

Actividad comparativa *in vitro* de cefpodoxima en relación a otros antibióticos de uso frecuente, frente a patógenos respiratorios, urinarios y de infecciones de partes blandas

Francisco Silva O, Claudia Durán T^a, María Teresa Ulloa F^a, Valeria Prado J.

Activity of cefpodoxime against pathogens causing respiratory, urinary or soft tissue infections

Background: Cefpodoxime is a new antimicrobial in the Chilean market, recommended for treatment of respiratory and urinary tract infections. **Aim:** To study the susceptibility of common pathogens isolated from Chilean patients to cefpodoxime and other antimicrobials. **Material and methods:** The *in vitro* activity of cefpodoxime, expressed as Minimal Inhibitory Concentration, was studied in 331 *S pneumoniae*, *H influenzae*, *M catarrhalis*, *E coli*, *S aureus* and *S pyogenes* strains, isolated between 2000 and 2004 from respiratory, urinary and soft tissue infections, respectively. **Results:** Eleven percent of *S pneumoniae* isolates were resistant to penicillin, 11% were resistant to cefuroxime and 10% to cefpodoxime. All *H influenzae* isolates were susceptible to cefpodoxime. No *H influenzae* isolates were resistant to second or third generation cephalosporines. Four percent of *H influenzae* isolates were resistant to ampicillin by β -lactamase production. In contrast 81% of *M catarrhalis* strains were resistant to ampicillin. Six percent of *E coli* isolates were resistant to cefpodoxime, 9% to cefuroxime, 11% to cefadroxile and 50% to ampicillin or trimethoprim/sulphamethoxazole. Cefpodoxime was the most active antimicrobial against *S pyogenes*. **Conclusions:** Cefpodoxime, recently introduced in Chile, is a good alternative for the treatment of common respiratory and urinary tract infections (Rev Méd Chile 2005; 133: 903-10). **(Key Words:** Cefpodoxime; Cephalosporins; Drug resistance, bacterial; Respiratory tract infections; Urinary tract infections)

Recibido el 4 de abril, 2005. Aceptado el 2 de junio, 2005.

Trabajo financiado por Fondo de Proyectos Laboratorio Saval.

Programa de Microbiología y Micología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

^aTecnólogo Médico

Correspondencia a: Dra. Valeria Prado J. Programa de Microbiología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Av. Independencia 1027. Fono: 6786641. Fax: 7355855. E mail: vprado@med.uchile.cl

Cefpodoxima es una cefalosporina de administración oral y espectro extendido, que se administra como una prodroga ester (cefepodoxima proxetil), la cual es rápidamente absorbida, luego es biotransformada y se libera como cefepodoxima activa^{1,2}. Se ha descrito muy buena actividad *in vitro* frente a un amplio espectro de bacterias Gram positivas y Gram negativas y ha sido eficazmente utilizada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, de partes blandas y tracto respiratorio superior e inferior. Ha resultado tan efectiva como amoxicilina/ácido clavulánico u otras cefalosporinas orales en el tratamiento de otitis media aguda, sinusitis y neumonías. En el caso de amigdalitis bacteriana alcanza tasas de erradicación similares a las observadas con penicilina³⁻¹¹.

Como la mayoría de las cefalosporinas, se elimina por la orina como droga intacta y tiene buena actividad frente a los patógenos habitualmente asociados a infecciones del tracto urinario¹².

En cuanto a infecciones no complicadas de partes blandas, tiene buena acción sobre *S pyogenes* y *S aureus* con tasas de cura clínica y bacteriológica entre 75-93% y 98-100%, respectivamente¹³.

Cefpodoxima es una droga recientemente introducida al mercado farmacéutico chileno, sus indicaciones se orientan a infecciones respiratorias y urinarias no complicadas. En estas patologías se reporta un incremento de la resistencia a los antibióticos orales de uso habitual (penicilina, macrólidos, cotrimoxazol, cefalosporinas de primera generación y quinolonas) en los patógenos más frecuentes (*S pneumoniae*, *H influenzae* y *M catarrhalis* en infecciones respiratorias y *E coli* en infecciones urinarias), existiendo la necesidad de antibioterapias de recambio.

