

Coordinadores:
Francisco Javier Candel González
Juan González del Castillo

Causas del fracaso al tratamiento antibiótico

Eric Jorge García Lamberechts

Sociedad Española de Medicina
de Urgencias y Emergencias



Grupo Infecciones en Urgencias
INFURG-SEMUR

Título:

Más Formación para la gestión adecuada de la Terapia Antimicrobiana. Causas del fracaso al tratamiento antibiótico

Copyright del texto:

Eric Jorge García Lamberechts

Copyright de la edición:

Andaru Pharma, S. L.

c/ Ladera de los Almendros, 12

28032 Madrid

info@andarupharma.com

www.andarupharma.com



marketing & comunicación

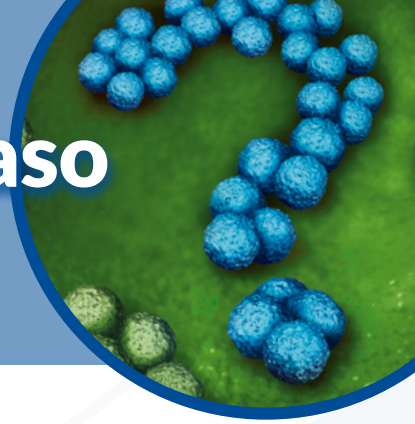
Queda prohibida, salvo excepción prevista por la Ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con la autorización de los titulares de su propiedad intelectual. La infracción de los derechos de difusión de la obra puede ser constitutiva de un delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y ss. Código Penal).

El contenido de esta publicación y las opiniones manifestadas es responsabilidad exclusiva del autor.

Bibliografía (artículo)

1. Martínez Ortiz de Zárate M, González Del Castillo J, Julián Jiménez A, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias*. 2013;25:368-78. **2.** Gonzalez-Del Castillo J, Dominguez-Bernal C, Gutierrez-Martin MC, et al. Effect of the inadequacy of antibiotic therapy in the Emergency Department on hospital stays. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015. doi: 10.1016/j.eimc.2015.10.005. **3.** Gonzalez Del Castillo J, Julian-Jimenez A, Candel-Gonzalez FJ. Gestión del arsenal antibiótico. *Emergencias*. 2014;8:S1-9. **4.** Aguado-García JM, Martín-Herrero JE, Lumbreras-Bermejo C. Bacterial resistance and pharmacodynamics as the basis for prescribing antibiotics in respiratory infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:230-7. **5.** Julian-Jimenez A, Candel-Gonzalez FJ, Gonzalez Del Castillo J. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:177-90.

Causas del fracaso al tratamiento antibiótico



Eric Jorge García Lamberechts

Médico del Servicio de Urgencias del Hospital Clínico San Carlos.

Vocal del Grupo de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (INFURG-SEMES).

Introducción

En los últimos años se ha observado un incremento de la prevalencia de enfermedades infecciosas así como un perfil de pacientes de mayor edad, comorbilidad y gravedad. Se estima que un 35% de los pacientes hospitalizados reciben tratamiento antibiótico. Se entiende como tratamiento apropiado aquel que es activo frente al patógeno causante de la infección, mientras que el tratamiento adecuado hace referencia no solo a si este es apropiado, sino a su correcta dosificación, duración, y vía de administración, siguiendo las recomendaciones de tratamiento vigentes. Existen estudios que han comprobado que el uso de antimicrobianos es inadecuado hasta en el 50% de los casos, lo que se ha corre-

lacionado con un peor pronóstico, una mayor estancia hospitalaria, un mayor coste económico, un incremento de ingresos en unidades de cuidados intensivos y una mayor selección de microorganismos resistentes.

1. Aspectos microbiológicos

Espectro antimicrobiano

Una de las causas de fracaso terapéutico radica en los errores en el diagnóstico del foco a tratar o bien en su desconocimiento. Éstos son especialmente marcados en pacientes de edad avanzada y en inmunodeprimidos. En estos perfiles de población los signos y síntomas clínicos pueden ser escasos retrasando el diagnóstico y dificultando

la determinación del foco infeccioso y la detección de situaciones de riesgo vital como la sepsis.

