



El **valor** de
CEFDITORENO
en las **infecciones respiratorias**

Coordinadores:

José Barberán
Rafael Cantón
Rosario Menéndez

Autores:

Miguel Ángel Calleja
Santiago Díaz
Noelia Tejedor

Juan G. del Castillo
Miguel Salavert
José Miguel Villacampa



Reservados todos los derechos, incluidos los de traducción a otros idiomas.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y Meiji Pharma Spain.

Los Autores han procurado una exposición lo más actualizada y exacta de los datos presentados. Dada la acelerada transformación de las Ciencias de la Salud y los avances continuados, es conveniente comprobar cualquier aspecto que pueda parecer discrepante.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de Meiji Pharma Spain.



© Autores
© de los derechos de difusión y distribución
Meiji Pharma Spain
Diseño y maquetación: JF MAGUIRE S.L.
ISBN: 978-84-09-18650-1
Depósito Legal: M-6142-2020



Índice

| | |
|---|-----|
| Preámbulo..... | 5 |
| RESUMEN | 8 |
| Introducción | 15 |
| 1. ¿Conocemos Cefditoreno?..... | 19 |
| 2. Primera clave: la efectividad..... | 25 |
| a) La importancia del espectro | 26 |
| b) Actividad antimicrobiana de cefditoreno y perfil PK/PD..... | 28 |
| c) Rapidez de acción: actividad bactericida de cefditoreno..... | 34 |
| 3. Segunda clave: Seguridad..... | 37 |
| 4. Tercera clave: Ecología | 41 |
| 5. Indicaciones clínicas y estrategias de tratamiento..... | 50 |
| 6. Posología..... | 62 |
| 7. Perfiles específicos de pacientes..... | 66 |
| 8. Cefditoreno en las guías nacionales..... | 69 |
| 9. Aspectos farmacoeconómicos..... | 79 |
| 10. Conclusiones..... | 82 |
| Glosario de acrónimos | 87 |
| Bibliografía..... | 89 |
| Anexo I: Ficha técnica completa de cefditoreno | 99 |
| Anexo II: Estudios farmacodinámicos..... | 110 |

El valor de
CEFDITORENO
en las **infecciones respiratorias**

Coordinadores:

José Barberán

*Jefe del Servicio de Medicina Interna – Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario HM Montepíncipe. Madrid.*

Rafael Cantón

*Jefe de Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal
e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid.*

Rosario Menéndez

*Jefa de Servicio de Neumología. Directora de Área de Enfermedades
Respiratorias. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.*

Autores:

Miguel Ángel Calleja

Jefe Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Juan G. del Castillo

Médico adjunto. Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Santiago Díaz

*Médico de Familia. Centro de Salud Los Pintores, Parla, Madrid
(SERMAS).*

Miguel Salavert

*Jefe de Sección de la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) y
facultativo del Área Clínica Médica (ACM) del Hospital Universitario y
Politécnico La Fe. Valencia.*

Noelia Tejedor

Farmacéutica titular de Farmacia Comunitaria. Madrid.

José Miguel Villacampa

*Jefe Asociado del Servicio de ORL y Patología Cérvicofacial del Hospital
Universitario Fundación Jiménez Díaz-IDC. Madrid.*

Revisor técnico

Andrea García-Caballero

*Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto
Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid.*



PREÁMBULO



El valor de
CEFDITORENO
en las infecciones respiratorias

Meiji Pharma Spain quiere alinearse con la labor que, tanto el Ministerio de Sanidad, como muchos profesionales están llevando a cabo con el objetivo de combatir el problema de las resistencias a los antibióticos; en primer lugar, apoyando el mensaje de “los antibióticos no sirven para todo” y, en segundo lugar, trabajando en el adecuado posicionamiento de su antibiótico cefditoreno (Meiact®) en el marco del panorama actual.

Cefditoreno es un antibiótico comercializado en España desde hace años, pero probablemente poco conocido en general a pesar de su posicionamiento terapéutico y mención en las guías de tratamiento. **Meiji Pharma Spain**, en un ejercicio de responsabilidad, entendiendo que también la industria farmacéutica, además de invertir en el desarrollo de nuevos antibióticos, debe velar por el uso apropiado de los actuales, ha reunido a un equipo de expertos, de diferentes especialidades implicadas en el abordaje de las infecciones, para invitarles a realizar una revisión de experto.

Meiji, reconocido laboratorio, con importantes líneas de investigación en el campo de la antibioterapia, es también el laboratorio investigador de cefditoreno, molécula que comercializa en España bajo la marca **Meiact®**. Desde su lanzamiento en Japón, en la década de los 90, Meiact® se comercializa en muchos otros países asiáticos, europeos y americanos, directamente por Meiji, con la misma marca, o a través de acuerdos con otras compañías, con esta u otras marcas. En la fábrica situada en Alcalá de Henares (Madrid), Meiji posee una planta de producción íntegramente dedicada a la fabricación de este principio activo, no solo para España, sino también para el resto de Europa, América, Japón y otros países asiáticos. Esta apuesta de Meiji, centralizando la producción de cefditoreno en España contribuye también a mejorar el tejido empresarial del país.

