

Cefditoren

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitario Reina Sofía

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Spectracef®, Meiact®, Telo®

Presentaciones y Precio de adquisición:

200mg E/500 comp: 711.58 € 200mg E/20 comp: 41.27 €

400mg E/500 comp: 1428.63 € 400mg E/10 comp: 41.27 €

Laboratorio: GSK, Tedec Meiji Farma SA, y Grupo Uriach

Grupo Terapéutico: J01DD: Cefalosporinas 3ª Generación

2.- Solicitud:

Dr. Cosano Povedano. Jefe Servicio Neumología

3.- Farmacología¹

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

Tratamiento de las siguientes infecciones: Infecciones producidas por microorganismos susceptibles al medicamento tales como. *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, localizadas en:

-Infecciones respiratorias: amigdalitis aguda, faringitis , sinusitis maxilar aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad (Estas dos son las indicaciones para las que solicita en nuestro Hospital)

-Infección cutánea, infección de tejidos blandos no complicadas tales como celulitis, abscesos, foliculitis, impétigo y forúnculo.

Mecanismo de acción:

Desarrolla una acción bactericida sobre bacterias susceptibles, a través de una mecanismo común con el resto de los antibióticos betalactámicos. Inhibe los procesos de síntesis y reparación de la pared bacteriana.

Espectro:

En dosis terapéuticas, el cefditoren alcanza niveles superiores a las CMI₉₀ de un amplio grupo de bacterias tanto Gram-negativas como Gram-positivas. Considerando como sensibles las cepas con CMI₉₀ inferiores a 0,5 mcg/ml y resistentes a aquellas superiores a 2 mcg/ml, las especies bacterianas patógenas habitualmente sensibles al cefditoren son:

<u>Aerobios Gram-positivos:</u>	<u>Aerobios Gram-negativos:</u>
- <i>Estafilococos coagulasa(-)</i> sensible a meticilina	- <i>Escherichia coli</i>
- <i>Streptococcus viridans</i> (grupo)	- <i>Haemophilus influenzae</i>
- <i>Streptococos</i> grupos C y G	- <i>Klebsiella oxytoca</i>
- <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	- <i>Klebsiella pneumoniae</i>
- <i>Streptococcus agalactiae</i>	- <i>Moraxella catarrhalis</i>
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	
- <i>Streptococcus pyogenes</i>	

Otras especies de enterobacterias (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Serratia*) presentan un grado variable de susceptibilidad, aunque se han comunicado niveles significativos de resistencia. Son completamente resistentes a cefditoren, *Staphylococcus* resistentes a meticilina, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Legionella*.

Posología:

Exacerbación aguda de bronquitis crónica: 200 mg/12 horas durante 5 días.

Neumonía adquirida en la comunidad: 200 mg/12 horas durante 14 días. En casos graves se recomienda una dosis de 400 mg/12 horas durante 14 días.

- Insuficiencia renal: ClCr 30-50 ml/min: no superar la dosis de 200 mg/12 horas. ClCr<30 ml/min: no superar 200 mg al día. No se ha determinado la dosis apropiada en pacientes sometidos a diálisis.

- Insuficiencia hepática: Si es leve o moderada (Child-Pugh A o B) no es necesario modificar dosis. En insuficiencia grave (Child-Pugh C), no hay datos que permitan hacer una recomendación de dosis.

- Normas para la correcta administración: Los comprimidos deberán ingerirse enteros con una cantidad suficiente de agua, preferentemente durante las comidas. No tomar con antiácidos.