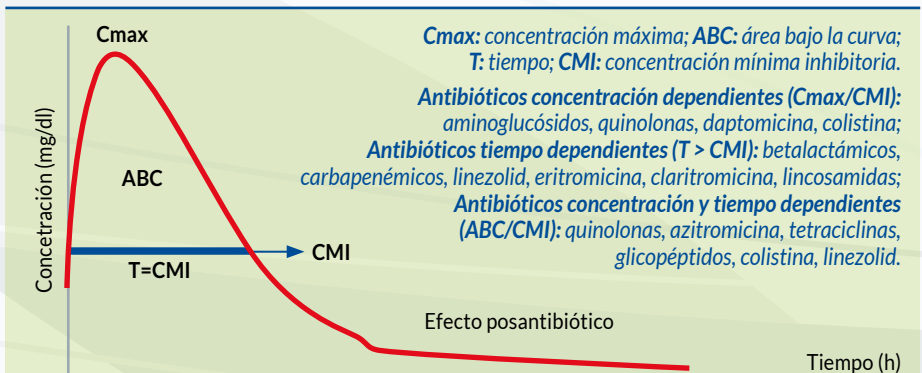
Otro error frecuente es dirigir la cobertura antimicrobiana exclusivamente frente al patógeno clave del modelo de infección, sin tener en cuenta la gravedad y los factores de riesgo individuales para la infección por patógenos multirresistentes. La presencia de factores de riesgo basados en el perfil del paciente, el uso de antibioterapia previa, la instrumentalización y la medicación inmunosupresora son fundamentales para la sospecha de infección por microorganismos resistentes (tabla 1). También se comete el error de emplear un antimicrobiano con un espectro mayor del necesario. Esto tiene consecuencias sobre el nicho ecológico al incrementar la presión antibiótica y la selección de resistencias. Así ocurre con el empleo sistemático de piperacilina-tazobactam en el manejo de la infección abdominal comunitaria en pacientes sin factores de selección de flora. Además, es preciso conocer el patrón de resistencias locales

para los microorganismos sospechados. Por otro lado, el uso de pautas cortas de tratamiento contribuye a la reducción de la exposición al antibiótico lo que puede limitar el incremento de resistencias a antimicrobianos.

Erradicación microbiológica

En pacientes con EPOC los tratamientos más erradicadores alargan el intervalo libre de exacerbaciones, contribuyendo a la mejoría sintomática y de su pronóstico. Por otro lado, el empleo de antimicrobianos de menor potencia bactericida puede condicionar una menor reducción del inóculo bacteriano y alargar el periodo de comorbilidad. Esto se traduce en un incremento de la estancia hospitalaria, una mayor probabilidad de descompensación de las comorbilidades, aparición de infecciones nosocomiales y en definitiva el fracaso del tratamiento. En los pacientes más graves se suelen emplear antibióticos de mayor potencia, como carbapenémicos frente a gramnegativos o lipopéptidos frente a grampositivos. Por lo ge-

Figura 1. **Parámetros farmacodinámicos de los antibióticos**



neral, los antibióticos bacteriostáticos suelen ser más lentos en la reducción logarítmica que los bactericidas, pudiendo alargar el periodo de comorbilidad y contribuyendo al fracaso terapéutico.

2. Aspectos farmacológicos

Farmacodinamia y farmacocinética (Pk/Pd)

Los antibióticos se pueden clasificar en función de su perfil farmacodinámico (Pd) (figura 1). Así, la eficacia de los aminoglucósidos dependerá en mayor medida del pico de concentración sérica máxima (C_{max}) obtenida sobre la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo (C_{max}/CMI). De ahí que se prefieran las dosis únicas diarias frente a otros regímenes posológicos. Por el contrario, la actividad de los beta-lactámicos se va a ver influenciada por el tiempo en que las concentraciones séricas se mantienen por encima de la CMI ($T > CMI$). Concentraciones 3 o 4 veces por encima de la CMI durante el 40-50% del intervalo entre las dosis del antibiótico serían óptimas. Cefditoreno frente a *S pneumoniae* en neumonía adquirida en la comunidad a dosis de 400 mg cada 12 horas consigue permanecer por encima de la CMI un 50% del tiempo entre dosis. Por último, las fluorquinolonas, azitromicina, y vancomicina se rigen por el parámetro de área bajo la curva (ABC) superior a la sensibilidad del microorganismo que se estima para 24 horas (ABC_{24}/CMI), donde no sólo influye la concentración sino también el tiempo sobre la CMI. Por ejemplo, moxifloxacino obtiene un mayor ABC_{24}/CMI que levofloxacino en

dosis única diaria, que se podría corregir con la administración de este último cada 12 horas.