En nuestro país Giglio y cols¹⁴ comunicaron 31% de resistencia a penicilina en cepas de *S pneumoniae*. En el grupo de cepas con sensibilidad intermedia a penicilina, la susceptibilidad fue de 85% para eritromicina y 94% para cefotaxima. En el caso de *H influenzae*, sólo 70% de las cepas fue sensible a ampicilina, y entre 97 y 100% se presentaron sensibles a cefalosporinas de segunda y tercera generación. Para *M catarrhalis* se considera que 100% de las cepas son resistentes a ampicilina por su capacidad de producir β -lactama-

sa, pero todas resultaron sensibles a amoxicilina/ácido clavulánico y nuevas quinolonas¹⁴. En *S pyogenes*, no se ha descrito resistencia a penicilina pero existe un aumento en la resistencia a macrólidos, con una frecuencia de resistencia de 7-8%¹⁵.

En cuanto a los patógenos urinarios, el más frecuentemente aislado es *E coli* (90%) seguido de *Klebsiella* spp y *Proteus* spp¹⁶. Se ha observado un aumento de la resistencia de estos microorganismos a los antibióticos orales habituales como ampicilina, cefalosporinas de primera generación, cotrimoxazol y quinolonas. Para *E coli*, las tasas de resistencia a ampicilina varían entre 30-47%, para cefalotina y cotrimoxazol 15-33%, 1-18% para ciprofloxacino y 1-7% para nitrofurantoína¹⁷⁻²⁰.

El objetivo del trabajo es aportar información sobre la actividad de cefpodoxima frente a patógenos respiratorios, urinarios y de partes blandas aislados en pacientes chilenos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudió la sensibilidad *in vitro* de 331 cepas aisladas entre los años 2000 y 2004 de infecciones respiratorias, urinarias y de partes blandas, frente a cefpodoxima y otros antibióticos de uso habitual en estas patologías.

Patógenos respiratorios: Se estudió un total de 201 cepas, 90 cepas de *S pneumoniae*, 90 *H influenzae* y 21 *M catarrhalis*, provenientes de muestras clínicas de pacientes ambulatorios y hospitalizados. En todos estos aislamientos se estableció su participación como causantes de enfermedad. Del total de cepas de *S pneumoniae*, 22 correspondieron a aislamientos de infecciones respiratorias altas (otitis y sinusitis), 33 fueron aisladas de muestras de expectoración o lavado broncoalveolar de pacientes con diagnóstico de neumonía y 35 cepas de hemocultivos de pacientes con neumonía bacteriémica. El rango de edad de los pacientes fluctuó entre 1 mes y 103 años. De las 90 cepas de *H influenzae*, 30 fueron obtenidas de pacientes con otitis o sinusitis y 60 correspondieron a muestras de pacientes con infección respiratoria baja. Las cepas de *M catarrhalis* fueron obtenidas, en general, de pacientes con diagnóstico de reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Patógenos urinarios: Se incluyeron 80 cepas de *E coli* aisladas de urocultivos o hemocultivos de pacientes ambulatorios u hospitalizados con diagnóstico de infección urinaria. Del total de cepas de *E coli* incluidas en el estudio, 19 (24%) fueron de origen intrahospitalario, mientras que 76% correspondieron a cepas de pacientes ambulatorios.

Patógenos de partes blandas: Se estudiaron 25 cepas de *S aureus* aisladas de secreción en infecciones de partes blandas y quemaduras o bien, de hemocultivos de pacientes cursando con cuadro clínico de celulitis o sepsis de origen cutáneo. Para el caso de *S pyogenes*, se estudiaron 25 cepas correspondientes a aislamientos clínicos de pacientes con celulitis, erisipela y amigdalitis aguda. El rango de edades de los pacientes fluctuó entre 1 y 67 años, con un promedio de 10±14 años.

El estudio de sensibilidad antimicrobiana, se realizó mediante la determinación de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM), de acuerdo a las recomendaciones de la NCCLS 2004²⁰. Los antibióticos utilizados frente a las especies bacterianas incluidas en este estudio se describen en la Tabla 1.

La determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM µg/ml) para *S pneumoniae*, *H influenzae* y *M catarrhalis* se realizó por el método de microdilución, evaluando un rango de 8 a 12

concentraciones de los antibióticos descritos en la Tabla 1. Los puntos de corte para resistencia y sensibilidad se establecieron según las normas NCCLS 2004. En el caso de *M catarrhalis* se estableció la resistencia a ampicilina, por determinación de presencia de β-lactamasa, por no existir puntos de corte recomendados²¹. Como control de calidad se utilizaron las cepas *H influenzae* ATCC 49247 y *S pneumoniae* ATCC 49619.

Para las restantes especies bacterianas incluidas en este estudio, la determinación de CIM se realizó por dilución en agar de acuerdo a las recomendaciones de la NCCLS 2004. Como control de calidad de la técnica se utilizaron las cepas *S aureus* ATCC 29213 para cocáceas Gram positivas y *E coli* ATCC 25922 para enterobacterias. La interpretación para susceptibilidad o resistencia antibiótica se realizó utilizando los puntos de corte establecidos por la NCCLS 2004²¹.

Para cada antibiótico se determinó la CIM₅₀ y CIM₉₀ y se calculó el porcentaje de resistencia antimicrobiana.

RESULTADOS

Patógenos respiratorios: *Streptococcus pneumoniae*. Se observó 38% de cepas no sensibles a penicilina y 15% de resistencia frente a eritromicina (Tabla 2). Amoxicilina y amoxicilina/ácido

Tabla 1. Antibióticos incluidos en este estudio

<i>E coli</i>	<i>H influenzae</i> y <i>M catarrhalis</i>	<i>S pneumoniae</i>	<i>S pyogenes</i>	<i>S aureus</i>
Nitrofurantoína	Ampicilina	Penicilina	Penicilina	Oxacilina
Cotrimoxazol	Amoxicilina/ ácido clavulánico	Amoxicilina	Eritromicina	Cotrimoxazol
Ciprofloxacino		Amoxicilina/ ácido clavulánico	Clindamicina	Eritromicina
Gentamicina	Claritromicina		Cefadroxilo	Clindamicina
Ampicilina	Azitromicina	Cefuroximo	Cefuroximo	Cefuroximo
Cefadroxilo	Cefuroximo	Ceftriaxona	Ceftriaxona	Cefpodoxima
Cefuroximo	Ceftriaxona	Cefpodoxima	Cefpodoxima	Vancomicina
Ceftriaxona	Cefpodoxima	Cotrimoxazol		
Cefpodoxima	Cotrimoxazol	Eritromicina		

Tabla 2. Susceptibilidad *in vitro* de 90 cepas de *S pneumoniae*

Antibiótico	Rango (µg/ml)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)	% S	% I	% R
Penicilina	0,0156-8	0,0625	2	62,2	26,7	11,1
Amoxicilina	<0,0156-4	0,0312	1	98,9	1,1	0
Amoxicilina/ácido clavulánico	≤0,0156/0,008 – 4/2	0,0312/0,0156	1/0,5	98,9	1,1	0
Cefuroximo	0,0156-8	0,0625	2	85,6	3,3	11,1
Ceftriaxona	<0,008-4	0,0625	1	93,3	5,6	1,1
Cefpodoxima	0,0156-8	0,0625	1	87,8	2,2	10
Cotrimoxazol	0,0312-8	0,5	8	60	20	20
Eritromicina	<0,004-4	0,0156	1	84,4	1,1	14,4

Tabla 3. Susceptibilidad *in vitro* de 90 cepas de *S pneumoniae*, según su susceptibilidad a penicilina

Antibiótico	Penicilina sensible (56) % Sensibilidad	Penicilina intermedio (24) % Sensibilidad	Penicilina resistente (10) % Sensibilidad
Amoxicilina	100	100	90
Amoxicilina/ácido clavulánico	100	100	90
Cefuroximo	100	87,5	0
Ceftriaxona	100	100	40
Cefpodoxima	100	95,8	0
Cotrimoxazol	71,4	58,3	0
Eritromicina	85,7	87,5	70

clavulánico fueron los betalactámicos más activos *in vitro*, con una CIM₅₀ de 0,0312 µg/ml y 98,9% de cepas sensibles. Entre las cefalosporinas, ceftriaxona presentó el menor porcentaje de cepas resistentes (1%) y cefpodoxima mostró una buena actividad *in vitro* con 87,8% de las cepas sensibles, similar a lo observado con cefuroximo.

