratamiento con empeoramiento al final del seguimiento) también se consideró fracaso.

3.3.3.3 Exacerbación aguda de la bronquitis crónica

En Europa se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con grupos paralelos comparando la eficacia y la seguridad de cefditoren pivoxilo 200 mg bid durante 5 días con cefuroxima axetilo 250mg bid durante 10 días (código ME303) (168).

El estudio se desarrolló en un total de 64 centros de Alemania, España, Austria, Suiza e Italia (36, 22, 2, 2, y 2 centros respectivamente).

Además se realizaron otros dos ensayos en EABC en Estados Unidos (CEF 97-003 y CEF 97-005) (177,178). Los estudios fueron prospectivos, aleatorizados, doble ciego y con grupos paralelos. Se compararon 200 y 400

mg de cefditoren frente a cefuroxima axetilo 250 mg bid o claritromicina 500 mg bid con una duración de los tratamientos de 10 días.

Los tres ensayos se analizaron posteriormente de forma agrupada (169).

La población elegible incluyó pacientes adultos de ambos sexos, ≥ 18 años en el ensayo europeo (ME303) y ≥ 12 años en los estudios realizados en EEUU (CEF 97003 y CEF 97005) con diagnóstico de bronquitis crónica, definida como tos y producción de esputo en la mayoría de los días, al menos 3 meses al año durante 2 años consecutivos. Se incluyeron sólo pacientes tipo I ó II según la clasificación de Anthonisen (179):

- Tipo I: exacerbación de la disnea preexistente junto con aumento del volumen y la purulencia del esputo.
- Tipo II: presencia de dos de los tres anteriores criterios.

Se excluyeron los pacientes con hipersensibilidad a los β -lactámicos, las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o que no utilizaran métodos anticonceptivos adecuados así como los pacientes con insuficiencia hepática (AST, ALT o bilirrubina total >2 veces por encima del límite superior o fosfatasa alcalina $>1,25$ veces por encima del límite superior) o insuficiencia renal (creatinina sérica >2 mg/dl). Otros criterios de exclusión fueron la evidencia de insuficiencia cardiaca congestiva, fibrosis quística, neumonía, tuberculosis activa, infección por VIH, cáncer, tratamiento antibiótico en los 2 días previos, infección concomitante con necesidad de tratamiento antibiótico, recuento de leucocitos inferior a $4.000/\text{mm}^3$ y la participación previa en el estudio.

Además de la visita pre-tratamiento, los pacientes fueron examinados y evaluados durante el tratamiento al final del tratamiento (dentro de las 48 h después de la última dosis) y al final del seguimiento (7-14 días después de la última dosis).

Se definió la respuesta clínica al tratamiento como la resolución de los signos y síntomas de infección presentes antes del tratamiento, retorno de los signos y síntomas al nivel basal (situación normal del paciente, no exacerbación) o mejoría de los signos y síntomas sin necesidad de tratamiento antibiótico adicional.

Antes del comienzo del tratamiento y en todas las visitas, se tomaron muestras de esputo para análisis microbiológico. Las muestras se consideraron válidas para cultivo si contenían >25 leucocitos polimorfonucleares y <10 células escamosas por campo de bajo aumento (x100).

En el ensayo europeo los estudios de identificación y sensibilidad se realizaron en el Departamento de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Del mismo modo, en los estudios americanos los estudios de sensibilidad también estuvieron centralizados.

La respuesta microbiológica se definió como erradicación o presunta erradicación (ausencia de esputo para cultivo en un paciente con respuesta clínica favorable) del patógeno aislado al comienzo del estudio.

Se consideró ausencia de respuesta microbiológica cuando hubo persistencia (presencia del patógeno basal en las visitas al final del tratamiento y del seguimiento), recurrencia (ausencia del patógeno basal en las muestras recogidas al final del tratamiento con reaparición al final del seguimiento) o reinfección (ausencia del patógeno basal en las muestras recogidas al final del tratamiento con presencia de infección por un nuevo patógeno en la visita de seguimiento).

3.3.3.4 Neumonía adquirida en la comunidad

Desde España se coordinaron 2 ensayos en neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Uno de ellos (ME301) fue multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y se desarrolló en 59 centros: España (25), Alemania (19), Rumanía (8), Italia (5), Austria (2). El estudio se diseñó con 3 ramas de tratamiento: cefditoren pivoxilo 200mg bid, cefditoren pivoxilo 400 mg bid y amoxicilina/ácido clavulánico 500/125 mg tid. En todos los grupos la duración del tratamiento fue de 10 días.

El otro ensayo europeo (ME310) fue prospectivo y no comparativo para evaluar la eficacia y seguridad de cefditoren pivoxilo 400mg durante 10 días en pacientes con NAC de origen presuntamente neumocócico. Se llevó a cabo en

12 centros en Hungría por ser un país con una elevada incidencia de resistencias en *S.pneumoniae*.

Además de los estudios en Europa, se desarrollaron otros 2 estudios, uno de ellos en EEUU y Sudáfrica (CEF 97-002) (180) y el otro solamente en EEUU (CEF 97-006) (181). Ambos fueron multicéntricos, prospectivos, aleatorizados, doble ciego y con grupos paralelos. Los estudios se diseñaron con 3 ramas de tratamiento: cefditoren pivoxilo 200 mg bid, cefditoren pivoxilo 400mg bid y como comparadores cefpodoxima proxetilo 200 mg bid o amoxicilina/clavulánico 875/125mg tid. La duración del tratamiento fue de 14 días en ambos estudios.

Los cuatro ensayos se analizaron posteriormente de forma agrupada (169).

La población elegible estuvo compuesta por pacientes de ambos sexos, ≥ 18 años en los ensayos europeos (estudios ME 301 y ME 310) o ≥ 12 años en los estudios americanos (CEF97-002 y CEF97-006) (>16 años para los centros en Sudáfrica), con diagnóstico clínico de NAC, confirmado mediante radiografía de tórax por la presencia de nuevo infiltrado consistente con neumonía y 2 o más de los siguientes signos y síntomas: dolor torácico, tos, disnea, taquipnea, cianosis, esputo purulento, hallazgos a la auscultación como sibilancias y/o evidencia de consolidación pulmonar. A la inclusión, los pacientes podían presentar también fiebre o leucocitosis.

Los criterios de exclusión incluyeron embarazo o lactancia, pacientes inmunocomprometidos, fibrosis quística, tuberculosis activa, bronquiectasis, neoplasias pulmonares, sospecha o evidencia serológica de patógenos atípicos (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*) como causa primaria de la infección, creatinina sérica >2 mg/dL y trastorno hepático definido como aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) o bilirrubina total >2 veces por encima del límite superior o fosfatasa alcalina $>1,25$ veces el límite superior de normalidad.

Antes del comienzo de los estudios y en todas las visitas, se tomaron muestras de esputo para el estudio microbiológico. Al igual que en EABC sólo se consideraron aptas para cultivo las muestras con >25 leucocitos polimorfonucleares y <10 células epiteliales escamosas por campo de bajo aumento ($\times 100$).

Los pacientes fueron evaluados antes de comenzar el tratamiento (visita basal), durante y al final del tratamiento (dentro de las 48h después de la última dosis) y al final del seguimiento (7-14 días después de la última dosis).

La respuesta clínica favorable se definió como resolución o mejoría de todos los signos y síntomas de neumonía presentes en la visita basal y no progresión de los hallazgos anormales encontrados en la radiografía basal.

Antes del comienzo del tratamiento y en todas las visitas, se tomaron muestras de esputo para análisis microbiológico. Las muestras se consideraron válidas para cultivo si contenían >25 leucocitos polimorfonucleares y <10 células escamosas por campo de bajo aumento (x100).

Los estudios de identificación y sensibilidad se realizaron en laboratorios centrales. En el estudio multicéntrico europeo en el Departamento de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. En el estudio de Hungría en el Departamento de Microbiología Clínica de la Albert Szent-György Medical University, Szged. Al igual que en Europa, en los estudios americanos también se centralizaron los estudios de sensibilidad.

La respuesta microbiológica se definió como erradicación o presunta erradicación (ausencia de esputo para cultivo en un paciente con respuesta clínica favorable) del patógeno aislado al comienzo del estudio.

Se consideró ausencia de respuesta microbiológica cuando hubo persistencia (presencia del patógeno basal en las visitas al final del tratamiento y del seguimiento), recurrencia (ausencia del patógeno basal en las muestras recogidas al final del tratamiento con reaparición al final del seguimiento) o reinfección (ausencia del patógeno basal en las muestras recogidas al final del tratamiento con presencia de infección por un nuevo patógeno en la visita de seguimiento).

3.3.4 Seguridad

Para un fármaco en desarrollo, y de cara a su posterior comercialización, es fundamental tener una visión en conjunto de su perfil de seguridad.

En el ensayo de fase I (165), los regímenes en dosis múltiple suponían dosis sensiblemente más altas que las autorizadas en Japón o las administradas a caucasianos en los estudios iniciales de fase I y II, por lo que uno de los objetivos del estudio fue la evaluación de la seguridad, y en concreto la tolerabilidad gastrointestinal. Antes de comenzar el estudio se registraron los hábitos intestinales de los voluntarios. Durante los días de ensayo se les preguntó sobre posibles cambios y se valoró también la aparición de náuseas, vómitos o dolor abdominal, puntuando a diario mediante una escala que se recoge en la tabla 6. La puntuación parcial para cada síntoma se multiplicó por el número de días de duración, sumando tres puntos en caso de empeoramiento, cuatro en caso de criterios adicionales de severidad y restando tres puntos en caso de mejoría. La puntuación total diaria de la severidad de los síntomas fue el resultado de las sumas parciales de cada uno de los síntomas: <4 se consideró normal, entre 4-8 leve, 9-14 moderada y >15 severa. La seguridad se valoró también mediante examen clínico y pruebas de laboratorio (hematología, bioquímica y urianálisis).

Tabla 6. Puntuación de los acontecimientos adversos gastrointestinales según su intensidad y duración.

Puntuación	1	2	3	Criterio de severidad adicional
Náuseas	Moderado y <60min	Moderado y 1-4 h	Severo y >4 h	Pérdida de peso
Vómitos	1/día	2/día	≥3/día	Pérdida de peso
Diarrea	Deposiciones blandas o líquidas ≤3/día	4-5 deposiciones líquidas/día	>5 deposiciones líquidas/día	Hemorragia o pérdida de peso
Dolor abdominal	Moderado (<60min)	Moderado (1-4 h)	Severo (>4 h)	Rasgos neurovegetativos

Durante el desarrollo de los ensayos de fase III se registraron todos los acontecimientos adversos experimentados por los pacientes tratados tanto con

cefditoren pivoxilo como con los comparadores. Se determinaron la severidad y el grado de imputabilidad a los tratamientos en estudio y se hizo un seguimiento hasta su resolución.

En todos los ensayos, la población analizable para seguridad estuvo formada por todos los pacientes que tomaron al menos una dosis de los tratamientos en estudio

Además del análisis de la seguridad en cada uno de los ensayos, hemos realizado un análisis agrupado con los datos de todos los ensayos europeos y los del desarrollo en EEUU, que hace un total de 13 ensayos.

La incidencia de acontecimientos adversos en los grupos tratados con cefditoren o con los comparadores se ha analizado mediante la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher según procediera. La significación estadística se estableció en 0,001 para reducir la probabilidad de aceptar falsamente la hipótesis alternativa como resultado de las comparaciones múltiples entre los grupos de tratamiento (incluyendo muestras pequeñas) o de las diferencias en el diseño de los estudios.

4 RESULTADOS

4.1 Ensayo de fase I

4.1.1 Análisis farmacocinético

Todos los voluntarios incluidos completaron el estudio y fueron evaluados para farmacocinética y seguridad. Un voluntario del grupo de 400 mg bid tuvo una reacción adversa y fue excluido en el día 7 del tratamiento. Los 19 voluntarios restantes completaron el estudio de acuerdo con el protocolo establecido.

Cefditoren 200mg en dosis única

La C_{max} se alcanzó alrededor de las 2h post-dosis. El valor medio de la C_{max} fue de $2,3 \pm 0,9$ $\mu\text{g/ml}$, y el de ABC_{∞} $6,98 \pm 2,6$ $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$. La vida media de eliminación con esta dosis fue de $1,33 \pm 0,23$ h. El MRT fue de $3,08 \pm 0,34$ h, y el aclaramiento plasmático relativo y el volumen de distribución aparente fueron de $32,91 \pm 13,46$ l/h y $60,01 \pm 15,45$ l, respectivamente.

La cantidad de cefditoren eliminada a través de orina durante 24h (expresada como porcentaje de dosis) fue del $12,77 \pm 2,96\%$.

Cefditoren 400mg en dosis única

La C_{max} del cefditoren en plasma se alcanzó a las 2h post-dosis y fue de $3,7 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$. Se alcanzó un valor medio de ABC_{∞} de $12,5 \pm 1,6$ $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$, el doble del alcanzado con la dosis de 200 mg. La vida media de eliminación fue de $1,54 \pm 0,20$ h.

El MRT fue de $3,59 \pm 0,55$ h, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a la dosis de 200 mg ($p=0,022$). El aclaramiento plasmático relativo y el Vd/F alcanzaron valores medios de $32,45 \pm 4,93$ l/h y $72,05 \pm 14,49$ l, respectivamente.

La cantidad de cefditoren excretada en orina a lo largo de 24 h fue del $18,24 \pm 5,15\%$.

Las cantidades eliminadas fueron significativamente superiores respecto a la dosis de 200 mg ($p=0,009$).

Cefditoren 400mg en dosis múltiple bid

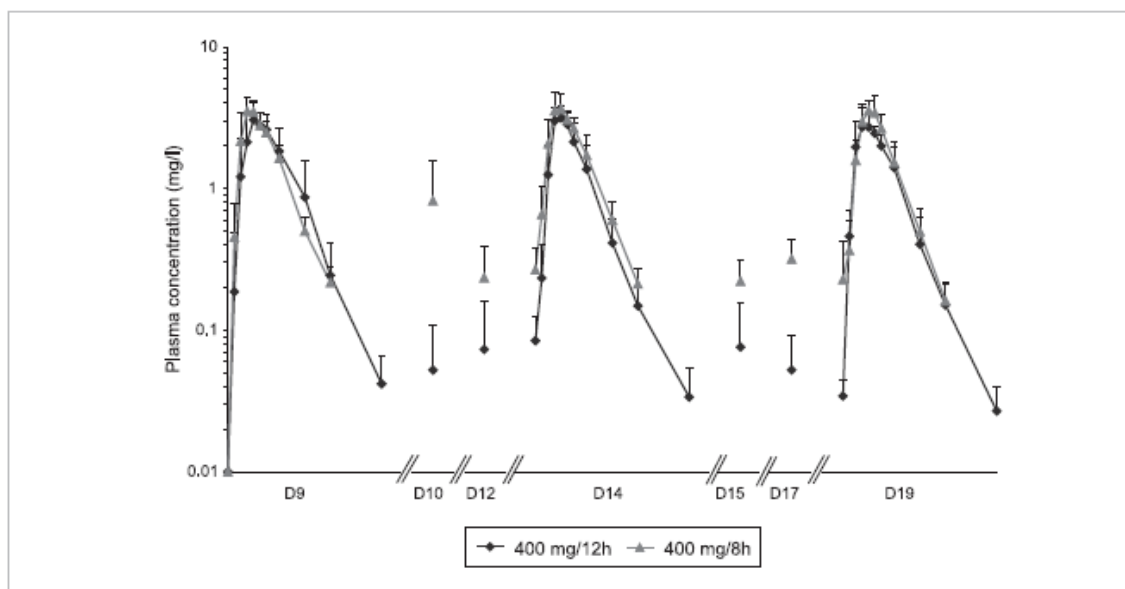
Después de la administración del cefditoren 400 mg bid, la C_{max} osciló entre 2,43 y 4,48 $\mu\text{g/ml}$ y se alcanzó entre 1 y 3 h post-dosis. El ABC_t resultante de esta administración osciló entre 6,79 y 15,81 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Los valores de concentración valle a las 12 h post-administración fueron similares a lo largo de todo el tratamiento, con un valor medio de $0,053 \pm 0,021 \mu\text{g/ml}$. No se observaron diferencias respecto a los niveles en plasma ni en orina a lo largo del tratamiento.

La cantidad de cefditoren eliminada a través de la orina, osciló entre el 4,03 y el 21,35% sin que las diferencias sean significativas ($p=0,74$). La concentración máxima en orina se observó en el intervalo de 2-4h post-administración. Los parámetros farmacocinéticos de cefditoren tras la administración de 400 mg en dosis múltiple bid o tid se recogen en la tabla 7. En la figura 4 se muestra la curva de concentración plasmática-tiempo en los diferentes días de estudio.

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos tras la administración de cefditoren pivoxilo 400mg bid y tid.