Farmacocinética:

- Absorción: cefditoren pivoxilo se absorbe en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad de un 15-20%. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal incrementa la absorción de cefditoren, siendo la Cmax y el AUC un 50% y un 70% superiores, respecto a los valores en ayunas.
- Distribución: se une en un 88% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es 40-65 litros. Tras la administración de una dosis única de 400 mg, la penetración en mucosa bronquial y en secreción bronquial fue respectivamente del 60% y del 20% de la concentración plasmática.
- Metabolismo: Se metaboliza parcialmente en el hígado con formación de metabolitos sin actividad antimicrobiana.
- Eliminación: Se excreta mayoritariamente con la orina, aproximadamente un 18% en forma inalterada. La semivida de eliminación de cefditoren en plasma es de aproximadamente 1 a 1,5 horas (hasta 4.7 h en insuficiencia renal grave). Estudios con cefditoren marcado en voluntarios sanos sugieren que la fracción no absorbida se elimina en heces.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

- Sexo: no presenta diferencias clínicamente relevantes entre hombres y mujeres.
- Ancianos: Los niveles plasmáticos de cefditoren son algo superiores en los sujetos de edad avanzada (mayores de 65 años), siendo la Cmax y el AUC aproximadamente un 26% y un 33% mayores, respectivamente. En pacientes de edad avanzada no se precisan ajustes de dosis excepto en casos de deterioro avanzado de las funciones hepática y/o renal.
- Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve no se consideran clínicamente relevantes.
- Insuficiencia hepática: Los efectos de la insuficiencia hepática leve o moderada tras la administración de dosis múltiples de 400 mg sobre la farmacocinética del cefditoren pivoxilo, consisten en un ligero incremento de los principales parámetros farmacocinéticos, sin que las diferencias sean estadísticamente significativas.

4.- Evaluación de la eficacia

ENSAYO 1: Exacerbación aguda de bronquitis crónica²

A double blind, randomized study of cefditoren vs cefuroxime for AECB.

Henry D, Poling T, Bettis RB et al.

J Respir Dis 2001, 22 (8 suppl): S69-74

Calidad estudio (Escala Jadad 1-5)= 2 puntos (baja calidad)

Diseño: ensayo multicéntrico, randomizado (no descrito), doble ciego (no descrito), multicéntrico y comparando cefditoren 200mg, 400mg y cefuroxima 250mg

Población: 537 pacientes >12 años, con tos productiva durante 3 meses en la mayoría de los días que hubiese aumentado, con producción de esputo, dolor torácico o congestión; o bien, cambio en el color o la consistencia del esputo.

Tratamiento: Los pacientes se randomizan 1:1:1 a uno de estos tres grupos de 10 días de tratamiento: Cefditoren 200mg/12h, Cefditoren 400mg/12h o Cefuroxima axetilo 250mg/12h.

Variable principal de eficacia: Resultado de un test de curación en la visita del fin de la terapia.

Resultados: La eficacia de los tratamientos resulta similar

	Grupo Cefditoren 200mg/12h n=182	Grupo Cefditoren 400mg/12h n=177	Grupo Cefuroxima 250mg/12h n=178	RAR	p value, (IC95%)
Tasa Curación	109/133: 82%	112/130 (86%)	110/139: 79.1%	2.9-7.1	0.646 (-6.6, 12.2) 0.149 (-2, 16)
Tasa erradicación bacteriológica	73%	77%	72%	1-5%	0.236/ 0.808
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	76%	73%	83%		
<i>Haemophilus influenzae</i>	74%	73%	78%		
<i>Moraxella catharralis</i>	78%	81%	79%		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	71%	79%	65%		
<i>Staphylococcus aureus</i>	62%	88%	80%		
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	100%	100%	-		

Seguridad: Ambos tratamientos resultan bien tolerados. Las principales reacciones adversas son a nivel gastrointestinal, náuseas y diarrea

Conclusiones: Los resultados de este estudio muestran una equivalencia de resultados en términos de curación, resolución de síntomas y erradicación de patógenos entre cefuroxima axetil y cefditoren.

ENSAYO 2 NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD³

A comparison of Cefditoren Pivoxil and Amoxicilin/Clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study.