Al hacer un análisis separado según la susceptibilidad a penicilina (Tabla 3), observamos que cefpodoxima mantuvo buena actividad frente a cepas de sensibilidad intermedia a penicilina (95,8%), levemente superior a cefuroximo (87,5%). Sin embargo, las 10 cepas resistentes a penicilina, lo fueron también a cefuroximo y cefpodoxima, mientras que amoxicilina mantuvo una buena actividad, con sólo una cepa resistente.

Haemophilus influenzae. Se detectó producción de β-lactamasa en 4 de las cepas (4,4%) que corresponden a las resistentes a ampicilina, con CIM entre 4 y 8 µg/ml. Las 4 cepas fueron sensibles a amoxicilina/ácido clavulánico. Para todos los antibióticos estudiados, excepto cotrimoxazol, se encontraron porcentajes de sensibilidad superiores a 80%. De las cefalosporinas orales estudiadas, cefpodoxima mostró una mayor actividad *in vitro* que cefuroximo, con CIM₅₀ de 0,0625 y 0,5 µg/ml, respectivamente y CIM₉₀ de 0,25 y 2 µg/ml, respectivamente, siendo 100% de las cepas de *H influenzae* susceptibles a ambos antibióticos. La mayor actividad *in vitro* correspondió a ceftriaxona con CIM₅₀ y CIM₉₀ de 0,0625 y 0,125 µg/ml, respectivamente (Tabla 4).

Tabla 4. Susceptibilidad *in vitro* de 90 cepas de *H influenzae*

Antibiótico	Rango (µg/ml)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)	% S	% I	% R
Ampicilina	0,0625-8	0,5	2	88,9	6,7	4,4
Amoxicilina/ácido clavulánico	≤0,0312/0,0156 - 4/2	0,5/0,25	4/2	100	-	-
Claritromicina	≤0,125-128	4	16	85,6	10	4,4
Azitromicina	≤0,008-2	0,5	2	100	-	-
Cefuroximo	≤0,0625-4	0,5	2	100	-	-
Ceftriaxona	≤0,004-1	0,008	0,125	100	-	-
Cefpodoxima	0,008-0,5	0,0625	0,25	100	-	-
Cotrimoxazol	≤0,0156-16	0,5	8	57,8	15,6	26,7

Tabla 5. Susceptibilidad *in vitro* 21 cepas de *M catarrhalis*

Antibiótico	Rango (µg/ml)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)
Ampicilina	1-32	8	16
Amoxicilina/ácido clavulánico	0,0312/0,0156-2/1	0,5/0,25	1/0,5
Claritromicina	<0,125-0,5	0,125	0,125
Azitromicina	<0,0156-0,0625	0,0156	0,0156
Cefuroximo	<0,008-1	0,25	1
Ceftriaxona	<0,008-1	0,0625	1
Cefpodoxima	<0,008-2	0,0156	2
Cotrimoxazol	<0,0156-0,5	0,0312	0,5

Tabla 6. Susceptibilidad de 25 cepas de *S pyogenes*

Antibiótico	Rango (µg/ml)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)	% S	% R
Penicilina	0,008-0,125	0,0156	0,125	100	-
Eritromicina	0,0312->4	0,0625	4	88	12
Clindamicina	0,0156->8	0,0312	0,25	92	8
Cefadroxilo	0,125-0,5	0,25	0,5	100	-
Cefuroximo	0,25-0,5	0,25	0,25	100	-
Ceftriaxona	0,008-0,0312	0,0156	0,0312	100	-
Cefpodoxima	0,008-0,0312	0,0156	0,0156	100	-

Moraxella catarrhalis. Se estudiaron los mismos antibióticos que para *H influenzae*. La mayor actividad *in vitro* fue para azitromicina con CIM₅₀ de 0,0156 µg/ml seguido por cefpodoxima con CIM₅₀ de 0,0156 µg/ml. Se demostró producción de β-lactamasa en 17 cepas (81%) cuya CIM para ampicilina fluctuó entre 2 y >32 µg/ml, y se consideraron resistentes a este antibiótico. Las 4 cepas no productoras de β-lactamasa presentaron una CIM de 1 µg/ml (Tabla 5).