	Dosis Múltiple 40 mg b.i.d.			Dosis múltiple 400mg t.i.d.		
	Día 9	Día 14	Día 19	Día 9	Día 14	Día 19
Tmax (h)	2,00	1,75	2,00	1,52	2	2,01
Cmax $\mu\text{g/ml}$	3,34 (0,65)	3,44 (0,58)	3,00 (0,71)	3,87 (0,84)	3,98 (0,57)	3,8 (0,97)
ABCt $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$	11,90 (3,28)	10,18 (2,26)	10,00 (2,23)	11,72 (1,68)	12,69 (1,90)	11,40 (2,59)
ABC ∞ $\mu\text{g/h/ml}$	11,99 (3,30)	10,27 (2,28)	10,10 (2,18)	12,18 (1,76)	13,10 (1,93)	11,69 (2,69)
Vd/F (l)	70,41 (21,37)	80,28 (12,20)	79,03 (20,44)	70,15 (12,62)	59,81 (8,65)	62,08 (12,03)
Cl/F (l/h)	35,94 (10,87)	40,56 (8,38)	41,37 (9,66)	30,50 (5,24)	31,08 (4,15)	35,54 (6,83)
T1/2 (h)	1,37 (0,14)	1,39 (0,17)	1,33 (0,16)	1,46 (0,2)	1,34 (0,14)	1,22 (0,13)
MRT (h)	3,54 (0,62)	3,15 (0,27)	3,06 (0,42)	3,17 (0,34)	3,11 (0,40)	3,08 (0,24)
Ae (mg)	58,24 (15,49)	52,23 (16,64)	57,78 (17,84)	55,75 (7,49)	67,47 (8,15)	57,64 (11,58)
Recuperado en orina (%)	14,56 (3,87)	13,06 (4,16)	14,44 (4,46)	13,94 (1,87)	16,87 (2,04)	14,41 (2,89)

Figura 4. Concentraciones plasmáticas medias tras la administración de cefditoren pivoxilo 400 mg bid y tid los días 9, 14 y 19, y valores predosis los días 10,12, 15 y 17.



Cefditoren 400mg en dosis múltiple tid

Los parámetros farmacocinéticos tras la administración tid se muestran en la tabla 10. La C_{max} osciló entre 2,53 y 5,96 $\mu\text{g/ml}$, alcanzándose entre 1,5 y 3 h post-dosis. El valor medio de la concentración valle fue de $0,297 \pm 0,20 \mu\text{g/ml}$, sin diferencias significativas entre los días ($p=0,072$). El valor medio de ABC_t el primer día del estudio fue de $11,72 \pm 1,68 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, sin variaciones significativas durante el tratamiento. Los valores de ABC_t el resto de los días oscilaron entre 8,98 y 16,95 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$. No se observó acumulación a lo largo del tratamiento con valores medios de $R1: 0,97 \pm 0,16$; $R2: 1 \pm 0,2$; y $R3: 0,76 \pm 0,22$. El aclaramiento plasmático relativo y el valor del V_d/F no se modificaron durante el tratamiento y no se observaron diferencias interindividuales.

Las variaciones en el MRT fueron mínimas. Se observaron algunas diferencias en la vida media y en la constante de eliminación, que en ocasiones alcanzaron

la significación estadística, aunque considerando las diferencias en valores absolutos (15 min) y teniendo en cuenta el comportamiento del fármaco, no se consideran relevantes.

La cantidad de cefditoren eliminada a través de orina, osciló durante los días de estudio entre el 13,94 y el 16,87% sin diferencias significativas. La máxima concentración en orina se observó en el intervalo de 2-4h post-administración. Los datos se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Concentraciones medias de cefditoren en orina tras dosis única y múltiple

Intervalo (h)	200mg	400mg	400mg/12h	400mg/8h
0-2	67,31 (46,13)	105,21 (53,64)	109,25 (53,49)	162,05 (66,65)
2-4	109,56 (67,47)	186,47 (79,94)	154,53 (92,98)	186,59 (106,95)
4-6	45,04 (41,36)	96,67 (46,18)	77,87 (59,50)	100,08 (40,10)
6-8	16,67 (13,08)	37,18 (16,71)	46,20 (25,94)	32,80 (11,38)
8-12	2,23 (2,35)	12,69 (16,88)	14,11 (22,61)	6,15 (2,69)*
12-24	0,27 (0,38)	5,05 (11,14)	1,6 (2,2)*	1,44 (3,16)*

*Sólo datos para la última dosis el día 19,

4.1.2 Análisis Farmacodinámico

Los valores de $T > CMI$ que se obtienen tras la administración de cefditoren pivoxilo 400 mg bid o tid se muestran en la tabla 12. El porcentaje de cepas susceptibles acumuladas en relación con la CMI se ha obtenido a partir de los datos del estudio ARISE (151). Los valores de $T > CMI$ calculados a partir de los datos de cada perfil farmacocinético fueron mayores en el régimen tid.

Los valores de efecto post-antibiótico indican que puede obtenerse una eficacia elevada con ambos regímenes posológicos.

Resultados de T > CMI

Los resultados de T > MIC para la administración bid y tid se recogen en la tabla 9

Tabla 9. Tiempo por encima de la CMI (%) de ambas dosis de cefditoren en relación con diferentes valores de CMI para *S. pneumoniae*.

Posología Cefditoren	CMI (µg/ml)				
	≥0,6 (%)	0,125 (%)	0,25 (%)	0,5 (%)	1 (%)
400mg tid	100	99,7	91,6	75,4	58,7
400mg bid	94,4	81,2	67,6	55,6	44,1
Cepas susceptibles acumuladas en relación a la CMI (%) (Estudio ARISE)	71,1	75,2	82,7	94	99,8
Si se considera el efecto Post-antibiótico					
400mg tid	100	100	99,3	92,1	77,2
400mg bid	98,2	91,8	79,6	67,6	56,2

4.2 Simulación de Monte Carlo

Con los datos farmacocinéticos del ensayo se realizó una aproximación de Monte Carlo. La tabla 10 muestra la probabilidad de alcanzar valores de $T > CMI$ del 33% y de 40% para concentraciones plasmáticas de fármaco total y fármaco libre para valores de CMI de 0,015 $\mu\text{g/ml}$ a 1 $\mu\text{g/ml}$.

Tabla 10. Probabilidad (%) de alcanzar valores de $T > CMI$ del 33% y del 40% para valores de CMI entre 0,015 $\mu\text{g/l}$ y 1 $\mu\text{g/ml}$

CMI	Fármaco total		Fármaco libre	
	33% $T > CMI$	40% $T > CMI$	33% $T > CMI$	40% $T CMI$
0,015	100	100	100	100
0,03	100	100	100	99,99
0,06	100	100	99,98	99,60
0,12	100	100	99,88	97,76
0,25	99,99	99,88	90,45	46,84
0,5	99,82	96,91	0,0	0,0
1	89,27	43,64	0,0	0,0

4.3 Ensayos de Fase III

4.3.1 Faringoamigdalitis

En el ensayo europeo (ME 309) se incluyeron 311 pacientes y en los ensayos en EEUU (CEF 97-008 y CEF 97-010) (174,175) se incluyeron un total de 1.011 pacientes. Las características de los ensayos se resumen en la tabla 11.

Tabla 11. Ensayos de fase III con cefditoren en pacientes con faringoamigdalitis.

		Duración Tratamiento (días)		
		Cefditoren pivoxilo		Comparadores
Estudio	Ptes aleatorizados	200mg bid	400mg bid	
ME 309	311	5	-	Penicilina V 400mg tid 10 días
CEF 97-008	503	10	-	Penicilina VK 250mg qid 10 días
CEF 97-010.	508	10	-	Penicilina VK 250mg qid 10 días
Total	1.322			

El análisis agrupado de los tres estudios pone manifiesto la ausencia de diferencias significativas en cuanto a la eficacia clínica entre cefditoren y los comparadores, tanto al final del tratamiento como en el seguimiento, con porcentajes de eficacia que van del 89,4% al 95,3% (tabla 12). Cuando se analiza la respuesta microbiológica, las diferencias no son significativas ($p > 0.001$) entre cefditoren y los comparadores al final del tratamiento (90,4% vs. 82,7%; $p=0,002$) o en el seguimiento (84,7% vs. 76,7%; $p=0,008$) (tabla 12).

Tabla 12. Respuesta clínica (% de respondedores) y microbiológica (% de erradicación) al final del tratamiento y del seguimiento. (significación estadística $p < 0,001$)

Respuesta	Cefditoren pivoxilo 200mg		Comparadores	
	Final tto	Seguimiento	Final tto	Seguimiento
Clínica	95,3	91,9	92,2	89,4
Microbiológica	90,4*	84,7**	82,7	76,7

* $p=0.002$ vs. comparadores; ** $p=0.008$ vs. comparadores

4.3.2 Sinusitis

En el ensayo europeo (ME 305), se incluyeron 205 pacientes y en los 2 ensayos realizados en EEUU en esta indicación (CEF 97-004 y CEF 97-007) (176) se incluyeron un total de 1.614 pacientes. Las características de los ensayos se resumen en la tabla 13.

Tabla 13. Ensayos de fase III con cefditoren en pacientes con sinusitis aguda.

		Duración Tratamiento (días)		
		Cefditoren pivoxilo		Comparadores
Estudio	Ptes aleatorizados	200mg bid	400mg bid	
ME 305	205	10	-	Cefuroxima axetilo 250mg bid 10 días
CEF 97-004	777	10	10	Amoxicilina/clavulánico 875/125mg bid 10 días
CEF 97-007	837	10	10	Amoxicilina/clavulánico 500/125mg tid, 10 días
Total	1.819			

Hemos analizado de forma agrupada los datos de los 1.819 pacientes incluidos en los ensayos en sinusitis (ME 305, CEF 97-004 y CEF 97-007). Los porcentajes de respuesta obtenidos en las tres ramas de tratamiento oscilan entre el 80,2% y el 84,8% al final del tratamiento y del 71,2% al 77,4% al final del seguimiento. No se detectan diferencias al final del tratamiento entre cefditoren 200mg ó 400mg y los comparadores ($p>0,05$), ni al final del seguimiento entre cefditoren 200 mg y los comparadores ($p=0,041$) o cefditoren 400mg y los comparadores ($p=0,022$).

4.3.3 Exacerbación aguda de la bronquitis crónica

En el ensayo europeo (ME303) se incluyeron un total de 576 pacientes, principalmente en Alemania ($n= 278$ y España ($n= 257$). Los 45 pacientes restantes se reclutaron en el resto de los países participantes: Austria, Suiza e Italia con 2 centros activos en cada uno de ellos.

En los estudios realizados en EEUU (CEF97-003, CEF97-005) (177,178) se aleatorizaron un total de 1.433 pacientes, lo que hace un total de 2.009 analizados para eficacia en esta indicación. Las características de los ensayos se describen en la tabla 14.

Tabla 14. Ensayos de fase III con cefditoren en pacientes con exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC). Población analizada para eficacia.

		Duración Tto (días)		
		Cefditoren pivoxilo		Comparadores
Estudio	Ptes aleatorizados	200mg bid	400mg bid	
ME303	576	5	-	Cefuroxima axetilo 250 mg bid 10 días
CEF97-003	618	10	10	Cefuroxima axetilo 250 mg bid 10 días
CEF97-005	815	10	10	Claritromicina 500 mg bid 10 días
Total	2.009			

Al igual que en las demás indicaciones, los resultados de cada ensayo se analizaron de forma independiente y posteriormente los hemos analizado de forma agrupada.

El análisis agrupado de los resultados de los tres ensayos proporciona porcentajes de eficacia clínica del 85,8% para cefditoren pivoxilo 200 mg y del 91,3% para cefditoren pivoxilo 400 mg al final del tratamiento. Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p > 0,001$). Tampoco lo son las encontradas al final del seguimiento, entre los grupos tratados con cefditoren pivoxilo o entre éstos y el grupo de los comparadores. La tabla 15 resume los resultados de respuesta clínica al final del tratamiento y al final del seguimiento.

Tabla 15. Resultados de eficacia clínica (% de respondedores) en los estudios en EABC al final del tratamiento y del seguimiento (Significación estadística $p < 0,001$).

Estudio	Cefditoren pivoxilo 200mg		Cefditoren pivoxilo 400mg		Comparadores	
	Final tto	Final seguimiento	Final tto	Final seguimiento	Final tto	Final seguimiento
ME303	82,2	83,0	-	-	83,2	85,7
CEF97-003	87,9	79,7	95,5	85,6	89,4	79,8
CEF 97-005	88,5	80,7	84,4	78,1	98,9	83,4
EABC total	85,8*	81,3	91,3	81,2	87,1	83,3

* $P = 0,014$ versus cefditoren pivoxilo 400mg.

En cuanto a la respuesta en pacientes con patógenos basales, los porcentajes de respondedores fueron también semejantes en los 3 estudios. En el análisis agrupado no se detectan diferencias entre los grupos tratados con cefditoren ni tampoco respecto a los comparadores (tabla 16) confirmando los resultados individuales.

Tabla 16. Respuesta microbiológica (% de respondedores) en EABC.

Estudio	Cefditoren pivoxilo 200mg		Cefditoren pivoxilo 400mg		Comparadores	
	nº pts con patógenos basales	% respondedores	nº pts con patógenos basales	% respondedores	Nº pts con patógenos basales	% respondedores
ME303	97	74,2	-	-	90	65,6
CEF97-003	148	79,7	144	76,4	160	77,5
CEF 97-005	208	76,4	198	74,2	217	81,6
EABC total	654	79,2	592	79,9	664	80,6

4.3.4 Neumonía adquirida en la comunidad

El estudio europeo (ME301) incluyó 411 pacientes. Además de este ensayo controlado, el ensayo desarrollado en Hungría incluyó un total de 86 pacientes.

A estos pacientes hay que añadir los 1653 pacientes incluidos en los ensayos realizados en EEUU y Sudáfrica (CEF97-002, CEF97-006) (180,181). La distribución se describe en la tabla 17.

Tabla 17. Estudios de fase III con cefditoren en pacientes con NAC. Población analizada para eficacia.

		Duración Tratamiento (días)		
		Cefditoren pivoxilo		Comparadores
Estudio	Ptes aleatorizados	200mg bid	400mg bid	
ME301	411	10	10	Amoxicilina/clavulánico. 500/125 mg tid 10 días
ME310	86	-	10	-
CEF97-002	851	14	14	Cefpodoxima proxetilo 200 mg bid 14 días
CEF97-006	802	14	14	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg tid 14 días
Total	2.150			

Los diferentes grupos de tratamiento fueron homogéneos respecto a las características demográficas y datos basales de NAC. En los estudios considerados individualmente, no hubo diferencias en la respuesta entre los pacientes tratados con cefditoren 200 ó 400 mg o con los comparadores (tabla 17), con porcentajes de respuesta parecidos en los ensayos europeos y en los

realizados en EEUU. Al analizar los datos de forma agrupada, tampoco se detectan diferencias en la respuesta entre los grupos tratados con cefditoren y con los comparadores ni tampoco entre el grupo de cefditoren 200mg y el de cefditoren 400mg al final del tratamiento (porcentajes de respuesta 89,2%-91,8%) ni al final del seguimiento (porcentajes de respuesta 85,9%-90,4%). Los resultados se resumen en la tabla 17.

Tabla 17. Resultados clínicos (% de respondedores) al final del tratamiento y del seguimiento (Significación estadística, $p < 0,001$).

Ensayo	Cefditoren pivoxilo 200mg		Cefditoren pivoxilo 400mg		Comparadores	
	Final tto	Final seguimiento	Final tto	Final seguimiento	Final tto	Final seguimiento
ME 301	87,2	88.6	86.4	83.7	92.2	93.8
ME 310	-	-	90.1	84.4	-	-
CEF 97-002	90,5	88.4	89.7	87.2	92.2	90.4
CEF 97-006	88,0	86.5	89.9	86.8	90.3	87.8
NAC total	91,8	87,8	89,2	85,9	91,5	90,4

En cuanto a la respuesta en los pacientes con patógenos basales, el análisis agrupado de los cuatro ensayos indica que no hay diferencias entre los grupos tratados con cefditoren ni tampoco respecto a los comparadores (tabla 18).

Tabla 18. Respuesta microbiológica (% de respondedores) en NAC

Ensayo	Cefditoren pivoxilo 200mg		Cefditoren pivoxilo 400mg		Comparadores	
	nº pts con patógenos basales	% respond.	nº pts con patógenos basales	% respond.	Nº pts con patógenos basales	% respond.
ME 301	20	65,0	23	86,9	17	94,1
ME 310	-	-	42	85,7	-	-
CEF 97-002	109	89,0	101	88,1	105	94,3
CEF 97-006	72	81,9	840	84,5	75	80,1
NAC total	201	84,1	250	86,4	197	88,8

4.3.5 Respuesta microbiológica en infecciones del tracto respiratorio superior

En los 7 ensayos realizados con cefditoren en infecciones respiratorias del tracto inferior, la población microbiológicamente evaluable estaba compuesta por los 654 pacientes en el grupo de cefditoren pivoxilo 200mg, 592 en el de cefditoren pivoxilo 400mg y 664 en el grupo de los comparadores con al menos un patógeno aislado en la visita basal. Se aislaron un total de 1223 patógenos diana: 406 cepas de *S pneumoniae* (incluyendo 56 no sensibles a penicilina [cepas intermedias + resistentes]), 595 de *H influenzae* y 222 de *M catarrhalis*.