La presencia de concentraciones subóptimas en el foco de infección puede favorecer la selección de cepas resistentes. Uno de los errores a la hora de la elección del antibiótico es emplear antimicrobianos de bajo volumen de distribución (V_d) en situaciones de alto volumen extracelular como en pacientes edematosos, en situaciones de shock séptico, o hipoalbuminemia. En situaciones de mala difusión del fármaco como en la neumonía necrotizante, es preferible el uso de antimicrobianos de alto V_d para una adecuada penetración tisular. Por el contrario, en casos de bacteriemia se podría optar por antibióticos de bajo V_d que mantengan mayores concentraciones de fármaco en el compartimento intravascular. Además, cada vez son más habituales los pacientes polimedicados, por lo que a la hora de iniciar nuestra prescripción debemos considerar las posibles interacciones del antimicrobiano y considerar su función renal y hepática.

Errores en la terapia secuencial

Para evitar el fracaso en la instauración del tratamiento secuencial se debe haber alcanzado la fase de estabilización clínica y siempre debe existir tolerancia oral. Podremos utilizar el mismo tratamiento empleado inicialmente por vía intravenosa o bien antibióticos equivalentes respecto a su espectro y actividad. Así, en el caso de la neumonía neumocócica cefditoreno sería más óptimo que cefixima o ceftibuteno por su supe-

rior actividad antineumocócica *in vitro* y mejor que cefuroxima por su mejor biodisponibilidad y perfil Pk/Pd en el tracto respiratorio. Por último, indicar que no hay indicación clínica para realizar terapia secuencial en las infecciones en las que la penetración tisular del antibiótico pueda ser limitada.

3. Aspectos del paciente

Estratificación del riesgo

Una de las causas del fracaso terapéutico está relacionado con la deficiente detección de situaciones de gravedad y riesgo vital, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento. Un nuevo consenso define la sepsis como la situación de disfunción orgánica de amenaza vital ocasionada por una respuesta no regulada del huésped a la infección, determinada por una puntuación mayor o igual a 2 en la escala de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) y establece como sistema de rápida identificación el deterioro de la presión arterial sistólica, la alteración del estado mental y la taquipnea. Los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección están adquiriendo relevancia como herramientas de utilidad en la estratificación pronóstica. El lactato permite valorar de forma precoz la gravedad ya que su incremento se ha relacionado con la mortalidad independientemente de la presencia de shock. La procalcitonina se ha correlacionado en múltiples estudios con la gravedad de la infección, la presencia de sepsis y el shock.

Perfil clínico del paciente

Los pacientes ancianos sépticos tienden a fallecer más precozmente durante el in-

greso y los supervivientes requieren con mayor frecuencia rehabilitación o cuidados sanitarios crónicos. En un estudio reciente realizado en pacientes ancianos que acudían al servicio de urgencias por un proceso infeccioso se obtuvieron tres variables predictoras de mortalidad que incluían la alteración del nivel de consciencia, la taquipnea y la comorbilidad grave como factores independientes de mal pronóstico. También se ha relacionado con la mortalidad a largo plazo la dependencia funcional, la discapacidad y la necesidad de institucionalización.

Adherencia al tratamiento

Los problemas de adherencia son especialmente frecuentes en pacientes con patologías. Existen estudios que documentan que pautas basadas en regímenes de tres dosis diarias presentan mayor problema de adherencia. Por ello es preferible el uso de regímenes basados en posologías de una o dos veces al día. Además, se recomienda el uso de pautas antibióticas con una duración lo más corta posible

4. Control del foco infeccioso

La falta del control del foco infeccioso es uno de los aspectos más importantes a valorar en pacientes que presentan fracaso terapéutico. Algunos antibióticos como los betalactámicos se ven afectados por el efecto del inóculo. Un mayor inóculo bacteriano incrementa la CMI global de forma que disminuye el tiempo en el que la concentración sérica del fármaco se encuentra por encima de la CMI, lo cual incrementa la probabilidad de fracaso del tratamiento. El control del

foco a menudo requiere intervención quirúrgica, aunque en casos seleccionados podrían drenarse percutáneamente.