Fogarty C. et al. Clinical Therapeutics 2002; Vol 24 (11):1854-1870

Calidad estudio (Escala Jadad 1-5)= 3 puntos

Diseño: ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con Amoxi/Clavulánico

Población: 802 pacientes adultos con signos y síntomas de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) confirmada radiológicamente. No había diferencias entre los grupos que se crean.

Tratamiento: Los pacientes se randomizan 1:1:1 a: Cefditoren 200mg/12h, 400mg/12h o Amoxi/Clavul 875mg/12h durante 14 días.

Variable principal de eficacia: Resultado de un test de curación en la visita del fin de la terapia (cambios en los signos y síntomas y hallazgos radiológicos). La curación será la desaparición o mejora de dichos síntomas, no precisando más tratamiento antibiótico. Se realiza una evaluación en los días 3,5,7,10 y 48h tras finalizar el tratamiento.

Resultados: La eficacia de los tratamientos resulta similar

	Grupo Cefditoren 200mg/12h N=266	Grupo Cefditoren 400mg/12h N=269	Grupo A/C 875mg N=267	p value
Curación Clínica Post-tratamiento	125/142=88%	143/159=89.9%	130/144=90.3%	NS
Curación Clínica Seguimiento	128/148=86.5%	138/159=86.8%	129/147=87.8%	NS
Curación Microb. Post-tratamiento	59/79=81.9%	71/84=84.5%	60/75=80.0%	NS
Curación Microb. Seguimiento	57/78=73.1%	63/83=75.9%	59/78=75.6%	NS
Tasa erradicación bacteriológica	84/100=84%	109/123=88.6%	95/115=82.6%	NS
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19/20=95%	25/26=96.2%	17/19=89.5%	NS
<i>Hamophilus influenzae</i>	25/31=80.6%	31/35=88.6%	22/25=88.0%	NS
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2/33=84.8%	38/45=84.4%	35/47=74.5%	NS

Seguridad:

La incidencia de EA fue similar en los tres grupos: 38% en cefditoren 200, 35% en cefditoren 400mg y 39% en A/C. Las RA más comunes fueron diarrea (menor en el grupo de cefditoren 200), dolor de cabeza (mayor en el grupo de cefditoren 200) y moniliasis vaginal. Las RA gastrointestinales fueron la causa principal de abandonos: 4.9% en cefditoren 200, 3.0% en cefditoren 400 y 5.2% en A/C.

Conclusiones:

Los resultados de este estudio muestran una equivalencia de resultados entre cefditoren y A/C.

ENSAYO 3 NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD⁴

Cefditoren Pivoxil versus Cefpodoxime Proxetil for Community-Acquired Pneumonia: Results of a Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind Study.

Van Zyl L et al. Clinical Therapeutics 2002, Vol 24 (11): 1840-1853

Calidad estudio (Escala Jadad 1-5)= 4 puntos

Diseño: ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con cefpodoxima 200mg/12h

Población: 851 pacientes adultos con signos y síntomas de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) confirmada radiológicamente. No había diferencias entre los grupos que se crean.

Tratamiento: Los pacientes se randomizan 1:1:1 a: Cefditoren 200mg/12h, 400mg/12h o cefpodoxima 200mg/12h .

Variable principal de eficacia: Resultado de un test de curación en la visita del fin de la terapia (cambios en los signos y síntomas y hallazgos radiológicos). La curación será la desaparición o mejora de dichos síntomas, no precisando más tratamiento antibiótico. Se realiza una evaluación en 2 visitas durante el tratamiento, otra 48h tras el tto, y otra de seguimiento (7-14 días tras fin de tto)