No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al porcentaje de respuesta microbiológica (erradicación y presunta erradicación) (88,5%-92,0%) entre los pacientes en los que se aisló *S pneumoniae* como patógeno inicial. Entre las cepas de *S pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina

(CMI \geq 0,12 μ g/ml), todas las cepas en el grupo tratado con cefditoren pivoxilo 200 mg (n=19), y con cefditoren pivoxilo 400mg (n=20), y 16 cepas de 17 (94,1%) en el grupo de los comparadores fueron erradicadas o presuntamente erradicadas. Entre las cepas de *S pneumoniae* resistentes a penicilina (CMI \geq 2 μ g/mL), 17 (94,4%) de 18 aislados sumando ambas ramas de cefditoren fueron erradicados en comparación con 10 (90,9%) de 11 aislados en el grupo de los comparadores.

Con respecto a las infecciones producidas por *H influenzae*, tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al porcentaje de respuesta microbiológica entre los grupos de tratamiento (86,6% con cefditoren pivoxilo 200 mg, 85,7% con cefditoren pivoxilo 400 mg y 82,7% con los comparadores), incluso cuando se analizó de forma independiente la respuesta en el caso de las cepas productoras de β -lactamasas (87,7% con cefditoren pivoxilo 200 mg, 77,6% con cefditoren pivoxilo 400 mg y 77,8% con los comparadores).

En relación con *M catarrhalis*, tampoco hubo diferencias entre cefditoren 200 mg y 400 mg o entre cefditoren y los comparadores (84,1% con cefditoren pivoxilo 200mg, 86,7 con cefditoren pivoxilo 400mg y 95,2% con los comparadores). Tampoco las hubo cuando se analizó separadamente el grupo de cepas productoras de β -lactamasas (80,0% con cefditoren pivoxilo 200mg, 85,7% con cefditoren pivoxilo 400mg y 98,2% con los comparadores).

Estos resultados se resumen en la tabla 19.

Tabla 19. Respuesta Microbiológica por patógeno (Significación estadística $p < 0,001$)

Patógeno	Cefditoren pivoxilo 200mg		Cefditoren pivoxilo 400mg		Comparadores	
	nº patógenos basales	% Respond.	nº patógenos basales	% Respond.	nº patógenos basales	% Respond.
<i>S. pneumoniae</i>						
Total	130	88,5	138	92,0	138	89,9
R. intermedia	8	75,0	13	100	6	100
Resistente	11	90,9	7	100	11	90,9
<i>H. influenzae</i>						
Total	224	86,6	175	85,7	196	82,7
β -Lactamasa (+)	41	87,7	49	77,6	27	77,8
<i>M. catarrhalis</i>						
Total	63	84,1*	75	86,7	84	95,2
β -Lactamasa (+)	45	80,0†	63	85,7‡	67	98,2

* $p=0,043$ vs comparadores; † $p=0,005$ vs comparadores; ‡ $p=0,02$ vs comparadores;

4.3.6 Correlación entre la erradicación bacteriana y la eficacia clínica

Hemos estudiado la correlación entre la eficacia clínica y la erradicación bacteriana en la indicación de faringoamigdalitis como ejemplo de infección del tracto respiratorio superior y en EABC como ejemplo de infección del tracto respiratorio inferior.

4.3.6.1 Faringoamigdalitis

En el caso de la faringoamigdalitis, la tabla 20 muestra la relación entre las respuestas clínica y microbiológica. La respuesta clínica es significativamente superior ($p < 0,001$) en la población de pacientes con erradicación de *S. pyogenes* (98,5 %) que entre los que presentan persistencia microbiológica (respuesta clínica $\leq 51,4$ %). De otra forma, hay una respuesta microbiológica (erradicación de *S. pyogenes*) significativamente mayor ($p < 0,001$) ($\geq 90,3$ %) en los pacientes que tienen respuesta clínica que en los que tienen fracaso clínico (respuesta microbiológica $\leq 22,7$ %). Aunque hubo una mayor erradicación de *S. pyogenes* en los pacientes con fracaso clínico en el grupo de cefditoren que en de penicilina (22,7% vs 6,1 %) al final del tratamiento, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,098$) (tabla 21).

Tabla 20. Porcentajes de respuesta clínica en los pacientes con aislados de *S. pyogenes* que presentan erradicación o persistencia al final del tratamiento.

Erradicación		Persistencia	
Cefditoren pivoxilo	Penicilina VK	Cefditoren pivoxilo	Penicilina VK.
324/339 (98,5)	299/301 (99,3)	18/35 (51,4)	31/63 (49,2)

Tabla 21. Relación entre la respuesta clínica (éxito o fracaso) y microbiológica en faringoamigdalitis al final del tratamiento (población ITT).

Respuesta clínica vs respuesta microbiológica	Cefditoren pivoxilo (n=364)		Penicilina VK (n=364)	
	n	%	n	%
Éxito	n=342		n=331	
Erradicación	324	94,7	299	90,3
No erradicación	18	5,3	32	9,7
Fracaso	n=22		n=33	
Erradicación	5	22,7	2	6,1
No erradicación	17	77,3	31	93,9

4.3.6.2 Exacerbación aguda de bronquitis crónica

Hemos estudiado la correlación entre la erradicación microbiológica y la eficacia clínica en el ensayo en EABC desarrollado en Europa. En este ensayo, las características basales de los pacientes (edad y antecedentes de tabaquismo) y los criterios de exacerbación requeridos para la inclusión (Anthonisen I y II) (179), aseguraron la inclusión de pacientes que padecían claramente bronquitis crónica y una elevada probabilidad de padecer una exacerbación de origen bacteriano, responsables de al menos el 50% de las exacerbaciones en pacientes con EABC/COPD (101).

No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento respecto a las características basales de la EABC (tabla 22). El efecto de ambos antibióticos se observa más claramente en la evolución del esputo: el porcentaje de pacientes con >30ml de esputo disminuyó desde ~75% (visita basal) a ~5% (visita seguimiento) para las dos poblaciones analizadas (ITT y PP) y con

ambos antibióticos. Igual ocurrió con la purulencia del esputo, pasándose de aproximadamente el 87% de pacientes con esputo purulento o mucopurulento en la visita basal a aproximadamente el 5% en la visita de seguimiento. La presencia de roncus y estertores disminuyó desde un 77% de los pacientes hasta aproximadamente el 24% y las sibilancias desde un 60% de los pacientes a un 15%, sin diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Mucho más modesto fue el efecto de ambos tratamientos sobre la tos y la disnea, presentes casi en un 100% de los pacientes al inicio y en un 75-80% al final del seguimiento. La situación basal y los resultados en la población PP fueron muy similares.

Tabla 22. Evolución de los signos y síntomas en las visitas del estudio para la población ITT (n=541)

Parámetro	Cefditoren pivoxilo			Cefuroxima axetilo		
	Basal (n=264)	Final tto (n=264)	Seg. (n=247)	Basal n=277)	Final tto (n=277)	Seg. n=262)
Tos	100	87,5	78,5	100	93,9	79,8
Disnea	98,5	81,4	78,1	98,6	83,0	74,4
Sibilancias	60,2	22,7	15,8	59,6	21,7	14,5
Roncus y estertores	76,9	29,5	23,9	77,6	32,9	22,1
Volumen esputo >30ml	75,8	9,1	4,5	75,5	7,6	5,0
Esputo purulento	87,1	12,9	4,0	87,7	9,4	5,7
FEV1/FVC (media±DE)	49,9 (11,5)	56,7 (17,4)	57,1 (18,1)	51,0 (12,4)	59,2 (17,9)	58,9 (17,9)

H. influenzae fue el aislado más frecuente en la visita basal, seguido por *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*, sin diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Se aislaron un total de 197 cepas: 103 cepas en 85 pacientes en el grupo de cefditoren y 94 cepas en 84 pacientes en el grupo de cefuroxima. Estos datos se utilizaron para un análisis exploratorio de la respuesta microbiológica. No se detectaron diferencias significativas entre los porcentajes de pacientes con respuesta microbiológica entre los dos grupos de tratamiento en las visitas de evaluación realizadas (tabla 23).

Tabla 23. Análisis exploratorio de la respuesta microbiológica (erradicación + presunta erradicación), diferencias entre tratamientos e intervalos de confianza (población ITT).

	Final del tto		Seguimiento	
	Cefditoren pivoxilo	Cefuroxima axetilo	Cefditoren pivoxilo	Cefuroxima axetilo
Nº patógenos basales	103	94	100	86
Errad. n (%)	15 (14,6)	8 (8,5)	6 (6,0)	6 (7,0)
Presunta errad. n (%)	60 (58,2)	55 (58,5)	59 (59,0)	53 (61,6)
Respuesta microb. n (%)	75 (72,8)	63 (67,0)	65 (65,0)	59 (68,6)
Dif. entre ttos (IC 95%)	5,8 (-7,0 – 18,6)		-3,6 (-17,3 – 9,8)	

De las 103 cepas aisladas en el grupo de cefditoren, 85 cepas se aislaron en pacientes que presentaron éxito clínico al final del tratamiento y de ellas, se erradicaron el 87,1% (erradicación o presunta erradicación). Las 18 cepas restantes se aislaron en pacientes que después presentaron fracaso clínico en dicha evaluación y de ellas, sólo se erradicaron el 5,6%.

De las 94 cepas aisladas el grupo de cefuroxima axetilo, 79 se aislaron en pacientes que presentaron éxito clínico al final del tratamiento y de ellas, se erradicaron el 79,7% (erradicación o presunta erradicación). Las 15 restantes se aislaron en pacientes que después presentaron fracaso clínico en dicha evaluación y de ellas, no se erradicó ninguna. Los porcentajes de correlación entre eficacia clínica y erradicación microbiológica se detallan en la tabla 24.

Los resultados en la población PP fueron muy similares.

Tabla 24. Relación entre la respuesta clínica (éxito o fracaso) y microbiológica en EABC al final del tratamiento (población ITT).

Respuesta clínica vs respuesta microbiológica	Cefditoren pivoxilo (n=103)		Cefuroxima axetilo (n=94)	
	n	%	n	%
Éxito	n=85		n=79	
Erradicación	74	87,1	63	79,7
No erradicación	11	12,9	16	20,3
Fracaso	n=18		n=15	
Erradicación	1	5,6	--	--
No erradicación	17	94,4	15	100

De las 197 cepas aisladas en la visita basal (población ITT, 169 pacientes evaluables para eficacia microbiológica), 90 (45,7%) fueron *H. influenzae*, 29 (14,7%) *S. pneumoniae*, 16 (8,1%) *M. catarrhalis* y 10 (5,1%) *H. parainfluenzae*. El restante 26,4% de los aislados fueron enterobacterias, bacilos gram-negativos no fermentadores y *S. aureus*. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el análisis exploratorio de la respuesta clínica en los pacientes infectados por patógenos diana (tabla 25).

Tabla 25. Análisis exploratorio de la respuesta clínica en pacientes con patógenos diana en la visita basal.

Patógeno	n (%)		Diferencia entre ttos (IC 95%)
	Cefditoren pivoxilo	Cefuroxima axetilo	
<i>H. influenzae</i>	50 (84,0)	40 (82,.)	1.5 (14,0 – 17,1)
<i>S. pneumoniae</i>	13 (92,3)	16 (81,3)	11 (13,0 – 35,0)
<i>M. catarrhalis</i>	10 (90,0)	6 (100)	10 (29,2 – 11,2)
<i>H. parainfluenzae</i>	6 (83,3)	4 (100)	16.7 (47,1 – 15,7)

4.4 Seguridad

En el ensayo de Fase I (144), 12 voluntarios experimentaron 12 acontecimientos adversos: 2 casos de cefalea y 10 trastornos gastrointestinales. De acuerdo con los criterios de puntuación para los trastornos gastrointestinales establecidos en el protocolo, un voluntario tuvo >15 puntos; dos voluntarios 10 puntos; cuatro entre 5-8 puntos, nueve 1-4 puntos y cuatro 0 puntos. Todos se clasificaron como leves excepto dos: una combinación de diarrea y dolor abdominal que se consideró moderado y un caso clasificado como diarrea severa. Este voluntario se recuperó a los 3 días de interrumpir el tratamiento. En los demás, los síntomas remitieron espontáneamente y continuaron en el estudio. No hubo acontecimientos adversos durante la etapa de dosis única, y sólo se observó un caso de dispepsia durante el tratamiento con placebo. No hubo diferencias entre los grupos en términos de incidencia de los acontecimientos adversos gastrointestinales.

No hubo diferencias en los parámetros analíticos entre las diferentes pautas de administración, con excepción de una reducción en la hemoglobina, creatinina sérica, glucosa, ácido úrico o fosfatasa alcalina. Los valores obtenidos fueron en su mayoría normales y en cualquier caso sin significación clínica. En el examen físico y el ECG no se registraron alteraciones.

Como en el caso de la eficacia, hemos hecho un análisis agrupado de los datos de seguridad de los 13 ensayos clínicos de Fase III. La población para el análisis de seguridad está compuesta por todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio. En total fueron 4.592 pacientes tratados con cefditoren pivoxilo y 2.784 con los comparadores (penicilina V, penicilina VK, cefuroxima axetilo, amoxicilina/ácido clavulánico, cefpodoxima proxetilo y claritromicina). Sólo se analizaron los acontecimientos adversos que se consideraron relacionados con la exposición al antibiótico.

El porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos relacionados durante el tratamiento fue similar en los grupos tratados con cefditoren pivoxilo y con los antibióticos comparadores (tabla 26), sin diferencias significativas ($p > 0,2$) tanto si se analizan en conjunto o por patología.

Tabla 26. Total de acontecimientos adversos relacionados por patología durante el tratamiento. Población para seguridad (n) y % de pacientes con acontecimientos adversos

Patología		Faringoa migdalitis	Sinusitis	EABC	NAC	Total
Cefditoren pivoxilo	n	661	1.177	1.295	1.459	4.592
	%	20,4%	22,7%	21,9%	25,2%	22,9%
Comparadores	n	655	640	798	691	2.784
	%	18,6%	20,3%	23,6%	25,6%	22,2%

Cefditoren pivoxilo presentó un perfil de seguridad similar al de los antibióticos utilizados como comparadores. En cuanto a la sintomatología de tipo gastrointestinal, no encontramos diferencias ($p > 0,1$) en cuanto a la incidencia de dispepsia o náuseas, pero sí en cuanto a la aparición de diarrea en los pacientes tratados con cefditoren que fue significativamente mayor ($p \leq 0,001$) que con los comparadores. Este dato se debe a las diferencias encontradas en los estudios de faringoamigdalitis (8,3% frente a 3,2%) ya que no hubo diferencias significativas en las otras patologías como NAC ($p = 0,620$), EABC ($p = 0,002$) o sinusitis ($p = 0,035$).

Se describieron dispepsia y dolor abdominal en menos del 2,7% de los pacientes, con independencia de la infección tratada o del tratamiento administrado. En los estudios en faringoamigdalitis el porcentaje fue mayor entre los pacientes tratados con cefditoren (2,6% vs 0,6%) pero sin significación estadística ($p = 0,008$).

En el caso de las mujeres la incidencia de vaginosis fue menor con cefditoren que con los comparadores, aunque sin significación estadística. La incidencia más baja con cefditoren se dio en los estudios de sinusitis (4,5% vs 8,1%; $p = 0,017$) y NAC (2,3% vs 5,5%; $p = 0,008$) mientras que fue similar en

faringoamigdalitis (1.2% vs 1.9%; $p = 0,290$) y EABC (5.2% vs 3.1%; $p = 0,119$).

La tabla 27 muestra los acontecimientos adversos relacionados más frecuentes (> 1%) en cada una de las patologías estudiadas.

Tabla 27. Acontecimientos adversos relacionados (% de pacientes con un acontecimiento adverso) más frecuentes (>1%) reportados durante el periodo de tratamiento (por patología en estudio)

Patología	Tto	n	Diarrea	Náuseas	Dispepsia	Dolor abd.	n*	Vaginosis
Faringoa migdalitis	Cefditoren	661	8.3**	2.7	1.2	2.6	406	1,2
	Comp.	655	3.2	2.9	1.1	0.6	417	1,9
Sinusitis	Cefditoren	1177	10.7	4.3	1.7	1.4	706	4,5
	Comp.	640	7.7	3.0	0.9	0.9	371	8,1
EABC	Cefditoren	1295	10.3	3.3	1.0	1.8	612	5,2
	Comp.	798	6.4	4.8	0.7	1.9	356	3,1
NAC	Cefditoren	1459	9.4	3.3	0.7	1.6	648	2,3
	Comp.	691	10.3	3.5	0.7	1.0	325	5,5
Total	Cefditoren	4592	9.9**	3.5	1.1	1.8	2372	3,9
	Comp.	2784	6.9	3.6	0.9	1.1	1469	4,6

* referido sólo a mujeres. ** $p < 0.001$ (cefditoren vs comparadores).