5. Conclusiones

Las causas del fracaso del antibiótico engloban aspectos relacionados con la mala cobertura del microorganismo, el retraso en la detección de situaciones de gravedad como la sepsis, la descompensación de la comorbilidad y la

ausencia de adaptación al perfil del paciente. La selección del antimicrobiano debe atender además del espectro microbiológico, a otros aspectos como la potencia, las características Pk/Pd, la biodisponibilidad, la adherencia al tratamiento, los efectos adversos y la posibilidad de terapia secuencial. La falta del control del foco va a ser el factor definitorio del fracaso al margen de la antibioterapia empleada.

Tabla 1. Factores de riesgo para microorganismos con resistencia antimicrobiana.

Enterobacterias con resistencia BLEE		<i>S. Aureus</i> meticilin resistente	
Infección urinaria:	Infección abdominal:	Infección piel y partes blandas:	
<ul style="list-style-type: none"> - Edad avanzada. - Diabetes mellitus - Hospitalización previa. - Infecciones urinarias de repetición. - Administración previa de antibióticos. - Sondaje vesical y anomalías del tracto urinario. - Infección previa por enterobacterias BLEE. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización previa (> 15 días) - Comorbilidad - Administración previa de antibióticos (< 3 meses) - Sonda nasogástrica - Endoscopia terapéutica - Infección previa por enterobacterias BLEE 	<ul style="list-style-type: none"> - Infección o colonización previa por SAMR - Hospitalización prolongada reciente (>14 días) - Tratamiento antimicrobiano en los 3 meses previos - Procedente de centro sociosanitario en un área con prevalencia > 20% de SAMR - Úlceras de larga evolución o gran tamaño - Insuficiencia renal crónica en programa de diálisis. - Procedimiento quirúrgico reciente. 	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
Infección abdominal:	Bacteriemia:	Neumonía:	Infección urinaria:
<ul style="list-style-type: none"> - IA nosocomial y tratamiento anti-biótico previo - Neutropenia - Foco infeccioso bilio-pancreático: Antecedente de ERCP/drenaje de vía biliar o stent biliar 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad >90 - Tratamiento antibiótico en los últimos 30 días - Presencia de catéter venoso central o dispositivo urinario. - Inmunodepresión severa 	<ul style="list-style-type: none"> - En los pacientes con EPOC avanzada (FEV1 > 30%). - Bronquiectasias generalizadas. - Tratamiento antibióticos de forma repetida en el último año. - Infección nosocomial 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad avanzada - Deterioro funcional - Sondaje vesical permanente - Ciclos de antibióticos previos

Meiact[®]

CEFDITORENO

Actúa.