Resultados: La eficacia de los tratamientos resulta similar

	Grupo Cefditoren 200mg/12h N=292	Grupo Cefditoren 400mg/12h N=280	Grupo Cefpodoxima 200mg N=279	p value
Curación Clínica Post-tratamiento	162/179=90.5%	148/165=89.7%	153/166=92.2%	NS
Curación Clínica Seguimiento	160/181=88.4%	143/164=87.2%	151/167=90.4%	NS
Curación Microb. Post-tratamiento	134/151=88.7%	134/149=89.9%	134/140=95.7%	p=0.03*
Curación Microb. Seguimiento	124/155=80.0%	126/147=85.7%	132/144=91.7%	p=0.005*

*Cefditoren 200 vs Cefpodoxima

Seguridad:

La incidencia de EA fue similar en los tres grupos: 18.8% en cefditoren 200, 21.8% en cefditoren 400mg y 16.1% en Cefpodoxima. Las RA más comunes fueron diarrea (mayor en el grupo de cefditoren 400 vs cefpodoxima:4.5% vs 3.2%, p=0.037), dolor de cabeza, náuseas y monoliasis vaginal. Las RA gastrointestinales fueron la causa principal de abandonos: 1.7% en cefditoren 200, 2.5% en cefditoren 400 y 1.4% en cefpodoxima.

Conclusiones:

Los resultados de este estudio muestran una equivalencia de resultados entre cefditoren y cefpodoxima.

OTROS ESTUDIOS⁵

Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxilo. A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2004; 64:2597-2618

Se trata de una revisión de los aspectos farmacocinéticos, actividad antibacteriana, eficacia y tolerabilidad del fármaco. Los resultados de los estudios que recopila concluyen que este fármaco ha demostrado eficacia clínica y bacteriológica en los ensayos clínicos desarrollados en Europa y USA, similar a la que demuestran sus comparadores. La tolerabilidad también puede considerarse similar. Se considera una buena opción para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes con infecciones específicas de las vías respiratorias o de la piel.

PROYECTO ARISE^{6,7}

Soriano F, Granizo JJ, Coronel P 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 (3):296-9

Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A 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.

En este estudio se pone de manifiesto las diferencias de sensibilidad a estas 4 cepas en España, Italia, Portugal y Grecia. El antibiótico menos activo fue amoxicilina, mientras que el resto (amoxi/clavulánico, cefuroxima, cefotaxima, cefpodoxima, claritro, levofloxacino, cefditoren) se mantienen activos contra estos microorganismos. Cefditoren es un prometedor fármaco contra estas cepas y contra *Streptococcus pneumoniae*, con CIM90 inferiores a las de los tradicionales, por lo que es una alternativa importante de estas patologías. Aunque los fármacos tradicionales siguen cubriendo estas infecciones, es importante monitorizar de forma continua la actividad de estos fármacos, ya que la sensibilidad de algunas cepas podría reducirse.

Pachón⁸ J, Alcántara J, Cordero E et al. Manejo clínico de las neumonías adquiridas en la comunidad. Documento de consenso. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21 (7):350-7

Esta publicación, entre otras consideraciones, establece una recomendación de tratamiento para la neumonía adquirida en la comunidad en diferentes situaciones (tratamiento empírico, adultos en domicilio, en hospital...) y diferentes estadios de gravedad. En él, establece como fármaco de elección en primer lugar amoxi/clavulánico 1g/200mg/8h i.v. ó ceftriaxona 1g/24h i.v. ó i.m., hasta que el paciente quede afebril, momento en que se modificaría a amoxi/clavulánico 875/125mg/8h hasta completar los 10 días, en terapia secuencial.

En semejantes términos se establecen esas consideraciones en el documento de consenso⁹ de la SEPAR, SEQ, SEMI y SEMES, sobre tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad, publicado en *Rev Esp Quimioterap*, Dic 2003, 16 (4):457-466

5. Evaluación de la seguridad¹

Durante los ensayos clínicos, aproximadamente un 24% de los pacientes comunicaron reacciones adversas. La interrupción del tratamiento como consecuencia de las mismas se produjo en un 2,6% de los pacientes.