5 DISCUSIÓN

Aunque el desarrollo de los antibióticos ha reducido en gran medida la morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas, al menos en los países desarrollados, la aparición de resistencias amenaza con debilitar estos avances (122). La aparición a nivel mundial de resistencias en las bacterias responsables de las infecciones del tracto respiratorio es especialmente preocupante por la prevalencia de estas patologías. Los principales patógenos implicados en la infección respiratoria, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catharralis*, han desarrollado resistencias a una o más clases de antibióticos. Como ejemplo, *S. pneumoniae* ha desarrollado resistencias a todas las clases de antibióticos utilizados para tratar la infección respiratoria, aunque la prevalencia de la resistencia varía en función de las áreas geográficas y según los antibióticos (122).

El desarrollo de un nuevo antibiótico, como el de todo medicamento, es un proceso largo y costoso cuyo objetivo es demostrar que el nuevo fármaco reúne los requisitos de eficacia, seguridad y calidad exigidos para su comercialización y administración al ser humano. En este proceso hay varias etapas, como son el descubrimiento de una nueva entidad química, el desarrollo galénico de formas farmacéuticas que permitan una adecuada liberación del fármaco, estudios preclínicos en animales para demostrar la seguridad y la eficacia en animales, estudios de actividad *in vitro*, ensayos clínicos en humanos, hasta llegar finalmente a la etapa de aprobación y registro.

Cefditoren pivoxilo se descubrió y desarrolló inicialmente en Japón con alrededor de 3.000 pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Los resultados de estos ensayos se utilizaron para conseguir la autorización del antibiótico en Japón en diferentes indicaciones, incluyendo las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior. La dosis autorizada fue de 100 mg tid que puede aumentarse hasta los 200 mg en infecciones más graves.

A continuación se planteó el desarrollo en Europa. Esto supuso una actualización del perfil de actividad del antibiótico mediante la realización de estudios *in vitro* (entre otros estudios de sensibilidad con aislados clínicos de pacientes europeos) y *ex vivo* así como ensayos clínicos en población

caucasiana de acuerdo con los requerimientos establecidos por las agencias reguladoras.

Para la realización de los ensayos de fase III en Europa, se tuvo en cuenta el patrón de resistencias de los patógenos diana en los países en los que estaba previsto su posterior registro. En concreto, los elevados porcentajes de resistencias encontradas en España, tanto en el ambiente hospitalario como en la comunidad hacen de nuestro país un ecosistema de gran interés para probar nuevos antibióticos, a lo que se añaden la frecuencia aún elevada con la que se prescriben los antibióticos y el autoconsumo.

El desarrollo europeo se coordinó desde España, solicitándose a la Agencia Española la calificación de PEI, aportando para ello información detallada sobre las características de cefditoren pivoxilo así como un Plan de Desarrollo Clínico para Europa. Hasta el registro del antibiótico, el PEI se fue renovando cada 2 años aportando los datos nuevos obtenidos.

En el diseño de los ensayos se decidió utilizar la dosis de 200 mg bid en base a los resultados de los ensayos de fase II. Sin embargo, se consideró que podría ser necesario administrar una dosis más alta de cefditoren pivoxilo (400 mg) para asegurar que las concentraciones plasmáticas proporcionen un tiempo de exposición adecuado frente a las cepas con resistencia intermedia y alta a la penicilina, así como frente a las cepas productoras de β -lactamasas. En este caso, la dosis de 400 mg proporcionaría un $T > C_{MI}$ suficiente para ser eficaz frente a las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina.

En consecuencia, se diseñó un ensayo de fase I, que se realizó en España, para estudiar la farmacocinética y la seguridad del cefditoren después de su administración en dosis única (200 y 400 mg) y sobre todo tras dosis múltiples de 400 mg bid y tid.

El ensayo permite concluir que, a las dosis administradas, cefditoren tiene una farmacocinética lineal. Se obtuvieron valores de C_{max} de 3,7 $\mu\text{g/ml}$ que se alcanzaron a las 2 h post administración y los valores de ABC y $t_{1/2}$ fueron de 12,5 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ y 1,5 h respectivamente. No hubo diferencias en los parámetros farmacocinéticos tras la administración de 400 mg en régimen de bid o tid por lo que se infiere que no hay acumulación del fármaco. La eliminación de

cefditoren a través de orina como fármaco inalterado fue de alrededor del 20% de la dosis administrada.

El objetivo del tratamiento antimicrobiano es la erradicación bacteriana en el lugar de la infección. Una dosificación adecuada de los antibióticos es fundamental para conseguir este objetivo y es también un factor importante en la emergencia y la proliferación de cepas resistentes. Para optimizar la dosificación antibiótica es necesario conocer tanto la sensibilidad bacteriana como la actividad microbiológica del antibiótico y su farmacocinética. La interrelación entre las tres determina las propiedades farmacodinámicas del antibiótico, es decir su capacidad para erradicar la bacteria del lugar de la infección (120).

Las comorbilidades del paciente, su estado inmunitario, la función renal y hepática y la medicación concomitante tienen un impacto importante en la farmacodinamia del antibiótico, bien por afectar a la farmacocinética o bien por aumentar la sensibilidad a la colonización e infección bacterianas, disminuyendo la capacidad de luchar contra la infección (120).

Los parámetros farmacocinéticos (perfil de concentraciones plasmáticas, penetración en el lugar de la infección) y farmacodinámicos (sensibilidad, muerte concentración- versus tiempo dependiente, efecto post-antibiótico), pueden ser utilizados para predecir la eficacia microbiológica. Las recomendaciones de dosis pueden justificarse basadas en criterios PK/PD a nivel preclínico y correlacionarse con los objetivos de eficacia, seguridad y resistencia en los ensayos clínicos (122).

Los resultados del estudio de fase I se analizaron desde un punto de vista farmacodinámico. Teniendo en cuenta que el parámetro PK/PD que predice la eficacia antimicrobiana en los β -lactámicos es el tiempo que las concentraciones plasmáticas exceden la CMI ($T > CMI$), expresado como porcentaje del intervalo de dosificación, la administración de 400 mg de cefdioren bid tuvo un valor de $T > CMI$ para fármaco total del 55% para valores de CMI de 0,5 $\mu\text{g/ml}$, 68% para CMI de 0,25 $\mu\text{g/ml}$, 81% para CMI de 0,12 $\mu\text{g/ml}$ y 94% para valores de CMI de 0,06 $\mu\text{g/ml}$. Este dato es importante teniendo en cuenta los valores de CMI_{50}/CMI_{90} de cefditoren frente a los patógenos más frecuentemente implicados en la infección respiratoria, incluso

los que presentan mecanismos de resistencia. Por ejemplo frente a cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina/amoxicilina los valores son de 0,5/1 µg/ml (152,153); frente a cepas BLNAR y BLPACR de *H. influenzae*, son $\leq 0,06/\leq 0,06$ µg/ml (158) y frente a *S. pyogenes* resistente a macrólidos los valores son de $\leq 0,03/\leq 0,03$ µg/ml (157).

Se han propuesto varias aproximaciones para explicar la interacción farmacodinámica entre el antibiótico y el microorganismo causal en el lugar de la infección y así poder establecer la pauta posológica más adecuada en base a los parámetros farmacocinéticos. Para los β-lactámicos, se ha establecido que es necesario mantener un $T > CMI$ de al menos el 40% del intervalo de dosificación (121,124,182). Los resultados del ensayo de fase I permiten concluir que la administración de cefditoren en régimen bid es suficiente para alcanzar concentraciones plasmáticas eficaces durante el 81% y el 44% del intervalo de dosificación para valores de CMI $\leq 0,125$ µg/ml y 1 µg/ml, respectivamente. Si se tiene en cuenta el efecto post-antibiótico, para valores de CMI de 1 µg/ml el $T > CMI$ excede el 50% del intervalo de dosificación (183).

Los valores de las concentraciones plasmáticas de este ensayo se utilizaron para hacer una aproximación de Monte Carlo. Las aproximaciones de Monte Carlo determinan la probabilidad de alcanzar en una población numerosa un valor específico para un determinado índice farmacodinámico, a través de la generación de valores poblacionales de interés. Para ello se utilizan datos de estudios pequeños y posteriormente se genera de forma aleatoria una población grande de valores de pacientes de acuerdo con una distribución estadística establecida.

Para los β-lactámicos y *S. pneumoniae*, se ha venido utilizando como valor predictivo de actividad bacteriostática un $T > CMI$ de al menos un 33% (134), y un 40% del $T > CMI$ como valor predictivo de cura clínica en humanos (121,124,182). Ambos pueden utilizarse como el objetivo farmacodinámico a conseguir con el antibiótico. El análisis por Monte Carlo proporciona el valor más alto de CMI para el cual la probabilidad de alcanzar el objetivo ($T > CMI$ del 33% y del 40% mencionados para los β-lactámicos) es $\geq 90\%$. Si esta cifra es menor, la probabilidad del antibiótico de ser eficaz disminuye de forma significativa.

En nuestro caso, se utilizaron los datos farmacocinéticos tras la administración de 400 mg en dosis única. Se realizó la aproximación tanto para el fármaco total como para la fracción libre, ajustando en base al 88% de unión a proteínas descrito para cefditoren (184). Considerando que el objetivo a alcanzar es un T>CMI de $\geq 40\%$, la dosis de 40 mg de cefditoren proporciona cobertura frente a las cepas con valores de CMI $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$ cuando se considera fármaco total y con valores de CMI $\leq 0,12 \mu\text{g/mL}$ en el caso de fármaco libre. Si consideramos la definición de sensibilidad dada por la FDA (185) y por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (186): “probabilidad de inhibición del microorganismo por las concentraciones del antibiótico alcanzadas tras la administración de la dosis recomendada”, el objetivo a alcanzar sería la actividad bacteriostática (33% T > CMI). En este caso cefditoren tiene >90% de probabilidad de alcanzar este objetivo bacteriostático cuando las CMI son $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$ y $\leq 0,25 \mu\text{g/mL}$ para fármaco total y libre respectivamente.

Las probabilidades se calcularon para fármaco total y libre ya que, aunque sólo la fracción libre de un antibiótico es activa *in vitro* (y presumiblemente *in vivo*), la reversibilidad de la unión a proteínas implica que esta limitación de la actividad está lejos de ser absoluta (187), incluso en el caso de fármacos con alta unión a proteínas. En el caso de cefditoren, los estudios realizados indican que la presencia de concentraciones fisiológicas de albúmina no interfiere con su actividad antibacteriana (188) y han descrito una actividad *in vitro* en suero humano superior a la obtenida con concentraciones similares a las que se corresponden con la fracción libre (189).

Nuestros resultados difieren de los publicados en otro estudio por Lodise y cols (134) en el que se determinó el perfil farmacodinámico de cefditoren en condiciones de ayuno (≥ 12 h). En este estudio, la simulación de Monte Carlo obtuvo una baja probabilidad de que cefditoren alcanzara el objetivo bacteriostático (33% T > CMI) para cepas de *S. pneumoniae* con valores de CMI $> 0.06 \mu\text{g/mL}$. Sin embargo, tal como sugieren los autores, el aumento de los parámetros farmacodinámicos de cefditoren cuando se administra después de las comidas (50% para C_{max} y 70% para ABC) resultaría en un incremento de la cobertura farmacodinámica. Por tanto, las diferencias encontradas entre nuestro trabajo y el publicado por Lodise y cols, pueden explicarse por las

diferencias en la farmacocinética de cefditoren bien sea en condiciones de ayuno o después de las comidas.

Los resultados farmacocinéticos y farmacodinámicos obtenidos en el ensayo de fase I, junto con el principio generalmente aceptado de que el cumplimiento del tratamiento es mucho mejor si el fármaco se administra en régimen bid en lugar de tid, fueron el motivo de que las dosis de cefditoren propuestas para los ensayos clínicos fueran 200 mg y 400 mg en régimen bid.

Durante la etapa de su desarrollo la eficacia de un antibiótico se evalúa mediante ensayos clínicos y las recomendaciones para la prescripción se basan en los resultados obtenidos en estos ensayos. Aunque realmente constituyen una prueba de la eficacia, también tienen limitaciones. El diseño y el tamaño de la muestra pueden ser un problema en muchos ensayos. Los ensayos con un nuevo antibiótico se diseñan frecuentemente en base a una hipótesis de no-inferioridad. Esto se debe a que los tratamientos existentes tienen una eficacia clínica elevada, y establecer diferencias aunque sean pequeñas suponen un incremento significativo del número de pacientes a incluir (122), extendiendo la duración del ensayo y su coste así como la exposición de un número de pacientes posiblemente innecesario y no justificable éticamente. Por lo tanto incluso las guías más recientes siguen recomendando la aproximación estadística de no-inferioridad (2). Otra aproximación consiste en diseñar los ensayos basados en una hipótesis de superioridad, utilizando como grupo control un placebo, dosis bajas de antibiótico (seudo-placebo) o tratamiento antibiótico con inicio diferido. Estos diseños se reservan para aquellas patologías más leves o con resolución espontánea en un porcentaje variable de casos, aunque desde el punto de vista ético pueden plantearse dudas sobre su aplicación (2).

Los elevados porcentajes de eficacia que se alcanzan en muchos de los ensayos con antibióticos en infecciones respiratorias comunitarias, se deben a que tradicionalmente el criterio principal de valoración es la eficacia clínica, ya que en la práctica el diagnóstico se basa en los signos y síntomas clínicos, al igual que la resolución de los episodios. El diagnóstico causal sólo se considera necesario en caso de gravedad o cuando su conocimiento puede implicar una modificación del tratamiento (112). Las guías y documentos de consenso no

contemplan la realización de pruebas microbiológicas para el diagnóstico en los pacientes ambulatorios y se recomienda la respuesta clínica como medida de la eficacia del tratamiento empírico instaurado (92,97,106,107,112,114,117).

El diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio presenta, en la mayoría de los casos, importantes limitaciones debido a su baja rentabilidad y a la dificultad para obtener muestras de calidad adecuada (112). Además deben establecerse unos estándares de calidad para la recogida, transporte y procesado de las muestras que no siempre se cumplen (114).

La interpretación de los resultados en muestras de calidad dudosa puede inducir a diagnósticos y tratamientos erróneos. En el caso de patógenos que pueden formar parte de la flora comensal, como *S. pneumoniae*, el diagnóstico etiológico de certeza requiere su aislamiento en muestras no contaminadas, como sangre, líquido pleural o tejido pulmonar, o la detección de antígeno en orina. Cuando el aislamiento y/o detección del antígeno se realiza en muestras respiratorias obtenidas por técnicas no invasivas, se establece un diagnóstico etiológico que es únicamente de probabilidad (112).

Por estos motivos, aunque la erradicación bacteriana maximiza la eficacia clínica y puede reducir el desarrollo y diseminación de las resistencias, no es generalmente el objetivo principal a la hora de diseñar un ensayo clínico. Los pacientes, se seleccionan en base a un diagnóstico clínico, tal como se hace en la práctica diaria. Esto tiene como consecuencia que un número variable de casos en los ensayos pueden realmente no tener infección bacteriana y los datos de eficacia microbiológica en muchos casos sólo estén disponibles en un número reducido de pacientes y el número de aislados resistentes sea aún más reducido, ya que un antibiótico nuevo difícilmente tiene resistencias (1).

Por otra parte, valorar la eficacia en un ensayo basándose únicamente en la respuesta clínica, puede conducir a que antibióticos con pobre actividad antibacteriana parezcan más eficaces de lo que son en realidad, lo que se ha llamado efecto Pollyanna (190).

El desarrollo europeo de los ensayos de fase III con cefditoren pivoxilo en infecciones respiratorias incluyó un ensayo en cada una de las indicaciones

diana, salvo en el caso de la NAC para la que se realizaron dos ensayos. Participaron centros de España, Alemania, Hungría, Italia, Rumanía y Suiza:.

Los ensayos se diseñaron de acuerdo con la *“Note for Guidance on Evaluation of New Anti-Bacterial Medicinal Products”* (CPMP/EWP/558/95) y las recomendaciones de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (ESCMID). El tamaño de la muestra se estimó basado en una hipótesis de equivalencia (no-inferioridad) con contraste unilateral y el criterio principal de eficacia fue la eficacia clínica al final del tratamiento.

Los protocolos de los ensayos fueron aprobados por los CEICs y autoridades regulatorias competentes. Todos los ensayos se realizaron de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki. Los estudios fueron monitorizados, bien directamente por la compañía o bien por CROs designadas al efecto, para asegurar la realización de los ensayos de acuerdo con el protocolo y verificar la coincidencia de los datos recogidos con los documentos fuente.

En paralelo se inició un desarrollo en EEUU, diseñados de acuerdo con las recomendaciones de la FDA con dos ensayos en faringoamigdalitis, sinusitis, EABC y NAC.

Con posterioridad al análisis de los datos de cada uno de los ensayos, hemos utilizado los datos absolutos de los ensayos europeos y los ensayos del desarrollo en EEUU para realizar dos análisis agrupados (*“pooled analysis”*) de eficacia: uno centrado en las infecciones del tracto respiratorio superior (faringoamigdalitis y sinusitis) y el otro en las del tracto respiratorio inferior (EABC y NAC). Se compararon los porcentajes de respuesta entre los grupos de tratamiento con cefditoren 200 mg y 400 mg y con los comparadores. En estos análisis se estableció la significación estadística en 0,001 para reducir la probabilidad de aceptar falsamente la hipótesis alternativa como resultado de las comparaciones múltiples entre los grupos de tratamiento.