Dada la importancia de analizar en cada país la situación concreta de las tasas de resistencia a los diferentes antimicrobianos, la disponibilidad de los mismos y las diferencias en los sistemas sanitarios, los protocolos de actuación establecidos, los calendarios vacunales, e incluso los perfiles de pacientes, por raza, edad, etc.,



Preámbulo

el documento que nos ocupa, se ha centrado en estudiar la situación actual en España y lo que, un antibiótico como cefditoreno, puede aportar en la optimización del tratamiento antibiótico de las infecciones en las que tiene indicación.

El legítimo objetivo de rentabilidad de una compañía farmacéutica no debe estar reñido con las líneas de actuación definidas por el Ministerio de Sanidad, a través del programa PRAN de optimización del uso de los antibióticos. Muy al contrario, analizar y racionalizar el uso de cada uno de ellos, también por parte de las compañías comercializadoras, irá en pro de una vida más larga para el producto, lo cual redundará en beneficios claros tanto para los pacientes, que son el objetivo primordial, como para el sistema sanitario y la propia compañía. Con esto en mente, se solicita a este panel de expertos que analicen tanto la oportunidad de uso de cefditoreno, en el contexto actual, como el coste-oportunidad de no utilizarlo donde no signifique la mejor opción.

Desde Meiji consideramos que se trata de un producto que puede aportar mucho al arsenal antibiótico actual y a la gestión de la patología infecciosa, pero también somos muy conscientes de que debe establecerse un uso apropiado y limitado a las infecciones y perfiles de pacientes donde el beneficio sea claro.

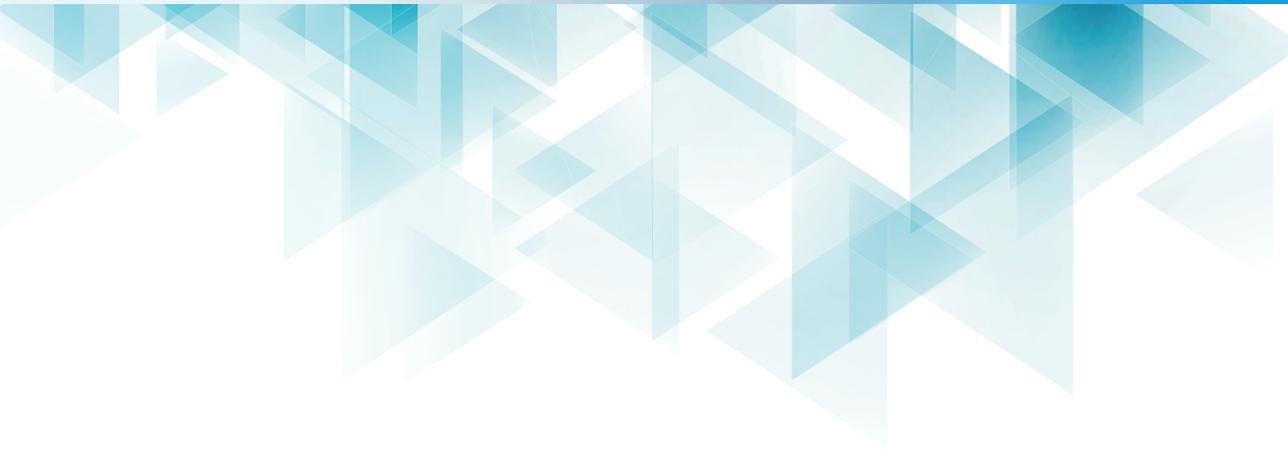
Sirva, a modo de ejemplo, la situación del tratamiento de la faringoamigdalitis bacteriana, patología muy prevalente y ampliamente tratada con antibióticos, en la que cefditoreno dispone de indicación y, sin duda, grandes resultados clínicos, pero para la que existen otros antibióticos de menor espectro, más adecuados en general para su tratamiento. Razón por la cual, Meiji no incluye nunca, en la promoción de cefditoreno, el tratamiento de la faringoamigdalitis. Otras infecciones, donde el uso de un producto como cefditoreno, puede ser una gran aportación, son el objetivo de este documento.

Meiji Pharma Spain, S.A.