Las reacciones adversas más comunes descritas fueron las de tipo gastrointestinal, observándose diarrea, en aproximadamente un 10% de los pacientes, así como náuseas y candidiasis vaginal.

- **Gastrointestinales:**
 - Muy frecuentes>10%: diarrea.
 - Frecuentes: 1-10%: náuseas, dolor abdominal, dispepsia.
 - Poco frecuentes:< 0.1%: estreñimiento, flatulencia, vómitos, candidiasis oral, aerofagia, colitis pseudomembranosa, sequedad de boca, trastornos del gusto. Casos aislados de colitis hemorrágica, colitis ulcerosa, hemorragia gastrointestinal, glositis, hipo, decoloración de la lengua.
- **Sistema nervioso:**
 - Frecuentes:1-10%: cefalea.
 - Poco frecuentes: <1%: nerviosismo, mareo, insomnio, somnolencia. Casos aislados de demencia, despersonalización, debilidad emocional, euforia, alucinaciones, alteraciones del pensamiento, aumento de la libido, amnesia, descoordinación, hipertonia, temblor.
- **Metabolismo y nutrición:** <1%: anorexia.
- **Otorrinolaringológicos:** <0.1%: tinnitus.
- **Respiratorios, torácicos y mediastínicos:** <1%: faringitis, rinitis, sinusitis.
- **Hepatobiliares:** <1%: Elevación de las transaminasas.
- **Piel y del tejido subcutáneo:** <1%: erupciones, prurito, urticaria, reacciones de fotosensibilidad. Casos aislados de acné, alopecia, eczema, dermatitis exfoliativa, herpes simple.
- **Musculoesqueléticos:** <0.1%: mialgia.
- **Sangre:**<1%: leucopenia, trombocitosis, casos aislados de anemia hemolítica, linfadenopatía
- **Aparato reproductor y de la mama:** 1-10%: candidiasis genital. <1%: vaginitis, leucorrea. Casos aislados de mastalgia, trastornos menstruales, metrorragia, disfunción eréctil.
- **Generales:** <1%: fiebre, astenia, dolor, exceso de sudoración. Casos aislados de deshidratación, olor corporal, escalofríos.
- **Cardiovasculares:** casos aislado de fibrilación auricular, fallo cardiaco, síncope, taquicardia, extrasístole ventricular, hipotensión postural.
- **Urogenitales:** Casos aislados de dolor durante la micción, dolor en fosa renal, nefritis, nicturia, poliuria, incontinencia, infección urinaria.
- **Hallazgos de laboratorio:** Raras (<0.1%): elevación reversible de alanina-aminotrasferasa, aspartato-aminotransferasa y fosfatasa alcalina, prolongación del tiempo de coagulación, hiperglicemia, hipocalemia, bilirrubinemia, elevación de AST, elevación de fosfatasa alcalina, albuminuria. Además, se han descrito de forma aislada: Eosinofilia, trombocitopenia, disminución del tiempo de tromboplastina, alteración plaquetaria, elevación de LDH, hipoproteinemia, elevación de creatinina.
- **Reacciones adversas con otras cefalosporinas:** Al igual que con otras cefalosporinas, pueden presentarse las siguientes reacciones adversas: reacciones de hipersensibilidad incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, reacción de la enfermedad del suero y necrosis epidérmica tóxica, disfunción renal, nefropatía tóxica, colestasis y anemia aplásica.