Patógenos respiratorios y de partes blandas: *Streptococcus pyogenes*. No se ha descrito resistencia a penicilina, lo que es extrapolable a todos los betalactámicos estudiados. En este estudio la CIM₅₀ y la CIM₉₀ para penicilina fue 0,0156 y 0,125 µg/ml, respectivamente. La mayor actividad *in vitro* la mostró cefpodoxima con CIM₅₀ y CIM₉₀ de 0,0156 µg/ml (Tabla 6).

Staphylococcus aureus. De las 25 cepas estudiadas, se detectó sólo 1 cepa resistente a oxacilina que correspondió a un aislamiento de origen hospitalario. De las 2 cefalosporinas estudiadas (cefuroximo y cefpodoxima), para las cuales la NCCLS ha establecido puntos de corte, cefuroximo resultó con mejor actividad contra *S aureus*, pero con sensibilidad similar, 24% y 28% de cepas resistentes, respectivamente (Tabla 7).

Patógenos urinarios: *E coli* aisladas de urocultivos y hemocultivos. La susceptibilidad comparativa *in vitro* de *E coli* frente a cefpodoxima y otros antimicrobianos se detallan en la Tabla 8. Se observó una alta resistencia a cotrimoxazol (51%) y ampicilina (79%). Para nitrofurantoína la resistencia fue de 4%. Respecto a la susceptibilidad frente a las cefalosporinas incluidas en el estudio, la resistencia varió entre 4% y 11%. Ceftriaxona, una cefalosporina inyectable de tercera genera-

ción, presenta la mejor actividad *in vitro* con CIM₉₀ de 0,0625 µg/ml y 96% de cepas sensibles. Entre las cefalosporinas orales, la más activa fue cefpodoxima, con 89% de cepas sensibles, similar a cefuroximo (84% cepas susceptibles) y muy superior a cefadroxilo (63% cepas susceptibles). No se apreció diferencias entre las susceptibilidades de cepas aisladas de pacientes ambulatorios y de infecciones intrahospitalarias.

DISCUSIÓN

Los patrones de susceptibilidad de las distintas bacterias patógenas frente a los antimicrobianos, cambian en forma importante de un sitio a otro. Es posible encontrar variaciones entre continentes y distintos países. Aun dentro de un país también es posible observar diferencias entre regiones geográficas y diferentes tipos de hospital. Toman-

Tabla 7. Susceptibilidad *in vitro* de 25 cepas de *S aureus*

Antibiótico	Rango (µg/ml)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)	% S	% I	% R
Oxacilina	0,0625->16	0,25	1	96	-	4
Cotrimoxazol	0,0312/0,6->8/152	0,0312/0,6	>8/152	84	-	16
Eritromicina	0,25->16	0,25	>16	60	-	40
Clindamicina	0,0625->8	0,25	8	68	-	32
Cefuroximo	0,5->64	2	32	72	4	24
Cefpodoxima	2->16	2	>16	56	16	28
Vancomicina	0,5-1	0,5	1	100	-	-

Tabla 8. Susceptibilidad *in vitro* de 80 cepas de *E coli*

Antibiótico	Rango (µg/ml)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)	% S	% I	% R
Nitrofurantoína	2->256	32	32	92	4	4
Cotrimoxazol	0,0156/0,30->8/152	0,5/9,5	>8/152	49	-	51
Ciprofloxacino	0,004->8	0,008	8	84	-	16
Gentamicina	0,25-16	0,5	4	90	1	9
Ampicilina	2->64	>64	>64	15	6	79
Cefadroxilo	4->64	8	32	63	26	11
Cefuroximo	2->64	4	16	84	7	9
Ceftriaxona	≤0,0625->64	0,0625	0,0625	96	-	4
Cefpodoxima	0,125->16	1	2	89	5	6

do en consideración que la resistencia a los antimicrobianos es un mecanismo adaptativo de las bacterias, los patrones de resistencia están influenciados por el uso de antibióticos a nivel clínico y también en otras áreas como la agricultura y la crianza de animales. Es por ello que no es posible extrapolar los datos de resistencia antimicrobiana de los patógenos más frecuentemente observados en otros países a nuestro medio, siendo éste el aporte del estudio *in vitro* en relación al comportamiento de cefpodoxima.