RESUMEN





Resumen

El incremento de las resistencias bacterianas es una amenaza global, representado un problema de primera magnitud. En este sentido, para evitar la selección y expansión de las resistencias resulta fundamental restringir el uso de antibióticos a los casos de confirmación o clara sospecha de infección bacteriana, así como, seleccionar los que posean un espectro antimicrobiano más ajustado a las necesidades del paciente. Los programas de optimización de uso de antibióticos (PROA), tanto en Hospitales como en Atención Primaria, tienen como objetivo **reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos.**

El presente documento evalúa las características del cefditoreno, una cefalosporina oral de tercera generación con características diferenciadoras respecto a otros integrantes de este grupo. En el presente manuscrito se realiza una revisión de lo que este antibiótico puede aportar en el contexto actual, centrada en su utilización en las infecciones respiratorias.

Las **tres claves**, para seleccionar el antibiótico oral adecuado en las infecciones respiratorias, son: **1) la efectividad**, con el objetivo de lograr la máxima erradicación microbiológica utilizando el antibiótico con el espectro más restringido posible a los microorganismos más habitualmente aislados en este tipo de infecciones; **2) la seguridad**, minimizando la probabilidad de aparición de efectos adversos relacionados con el antibiótico, especialmente aquellos más graves y **3) la ecología**, procurando tener el menor

impacto posible sobre la microbiota, ya que la pérdida de su diversidad conduce a una mayor vulnerabilidad a la infección y a la selección de resistencias.

1.- Efectividad

Cefditoreno es un antibiótico muy eficaz en el tratamiento de las infecciones respiratorias por el espectro tan apropiado que presenta (los patógenos más frecuentes en la infección respiratoria comunitaria, con la excepción de los microorganismos denominados atípicos: *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp. y *Coxiella burnetii*), con una tasa de erradicación bacteriana igual o superior a amoxicilina-clavulánico y levofloxacino.

Cefditoreno presenta una **mayor actividad intrínseca** que otros betalactámicos frente a la mayoría de las cepas de ***Streptococcus pneumoniae***, independientemente de que sean sensibles o resistentes a la penicilina. En este sentido, hay que tener presente que **la tasa de sensibilidad reducida a penicilina en España fue del 25% en 2017**, (datos publicados por la European Antimicrobial Resistance Surveillance Network -EARS-Net). Esta mayor actividad intrínseca de cefditoreno, que se mantiene incluso en las cepas mutantes, conduce a una menor posibilidad de selección de cepas resistentes *in vivo*. **La actividad de cefditoreno frente a *Haemophilus influenzae* es también superior a la del resto de betalactámicos orales y equiparable a la de levofloxacino.** La resistencia a ampicilina

El valor de CEFDITORENO

en las infecciones respiratorias

y amoxicilina en cepas de *H. influenzae* oscila en España entre un **20-25%, debido tanto a la producción de betalactamasas como a otros mecanismos no enzimáticos**. Por otro lado, también presenta actividad frente enterobacterias con un espectro similar a cefotaxima. Estas bacterias pueden tener un papel patogénico y por tanto ser preciso su tratamiento, en pacientes con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que presenten comorbilidad asociada.

Esta mayor actividad intrínseca de cefditoreno sobre los patógenos respiratorios resulta de especial importancia en la **erradicación bacteriana** que maximiza la eficacia clínica y reduce el desarrollo de resistencias.

El perfil farmacocinético y farmacodinámico (PK/PD) de cualquier antibiótico condiciona su eficacia de manera determinante. En el caso de cefditoreno la actividad bactericida es especialmente importante en infecciones graves y en pacientes con comorbilidades, de manera que permite

Representación esquematizada del espectro antimicrobiano de los principales antibióticos orales en el tratamiento de las infecciones respiratorias.

| BACTERIAS | COCOS - GRAM POSITIVOS | | | | | | BACILOS - GRAM NEGATIVOS | | | | ATÍPICOS <i>Mycoplasma</i> <i>Legionella</i> <i>Chlamydia</i> | |
|--|--|------|---------------------------|------------------------|---|--|-------------------------------|---------------------------------|---|---|--|--|
| | Bacterias aerobias/anaerobias facultativas | | | | | | | | | | | |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | | <i>Streptococcus spp.</i> | | | | <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Moraxella catarrhalis</i> | <i>Escherichia coli</i> | <i>Klebsiella spp.</i> | | Otras enterobacterias* |
| INFECCIONES | SARM | SASM | S. pyogenes | S. pneumoniae S I R | | | AEPOC, NAC, bronquiectasias | Infecciones tracto respiratorio | NAC con factores de riesgo (<5%), bronquiectasias | NAC con factores de riesgo (<5%), bronquiectasias | NAC con factores de riesgo (<5%) | NAC con factores de riesgo, bronquiectasias, AEPOC |
| BETALACTÁMICOS | PENICILINAS | | | | | | | | | | | |
| | CEFALOSPORINAS | | | | | | | | | | | |
| ELUOROQUINOLONAS | AMOXICILINA | | | | | | | | | | 1 | |
| | AMOXICILINA/ÁC. CLAVULÁNICO | | | | | | | | | | 1 | 2 |
| MACRÓLIDOS | CEFDITORENO | | | | | | | | | | | |
| | CEFUROXIMA | | 3 | | 1 | | | | CEFUROXIMA | | 2 | |
| CEFIXIMA | | 3 | | 1 | | | | CEFIXIMA | | 2 | | |
| LEVOFLOXACINO | | | | | | | | | | 2 | | |
| MOXIFLOXACINO | | | | | | | | | | 2 | | |
| Aztromicina Clarithromicina Eritromicina | | | | | | | | | | 4 | | |