6.- Area económica

Dado que no hay diferencias significativas en la eficacia del fármaco haremos una comparación de coste de tratamiento (minimización de costes) en cuanto al coste de adquisición para el Hospital y también para el paciente, pues sería él quien, con la receta al alta, lo adquiriría en la oficina de Farmacia

<u>Neumonía adquirida Comunidad</u>	<u>COSTE HOSPITAL</u>	<u>COSTE A. PRIMARIA</u>
Cefditoren 400mg/12h 10 días:	48.83 €	82.54 €
Amox/Clav 875/125mg/8h 10 días:	10.25 €	10.25-17.92 €
Levofloxacin 500mg/día 10 días:	27.4 €	41.55 €
<u>Exacerbación Bronquitis Crónica</u>	<u>COSTE HOSPITAL</u>	<u>COSTE A. PRIMARIA</u>
Cefditoren 200mg/12h 10 días:	24.33 €	41.27 €
Amox/Clav 500/125mg/8h 10 días:	8.94 €	10.23 € (16.38€, 2 E/N)
Cefuroxima 250mg/12h 10 días:	15.92 €	22.98 € (27.58 €, 2E/N)

7.- Conclusiones

7.1 Eficacia.

Cefditoren es una nueva cefalosporina de 3ª generación con una amplio espectro de actividad frente a otras patógenas, disponible para su uso por vía oral. Los ensayos clínicos demuestran una eficacia similar a otras opciones como amoxicilina/clavulánico y cefuroxima.

Su espectro antibacteriano abarca *H.influenzae*, *H.parainfluenzae*, *M.catarrhalis* y *S.pneumoniae*, con CIM₉₀ inferiores a las que consiguen otros antibacterianos, si bien, según un informe de sensibilidad del Servicio de Medicina Preventiva en nuestro Hospital, las principales cepas causantes son sensibles en más de un 95% de los casos a Amoxi/Clavulan.

Cefditoren permitiría la terapia secuencial, pero esto ya puede hacerse con los fármacos ya disponibles, lo que está recogido en una publicación de consenso sobre el tratamiento empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad.

7.2 Seguridad

Los principales efectos adversos asociados al uso de Cefditoren han sido gastrointestinales, fundamentalmente diarreas y náuseas, y también cefaleas. En general su toxicidad gastrointestinal ha sido más frecuente que la de Amoxicilina/Clavulánico, si bien su carácter fue leve.

7.3 Coste

El coste de adquisición es sensiblemente superior a las alternativas que el Hospital posee. Y este coste es tanto a nivel hospitalario como el que el paciente pagaría para su adquisición a nivel ambulatorio, en la Oficina de Farmacia.

La CFT acuerda no incluir Cefditoren en la Guía del Hospital, por haber suficientes alternativas terapéuticas similares en eficacia y tolerabilidad, pero más eficientes tanto para el Hospital como para el paciente. Cefditoren es un fármaco prometedor que podría constituir una alternativa a considerar en un futuro cuando los perfiles de resistencias así lo aconsejen.

8.- Bibliografía abreviada

1. Spectracef®. Ficha Técnica.
2. Henry D, Poling T, Bettis RB et al. A double blind, randomized study of cefditoren vs cefuroxime for AECB. *J Respir Dis* 2001, 22 (8 suppl): S69-74
3. Fogarty C. et al. A comparison of Cefditoren Pivoxil and Amoxicilin/Clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study. *Clinical Therapeutics* 2002; Vol 24 (11):1854-1870
4. Van Zyl L et al. Cefditoren Pivoxil versus Cefpodoxime Proxetil for Community-Acquired Pneumonia: Results of a Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *Clinical Therapeutics* 2002, Vol 24 (11): 1840-1853
5. Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxilo. A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2004; 64:2597-2618
6. Soriano F, Granizo JJ, Coronel P et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from adults patients with respiratory tract infections in four southern European countries. The Arise PROJECT. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23 (3):296-9
7. Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* isolated in four southern European countries (ARISE Project) from adults patients: results from the Cefditoren surveillance program. *J Chemother* 2003; 15 (2):107-12.
8. Pachón J, Alcántara J, Cordero E et al. Manejo clínico de las neumonías adquiridas en la comunidad. Documento de consenso. *Enferm Infecc Microbiolo Clin* 2003; 21 (7):350-7
9. SEPAR et al. *Rev Esp Quimioterap* 2003, Vol 16 (4).