Hemos estudiado también la seguridad de cefditoren pivoxilo en relación con los comparadores mediante un análisis agrupado que analiza los acontecimientos adversos reportados en los 13 ensayos clínicos, con 4.592 pacientes tratados con cefditoren y 2.784 con los comparadores.

El principal problema de los análisis agrupados es la heterogeneidad, ya que pueden producirse errores y sesgos al combinar varios estudios con diferente diseño, metodología y modelos analíticos (140). Sin embargo, la heterogeneidad puede reducirse si se dispone de los datos individuales de todos los estudios primarios y es posible hacer un análisis agrupado de los datos individuales. El análisis agrupado permite establecer algunos criterios de inclusión generales para todos los estudios, una definición común de las variables y un nuevo modelado. De esta forma, disminuye la heterogeneidad, se reduce el sesgo y los resultados obtenidos son más fiables (140). En el caso de los antibióticos, estos análisis permiten analizar de forma más consistente la erradicación bacteriana como objetivo del tratamiento.

En las infecciones respiratorias de vías altas, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* son las bacterias más prevalentes, cada una de ellas con sus problemas específicos de resistencia: a) elevada resistencia a macrólidos (incluyendo el aumento del fenotipo MLS_B que implica un elevado nivel de resistencia) en *S. pyogenes* (191) y *S. pneumoniae* (26), b) resistencia a amoxicilina entre las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, relacionado con clones específicos (192), y c) el aumento de la incidencia de cepas con fenotipos de resistencia BLNAR y BLPACR entre los aislados de *H. influenzae* (163,193).

El desarrollo europeo de cefditoren pivoxilo en infecciones del tracto respiratorio superior incluyó un ensayo en faringoamigdalitis y otro en sinusitis, a los que se unen los dos ensayos en EEUU en cada una de las indicaciones. Las dosis de cefditoren pivoxilo utilizadas fueron de 200 mg en faringoamigdalitis y 200 ó 400 mg en sinusitis. Los comparadores utilizados fueron penicilina en faringoamigdalitis y amoxicilina/clavulánico o cefuroxima axetilo en sinusitis.

Los tres ensayos en faringoamigdalitis fueron prospectivos, multicéntricos comparativos y randomizados. Al analizar los resultados de forma agrupada (167) no se encontraron diferencias significativas entre cefditoren y penicilina en cuanto a la respuesta clínica, que estuvo entre el 95,3 % en el caso de cefditoren pivoxilo y 89,4% con penicilina. La erradicación de *S. pyogenes* fue más alta en los pacientes tratados con cefditoren pivoxilo que en los tratados

con penicilina, tanto al final del tratamiento (90,4% vs. 82,7%) como al final del seguimiento (90,4% vs. 82,7%), aunque estas diferencias no fueron significativas ($p > 0,001$).

En la indicación de sinusitis los tratamientos administrados en los ensayos fueron cefditoren pivoxilo 200 mg ó 400 mg bid durante 10 días, y como comparadores cefuroxima axetilo o amoxicilina/clavulánico. En el análisis agrupado (167) no se encontraron diferencias en cuanto a respuesta clínica entre las dos ramas de cefditoren pivoxilo y los comparadores al final del tratamiento (81,1% vs. 80,2% vs. 84,8% respectivamente) ni al final del seguimiento (72,1% vs. 71,2% vs. 77,4%) ($p > 0,001$).

El diagnóstico de la sinusitis bacteriana, sigue siendo un reto, ya que los senos paranasales sólo son accesibles mediante procedimientos invasivos que no se utilizan en la práctica diaria y por tanto, el diagnóstico tiene que estar basado en la clínica. En nuestros ensayos en sinusitis no se hizo punción de senos por lo que tanto el diagnóstico como la respuesta se basan en los signos y síntomas clínicos. Se podría cuestionar, por tanto, la eficacia del tratamiento con cefditoren en esta indicación, sin embargo, hay que recordar que al menos en un 50% de los casos de sinusitis se aíslan *S. pneumoniae* y *H. influenzae* (92) y que cefditoren ha demostrado una excelente actividad contra estos patógenos en numerosos estudios *in vitro* (148-153,155,156,158-164) así como en los ensayos en infecciones respiratorias del tracto inferior producidas por estos patógenos (168,169).

Ciertamente los síntomas de rinosinusitis se resuelven espontáneamente en alrededor del 40% de los pacientes (97), pero ante la imposibilidad de predecir cuales son, las sociedades científicas recomiendan su tratamiento con antibióticos de forma empírica (92,98). Además, los porcentajes de eficacia que hemos encontrado entre los pacientes tratados con cefditoren pivoxilo son equivalentes a los observados con los comparadores utilizados, que son antibióticos considerados como tratamientos de referencia en esta indicación (92,98).

Para evaluar la eficacia de cefditoren en el tratamiento de las infecciones comunitarias del tracto respiratorio inferior, se realizaron en Europa un ensayo en EABC y 2 ensayos en NAC a los que se unen otros 2 en cada una de las

indicaciones anteriores realizados en EEUU. De los 7 ensayos, 6 fueron multicéntricos, prospectivos, doble ciego, con grupos paralelos y 1 fue prospectivo y no comparativo.

Además de los resultados individuales de cada uno de ellos, se ha realizado un análisis agrupado de los resultados (169), que proporciona una idea global de la eficacia del antibiótico en estas indicaciones y confirma los resultados individuales. Las dosis de cefditoren pivoxilo fueron 200 ó 400 mg bid y los comparadores fueron cefuroxima axetilo o claritromicina en EABC y amoxicilina/clavulánico o cefpodoxima proxetilo en los ensayos en NAC.

El análisis agrupado de los ensayos en EABC (169) dio como resultado porcentajes de respuesta clínica con cefditoren pivoxilo 200 mg, cefditoren pivoxilo 400 mg y los comparadores de 85,8%, 91,3% 87,1%, respectivamente al final del tratamiento y de 81,3%, 81,2% y 83.3%, al final del seguimiento, sin diferencias significativas ($p > 0,001$) entre los grupos de tratamiento. La comparación de la respuesta alcanzada al final del tratamiento con cefditoren pivoxilo 400 mg fue mayor que con 200 mg (91,3% vs. 85,8%) pero sin significación estadística ($p > 0,001$).

Aunque las recomendaciones para el tratamiento antibiótico en EACB están bien definidas, sin embargo la duración óptima del tratamiento no lo está y de hecho, la mayoría de las guías sobre la materia no especifican la duración óptima del tratamiento (194,195) o establecen un rango entre 5 y 10 días (107,116) y se ha postulado que acortar la duración del tratamiento antibiótico puede ser una medida potencialmente eficaz para reducir la aparición de resistencias, al tiempo que supone una reducción de los costes (196). En este sentido, el diseño del ensayo europeo en EABC (168) fue una apuesta por la eficacia de cefditoren, ya que se compararon 5 días de tratamiento con cefditoren vs 10 días de tratamiento con cefuroxima axetilo de acuerdo con un diseño doble ciego y doble enmascarado. Al comparar los resultados obtenidos en el ensayo europeo (200 mg de cefditoren pivoxilo bid, 5 días) con los alcanzados en los ensayos en EEUU (200 mg de cefditoren pivoxilo bid, 10 días), no se han observado diferencias significativas, lo que refuerza la recomendación del tratamiento corto con cefditoren pivoxilo en esta indicación.

En relación con la NAC, el análisis agrupado no encontró diferencias significativas ($p > 0,001$) en la respuesta clínica entre cefditoren pivoxilo 200 mg, cefditoren pivoxilo 400 mg y los comparadores al final del tratamiento (91,8% vs. 89,2% vs. 91,5%, respectivamente) ni al final del seguimiento (87,8% vs. 85,9% vs. 90,4%, respectivamente).

En los ensayos en infección respiratoria, la población microbiológicamente evaluable constituye un subgrupo de la población evaluable para eficacia ya que el tratamiento se instaura de forma empírica y se basa en signos y síntomas clínicos, lo que hace que, en general, el número de aislados sea bajo y el número de aislados resistentes aún más reducido.

Para estudiar la erradicación bacteriana en las infecciones del tracto respiratorio inferior, se agruparon los resultados de los ensayos en EABC y NAC (169). La respuesta microbiológica satisfactoria se definió como la erradicación o presunta erradicación del patógeno aislado antes de iniciar el tratamiento antibiótico. La ausencia de respuesta microbiológica incluyó la persistencia, recurrencia y reinfección.

Se aislaron 406 cepas de *S. pneumoniae* (incluyendo 56 con sensibilidad disminuida a penicilina), 595 *H. influenzae* y 222 *M. catarrhalis* (170). Respecto a *S. pneumoniae*, no hubo diferencias significativas entre los grupos respecto al porcentaje de respuesta microbiológica satisfactoria, con porcentajes del 88,5% para cefditoren pivoxilo 200 mg, 92,0% para cefditoren pivoxilo 400 mg y 89,9% para los comparadores. Entre los aislados de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida ($\text{CMI} \geq 0,12 \mu\text{g/ml}$), los 20 aislados del grupo tratado con cefditoren pivoxilo 400 mg, 16/19 (84,2%) en el grupo de cefditoren pivoxilo 200 mg y 16/17 (94,1%) en el grupo de los comparadores fueron erradicados o presuntamente erradicados. Entre las cepas resistentes ($\text{CMI} \geq 2 \mu\text{g/ml}$), 17/18 (94,4%) aislados en cada uno de los grupos de cefditoren pivoxilo y 10/11 (90,9%) en el grupo de los comparadores tuvieron erradicación o presunta erradicación. Respecto a *H. influenzae*, tampoco hubo diferencias entre los grupos en la respuesta (86,6% con cefditoren pivoxilo 200 mg, 85,7% con cefditoren pivoxilo 400 mg y 82,7% con los comparadores) incluso cuando se analizó de forma separada la respuesta en cepas productoras de β -lactamasas (87,7% con cefditoren pivoxilo 200 mg, 77,6% con cefditoren pivoxilo 400 mg y

77,8 con los comparadores). Igualmente en el caso de *M. catarrhalis*, no hubo diferencias entre los grupos tratados con cefditoren pivoxilo 200 mg, cefditoren pivoxilo 400 mg o con los comparadores (84,1%, 86,7% y 95,2% respectivamente), incluso cuando se analizó de forma separada el subgrupo de cepas productoras de β -lactamasas (80,0%, 85,7% y 98,2% respectivamente).

Las recomendaciones más recientes para los ensayos clínicos con antibióticos resaltan la necesidad de documentar microbiológicamente la infección bacteriana, y en el caso de necesitarse un procedimiento invasivo no rutinario, al menos un ensayo, o bien centros seleccionados dentro de los ensayos que se realicen para obtener una indicación, deben incluir la obtención de muestras para confirmación microbiológica (2). El ensayo no comparativo en NAC realizado en Europa es un ejemplo de la dificultad que supone la confirmación del diagnóstico microbiológico en los ensayos clínicos con antibióticos. Se diseñó con el objetivo de obtener un número representativo de cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a penicilina y se eligió para su realización Hungría, país en el que estaba descrita una elevada incidencia de estas cepas (197,198). El objetivo era reclutar 100 pacientes con NAC de los que al menos 50 tuvieran un aislamiento de *S. pneumoniae* en la visita basal. La duración del ensayo se estimó en un año, pero después de 18 meses de desarrollo, se habían reclutado 86 pacientes y, sobre todo, se habían aislado únicamente 23 cepas de *S. pneumoniae*, de ellas sólo 4 con sensibilidad disminuida a penicilina. Estos resultados aconsejaron la cancelación del ensayo.

Los datos publicados sobre la correlación entre la farmacodinamia de los β -lactámicos y los resultados clínicos son escasos (199). Los resultados clínicos dependen de muchos factores, además de la idoneidad del tratamiento antibiótico prescrito, mientras que los resultados microbiológicos están más estrechamente relacionados con la actividad del antimicrobiano. Aunque una rápida erradicación no es necesaria para el éxito clínico, a menudo lo predice, al tiempo que reduce la aparición de resistencias (199).

En el caso de cefditoren pivoxilo, hemos estudiado la correlación entre la respuesta clínica y la erradicación bacteriana en la indicación de faringoamigdalitis como infección del tracto respiratorio superior y en EABC

como infección del tracto respiratorio inferior. En ambos casos, es sencillo obtener muestras mediante procedimientos no invasivos para aislamiento e identificación del patógeno causal.

En faringoamigalitis, la eficacia microbiológica se asoció con la respuesta clínica, ya que tanto en los pacientes tratados con cefditoren pivoxilo como con penicilina los fracasos clínicos fueron significativamente más elevados ($p < 0,001$) en los pacientes con persistencia de *S. pyogenes* que en los que tuvieron erradicación (98,5% vs 51,4 %).

Los porcentajes de erradicación fueron significativamente más elevados en los pacientes tratados con cefditoren pivoxilo que en los tratados con penicilina tanto al final del tratamiento (90,4% vs 82,7%) como en el seguimiento (84,7% vs 76,7%; $p = 0,008$).

Se ha formulado la hipótesis de que las β -lactamasas de organismos productores como *H. influenzae*, que forman parte de la flora comensal nasofaríngea, podrían proteger de la acción de los antibióticos a otras bacterias no productoras como *S. pyogenes*. Este fenómeno, que se conoce como “co-patogenicidad”, podría ser responsable de una menor eficacia de los tratamientos antibióticos (49). Cefditoren es una cefalosporina resistente a la acción de β -lactamasas, mientras que la penicilina es susceptible a la acción de las mismas lo que podría explicar los mayores porcentajes de erradicación observados con cefditoren, en concordancia con datos descritos en la literatura (200,201).

En la EABC, hemos elegido el ensayo realizado en el desarrollo europeo por considerar que su diseño fue adecuado para incluir casos con etiología bacteriana. Fue un ensayo doble ciego en el que los pacientes asignados al grupo de cefditoren pivoxilo recibieron tratamiento activo durante 5 días más otros 5 de tratamiento con placebo hasta completar los 10 días de tratamiento que recibían los pacientes tratados con cefuroxima axetilo. Las características basales de los pacientes (edad y antecedentes de tabaquismo) y los criterios de exacerbación definidos para la inclusión (Anthonisen I y II) (179), aseguraron la entrada de pacientes que padecían claramente bronquitis crónica y una elevada probabilidad de padecer una exacerbación de origen bacteriano,

responsables de al menos el 50% de las exacerbaciones en pacientes con EABC/COPD (101).

El efecto del tratamiento se observó más claramente en los signos relacionados con infección bacteriana: los incrementos en el volumen y la purulencia del esputo, presentes al comienzo del estudio en alrededor del 80% de los pacientes, disminuyeron hasta aproximadamente un 5% en la visita de seguimiento (día 30 postratamiento); la presencia de roncus y estertores disminuyó desde un 77% de pacientes hasta aproximadamente el 24% y las sibilancias desde un 60% de los pacientes a un 15%. Sin embargo, los síntomas relacionados con el daño estructural previo tuvieron una mejoría más modesta, como es el caso de la disnea, presente en el 99% de los pacientes a la inclusión y en el 75% de ellos en la visita de seguimiento.

La respuesta microbiológica tuvo una buena correlación con el éxito clínico. En los pacientes microbiológicamente evaluables con respuesta clínica satisfactoria se erradicaron (erradicación o presunta erradicación) el 83,5% de las 164 cepas aisladas en la visita previa al comienzo del tratamiento. Por el contrario, en los pacientes microbiológicamente evaluables con respuesta clínica insatisfactoria, sólo se erradicaron un 3% de las 33 cepas aisladas inicialmente.

Este ensayo que coordinamos en Europa tiene un buen diseño como ya se ha comentado aunque, al igual que ocurrió en los ensayos en EEUU, ha faltado un seguimiento más prolongado de los pacientes que permitiera evaluar la evolución del paciente y el tiempo libre de exacerbaciones como se ha hecho en trabajos posteriores (202,203). Las exacerbaciones tienen una mejoría rápida en las primeras cuatro semanas y una fase lenta que puede persistir durante meses (202). Los pacientes con enfermedad moderada o grave pueden tener una media de 2 exacerbaciones al año (203) y la acumulación de episodios tiene un efecto negativo a largo plazo sobre su estado. En estos pacientes, un tratamiento antibiótico adecuado es fundamental, ya que la erradicación microbiológica está asociada con periodos libres de exacerbación (204), por lo que los tratamientos capaces de reducir la frecuencia de las exacerbaciones pueden tener un impacto significativo sobre la salud y la calidad de vida del paciente (202).

Como se ha dicho con anterioridad, el objetivo principal del tratamiento antimicrobiano debería ser la erradicación bacteriana, de forma que los antibióticos que consiguen la máxima erradicación también tendrán una mayor cura clínica (205), como se ha podido demostrar en varios ensayos (206,207).