Bacterias que es necesario cubrir en el tratamiento empírico de infecciones respiratorias.

- Cobertura incompleta por resistencias debidas a betalactamasas y/o alteraciones de las PBPs.
- Las tasas de resistencia en enterobacterias a estos antibióticos superan el 20% de forma general y pueden llegar al 50% en algunas zonas.
- No aparecen en las guías debido a la insuficiente actividad en patógenos respiratorios.
- No se aconseja su uso ya que presentan más de un 20% de resistencias.

* Otras enterobacterias:

E= *Enterobacter spp.* S= *Serratia marcescens.*
C= *Citrobacter spp.* M= *Morganella morganii.*
P= *Providencia spp.*

S, I, R = Sensible, intermedio y resistente a Penicilina.
AEPOC: Agudizaciones de EPOC.
SARM: *S.aureus* resistente a metilicina.
SASM: *S.aureus* sensible a metilicina.



Resumen

alcanzar antes la estabilidad clínica y se reduce la probabilidad de que se descompensen las enfermedades de base del paciente. Cefditoreno ha mostrado mejores perfiles cinéticos en las curvas de letalidad en patógenos respiratorios que otras cefalosporinas orales, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y levofloxacino, lo que puede tener trascendencia en la toma de decisiones, tanto para establecer una terapia inicial como una secuencial.

2.- Seguridad

Los ensayos clínicos con cefditoreno muestran una baja tasa de interrupciones del tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas (2,6%). Los efectos adversos más habituales de los antibióticos betalactámicos son los de tipo gastrointestinal, apareciendo con mayor frecuencia con ampicilina. En este aspecto destaca sobre todo el ácido clavulánico, en especial cuando se administra a dosis superiores a los 250 mg al día, algo que ocurre con la presentación disponible actualmente de amoxicilina-clavulánico de 875mg/125mg cuando se administra tres veces al día.

En términos de seguridad, es importante recordar los recientes informes de posicionamiento de la Food and Drug Administration (FDA) y de la European Medicines Agency (EMA) respecto a la toxicidad y uso de fluoroquinolonas, en los que se recomienda no utilizarlas cuando se dispoga de otras alternativas terapéuticas, especialmente, para las indicaciones de cistitis no complicada, la exacerbación de la EPOC, incluyendo bronquitis crónica y la sinusitis bacteriana aguda.

3.- Impacto ecológico

Por último analizamos el **impacto ecológico** de los diferentes antibióticos, estudiando el efecto tanto en el foco infeccioso (selección y diseminación de resistencias), como en el microbioma (selección de resistencias y pérdida de diversidad). En este sentido, **las altas concentraciones de cefditoreno que se alcanzan en el lugar de la infección reducen la probabilidad de la emergencia y diseminación de resistencias**. Por otro lado, **la escasa actividad de cefditoreno sobre los microorganismos anaerobios y su eliminación principalmente renal, hacen que el impacto en la microbiota intestinal sea menor**.

Aspectos clínicos

Desde el punto de vista clínico, en el documento se revisan las indicaciones en la infección respiratoria que tiene cefditoreno, especialmente en las exacerbaciones de la EPOC y la NAC. Cefditoreno es la única cefalosporina oral incluida en las recomendaciones de las principales guías españolas para el manejo de estas dos patologías. Se concluye que amoxicilina, a dosis altas, constituye una adecuada elección para el tratamiento de la NAC no grave, en pacientes menores de 65 años, sin comorbilidades asociadas ni riesgo aumentado de infección por gramnegativos. En el resto de los supuestos, las propuestas implican seleccionar uno de los siguientes antibióticos: amoxicilina-clavulánico o cefditoreno, como primera elección, o una fluoroquinolona, como segunda opción. En este contexto se revisa qué puede aportar cefditoreno en comparación con los otros antibióticos.