Nuestros resultados evidenciaron que en el caso de patógenos respiratorios, cefpodoxima mostró muy buena actividad *in vitro* frente a *S pneumoniae* con 87,8% de cepas susceptibles, semejante a cefuroximo (85,6% susceptibilidad) y superior a penicilina (62,2% susceptibilidad). Cuando *S pneumoniae* se analizó en relación a la susceptibilidad a penicilina, cefpodoxima mantiene buena actividad frente a cepas de sensibilidad intermedia (95,8% de estas cepas fueron susceptibles) y levemente superior a cefuroximo (87,5%), aunque ninguno de los dos antibióticos resulta una opción adecuada frente a cepas resistentes a penicilina (Tabla 4). Cefpodoxima mostró una excelente actividad frente a *H influenzae*, incluidas cepas productoras de β -lactamasa, al igual que frente a *M catarrhalis* (Tablas 4 y 5). La eficacia clínica de cefpodoxima ha sido demostrada en estudios clínicos controlados que han incluido pacientes con otitis media aguda, sinusitis, neumonía de la comunidad y faringoamigdalitis⁴⁻¹¹.

En infecciones por cóceas Gram positivas el comportamiento de cefpodoxima fue variable, ya que se muestra muy buena actividad frente a *S pyogenes*, con 100% de cepas sensibles, y una

menor actividad, comparable a la de cefuroximo, frente a *S aureus* con 56% de cepas sensibles.

Frente a *E coli* asociada a infecciones del tracto urinario, cefpodoxima presenta muy buena actividad, con solo 6% de cepas resistentes y se puede considerar una alternativa terapéutica equivalente en actividad a cefuroximo y superior a cefadroxilo. Cefpodoxima resultó más activa que ciprofloxacina, frente al cual 19% de las cepas estudiadas fueron resistentes.

Cefpodoxima, de reciente introducción en Chile, de acuerdo a los datos de susceptibilidad *in vitro* obtenidos en este grupo seleccionado de cepas clínicas, aparece como una alternativa interesante en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio y urinario. Lo mismo podría decirse de infecciones producidas por *Streptococcus pyogenes*, aunque se debe considerar en este caso, que penicilina continúa siendo el antibiótico de elección. En infecciones estafilocócicas la actividad *in vitro* es relativa.

En la elección del tratamiento antibiótico, además de la actividad *in vitro* es importante considerar la farmacocinética de la droga, la facilidad de administración y el costo. En este sentido cefpodoxima tiene una vida media de aproximadamente 2,5 h en pacientes con función renal normal¹, lo que permite su administración dos veces al día, y algunos estudios clínicos han probado su eficacia en regímenes de una toma diaria⁶.

En resumen, cefpodoxima es un antibiótico de reciente introducción en nuestro país, que surge como una alternativa interesante para el tratamiento de infecciones bacterianas del tracto urinario y respiratorio, de administración oral y cómoda posología.

REFERENCIAS

1. BORIN MT. A review of the pharmacokinetics of cefpodoxime proxetil. *Drugs* 1991; 42 (Supl 3): 13-21.
2. HIGHERS GS, HEALD DL, BARKER KB, PATEL RK, SPILLER SR, WATT KC ET AL. The effects of gastric pH and food on the pharmacokinetics of a new oral cephalosporine, cefpodoxime proxetil. *Clin Pharmacol* 1989; 46: 674-685.
3. VAN DYK JC, TERESPOLSKY SA, MEYER CS, VAN NIEKERK CH, KLUGMAN KP. Penetration of cefpodoxime into middle ear fluid in pediatric patients with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis* 1997; 16: 79-81.
4. MORA R, SALAMI A, MORA F, CORDONE MP, OTTOBONI S, PASSALI GC ET AL. Efficacy of cefpodoxime in the prophylaxis of recurrent pharyngotonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67 Suppl 1: S225-8.
5. VAN ZYL L, LE ROUX JG, LAFATA JA, VOLK RS, PALO WA, FLAMM R ET AL. Cefditoren pivoxil versus