I+D+i **TEDEC meiji**

www.tedecmeiji.com

FICHA TÉCNICA. 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. MEIACT 200 mg comprimidos recubiertos con película. MEIACT 400 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** MEIACT 200 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de cefditoreno correspondientes a 245,1 mg de pivoxilo de cefditoreno. MEIACT 400 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de cefditoreno correspondientes a 490,2 mg de pivoxilo de cefditoreno. Excipiente con efecto conocido: 26,2 mg de sodio por comprimido. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Comprimido blanco de forma elíptica impreso por una cara con el logotipo "TMF" en tinta azul. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** MEIACT está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones producidas por microorganismos sensibles (ver sección 5.1.): • Faringoamigdalitis aguda. • Sinusitis maxilar aguda. • Exacerbación aguda de bronquitis crónica. • Neumonía adquirida en la comunidad, leve a moderada. • Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, tales como celulitis, heridas infectadas, abscesos, folliculitis, impétigo y forunculosis. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos. **4.2 Posología y forma de administración.** La pauta posológica recomendada está en función de la gravedad de la infección, el estado basal del paciente y los microorganismos potencialmente implicados. **Posología. Adultos y adolescentes (mayores de 12 años):** • Faringoamigdalitis aguda: 200 mg de cefditoreno cada 12 horas durante 10 días. • Sinusitis maxilar aguda: 200 mg de cefditoreno cada 12 horas durante 10 días. • Exacerbación aguda de bronquitis crónica: 200 mg de cefditoreno cada 12 horas durante 5 días. • Neumonía adquirida en la comunidad: - En casos leves: 200 mg de cefditoreno cada 12 horas durante 14 días. - En casos moderados: 400 mg de cefditoreno cada 12 horas durante 14 días. • Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos: 200 mg cada 12 horas durante 10 días. **Pacientes de edad avanzada.** 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.** No se precisa ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal de carácter leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) la dosis diaria total no debe superar 200 mg de cefditoreno cada 12 horas. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), se recomienda una dosis única de 200 mg al día. No se ha determinado la dosis apropiada en pacientes sometidos a diálisis (ver secciones 4.4. y 5.2.). **Insuficiencia hepática.** En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B) no es necesario ajustar la dosis. En casos de insuficiencia grave (Child-Pugh C), no se dispone de datos que permitan hacer una recomendación de dosis (ver sección 5.2.). **Población pediátrica.** MEIACT no está recomendado para su uso en niños menores de 12 años. La experiencia en niños es limitada. **Forma de administración.** Los comprimidos deben ingerirse enteros con una cantidad suficiente de agua. Los comprimidos deben ser administrados con comidas. **4.3 Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo, otra cefalosporina o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. En pacientes con hipersensibilidad a la caseína, deberá tenerse en cuenta que este medicamento contiene caseinato de sodio. • Alergia reciente y/o reacción de hipersensibilidad grave a penicilina o a cualquier otro principio activo beta-lactámico. • Al igual que otros fármacos productores de pivalato, cefditoreno pivoxilo está contraindicado en casos de deficiencia primaria de carnitina. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Antes de instaurar la terapia con cefditoreno, se debe solicitar información para determinar si el paciente ha tenido reacciones de hipersensibilidad anteriores al cefditoreno, cefalosporinas, penicilinas, u otro principio activo beta-lactámico. Cefditoreno debe administrarse con precaución en pacientes que hayan tenido algún tipo de reacción de hipersensibilidad a penicilina o cualquier otro principio activo beta-lactámico. Se ha detectado diarrea asociada a antibióticos, colitis y colitis pseudomembranosa con el uso de cefditoreno. Estos diagnósticos deberán ser tenidos en cuenta en cualquier paciente que desarrolle diarrea durante o en un breve período de tiempo tras el tratamiento. Cefditoreno debe ser suspendido si durante el tratamiento aparece diarrea grave y/o diarrea sanguinolenta, instaurando un tratamiento sintomático adecuado. Cefditoreno debe ser utilizado con precaución en individuos con historial de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, la concentración y duración de la exposición al cefditoreno se incrementa (ver sección 5.2.). Por esta razón, la dosis total diaria debe reducirse cuando cefditoreno se administra a pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, de moderada a grave para evitar posibles consecuencias clínicas, tales como convulsiones (ver sección 4.2.). Los antibióticos cefalosporínicos se deben administrar con precaución en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con principios activos nefrotóxicos, como antibióticos aminoglicósidos o potentes diuréticos (como la furosemida), ya que estas combinaciones pueden tener un efecto indeseable sobre la función renal y se han asociado con ototoxicidad. El uso prolongado de cefditoreno puede dar lugar a un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, como Enterococci y Candida spp. Durante el tratamiento con cefalosporinas puede producirse un descenso en la actividad de la protrombina. Por tanto, el tiempo de protrombina debería monitorizarse en pacientes de riesgo tales como pacientes con insuficiencia hepática o renal o pacientes que están tratados con terapia anticoagulante. La administración de profármacos de pivalato se ha asociado con la disminución en plasma de la concentración de carnitina. Sin embargo, estudios clínicos concluyeron que la disminución de carnitina asociada con la administración de cefditoreno pivoxilo no tenía efectos clínicos. MEIACT 400 mg comprimidos recubiertos con película contiene 1,14 mmoles (aprox. 26,2 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Antiácidos.** La administración simultánea de antiácidos conteniendo hidróxido de magnesio y aluminio y cefditoreno pivoxilo junto con comida produjo una disminución de la C_{max} y el AUC del 14% y 11% respectivamente. Se recomienda dejar transcurrir un período de 2 horas entre la administración de antiácidos y cefditoreno pivoxilo. **Antagonistas de los receptores H₂.** La administración simultánea de famotidina por vía intravenosa y cefditoreno pivoxilo oral produjo una disminución de la C_{max} y el AUC de cefditoreno en un 27% y un 22% respectivamente. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de cefditoreno pivoxilo con antagonistas de los receptores H₂. **Probenecid.** La administración simultánea de cefditoreno pivoxilo con probenecid reduce la excreción renal de cefditoreno, produciendo un aumento del 49% en la C_{max}, del