El valor de
CEFDITORENO
 en las **infecciones respiratorias**

| Microorganismo y antibioterapia oral recomendada en Atención Primaria en la infecciones de la vías respiratorias bajas: reagudización infecciosa de la EPOC, NAC* | | | |
|--|---|---|---|
| | MICROORGANISMOS | ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS INDICADOS | ALTERNATIVA |
| Exacerbación EPOC | | | |
| Leve | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> | Amoxicilina-ácido clavulánico 875-125 mg/ 8h, 5-7 días Cefditoreno ^a 400 mg/12h, 5 días | Levofloxacin ^c 500 mg/d, 5-7 días Moxifloxacin ^c 400 mg/d, 5-7 d |
| Moderada sin factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i> | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> + <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina | Amoxicilina-ácido clavulánico 875-125 mg/ 8h, 5-7 días Cefditoreno ^a 400 mg/12h, 5 días | Levofloxacin ^c 500 mg/d, 5-7 días Moxifloxacin ^c 400 mg/d, 5-7 d |
| Moderada con factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i> | <i>P. aeruginosa</i> | Ciprofloxacino Levofloxacin ^c | |
| Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) | | | |
| NAC no grave en < 65 años, sin morbilidad crónica significativa, ni riesgo aumentado de infección por gramnegativos, ni <i>Legionella</i> spp, independientemente de la sospecha etiológica | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> | Amoxicilina 1 g/8 h, 5-7 días | Cefditoreno a 400 mg/12h, 5 días Levofloxacin ^c 500 mg/d, 5-7 días Moxifloxacin ^c 400 mg/d, 5-7 d |
| NAC no grave en ≥ 65 años, con morbilidad crónica significativa u otros factores de riesgo de etiología por gramnegativos | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> y otras enterobacterias Gramnegativas <i>Legionella</i> spp | Amoxicilina-ácido clavulánico 875-125 mg/ 8h, 5-7 días +/-macrólido ^b Cefditoreno ^a 400 mg/12h, 5 días +/-macrólido ^b | Levofloxacin ^c 500 mg/d, 5-7 días Moxifloxacin ^c 400 mg/d, 5-7 d |
| NAC en EPOC | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> | Amoxicilina-ácido clavulánico 875-125 mg/ 8h, 5-7 días Cefditoreno ^a 400 mg/12h, 5 días | |
| * Las posologías corresponden a las recomendaciones actuales de las guías nacionales, no a la ficha técnica de cada producto. a) 1ª elección si existe alergia a Penicilina documentada o se ha utilizado un ciclo de tratamiento con amoxicilina o amoxicilina-clavulánico en los últimos 3 meses. b) Añadir macrólido (azitromicina 500 mg/día, oral 3 días o Claritromicina 500 mg/ 12 h/7 días), si existen factores de susceptibilidad a infección por <i>L. pneumophila</i> (ver texto), existe una sospecha de riesgo ambiental y no se puede descartar esta etiología mediante pruebas microbiológicas. Pe. c) Usar solo cuando no se puedan utilizar betalactámicos. | | | |

La contribución de cefditoreno en la infección respiratoria tiene dos aspectos destacables: 1) en la **diversificación del tratamiento** para evitar la emergencia de resistencias, especialmente en los pacientes con EPOC y 2) en la **tera-**

pia secuencial, donde cefditoreno es el fármaco más adecuado tras el uso de cefalosporinas intravenosas de 3ª generación, por presentar un espectro y actividad intrínseca similares.



Resumen

| Recomendaciones de Cefditoreno y comparadores en el tratamiento ambulatorios de la AEPOC y la NAC | | | | | |
|---|------------------------------------|---------------------|--|---|---|
| Antibiótico v.o. | Presencia y Recomendación en Guías | Exacerbación EPOC * | NAC** SIN Factores de riesgo de mala evolución o de resistencias | NAC** CON Factores de riesgo de mala evolución*** o de resistencias**** | Rationale |
| Amoxicilina-ácido clavulánico | Alta | Moderada | Alta | Moderada | -NAC paciente joven, sin comorbilidad ni polifarmacia -Problema de tolerancia digestiva (con ac. clavulánico) -Amoxicilina (sin ac. clavulánico) si bajo riesgo de <i>H. influenzae</i> o <i>M. catarrhalis</i> |
| Cefuroxima | Baja | Moderada | No tiene indicación | No tiene indicación | -Escasa actividad y menor eficacia sobre neumococos y estafilococos -Problema de absorción y biodisponibilidad en dosis altas vo |
| Cefixima | Baja | Baja | No tiene indicación | No tiene indicación | -Escasa actividad y menor eficacia sobre neumococos resistentes a penicilina y estafilococos sensibles a penicilina -Riesgo de inducción de resistencias a neumococo |
| Levofloxacino, Moxifloxacino | Alta (Como 2ª opción) | Moderada | Moderada | Moderada | -Eficacia demostrada en EPOC y NAC -Alerta grave de agencias reguladoras opción como alternativa (alergia a Beta-lactámicos) |
| Cefditoreno | Alta | Alta | Moderada | Alta | -Eficacia demostrada en EPOC y NAC -En NAC sin factores de riesgo, alternativa a la amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico -1ª opción en pacientes ancianos o con comorbilidades o con factores de riesgo de microorganismos resistentes |