Nuestros ensayos adolecen, en general, de un número bajo de aislados que permita establecer una buena correlación entre eficacia clínica y erradicación bacteriana. Siguiendo las recomendaciones en vigor, el objetivo principal fue la eficacia clínica y la microbiológica ocupó un lugar secundario. No se consideró criterio de inclusión el aislamiento de un patógeno potencialmente responsable y en muchos casos las muestras no tuvieron la calidad necesaria para un cultivo. Sin embargo en los ensayos en que hemos podido disponer de un número razonable de cepas que permita la comparación, hemos confirmado la correlación entre eficacia microbiológica y resolución de los signos y síntomas, como es el caso de la EABC. En otras indicaciones, la comparación ha sido posible mediante el análisis agrupado de los ensayos europeos y los realizados en EEUU sin que posibles diferencias entre los estudios en cuanto al diseño y criterios de valoración disminuyan la validez de los resultados obtenidos en el análisis agrupado.

Entre las características que deben tener los nuevos antibióticos destacan: un espectro que abarque los patógenos resistentes a los antibióticos existentes y una actividad *in vitro* superior, así como unos valores farmacodinámicos con elevada probabilidad de alcanzar la curación y erradicación. En los últimos años, las opciones terapéuticas para el tratamiento de las infecciones respiratorias del tracto inferior se han reducido debido a las resistencias bacterianas que han limitado el empleo de algunos antibióticos (penicilinas, cefalosporinas de 2ª generación y macrólidos) y a la retirada de otros por problemas de seguridad, como ha ocurrido con algunas fluoroquinolonas y con la telitromicina (208).

La seguridad de los medicamentos es esencial para los pacientes. A escala mundial, depende de la existencia de sistemas sólidos a nivel nacional que permitan vigilar el desarrollo y la calidad de los medicamentos, informar sobre sus efectos perjudiciales y facilitar información precisa para su uso seguro.

Por reacciones adversas a los medicamentos se entienden las reacciones perjudiciales e inesperadas a medicamentos administrados a las dosis habituales con fines terapéuticos.

Un informe elaborado por la Comisión Europea revela que el cinco por ciento de los ingresos hospitalarios se deben a una reacción adversa a un medicamento. Estas reacciones son, además, la quinta causa más común de muerte entre los pacientes hospitalizados, con casi 200.000 fallecimientos anuales y un coste de 80.000 millones de euros (209).

En el caso de los antibióticos, hay que recordar que su actividad está dirigida contra las estructuras procarióticas de las bacterias, por lo que cualquier acción sobre las células eucarióticas debe considerarse un acontecimiento adverso (3). Además, el cuerpo humano contiene una microbiota considerable (piel, nasofaringe, intestino y flora vaginal) y el efecto de los antibióticos sobre esta microbiota puede ocasionar disbacteriosis, con o sin repercusión clínica (17,169).

Aunque las reacciones adversas a los antibióticos pueden estar a veces poco documentadas, son fármacos que generalmente tienen una buena relación riesgo/beneficio y las reacciones adversas que se producen son en su mayoría leves y reversibles cuando se interrumpe el tratamiento (210).

Por contra, hay que tener en cuenta que un gran número de individuos está expuesto a los antibióticos. El 85-90% se consumen en el ámbito comunitario, y de ellos el 80% para el tratamiento de infecciones respiratorias (88), que son uno de los principales motivos por los que acuden los pacientes a las consultas (211).

Durante la etapa de desarrollo de un antibiótico, se obtiene una información inicial a través de los estudios toxicológicos en animales. A continuación, los ensayos de fase I constituyen la primera administración en humanos, y son fundamentales para dibujar de forma aproximada el perfil de seguridad, pero su administración a un número reducido de sujetos es una limitación importante.

Existe un intenso debate sobre cuál es el diseño más útil (ensayos clínicos randomizados, estudios de cohortes o de caso-control) para generar datos fiables de seguridad (212). En lugar de analizar los acontecimientos adversos

utilizando un único tipo de diseño, es preferible poder evaluar un número amplio de estudios que permita dibujar un perfil más completo y más general pero con la misma validez (212).

Los ensayos clínicos están diseñados con un poder estadístico adecuado para estudiar la eficacia (213-217), y dentro del marco del ensayo clínico la probabilidad de obtener eficacia es mayor que la de que surjan efectos adversos, por lo que puede ocurrir que los ensayos clínicos no estén adecuadamente dimensionados para analizar la seguridad o que los pacientes no tengan un seguimiento suficientemente largo como para que se puedan detectar acontecimientos adversos poco frecuentes o que suceden después de terminar el tratamiento (212). Además, los ensayos no suelen incluir (o específicamente excluyen) pacientes con mayor riesgo de presentar reacciones adversas como niños, ancianos, mujeres embarazadas o pacientes con múltiples comorbilidades o posibilidad de tener interacciones medicamentosas (213,214,216). Por tanto, no puede sorprender que después del lanzamiento de un fármaco, cuando ya ha sido utilizado por un número elevado de pacientes aparezcan hallazgos nuevos e inesperados en materia de seguridad (212).

En el ensayo de fase I realizado en España con cefditoren pivoxilo (165), los 20 voluntarios que participaron recibieron dosis altas de cefditoren pivoxilo (hasta 400 mg tid durante 10 días). Ninguno de los voluntarios que completaron el estudio reportaron náuseas o vómitos. Doce sujetos tuvieron 12 acontecimientos adversos (2 dolor de cabeza y 10 trastornos gastrointestinales). Todos ellos se clasificaron como de intensidad "leve", excepto dos casos de diarrea asociada con dolor abdominal que se consideraron "moderados", y un caso de diarrea clasificado como "severo". El voluntario con diarrea severa se recuperó 3 días después de interrumpir el tratamiento, y en el resto los episodios remitieron espontáneamente sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Hay que resaltar que, por tratarse de la primera vez que se administraba cefditoren pivoxilo en caucásicos con dosis altas y en dosis múltiple, el diseño del ensayo, incluyó preguntas exhaustivas a los voluntarios sobre los posibles cambios en los síntomas gastrointestinales, que contribuyó a una sobreaparición de los mismos.

Teniendo en cuenta la limitación mencionada anteriormente sobre el tamaño de los ensayos clínicos, la evaluación conjunta de las reacciones adversas descritas en todos los ensayos realizados durante el desarrollo de un fármaco permite una visión más amplia y consistente de su perfil de seguridad. Por esto, además del análisis de la seguridad que se llevó a cabo en cada uno de los ensayos realizados en Europa y en EEUU (en total 13 ensayos) para el tratamiento de infecciones respiratorias, planteamos un análisis conjunto de todos ellos (170). La población analizable para seguridad estuvo compuesta por todos los pacientes randomizados que tomaron al menos una dosis de los tratamientos en estudio. El análisis incluyó en total 4.592 pacientes tratados con cefditoren pivoxilo y 2.784 con los comparadores (penicilina V, penicilina VK, cefuroxima axetilo, amoxicilina/clavulánico, cefpodoxima y claritromicina). Cefditoren-pivoxilo mostró un perfil de reacciones adversas parecido al de los comparadores, siendo la diarrea la más frecuente (9,9%) seguida de la vaginosis (3,9% de la población femenina), náusea (3,5%), dolor abdominal (1,8%) y dispepsia (1,1%). En el grupo de los comparadores, la diarrea fue también la reacción adversa más frecuente (6,9%), seguida de la vaginosis (4,6% de la población femenina), náusea (3,6%), dolor abdominal (1,1%) y dispepsia (0,9%).

Cuando se revisan las reacciones adversas de los antibióticos orales (218) se concluye que las más frecuentemente descritas con los antibióticos utilizados como comparadores en el desarrollo de cefditoren pivoxilo son las náuseas (3-4%) y la diarrea (4% para claritromicina y cefuroxima, 7% para cefpodoxima y 9% para amoxicilina/clavulánico). En nuestro análisis agrupado, el número de casos de diarrea descritos con cefditoren es mayor que con los comparadores (9,9% vs 6,9%) debido a las diferencias encontradas en los estudios de faringoamigdalitis (8,3% vs 3,2%) y sin diferencias en las otras indicaciones. Por ejemplo en NAC, los porcentajes entre cefditoren y los comparadores son muy similares (9,4% vs 10,3%) y de magnitud parecida o inferior a los descritos en otras series para amoxicilina/clavulánico (219,220).

En nuestro análisis agrupado se encontró un mayor número de casos de vaginosis entre las mujeres tratadas con los comparadores que con cefditoren, debido al mayor número de casos reportados en los estudios de NAC y

sinusitis, aunque en ambos casos las diferencias no fueron significativas ($p = 0,017$ y $p = 0,008$, respectivamente). Hay que indicar que el riesgo de vaginosis como consecuencia del tratamiento antibiótico, está descrito en la literatura (221,222).

Por lo tanto, el análisis agrupado de los datos de seguridad de los ensayos clínicos realizados fuera de Japón permite concluir que cefditoren tiene un perfil de seguridad similar al descrito para otros antibióticos utilizados habitualmente para el tratamiento de las infecciones respiratorias comunitarias.

Como se ha comentado anteriormente, los datos de seguridad obtenidos durante los ensayos clínicos, no son sino una aproximación que tiene que continuar después de su lanzamiento y uso continuado por la población en general dentro del marco de la práctica clínica habitual.

En enero de 2011 entró en vigor la nueva normativa europea en materia de farmacovigilancia (Reglamento (EU) 1235/2010 y Directiva 2010/84/EU) (223,224), que sienta las bases de un sistema de farmacovigilancia europeo con el objetivo de proteger y promover la salud pública, reducir la probabilidad de reacciones adversas y optimizar el uso de los medicamentos. La nueva legislación pretende también aclarar las responsabilidades de todos los que forman parte del proceso de desarrollo y comercialización de un fármaco, así como mejorar la recogida de datos y la información tanto al público como a los profesionales sanitarios.

Entre los principales cambios, se pide que todos los medicamentos nuevos o actualizados sean sometidos a un estrecho seguimiento durante los cinco años siguientes a su comercialización, y que tanto los médicos como los pacientes sean informados de posibles problemas en materia de seguridad. Uno de los principales objetivos que se espera conseguir es involucrar tanto a los pacientes como a los profesionales sanitarios en la notificación de las sospechas de reacciones adversas, así como conseguir que la publicación de las decisiones sobre la seguridad de los medicamentos sea más transparente.

Además, cada uno de los países pertenecientes a la Unión Europea tendrá un papel clave en materia de farmacovigilancia y deberá recopilar información sobre supuestas reacciones adversas de los fármacos, no sólo cuando los

medicamentos se han utilizado dentro de los términos en los que han sido autorizados, sino que también se deberán recoger los casos de sobredosis, mal uso, abuso o errores en la prescripción o administración de los medicamentos.

Dentro de la estructura de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), se crea un Comité Europeo de Farmacovigilancia (Pharmaceutical Risk Assessment Committee, PRAC), con representación de todas las agencias de medicamentos nacionales, para facilitar los procedimientos coordinados en la UE para la evaluación de los aspectos relacionados con la seguridad de los medicamentos comercializados. También se pondrá en marcha un portal digital sobre fármacos europeos gestionado por la EMA.

Esta nueva reglamentación europea se verá reflejada en España en forma de un nuevo Real Decreto de Farmacovigilancia que se encuentra en fase de elaboración.

En el caso de cefditoren pivoxilo, desde su lanzamiento en Japón se estableció un seguimiento poscomercialización de las reacciones adversas. A este seguimiento se han ido incorporando los países en los que cefditoren pivoxilo está registrado. En el caso de España, desde 2004, se presentan a la Agencia Española del Medicamento los informes periódicos de seguridad (PSUR) de acuerdo con lo establecido en la legislación. Estos PSUR incluyen todas las reacciones adversas reportadas con cefditoren a nivel mundial.

6 CONCLUSIONES

1. El cefditoren pivoxilo tiene una farmacocinética lineal y un buen perfil de seguridad en caucasianos incluso a la dosis de 400 mg administrados tres veces al día.
2. Los parámetros farmacodinámicos, que relacionan los datos farmacocinéticos de cefditoren pivoxilo con los datos de sensibilidad *in vitro*, demuestran que cefditoren es un antibiótico indicado para el tratamiento de las infecciones respiratorias comunitarias.
3. Tal como se ha demostrado con cefditoren pivoxilo, la simulación de Monte Carlo es un modelo matemático muy útil que permite correlacionar la sensibilidad bacteriana, la actividad microbiológica del antibiótico y su farmacocinética para estimar la probabilidad de ser eficaz en una población numerosa a partir de un número limitado de datos.
4. La eficacia clínica del cefditoren se ha demostrado en los ensayos clínicos realizados como parte del desarrollo europeo en sinusitis, faringoamigdalitis, EABC y NAC, en los que cefditoren se ha comparado frente a los antibióticos de referencia.
5. El análisis agrupado de los resultados de eficacia obtenidos en los ensayos en cada una de las indicaciones ha demostrado la homogeneidad entre los resultados en los ensayos europeos y los realizados en EEUU.
6. El objetivo del tratamiento antibiótico es la erradicación bacteriana. El análisis de esta variable en los ensayos en faringoamigdalitis y EABC, como representativos de las infecciones respiratorias del tracto superior e inferior respectivamente, demuestra que cefditoren consigue una buena correlación entre erradicación microbiológica y respuesta clínica.
7. El análisis agrupado de los resultados ensayos realizados durante el desarrollo con cefditoren pivoxilo permite concluir que este antibiótico tiene un perfil de seguridad similar al descrito para otros antibióticos β -lactámicos utilizados habitualmente para el tratamiento de las infecciones respiratorias comunitarias, tanto por el tipo de reacciones adversas que pueden derivarse de su uso como por la incidencia de las mismas.

8. Para el desarrollo de un nuevo antibiótico es esencial disponer de un programa de estudios bien diseñado, de forma que los resultados obtenidos proporcionen una información sólida de su eficacia y seguridad.
9. La información que se obtiene durante el desarrollo de un antibiótico es limitada. Una vez que su uso está establecido es necesario un seguimiento continuado de la aparición y evolución de las resistencias, de las reacciones adversas y de las interacciones derivadas de su utilización en la práctica clínica habitual.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Lázaro-Bengoia E, Iglesias FJ, López-Navas A, Fernández-Cortizo MJ. Use of antibiotics in Spain and regulatory framework for clinical development in the European Union. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010. 28 Suppl 4:10-6.
2. Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections (CPMP/EWP/558/95 rev 2). 2010 Mar. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500079928.pdf.
3. Points to Consider on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Development of Antibacterial Medicinal Products (CPMP/EWP/2655/99). 2009 Sep. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003420.pdf.
4. Kim K, Johnson JA, Derendorf H. Differences in drug Pharmacokinetics between East Asians and Caucasians and the role of genetic polymorphisms. *J Clin Pharmacol*. 2004. 44:1083-1105.
5. ICH Topic E 5 (R1) Guidance on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data (CPMP/ICH/289/95). 2009 Sep. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf.
6. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Inter Med* 2001. 250 (3): 186-200.
7. Poolsup N, Li Wan Po A, Knight TL. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. *J Clin Pharm Ther*. 2000 Jun. 25(3):197-220.
8. Rosenberg NA, Pritchard JK, Weber JL, Cann HM, Kidd KK, Zhivotovsky LA, et al. Genetic structure of human populations. *Science*. 2002. 298(5602):2381-5.
9. Morrison A, Levy R. Toward individualized pharmaceutical care of East Asians: the value of genetic testing for polymorphisms in drug-

- metabolizing genes. *Pharmacogenomics*. 2004 Sep. 5(6):673-89.
10. Zühlendorf MT. Relevance of pheno- and genotyping in clinical drug development. 1998 Nov. 36(11):607-12.
 11. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6. 348(6):538-49.
 12. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*. 1999 Oct 15. 286(5439):487-91.
 13. Shoaib MH, Shaikh D, Yousuf RI, Naqvi BS, Hashmi K. Pharmacokinetic study of cephadrine in Pakistani healthy male volunteers. *Pak J Pharm Sci*. 2008 Oct. 21(4):400-6.
 14. ICH Topic E 5 (R1) Questions and Answers Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data (CPMP/ICH/5746/03). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf. 2009 sep..
 15. Giménez MJ, Gomez-Lus ML, Valdés L, Aguilar L. Situación de la cefalosporina oral de tercera generación cefditoreno pivoxil en el tratamiento de la infección comunitaria del adulto. *Rev Esp Quimioter*. 2005. 18:210-6.
 16. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007. 449(7164):804-10.
 17. Sullivan, A., Edlund, C., Nord, C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis*. 2001. 1: 101-114.
 18. 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. 54:465-71.
 19. Granizo JJ, 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. 46:767-73.
20. 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. 40:159-64.
 21. Gómez J, Ruiz-Gómez J, Hernández-Cardona JL, Nuñez ML, 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(5):299-303.
 22. Manninen R, Huovinen P, Nissinen A. Increasing antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in Finland. *J Antimicrob Chemother.* 1997. 40(3):387-92.
 23. Granizo JJ, 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. 46:959-64.
 24. García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Martín JE. 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(8):2959-63.
 25. Rossolini GM, Martergoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2008. Suppl 6: 2-8.
 26. Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005. 49:1965-72.