122% en el AUC y del 53% en la semivida de eliminación. **Anticonceptivos orales.** La administración de cefditoreno pivoxilo no alteró las propiedades farmacocinéticas del anticonceptivo etinil estradiol. Cefditoreno pivoxilo puede tomarse simultáneamente en combinación con anticonceptivos orales que contengan etinil estradiol. **Interacción con medicamentos/pruebas de laboratorio:** - Las cefalosporinas pueden inducir falsos positivos en la prueba directa de Coombs, que puede interferir con pruebas cruzadas de compatibilidad sanguínea. - Pueden darse resultados falsos positivos en la determinación de glucosa en orina mediante métodos de reducción de cobre, pero no con los métodos enzimáticos. - Pueden obtenerse resultados falsos negativos con el método del ferrocianuro en la determinación de glucosa en sangre o plasma, por lo que se recomienda utilizar el método de la glucosa oxidasa o hexoquinasa para determinar los niveles de glucosa en sangre/plasma en pacientes que reciban cefditoreno pivoxilo. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). No existen datos suficientes sobre la utilización de cefditoreno en mujeres embarazadas. **Lactancia.** No se dispone de datos suficientes que permitan descartar la presencia de cefditoreno en la leche materna. Por tanto, no se recomienda la administración de MEIACT durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de MEIACT sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Cefditoreno pivoxilo puede causar mareos y somnolencia (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas.** En los ensayos clínicos aproximadamente 6.000 pacientes recibieron cefditoreno en dosis de 200 mg ó 400 mg dos veces al día hasta un máximo de 14 días. Aproximadamente el 24% de los pacientes comunicaron al menos una reacción adversa. En un 2,6% de los pacientes se interrumpió el tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes fueron las de tipo gastrointestinal. En la mayoría de los estudios, se observó aparición de diarrea en más del 10% de la totalidad de los pacientes y más frecuente con la dosis de 400 mg que con la de 200 mg dos veces al día. Las reacciones adversas observadas, comunicadas tanto en ensayos clínicos como en la experiencia post-comercialización se describen a continuación: Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Exploraciones complementarias: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Leucopenia, aumento de ALT. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Prolongación del tiempo de coagulación, aumento de AST, aumento de la fosfatasa alcalina, albuminuria, disminución del tiempo de trombolastina, aumento de los niveles de LDH, y aumento de los niveles de creatinina. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Disminución de carnitina en el suero. Trastornos cardíaco: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Fibrilación auricular, fallo cardíaco, síncope, taquicardia, extrasístole ventricular. Trastornos en sangre y sistema linfático: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Trombocitosis, leucopenia. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, linfadenopatía. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Agranulocitosis. Trastornos del sistema nervioso: Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Cefalea. Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Nerviosismo, mareos, somnolencia, insomnio, trastornos del sueño. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Amnesia, desorientación, hipertonia, meningitis, temblor. Trastornos oculares: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Ambliopía, trastorno ocular, dolor ocular, blefaritis. Trastornos del oído y del laberinto: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Tinnitus. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Faringitis, rinitis, sinusitis. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Asma. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Neumonía eosinofílica, neumonía intersticial. Trastornos gastrointestinales: Reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$): Diarrea. Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Náuseas, dolor abdominal, dispepsia. Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Estreñimiento, flatulencia, vómitos, candidosis oral, eructación, sequedad de boca, disguesia. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Estomatitis, úlceras bucales, colitis hemorrágica, colitis ulcerosa, hemorragia gastrointestinal, glositis, hipo, decoloración de la lengua. Trastornos renales y urinarios: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Disuria, dolor en la cavidad renal, nefritis, nicturia, poliuria, incontinencia, albuminuria. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Fallo renal agudo. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Erupción cutánea, prurito, urticaria. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Acné, alopecia, eczema, dermatitis exfoliativa, herpes simple, reacción de fotosensibilidad. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, necrolisis epidérmica tóxica. Trastornos musculoesqueléticos, y del tejido conjuntivo: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Mialgia. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Anorexia. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Deshidratación, hiperglucemia, hipopotasemia, hipoproteinemia. Infecciones e infestaciones: Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Candidosis vaginal. Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Infección fúngica. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Infección del tracto urinario, diarrea asociada a Clostridium difficile. Trastornos vasculares: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Hipertensión postural. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Fiebre, astenia, dolor, sudoración. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Olor corporal, escalofríos. Trastornos del sistema inmune: No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Shock anafiláctico, reacción de la enfermedad del suero. Trastornos hepatobiliares: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Alteración de la función hepática. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Bilirrubinemia. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Daño hepático, hepatitis. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Vaginitis, leucorrea. Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Mastalgia, trastornos menstruales, metrorragia, disfunción eréctil. Trastornos psiquiátricos: Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Demencia, despersonalización, debilidad emocional, euforia, alucinaciones, alteraciones del pensamiento, incremento de la libido. Las siguientes reacciones adversas podrían aparecer ya que han sido observadas con otras cefalosporinas: colestasis y anemia aplásica. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. Con antibióticos cefalosporínicos se ha descrito que la sobredosis puede producir irritación cerebral que da lugar a convulsiones. En caso de sobredosis, deberá practicarse el lavado gástrico. El paciente deberá ser sometido a observación estrecha y se le administrará el tratamiento sintomático y de apoyo preciso. Cefditoreno pivoxilo puede ser eliminado parcialmente a través de hemodilísis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Cefalosporinas de tercera generación; código ATC: J01DD16. **Mecanismo de acción.** Cefditoreno ejerce su acción antibacteriana mediante la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana debido a su afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). **Mecanismos de resistencia.** La resistencia bacteriana a cefditoreno puede ser debida a uno o más de los siguientes mecanismos: - Hidrólisis por beta-lactamasas. Cefditoreno puede ser hidrolizado de forma eficaz por ciertas beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y por betalactamasas cromosómicas (tipo AmpC) que pueden ser inducidas o establemente desreprimidas en ciertas especies bacterianas aerobias gram-