*Se incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*

**Posibilidad de Microorganismos (MO) atípicos: *Legionella spp.*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.* Por tanto, en caso de tratar con Beta-lactámicos, valorar añadir azitromicina

***Factores de riesgo de mala evolución:

- Edad > 65 años
- Comorbilidad importante (enfermedad crónica cardíaca, respiratoria, hepática o renal, diabetes mellitus, alcoholismo, asplenia, neoplasia o cualquier tipo de inmunodepresión)

**** Factores de riesgo de microorganismos resistentes: (SPRP: *S. pneumoniae* resistente a la penicilina; Cepas de *Haemophilus influenzae* BLNAR -*Betalactamasa negativa resistente a amoxicilina-* o BLPACR -*Betalactamasa positiva amoxicilina-clavulánico resistente-*)

- Hospitalización en los 3 meses previos
- Tratamiento antibiótico en los 3 meses previos

Por último, se analizan diferentes perfiles especiales de pacientes, como son el **anciano** o aquel con múltiples **comorbilidades** que tienen mayor riesgo de inestabilidad clínica, alteraciones de la microbiota

intestinal e interacciones medicamentosas, así como la necesidad de ajustar las dosis de los antimicrobianos por deterioro de la función renal y hepática, donde cefditoreno tiene un valor añadido.

El valor de
CEFDITORENO
en las **infecciones respiratorias**

A modo de conclusión, se representa el posicionamiento que debería tener cefditoreno en las diferentes guías de optimización del uso de antibióticos.

Se concluye que **cefditoreno es una excelente opción en el tratamiento empírico de primera línea y en la terapia secuencial, tras cefalosporinas intravenosas**, para las infecciones respiratorias, sin sospecha de *P. aeruginosa*, particularmente en **pacientes ancianos o con comorbilidades**.





INTRODUCCIÓN



El valor de
CEFDITORENO
en las **infecciones respiratorias**

Las enfermedades infecciosas representan un grave problema de salud universal en la sociedad actual que se asocia a una elevada morbi-mortalidad^{[1][2][3]}.

La medicina actual ha cambiado el panorama de las enfermedades infecciosas por múltiples razones: 1) pacientes envejecidos con comorbilidad, inmunosenescencia y sometidos a procedimientos diagnósticos y terapéuticos más invasores que propician la infección, 2) utilización de diferentes inmunomoduladores que han cambiado el espectro etiológico de las infecciones, 3) aparición de un nivel de resistencias y modificaciones de la microbiota como no se había visto hasta ahora. Cuya principal consecuencia es la dificultad de acertar con el tratamiento antimicrobiano empírico que incrementa de forma significativa la mortalidad en la infecciones graves^{[4][5]}.

Múltiples estudios han puesto de manifiesto que el porcentaje de tratamientos antimicrobianos empíricos incorrectos se sitúa en torno al 50% tanto a nivel hospitalario^{[6][7][8][9]} como comunitario^{[10][11][12]}, lo que tiene diferentes consecuencias: 1) mayor coste sanitario asociado al aumento de la estancia hospitalaria, re-ingresos, ingreso en UCI, petición de exploraciones y cambios de tratamiento^{[13][14][15][16][17][18][19][20][21][22]}, 2) incremento de las resistencias bacterianas, así como de su transmisión y diseminación^[23], y 3) elevación de las tasas de morbilidad y mortalidad, particularmente en infecciones graves^{[24][25][26][27]}.



¿Necesitamos un antibiótico?



Existen grandes diferencias en las tasas de consumo de antibióticos entre los distintos países. Según los datos estimados de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y publicados en sus informes, el consumo total de antibióticos en salud humana

descendió de forma general en nuestro país un 4,34% (1,54 DHD) entre los años 2016 y 2017 (descenso del 4,78% (1,59 DHD) en Atención Primaria e incremento del 2,74% (0,06 DHD) en Hospitales). Tras la corrección del cálculo de la dosis diaria definida (DDD) de varios antibióticos, España se acerca más a la media de la Unión Europea, que se coloca en 2,1 DHD^[28], pero sigue posicionada en el grupo de países con mayor consumo de antibióticos. Además, España es uno de los países de la Unión Europea con tasas más altas de consumo de antibióticos de amplio espectro, como fluoroquinolonas, tanto en Atención Primaria como en el ámbito hospitalario^[29].