27. Gómez-Lus R, Granizo JJ, Aguilar L, Bouza E, Gutierrez A, García-de-Lomas J. Is there an ecological relationship between rates of antibiotic resistance of species of the genus *Streptococcus*? The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *J Clin Microbiol*. 1999. 37:3384-6.
28. Livermore DM. The need for new antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Nov. 10 Suppl 4:1-9.
29. Livermore DM. Can better prescribing turn the tide of resistance? 2004 Jan. 2(1):73-8.
30. Varon E, Mainardi JL, Gutmann L. *Streptococcus pneumoniae*: still a major pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2010. 16: 401.
31. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007; 47. *J Clin Microbiol* 2009. 47: 1012-20.
32. Darabi A, Hocquet D, Dowzicky MJ. Antimicrobial activity against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2004 and 2008 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 May. 67(1):78-86.
33. Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005. 49(5):1965-72.
34. Cantón R, Unal S, Farrell DJ. Antibacterial resistance patterns in *Streptococcus pneumoniae* isolated from elderly patients: PROTEKT years 1-5 (1999-2004). *Int J Antimicrob Agents* 2007. 30: 546-50.
35. Fenoll A, Aguilar L, Granizo JJ, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Méndez C, et al. Has the licensing of respiratory quinolones for adults and the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) for children had

- herd effects with respect to antimicrobial non-susceptibility in invasive *Streptococcus pneumoniae*? *J Antimicrob Chemother*. 2008. 62:1430–33.
36. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003. 348:1737–46.
 37. McGee L. The coming of age of niche vaccines? Effect of vaccines on resistance profiles in *Streptococcus pneumoniae*. *Curr Opin Microbiol*. 2007. 10: 473-8.
 38. Fenoll A, Aguilar L, Giménez MJ, Vicioso MD, Robledo O, Granizo JJ, et al. Susceptibility of recently collected Spanish pneumococci nonsusceptible to oral penicillin from serotypes not included in the 7-valent conjugate vaccine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010. 54:2696–8.
 39. Fenoll A, Aguilar L, Vicioso MD, Gimenez MJ, Robledo O, Granizo JJ, Mendez C. Serotype distribution and susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates from pleural fluid in the current decade in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2010. 54: 5387-90.
 40. Morris SK, Moss WJ, Halsey N. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis* 2008. 8: 435-43.
 41. Erwin AL SA. Nontypeable Haemophilus influenzae: understanding virulence and commensal behavior. *Trends Microbiol*. 2007. 15: 355-62.
 42. Murphy TF, Faden H, Bakaletz LO, Kyd JM, Forsgren A, Campos J, et al. Nontypeable Haemophilus influenzae as a pathogen in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009. 28: 43-8.
 43. Murphy TF, Sethi S, Klingman KL, Brueggemann AB, Doern GV. Simultaneous respiratory tract colonization by multiple strains of nontypeable Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease: implications for antibiotic therapy. *J Infect Dis* 1999. 180: 404-9.

44. Murphy TF. The role of bacteria in airway inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Infect Dis* 2006. 19: 225-30.
45. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002. 347: 465-71.
46. Campos J, Garcia-Tornel S, Sanfeliu I. Susceptibility studies of multiply resistant *Haemophilus influenzae* isolated from pediatric patients and contacts. *Antimicrob Agents Chemother* 1984. 25: 706-9.
47. San Millan A, Garcia-Cobos S, Escudero JA, Hidalgo L, Gutierrez B, Carrilero L, et al. *Haemophilus influenzae* clinical isolates with plasmid pB1000 bearing bla_{ROB}-1: fitness cost and interspecies dissemination. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010. 54: 1506-11.
48. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev* 2007. 20: 368-89.
49. Soriano F, Giménez MJ, Aguilar L. Cefditoren in upper and lower community-acquired respiratory tract infections. *Drug Des Devel Ther*. 2011 Feb 9. 5:85-94.
50. Sahm DF, Brown NP, Thornsberry C, Jones ME. Antimicrobial susceptibility profiles among common respiratory tract pathogens: a GLOBAL perspective. *Postgrad Med* 2008. 120(3 Suppl 1): 16-24.
51. Sahm DF, Brown NP, Draghi DC, Evangelista AT, Yee YC, Thornsberry C. Tracking resistance among bacterial respiratory tract pathogens: summary of findings of the TRUST Surveillance Initiative, 2001-2005. *Postgrad Med* 2008. 120(3 Suppl 1): 8-15.
52. Jansen WT, Verel A, Beitsma M, Verhoef J, Milatovic D. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 2006. 58: 873-77.
53. Jansen WT, Verel A, Beitsma M, Verhoef J, Milatovic D. Surveillance

- study of the susceptibility of *Haemophilus influenzae* to various antibacterial agents in Europe and Canada. *Curr Med Res Opin* 2008. 24: 2853-61.
54. Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother*. 2009. 15:156–67.
55. Sakata H, Toyonaga Y, Sato Y, Hanaki H, Nonoyama M, Oishi T, et al. Nationwide survey of the development of drug-resistance in the pediatric field: drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* in Japan. *J Infect Chemother*. 2009. 15: 402–9.
56. Aebi C. *Moraxella catarrhalis* - pathogen or commensal? *Adv Exp Med Biol*. 2011. 697: 107-16.
57. Murphy TF. *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* and other gram-negative cocci. In: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R (eds), *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Elsevier Inc. Philadelphia, PA. 2005.
58. Faden H, Harabuchi Y, Hong JJ. Epidemiology of *Moraxella catarrhalis* in children during the first 2 years of life: relationship to otitis media. *J Infect Dis* 1994. 169: 1312-7.
59. Aniansson G, Alm B, Andersson B, Larsson P, Nylén O, Peterson H, Rignér P, Svanborg M, Svanborg C. Nasopharyngeal colonization during the first year of life. *J Infect Dis* 1992. 165 Suppl 1: S38-42.
60. Leach AJ, Boswell JB, Asche V, Nienhuys TG, Mathews JD. Bacterial colonization of the nasopharynx predicts very early onset and persistence of otitis media in Australian aboriginal infants. *Pediatr Infect Dis J* 1994. 13: 983-9.
61. Murphy TF., Parameswaran GI. *Moraxella catarrhalis*, a human

- respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis* 2009. 49: 124-31.
62. Malmvall BE, Brorsson JE, Johnsson J. In vitro sensitivity to penicillin V and beta-lactamase production of *Branhamella catarrhalis*. *J Antimicrob Chemother* 1977. 3: 374-5.
63. Alpuche C, Garau J, Lim V. Global and local variations in antimicrobial susceptibilities and resistance development in the major respiratory pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2007. 30 Suppl 2: S135-8.
64. Khan MA, Northwood JB, Levy F, Verhaegh SJ, Farrell DJ, Van Belkum A, et al. β -lactamase and antibiotic resistances in a global cross-sectional study of *Moraxella catarrhalis* from children and adults. *J Antimicrob Chemother*. 2010. 65: 91-7.
65. Eliasson I, Kamme C, Vang M, Waley SG. Characterization of cell-bound papain-soluble beta-lactamases in BRO-1 and BRO-2 producing strains of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* and *Moraxella nonliquefaciens*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992. 11: 313-21.
66. Hol C, Van Dijke EE, Verduin CM, Verhoef J, van Dijk H. Experimental evidence for *Moraxella*-induced penicillin neutralization in pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 1994. 170: 1613-6.
67. Musser JM, Shelburne SA 3rd. A decade of molecular pathogenomic analysis of group A *Streptococcus*. *J Clin Invest* 2009. 119: 2455-6.
68. Bessen DE. Population biology of the human restricted pathogen, *Streptococcus pyogenes*. *Infect Genet Evol* 2009. 9: 581-93.
69. Bisno AL, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R (eds), *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Elsevier Inc. Philadelphia, PA. 2005.
70. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010. 126:e557-64.
71. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of

- group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005. 5: 685-94.
72. Kataja J, Huovinen P, Muotiala A, Vuopio-Varkila J, Efstratiou A, Hallas G, et al. Clonal spread of group A streptococcus with the new type of erythromycin resistance. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *J Infect Dis*. 1998. 177: 786-9.
73. Seppälä H, Klaukka T, Lehtonen R, Nenonen E, Huovinen P. Outpatient use of erythromycin: link to increased erythromycin resistance in group A streptococci. *Clin Infect Dis* 1995. 21: 1378-85.
74. Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, Felmingham D. Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999-2000 study. *J Antimicrob Chemother*. 2002. 50 (Suppl. S1): 39-47.
75. Richter SS, Heilmann KP, Beekmann SE, Miller NJ, Miller AL, Rice CL, et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in the United States, 2002-2003. *Clin Infect Dis*. 2005. 41: 599-608.
76. Chan JC, Chu YW, Chu MY, Cheung TK, Lo JY. Epidemiological analysis of *Streptococcus pyogenes* infections in Hong Kong. *Pathology* 2009. 41: 681-6.
77. Gracia M, Díaz C, Coronel P, Gimeno M, García-Rodas R, Rodríguez-Cerrato V, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pyogenes* in Central, Eastern, and Baltic European Countries, 2005 to 2006: the cefditoren surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009. 64: 52-6.
78. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010. 54: 2953-9.

79. Yan SS, Fox ML, Holland SM, Stock F, Gill VJ, Fedorko DP. Resistance to multiple fluoroquinolones in a clinical isolate of *Streptococcus pyogenes*: identification of *gyrA* and *parC* and specification of point mutations associated with resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000. 44: 3196-8.
80. Biedenbach DJ, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Characterization of fluoroquinolone-resistant beta-hemolytic *Streptococcus* spp. isolated in North America & Europe including the 1st report of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*. Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006. 55: 119-27.
81. Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP, Almer LS, Shortridge VD, Zeitler R, et al. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pyogenes*. *Clin Infect Dis*. 2003. 36: 380-3.
82. Malhotra-Kumar S, Van Heirstraeten L, Lammens C, Chapelle S, Goossens H. Emergence of high-level fluoroquinolone resistance in *emm6* *Streptococcus pyogenes* and in vitro resistance selection with ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin. *J Antimicrob Chemother* 2009. 63: 886-94.
83. Albertí S, Cortés G, García-Rey C, Rubio C, Baquero F, García-Rodríguez JA, et al. *Streptococcus pyogenes* pharyngeal isolates with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Spain: mechanisms of resistance and clonal diversity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005. 49: 418-20.
84. Pires R, Ardanuy C, Rolo D, Morais A, Brito-Avô A, Gonçalo-Marques J, et al. Emergence of ciprofloxacin-nonsensible *Streptococcus pyogenes* isolates from healthy children and pediatric patients in Portugal. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010. 54: 2677-80.
85. Llor C. Consideraciones a la hora de la prescripción antibiótica en atención primaria. *Med Clin Monogr (Barc)* 2004. 5(3):52-7.
86. Mogyoros M. Challenges of managed care organisations in treating

- respiratory tract infections in an age of antibiotic resistance. *Am J Man Care* 2001. 7 (Supl. 6):163-9.
87. Libro Blanco: Problemática de las infecciones urinarias en España. Ed. Liade 1989. p. 19 y 52..
88. Huovinen P, Cars O. Control of antimicrobial resistance: time for action. The essentials of control are already well known. *BMJ* 1998. 317:613-4.
89. WHO. The top 10 causes of death. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html..
90. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz. RH and Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002. 35(2):113-25.
91. Gerber MA, Tanz RR. New approaches to the treatment of group A streptococcal pharyngitis. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Feb. 13(1):51-5.
92. Tomás M, Ortega P, Mensa J, García J, Barberán J. Diagnosis and treatment of acute rhinosinusitis: second consensus. *Rev Esp Quimioter*. 2008 Mar. 21(1):45-59.
93. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004. 193:3–5.
94. Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. *Vital Health Stat* 10 2009. 1–157.
95. Ambrose PG, Anon J, Benninger MS, Berstein JM. Sinus and allergy partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000. 113(Suppl.):1-32.
96. Kinney WC. Rhinosinusitis treatment protocol: changing provider habits in primary care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002. 126:614-22.
97. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps Group. European Position Paper on

- Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 2007. 45(Suppl. 20):1-139.
98. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clin Infect Dis*. 2012. 54(8):e72-e112.
99. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000. 123:4-32.
100. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mayer MA, Mensa J, Monsó E, et al. Uso de antibióticos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioter* 2001. 14:87-96.
101. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2000. 117(5 suppl 2):380S-385S.).
102. Saint S, Flaherty KR, Abrahamse P, Martínez FJ, Frenrick AM. Acute exacerbation of chronic bronchitis: disease-specific issues that influence the cost-effectiveness of antimicrobial therapy. *Clinical Therapeutics* 2001. 23:499-512.
103. Sethi S. Antibiotics in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Apr. 8(4):405-17.
104. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. 163:1256-76.
105. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*. 1998. 113(6):1542-48.
106. Brunton S, Carmichael BP, Colgan R, Feeney AS, Fendrick AM, Quintiliani R, et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary

- care consensus guideline. *Am J Manag Care*. 2004. 10(10):689-96.
107. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org>..
108. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Kleemola M, Koskela M, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis*. 2001. 32:1141-54.
109. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000. 15:757-63.
110. Almirall J, Bolívar I, Balanzó X, González CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J*. 1999. 13:349-55.
111. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*. 2004. 59(11):960-5.
112. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010. 46(10):543-58.
113. Marrie TJ, Bartlett JG, Thorner AR. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. UpToDate. URL: <http://www.utdol.com/home/index.html>.
114. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired

- pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007. 44 (Suppl 2):S27-72.
115. Domínguez J, Gali N, Matas L, Pedroso P, Blanco S, Giménez M, et al. PCR detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in serum samples for pneumococcal pneumonia diagnosis. *Clin Microbiol Infect*. 2001. 7:164-6.
116. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005. 26:1138-80.
117. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009. 64 (Suppl 3):iii1-55.
118. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)-SEPAR. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2005. 41:272-89.
119. Daneman N, McGeer A, Green K, Low DE. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. *Clin Infect Dis*. 2006. 43:432-8.
120. Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Med*. 2006 Jun. 119(6 Suppl 1):S37-44.
121. Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? *Int J Infect Dis*. 2003 Mar. 7 Suppl 1:S13-20.
122. Song JH. Introduction: the goals of antimicrobial therapy. *Int J Infect Dis*. 2003 Mar. 7 Suppl 1:S1-4.
123. Craig WA. Overview of newer antimicrobial formulations for overcoming pneumococcal resistance. *Am J Med*. 2004 Aug 2. 117 Suppl 3A:16S-22S.
124. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998. 26:1-12.

125. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: An update. *J Antimicrob Chemother* 2005. 55: 601-7.
126. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol*. 2004. 2:289 –300.
127. Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician. *Med Clin North Am*. 1995. 79: 477-95.
128. Van Bambeke F, Barcia-Macay M, Lemaire S, Tulkens PM. Cellular pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibiotics: Current views and perspectives. *Current Opin Drug Discov Develop* 2006. 9: 218-30.
129. Jacobs MR. Anti-infective pharmacodynamics –maximizing efficacy, minimizing toxicity. *Drug Discov Today* 2004. 1: 505–12.
130. McKinnon PS, Davis SL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004. 23:271-88.
131. Mueller M, de la Peña A, Derendorf H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: kill curves versus MIC. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004. 48(2):369-77.
132. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect*, 2001. 7 (11): 589-96.
133. Turnidge J, Paterson DL. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. *Clin Microbiol Rev* 2007. 20:391–408.
134. Lodise TP, Kinzig-Schippers M, Drusano GL, Loos U, Vogel F, Bulitta J, et al. Use of population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation to describe the pharmacodynamic profile of cefditoren in plasma and epithelial lining fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2008. 52:1945-51.

135. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000. 160:1399-1408.
136. Sánchez Navarro A. Optimización de la terapia antibacteriana mediante el análisis farmacocinético/farmacodinámico: predicción de la eficacia con técnicas de simulación de Montecarlo. *Rev Esp Quimioter* 2005. 18(3):230-5.
137. Ambrose PG. Monte Carlo simulation in the evaluation of susceptibility breakpoints: Predicting the future. *Pharmacotherapy*, 2006. 26(1):129-34.
138. Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Infect Dis*. 2007 Jul 15. 45 Suppl 1:S89-95.
139. Mulrow CD, Cook DJ, Davidoff F. Systematic reviews: critical links in the great chain of evidence. *Ann Intern Med*. 1997. 126:389-391.
140. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1999. 28(1):1-9.
141. Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research.. *Educational Researcher*.1976. 5:3-8.
142. Crowther MA, Cook DJ. Trials and tribulations of systematic reviews and meta-analyses. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007. 493-7.
143. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es>.
144. *Chemotherapy* [Tokyo]. 1992. 40(S-2).
145. Chin N, Zhang Y, Neu H. In vitro activity of a new cephalosporin ME-1206

- compared with other agents. *Diag Micr Infec Dis* 1991. 14: 417-24.
146. Arakawa S, Takagi S, Kamidono S, Kataoka N, Tomioka O, Hazama M, Hirose T, Yamazaki K, Kumamoto Y, Hayashi K, et al. Clinical long-term studies of the treatment of chronic complicated urinary tract infections. Utility and recurrence after 14-day treatment by cefditoren pivoxil. *Jpn J Antibiot.* 1993 Jan. 46(1):75-94.
147. Ficha Técnica de cefditoren pivoxil en Japón..
148. Fenoll A, Bustamante M, Campos J. The in vitro activity of cefditoren (ME1206) against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Programme and Abstracts, 18th International Congress of Chemotherapy 1993. Abstract 994, p.288.
149. Martínez-Beltrán J, Cantón R, Coronel P. Cefditoren (ME1206): Antimicrobial profile in a multicenter study. Abstracts of the 34th ICAAC 1994. Abstract E46, p. 51.
150. Fernández-Roblas R, López JC, Ramos JM, Gimeno M, Coronel P, Soriano F. In-vitro activity of cefditoren against clinical isolates of penicillin-susceptible and -resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother.* 1996. 37(5):1038-9.
151. Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A, Gracia M, Fernández Roblas R, Esteban J, et al. Antimicrobial resistance among clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae* isolated in four Southern European countries (ARISE Project) from adult patients: Results from the cefditoren surveillance program. *J Chemother* 2003. 15(2):107-12.
152. 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(2):224-6.
153. Fenoll A, Giménez MJ, Robledo O, Aguilar L, Tarragó D, Granizo JJ et al. Influence of penicillin/amoxicillin non-susceptibility on the activity of third-

- generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008. 27:75-80.
154. Fenoll A, ALROGMTDGJea. 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(2):323-7.
155. Cafini F, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, Sevillano D, Torrico M et al. Cidal activity of oral third-generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae* in relation to cefotaxime intrinsic activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008. 27(8):679-83.
156. 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.
157. Soriano F, Granizo JJ, Fernández-Roblas R, Esteban J, Gadea I, Gracia M, et al. 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(3):293-5.
158. Felmingham D, Robbins MJ, Ghosh G, Bhogal H, Mehta MD, Leakey A et al. In vitro activity of cefditoren (ME1206) against clinical bacterial isolates. Program and Abstracts, 18th International Congress of Chemotherapy 1993. Abstract 996, p. 288.
159. Pérez-Trallero E, Alcorta M, Montes M. Comparative bactericidal activity of cefditoren (ME1206) on *Haemophilus influenzae*. Abstracts of the 34th ICAAC 1994. Abstract E63, p. 250.
160. Soriano F, Granizo JJ, Coronel P, Gimeno M, Ródenas E, Gracia M et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from adult patients with

respiratory tract infections in four southern European countries. The ARISE project. *Int J Antimicrob Agents* 2004. 23:296-9.

161. Gracia M, Díaz C, Coronel P, Gimeno M, García-Rodas R, del Prado G, et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolates in eight Central, East and Baltic European countries in 2005-06: results of the Cefditoren Surveillance Study. *J Antimicrob Chemother.* 2008 May. 61(5):1180-1.
162. Seral C, Suárez L, Rubio-Calvo C, Gómez-Lus R, Gimeno M, Coronel P, et al. In vitro activity of cefditoren and other antimicrobial agents against 288 *Streptococcus pneumoniae* and 220 *Haemophilus influenzae* clinical strains isolated in Zaragoza, Spain. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008. 62(2):210-5.
163. García-de-Lomas J, Lerma M, Cebrián L, Juan-Bañón JL, Coronel P, Giménez MJ et al. Influence of *Haemophilus influenzae* beta-lactamase production and/or *ftsI* gene mutations on in vitro activity of and susceptibility rates to aminopenicillins and second- and third-generation cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents* 2007. 30:190-2.
164. Sevillano D, Giménez MJ, Cercenado E, Cafini F, Gené A, Alou L, et al. Genotypic versus phenotypic characterization, with respect to beta-lactam susceptibility, of *Haemophilus influenzae* isolates exhibiting decreased susceptibility to beta-lactam resistance markers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Jan. 53(1):267-70.
165. Sádaba B, Azanza JR, Quetglas EG, Campanero MA, Honorato J, Coronel P, Gimeno M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic serum and urine profile of cefditoren following single-dose and multiple twice- and thrice-daily regimens in healthy volunteers: a phase I study. *Rev Esp Quimioter.* 2007. 20(1):51-60.
166. Granizo JJ, Sádaba B, Honorato J, Gimenez MJ, Sevillano D, Aguilar L, et al. Monte Carlo simulation describing the pharmacodynamic profile of cefditoren in plasma from healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents.*

2008. 31(4):396-8.
167. Granizo JJ, Giménez MJ, Barberán J, Coronel P, Gimeno M, Aguilar L. Efficacy of cefditoren in the treatment of upper respiratory tract infections: a pooled analysis of six clinical trials. *Rev Esp Quimioter.* 2008. 21(1):14-21.
168. Alvarez-Sala JL, Kardos P, Martínez-Beltrán 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 (5):1762-67.
169. 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(12):2061-9.
170. 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(2):57-61.
171. Dubois, J., St-Pierre, C. In vitro study of the post-antibiotic effect and the bactericidal activity of cefditoren and ten other oral antimicrobial agents against upper and lower respiratory tract pathogens. *Diagn Micr Infec Dis* 2000. 37: 187-93.
172. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC. Time-kill studies on susceptibility of nine penicillin-sensible and penicillin-resistant pneumococci to cefditoren compared with nine other beta-lactams. *J Antimicrob Chemother* 1997. 39: 141-48.
173. D'Argenio DZ, Schumitzky A. A program package for simulation and parameter estimation in pharmacokinetic systems. *Comput Programs Biomed* 1979. 9:115–34.

174. Gooch W, Marsh D, Slickler T, Hunt B. Cefditoren is safe and effective treatment for streptococcal pharyngitis. Abstracts 40th ICAAC. 2000. Abstract 837.
175. Kaplan EL, Tucker RM, Poling TL, Marsh D, Chow C. Managing group A streptococcal infection. A multicenter comparison of cefditoren pivoxil and penicillin VK. *J Resp Dis* 2001. 22(8 Suppl.): S60-4.
176. Chow J, Russell M, Volk S, Chow C. Efficacy of cefditoren pivoxil (CDTR) versus amoxicillin/clavulanic in acute maxillary sinusitis (AMS). Abstracts of the 40th ICAAC. 2000. Abstract 835.
177. Henry DC, Poling TL, Bettis RB, Hunt BJ, Cyganowski M, Hom RC. Clinical profile of Cefditoren. A double-blind, randomized study of cefditoren vs cefuroxime for AECB. *The Journal of Respiratory Diseases* 2001. (22)8 Suppl:69 S-74S.
178. Ramirez JA, MD, Richard M, Tucker MD, Bettis RB, Cyganowski M, Hunt BJ. Treating acute exacerbations of chronic bronchitis. Cefditoren comparable to clarithromycin. *J Resp Dis*. 2001. 22(8):75-80.
179. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern. Med*. 1987. 106:196–204.
180. Van Zyl L, le Roux JG, LaFata JA, Volk RS, Palo WA, Flamm R, Hom RC. Cefditoren pivoxil versus cefpodoxime proxetil for community- acquired pneumonia: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2002. 24(11):1840-53.
181. Fogarty CM, Cyganowski M, Palo WA, Hom RC, Craig WA. A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community- acquired Pneumonia: A Multicenter, prospective, randomized, investigator- blinded, parallel- group study. *Clin Ther* 2002. 24(11):1854-70.
182. Auckenthaler R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral beta-lactam antibiotics as a two-dimensional approach to their efficacy. *J*

Antimicrob Chemother. 2002. 50 Suppl:13-7.

183. Cars, O. Efficacy of beta-lactam antibiotics: Integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997. 27: 29-33.
184. Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2004. 64:2597–2618.
185. <http://www.fda.gov>..
186. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI/ NCCLS document M100-S18 2008. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA.
187. Moellering RC, Eliopoulos GM. Principles of anti-infective therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Mandell, Douglas, and Bennett Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. 242–53.
188. Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Giménez M-J, González N, et al. High Protein Binding and Cidal Activity against Penicillin-Resistant *S. pneumoniae*: Cefditoren In Vitro Pharmacodynamic Simulation. *PLoS ONE* 2008 Jul 23. 3(7): e2717.
189. Sevillano D, Giménez MJ, Alou L, Aguilar L, Cafini F, Torrico M, et al. Effects of human albumin and serum on the in vitro bactericidal activity of cefditoren against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2007. 60:156–8.
190. Marchant CD, Carlin SA, Johnson CE, Shurin PA. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: the "Pollyanna phenomenon". *J Pediatr*. 1992. 120(1):72-7.
191. Pérez-Trallero E, Montes M, Orden B, Tamayo E, García-Arenzana JM, Marimon JM. Phenotypic and genotypic characterization of *Streptococcus pyogenes* isolates displaying the MLSB phenotype of macrolide resistance

- in Spain, 1999 to 2005. *Antimicrob Agents Chemother* 2007. 51:1228-33.
192. Pérez-Trallero E, Marimón JM, Ercibengoa M, Giménez MJ, Coronel P, Aguilar, L. Antimicrobial susceptibility of amoxicillin non-susceptible versus susceptible isolates among penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2007. 13:937-40.
193. García-Cobos S, Campos J, Lazaro E, Román F, Cercenado E, García-Rey C, et al. Ampicillin-resistant non- β -lactamase producing *Haemophilus influenzae* in Spain: recent emergence of clonal isolates with increased resistance to cefotaxime and cefixime. *Antimicrob Agents Chemother* 2007. 51:2564-73.
194. National Clinical Guideline Centre (2010). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>.
195. Balter MS, La Forge J, Low DE et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J* 2003. 10: 3–32B.
196. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaïou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Feb. 67(2):161-71.
197. Dobay O, Rozgonyi F, Hajdú E, Nagy E, Knausz M, Amyes SG. Antibiotic susceptibility and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from Hungary. *J Antimicrob Chemother*. 2003. 51(4):887-93.
198. Felmingham D, Reinert RR, Hira-kata Y, Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother*. 2002. 50 Suppl S1:25-37.

199. Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Rybak MJ, Drusano GL. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 2002. 50(3):425-8.
200. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2004. 38:1526–1534.
201. Brook I. A pooled comparison of cefdinir and penicillin in the treatment of group a beta-hemolytic streptococcal pharyngotonsillitis. *Clin Ther* 2005. 27:1266-73.
202. Spencer S, Jones PW; GLOBE Study Group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 2003. 58(7):589-93.
203. Miravittles M, Llor C, Molina J, Naberan K, Cots JM, Ros F, on behalf of the EVOCA Study Group. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD in general practice: long-term impact on health-related quality of life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010. 5: 11-19.
204. Wilson R. Using antibiotics to delay exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Hot Topics Respir Dis.* 2006. 2:21–28.
205. Garau, J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. *Lancet Infect Dis.* 2002. 2(7):404-15.
206. Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, Leiberman A. Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome. *Pediatr Infect Dis J.* 1998. 17(9):776-82.
207. Pechère JC, Lacey L. Optimizing economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Mar. 45:19-24.
208. Barberán J, Mensa J. Cefditoren and community-acquired lower respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioter.* 2009. 22(3):144-50.

209. SEC (2008) 2671..
210. Rouveix B. Antibiotic safety Assessment. *Int J Antimicrob Agents* 2003. 21:215-21.
211. Cordero E, Alcántara J, Caballero J, de la Torre J, Girón JA, Lama C, et al. Clinical and therapeutic management of respiratory tract infections. Consensus document of the Andalusian Infectious Diseases Society and the Andalusian Family and Community Medicine Society. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007. 25(4):253-62.
212. Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: Methodological overview. *PLoS Med* 2011. 8: e1001026.
213. Chou R, Helfand M. Challenges in systematic reviews that assess treatment harms. *Ann Intern Med* 2005. 142: 1090–99.
214. Ioannidis JP, Mulrow CD, Goodman SN. Adverse events: the more you search, the more you find. *Ann Intern Med* 2006. 144: 298–300.
215. Jacob RF, Lloyd PM. How to evaluate a dental article about harm.. *J Prosthet Dent* 2000. 84: 8–16.
216. Yazici Y. Some concerns about adverse event reporting in randomized clinical trials. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008. 66: 143–5.
217. Henry D, Hill S. Meta-analysis:its role in assessing drug safety. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999. 8: 167-8.
218. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. *The Sanford guide to antimicrobial therapy* 2008. Antimicrobial Therapy Inc, Sperryville VA, USA. 38 th Ed. 2008.
219. Siquier B, Sánchez-Alvarez J, García-Mendez E, Sabriá M, Santos J, Pallarés R, et al. Efficacy and safety of twice-daily pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in the treatment of adults with community-acquired pneumonia in a country with a high prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob*

Chemother. 2006. 57:9 536-45.

220. Garau J, Twynholm M, Garcia-Mendez E, Siquier B, Rivero A. 557 Clinical Study Group. Oral pharmacokinetically enhanced coamoxiclav 2000/125 mg, twice daily, compared with co-amoxiclav 875/125 mg, three times daily, in the treatment of community- acquired in European adults. J Antimicrob Chemoter. 2003. 52:826-36.

221. MacDonald TM, Beardon PH, McGilchrist MM, Duncan ID, McKendrick AD, McDevitt DG. The risks of symptomatic vaginal candidiasis after oral antibiotic therapy. Q J Med. 1993. 86: 419-24.

222. Wilton L, Kollarova M, Heeley E, Shakir S. Relative risk of vaginal candidiasis after use of antibiotics compared with antidepressants in women: postmarketing surveillance data in England. Drug Saf 2003. 26:589-97.

223. REGULATION (EU) No 1235/2010. OJ L348. 31.12.2010. p 1-33.

224. DIRECTIVE 2010/84/EU. OJ L348. 31.12.2010. p 74-99.

8 PUBLICACIONES EN LAS QUE HA PARTICIPADO EL DOCTORANDO

A continuación se detallan los trabajos relacionados con el desarrollo europeo de cefditoren pivoxilo en cuya publicación ha participado directamente el doctorando:

Estudios no clínicos

1. Gracia M, Díaz C, Coronel P, Gimeno M, García-Rodas R, Rodríguez-Cerrato V, del Prado G, Huelves L, Ruiz V, Naves PF, Ponte MC, Granizo JJ, Soriano F. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pyogenes* in Central, Eastern, and Baltic European Countries, 2005 to 2006: the cefditoren surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 May; 64(1):52-6.
2. Fenoll A, Giménez MJ, Robledo O, Aguilar L, Tarragó D, Granizo JJ, Gimeno M, Coronel P. In vitro activity of oral cephalosporins against pediatric isolates of *Streptococcus pneumoniae* non-susceptible to penicillin, amoxicillin or erythromycin. *J Chemother*. 2008 Apr; 20(2):175-9.
3. Fenoll A, Giménez MJ, Robledo O, Aguilar L, Tarragó D, Granizo JJ, Gimeno M, Coronel P. In vitro activity of oral cephalosporins against pediatric isolates of *Streptococcus pneumoniae* non-susceptible to penicillin, amoxicillin or erythromycin. *J Chemother*. 2008 Apr; 20(2):175-9.
4. Gracia M, Díaz C, Coronel P, Gimeno M, García-Rodas R, del Prado G, Huelves L, Ruiz V, Naves PL, Ponte MC, Granizo JJ, Soriano F. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolates in eight Central, East and Baltic European countries in 2005-06: results of the Cefditoren Surveillance Study. *J Antimicrob Chemother*. 2008 May; 61(5):1180-1.
5. Fenoll A, , Gimeno M, Coronel P. 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 Aug; 60(2):323-7.

6. Fenoll A, Giménez MJ, Robledo O, Coronel P, Gimeno M, Casal J, Aguilar L. Activity of cefditoren against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* showing non-susceptibility to penicillins, cephalosporins, macrolides, ketolides or quinolones. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Feb; 29(2):224-6.
7. Soriano F, Granizo JJ, Coronel P, Gimeno M, Ródenas E, Gracia M, García C, Fernández-Roblas R, Esteban J, Gadea I. 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 Mar; 23(3):296-9.
8. Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A, Gracia M, Fernández-Roblas R, Esteban J, Gadea I, Coronel P, Gimeno M, Ródenas E, Santos F. 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 Apr; 15(2):107-12.
9. 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 Sep; 15(9):761-3.
10. Fernández-Roblas R, López JC, Ramos JM, Gimeno M, Coronel P, Soriano F. In-vitro activity of cefditoren against clinical isolates of penicillin-susceptible and resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother*. 1996 May; 37(5):1038-9.

Estudios clínicos

1. 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 Jun; 22(2):57-61.

2. Granizo JJ, Giménez MJ, Barberán J, Coronel P, Gimeno M, Aguilar L. Efficacy of cefditoren in the treatment of upper respiratory tract infections: a pooled analysis of six clinical trials. *Rev Esp Quimioter.* 2008 Mar; 21(1):14-21.
3. Sádaba B, Azanza JR, Quetglas EG, Campanero MA, Honorato J, Coronel P, Gimeno M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic serum and urine profile of cefditoren following single-dose and multiple twice- and thrice-daily regimens in healthy volunteers: a phase I study. *Rev Esp Quimioter.* 2007 Mar; 20(1):51-60.
4. 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 Dec; 28(12):2061-9.