negativas. - Afinidad reducida a proteínas fijadoras de penicilina. - Impermeabilidad de la membrana exterior, que restringe el acceso de cefditoreno a las proteínas fijadoras de penicilina en organismos gramnegativos. - Bombas de expulsión del principio activo. Varios de estos mecanismos de resistencia pueden coexistir dentro de una misma célula bacteriana. Dependiendo del mecanismo(s) presente(s), la bacteria puede desarrollar resistencia cruzada a varios o a todos los beta-lactámicos y/o principios activos antibacterianos de otras familias. Microorganismos gramnegativos que contienen betalactamasas cromosómicas inducibles como *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., y *Providencia* spp., deben ser consideradas como resistentes a cefditoreno pivoxilo a pesar de su aparente sensibilidad in vitro. **Puntos de corte.** Los valores de CMI recomendados para cefditoreno, que permiten distinguir los microorganismos sensibles de los de sensibilidad intermedia, y los microorganismos de sensibilidad intermedia de los resistentes son: Sensible $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, Resistente $\geq 2\mu\text{g/ml}$ ($> 1\mu\text{g/ml}$ según criterios recientes). La prevalencia de resistencia adquirida puede variar para determinadas especies geográficamente y a lo largo del tiempo, por lo que es deseable disponer de información local sobre la incidencia de resistencia, particularmente en el caso de infecciones graves. Si fuera necesario, se debería solicitar la opinión de expertos en aquellas situaciones en las que la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del agente en algunas infecciones sea cuestionable. Especies frecuentemente sensibles: Bacterias Aerobias grampositivas: *Streptococci* grupos C y G, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae** §, *Streptococcus pyogenes**. Bacterias Aerobias gramnegativas: *Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis**. Bacterias Anaerobias: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. Organismos con resistencia intrínseca: Bacterias Aerobias grampositivas: *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM)#. Bacterias Aerobias gramnegativas: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. Bacterias Anaerobias: Grupo *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*. Otras: *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. #SARM han adquirido resistencia a cefalosporinas pero están incluidos aquí por conveniencia. *Se ha demostrado la eficacia clínica para los microorganismos sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas. §Algunas cepas con elevado nivel de resistencia a penicilina pueden mostrar una sensibilidad disminuida a cefditoreno. Las cepas resistentes a cefotaxima y ceftriaxona no deben ser consideradas sensibles. **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** Después de la administración oral, cefditoreno pivoxilo se absorbe en el tracto gastrointestinal y se hidroliza a cefditoreno por acción de esterasas. La biodisponibilidad absoluta de cefditoreno administrado por vía oral es aproximadamente del 15-20%. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal incrementa la absorción de cefditoreno pivoxilo, con una Cmax y AUC aproximadamente de un 50% a un 70% mayor en comparación con los valores en ayunas. Una dosis de 200 mg administrada con alimentos da lugar a valores medios de Cmax de 2,6 $\mu\text{g/ml}$ al cabo de aproximadamente 2,5 horas, mientras que dosis de 400 mg proporciona un valor medio de Cmax de 4,1 $\mu\text{g/ml}$ en un tiempo aproximadamente igual. **Distribución.** Cefditoreno se une en un 88% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en estado estacionario no es significativamente diferente del calculado tras una administración única y es relativamente independiente de la dosis (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. Tras la misma dosis, la concentración de cefditoreno en ampollas alcanzó el 40% y 56% del AUC plasmática a las 8 y 12 horas respectivamente. **Biotransformación/eliminación.