El Consejo de la Unión Europea, el Parlamento Europeo, la Comisión Europea y sus Agencias (EMA, ECDC, HMA, EFSA) han señalado la necesidad de establecer una estrategia común europea para valorar y afrontar el problema del desarrollo de resistencia a los antibióticos. Esta necesidad se ha puesto de manifiesto en diferentes documentos oficiales como son la Resolución del Parlamento Europeo del 9 de mayo de 2011, la Comunicación de la Comisión Europea del 17 de noviembre de 2011 estableciendo un Plan



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

LA ACTUALIZACIÓN DE LA UNIDAD DE MEDIDA DE CÁLCULO DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS REPOSICIONA A ESPAÑA EN EL RANKING EUROPEO DE USO DE ANTIMICROBIANOS

Fecha de publicación: 31 de enero de 2019

Categoría: La AEMPS
Referencia: AEMPS, 2/2019

La actualización que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha introducido en las dosis diarias definidas (DDD) de varios antimicrobianos reposiciona a España en el ranking europeo de consumo de antibióticos en salud humana, tanto en el ámbito extrahospitalario como en el hospitalario.

Calculada tras la corrección de las DDD, la tasa española de consumo de antibióticos se acerca más a la media europea, aunque España continúa posicionada entre los países con mayor consumo.

de Acción sobre Resistencia a los Antibióticos, o las Conclusiones del Consejo de la Unión Europea del 29 de mayo de 2012 sobre el impacto de la resistencia a los antibióticos.

En España, dicho plan ya ha sido desarrollado bajo el nombre de **“Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos” (PRAN)**, estructurándose en seis líneas estratégicas, comunes para la sanidad humana

y veterinaria, subdivididas en medidas y acciones concretas. Se aboga por la promoción de los PROA, tanto en Hospitales como en Atención Primaria y programas de resistencia cero (PRZ).

El PRAN tiene como objetivo **reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos** y, consecuentemente, reducir el impacto de este problema sobre la salud de las personas y los animales, preservando de manera sostenible la eficacia de los antibióticos

existentes. Actualmente se encuentra vigente el PRAN 2019-2021.

En los últimos años, numerosos estudios han demostrado que la implantación de programas que promueven el uso adecuado de los antimicrobianos (“*antimicrobial stewardship*”) o programas PROA conducen a un mejor uso y, con frecuencia, a una reducción en el consumo de los mismos ^[30]. Recientemente, se ha comprobado que los programas de optimización de la administración de antimicrobianos multimodales en Atención Primaria, basados en entrevistas educativas individuales a los médicos prescriptores, mejoran el uso de antibióticos y dan como resultado una reducción significativa sostenida de infecciones por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en la comunidad ^[31].

El uso apropiado de antimicrobianos no solo es necesario en aras de un beneficio ecológico (prolongación de la vida útil de los mismos) sino que, fundamentalmente, contribuye a mejorar el pronóstico de los pacientes que los necesitan. Además, la optimización de los tratamientos antibióticos debe minimizar la probabilidad de aparición de eventos adversos relacionados con su uso ^[32].

Teniendo en cuenta esta situación, se debe reflexionar sobre cuándo necesitamos utilizar un antibiótico y cuál es su objetivo: efectividad sin toxicidad y con el menor impacto ecológico posible. El presente documento tiene como punto de partida la reciente revisión: “**Tres claves para seleccionar el antibiótico oral adecuado en las infecciones respiratorias**” ^[33], publicada en la Revista Española de Quimioterapia y cuyos autores son: Rosario Menéndez, Rafael Cantón, Andrea García-Caballero y José Barberán. Tres de ellos constituyen el grupo coordinador de la presente obra.

1. ¿CONOCEMOS CEFDITORENO?





1. ¿Conocemos Cefditoreno?

Cefditoreno es una cefalosporina oral de tercera generación con características diferenciadoras respecto a otros integrantes de este grupo, como cefixima. De la misma forma que ciprofloxacino y levofloxacino, son dos fluoroquinolonas con perfiles claramente diferenciados, cefditoreno y cefixima también los tienen como se analizará a lo largo de este documento.

Cefditoreno está comercializado por Meiji Pharma Spain, que es el laboratorio investigador de la molécula, en las siguientes presentaciones:

- Meiact® 200 mg 20 comprimidos
- Meiact® 400 mg 10 comprimidos
- Meiact® 200 mg 500 comprimidos (Envase Clínico)
- Meiact® 400 mg 500 comprimidos (Envase Clínico)

Las indicaciones para las que está aprobado su uso en España son:

- Faringoamigdalitis aguda.
- Sinusitis maxilar aguda.
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
- Neumonía adquirida en la comunidad, leve a moderada.
- Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, tales como celulitis, heridas infectadas, abscesos, foliculitis, impétigo y forunculosis.