- cefepodoxime proxetil for community-acquired pneumonia: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2002; 24: 1840-53.
6. TSAI HY, HUANG LM, CHIU HH, HSUEH PR, LEE PI, LU CY ET AL. Comparison of once daily cefepodoxime proxetil suspension and thrice daily cefaclor suspension in the treatment of acute otitis media in children. *J Microbiol Immunol Infect* 1998; 31: 165-70.
 7. DAJANI AS. Pharyngitis/tonsillitis: European and United States experience with cefepodoxime proxetil. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 (4 Suppl): S7-11. Review.
 8. VON SYDOW C, SAVOLAINEN S, SODERQVIST A. Treatment of acute maxillary sinusitis-comparing cefepodoxime proxetil with amoxicillin. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 229-34.
 9. ASMAR BI, DAJANI AS, DEL BECCARO MA, MENDELMAN PM. Comparison of cefepodoxime proxetil and cefixime in the treatment of acute otitis media in infants and children. Otitis Study Group. *Pediatrics* 1994; 94 (6 Pt 1): 847-52.
 10. PORTIER H, CHAVANET P, WALDNER-COMBERNOUX A, KISTERMAN JP, GREY PC, ICHOU F ET AL. Five versus ten days treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled trial comparing cefepodoxime proxetil and phenoxymethyl penicillin. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 59-66.
 11. GEHANNON P, BARRY B, BOBIN S, SAFRAN C. Twice daily cefepodoxime proxetil compared with thrice daily amoxicillin/clavulanic acid for treatment of acute otitis media in children. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 577-84.
 12. COX CE, GRAVELINE JF, LUONGO LM. Review of clinical experience in the United States with cefepodoxime proxetil in adults with uncomplicated urinary tract infections. *Drugs* 1991; 42 (Sup 3): 41-50.
 13. TACK KJ, WILKS NE, SEMERDJIAN G, FRAZIER CH, SHIRIN K, PUOPOLO A ET AL. Cefepodoxime proxetil in the treatment of skin and soft tissue infections. *Drugs* 1991; 42 (Sup 3): 51-6.
 14. GIGLIO MS, PORTE M, HERVÉ B, ULLOA MT. Susceptibilidad *in vitro* de patógenos respiratorios a levofloxacin y otros antimicrobianos. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 18-24.
 15. VINAGRE C, CIFUENTES M, VALDIVIESO F, OJEDA A, PRADO V. Emergencia de resistencia a macrólidos en *Streptococcus pyogenes*. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1447-52.
 16. SALAS P, ALVAREZ E, SAIEH C. Pautas de diagnóstico y tratamiento en infección urinaria en niños. Documento de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2003; 74: 311-4.
 17. SCHAEFFER A. Urinary tract infections: antimicrobial resistance. *Current Opinion in Urology* 2000; 10: 23-4.
 18. GUPTA K, HOOTON TM, STAMM WE. Increasing Antimicrobial Resistance and the Management of Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Ann Intern Med* 2001; 135: 41-50.
 19. WIRTH H, GARCÍA P, ZACHER D, CASTILLO C, PÉREZ C. Patrones actuales de resistencia a uropatógenos en pacientes adultos. *XXI Congreso Chileno de Infectología* 2004, Viña del Mar, Chile.
 20. ZACHER D, WIRTH H, CAVAGNARO F, BAVESTRELLO L, CABELLO A ET AL. Urocultivos pediátricos: Análisis comparativo de los agentes etiológicos y susceptibilidad microbiana. *XXI Congreso Chileno de Infectología* 2004, Viña del Mar, Chile.
 21. NCCLS, Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing; Enero 2004; M100- S14: tablas M-7 MIC.