** Tras la administración de dosis múltiples, los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los obtenidos tras la administración de una dosis única, sin que se haya detectado acumulación. Cefditoreno se recupera hasta en un 18% de la dosis administrada sin metabolizar a través de orina. La semivida de eliminación de cefditoreno en plasma es de aproximadamente 1 a 1,5 horas. El aclaramiento total ajustado por biodisponibilidad es de 25-30 l/h y el aclaramiento renal de 80-90 ml/min aproximadamente. Estudios con cefditoreno marcado en voluntarios sanos sugieren que la fracción no absorbida se elimina en heces, donde aparece la mayor parte del cefditoreno administrado en forma de metabolitos inactivos. Cefditoreno pivoxilo no se detecta en extractos fecales ni en orina. La porción de pivalato se elimina por vía renal conjugado como pivaloilcarnitina. **Poblaciones especiales. Sexo.** La farmacocinética de cefditoreno pivoxilo no presenta diferencias clínicamente relevantes entre hombres y mujeres. **Pacientes de edad avanzada.** Los niveles plasmáticos de cefditoreno en los sujetos de edad avanzada (mayores de 65 años) alcanzan unos valores de Cmax y AUC aproximadamente un 26% y un 33% mayor respectivamente que en adultos jóvenes. Sin embargo, no son necesarios ajustes de dosis excepto en casos de insuficiencia hepática y/o renal avanzada. **Insuficiencia renal.** Después de la administración de dosis múltiples de 400 mg de cefditoreno pivoxilo a pacientes con alteración renal de moderada a grave, la Cmax fue 2 veces y el AUC entre 2,5 y 3 veces la observada en voluntarios sanos (ver sección 4.2). No hay datos disponibles en pacientes sometidos a diálisis. **Insuficiencia hepática.** En insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis múltiple de 400 mg da lugar a un ligero incremento de los principales parámetros farmacocinéticos en comparación con individuos normales. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia grave (Child -Pugh C) (ver sección 4.2). **Relación farmacocinética/farmacodinamia.** Con la dosis de 200 mg dos veces al día, las concentraciones plasmáticas superan las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI90) para *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y las cepas de *Streptococcus pneumoniae* sensibles a la penicilina para al menos el 50% del intervalo de la dosis. La administración de 400 mg dos veces al día, proporcionaría además un tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria suficiente para superar la CMI90 de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos pre-clínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de cefditoreno pivoxilo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Núcleo:** Caseinato de sodio, Croscarmelosa de sodio, Manitol E-421, Tripolifosfato de sodio, Estearato de magnesio. **Cubierta:** Opadry Y-1-7000 conteniendo: Hipromelosa, Dióxido de titanio E-171, Macrogol 400, Cera carnauba. **Tinta de impresión OPACODE S-1-20986** azul incluyendo: Goma de barniz, Laca azul brillante, Dióxido de titanio E-171, Propilenglicol. Solución concentrada de amoníaco. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters alveolares unidos de Aluminio/PVC y lámina de PVC/aluminio/PA. Cada envase de MEIACT 200 mg contiene 16, 20 ó 500 comprimidos recubiertos con película. Cada envase de MEIACT 400 mg contiene 10 ó 500 comprimidos recubiertos con película. Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envase. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** TEDEC-MEJLI FARMA, S.A. Carretera M-300, km 30,500. 28802 Alcalá de Henares - Madrid. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** MEIACT 200 mg comprimidos recubiertos con película: 65.943. MEIACT 400 mg comprimidos recubiertos con película: 65.975. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: Marzo 2004. Fecha de la última renovación: Abril 2009. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Septiembre 2015. La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>. **11.- PRESENTACIÓN, C.N. Y PRECIO.** MEIACT 200 mg, 20 comprimidos recubiertos con película. C.N.: 833434. PVP IVA4: 40,01. MEIACT 400 mg, 10 comprimidos recubiertos con película. C.N.: 841247. PVP IVA4: 40,01. *Aportación al CNS: Normal.*

I+D+i **TEDEC meiji**
www.tedecmeiji.com