En el presente documento nos centraremos en su utilización en la infección respiratoria.

1.1 Ámbito de utilización

Como puede observarse, todas las presentaciones de cefditoreno son de formulación oral, por lo que mayoritariamente se utiliza en régimen ambulatorio para pacientes atendidos en Servicios de Urgencias y consultas externas de especialidades hospitalarias o Centros de Salud en Atención Primaria. Sin embargo, aunque es un fármaco eminentemente extrahospitalario, resulta de gran utilidad disponer de él en la farmacia hospitalaria porque podría ser necesario en diferentes unidades, como se describe a continuación:

a) Servicios de Urgencias hospitalarias: para el inicio del tratamiento oral antes de proceder al alta, como aconsejan las recomendaciones de tratamiento de la NAC y de la exacerbación de la EPOC.

b) Unidades de observación y corta estancia: con el fin de poder llevar a cabo la terapia secuencial tras la administración de cefalosporinas intravenosas de 3ª generación, para proceder al alta precoz, reducir la estancia hospitalaria y dar calidad de vida al paciente.

c) Pacientes ingresados o en régimen de hospitalización domiciliaria: como en el caso anterior cefditoreno permite hacer la terapia secuencial, particularmente tras la administración de cefalosporinas de 3ª generación intravenosas, obteniendo las mismas ventajas antes señaladas ^{[34][35]}.

¿Conocemos Cefditoreno?

Información sobre consumo antibiótico hospitalario en España (Fuente: PRAN)



Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos

Consumos Antibióticos en Hospitales

[← Volver al informe](#)

DHD HOSPITALES POR ATC Y AÑO

| ATC | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| J01CR02 - Amoxicilina e inhibidores de la betalact... | 0,4215 | 0,4193 | 0,4299 | 0,4273 | 0,4237 | 0,4162 | 0,4069 |
| J01MA12 - Levofloxacinó | 0,1842 | 0,1869 | 0,1970 | 0,2105 | 0,2082 | 0,1707 | 0,1606 |
| J01MA02 - Ciprofloxacino | 0,1260 | 0,1251 | 0,1261 | 0,1206 | 0,1191 | 0,1104 | 0,0993 |
| J01DD04 - Ceftriaxona | 0,0789 | 0,0830 | 0,0915 | 0,1007 | 0,1073 | 0,1035 | 0,1057 |
| J01CR05 - Piperacilina e inhibidores de la betalact... | 0,0662 | 0,0714 | 0,0748 | 0,0817 | 0,0872 | 0,0717 | 0,0765 |
| J01DB04 - Cefazolina | 0,0538 | 0,0567 | 0,0627 | 0,0688 | 0,0737 | 0,0740 | 0,0754 |
| J01DC02 - Cefuroxima | 0,0557 | 0,0541 | 0,0582 | 0,0598 | 0,0608 | 0,0615 | 0,0593 |
| J01XB01 - Colistina | 0,0389 | 0,0429 | 0,0467 | 0,0552 | 0,0632 | 0,0702 | 0,0726 |
| J01CA04 - Amoxicilina | 0,0647 | 0,0520 | 0,0550 | 0,0532 | 0,0500 | 0,0570 | 0,0554 |
| J01FA10 - Azitromicina | 0,0417 | 0,0409 | 0,0438 | 0,0474 | 0,0539 | 0,0700 | 0,0759 |
| J01DH02 - Meropenem | 0,0318 | 0,0434 | 0,0537 | 0,0613 | 0,0605 | 0,0499 | 0,0483 |
| J01CF02 - Cloxacilina | 0,0426 | 0,0426 | 0,0423 | 0,0419 | 0,0449 | 0,0467 | 0,0500 |
| J01XA01 - Vancomicina | 0,0313 | 0,0323 | 0,0334 | 0,0357 | 0,0362 | 0,0322 | 0,0288 |
| J01GB01 - Tobramicina | 0,0243 | 0,0255 | 0,0271 | 0,0282 | 0,0317 | 0,0326 | 0,0350 |
| J01FF01 - Clindamicina | 0,0278 | 0,0264 | 0,0276 | 0,0287 | 0,0291 | 0,0319 | 0,0310 |
| J01XX08 - Linezolid | 0,0249 | 0,0250 | 0,0271 | 0,0295 | 0,0312 | 0,0297 | 0,0296 |
| J01GB03 - Gentamicina | 0,0293 | 0,0285 | 0,0294 | 0,0297 | 0,0279 | 0,0247 | 0,0239 |
| J01EE01 - Sulfametoxazol y trimetoprima | 0,0255 | 0,0261 | 0,0248 | 0,0254 | 0,0273 | 0,0304 | 0,0331 |
| J01DH51 - Imipenem y cilastatina | 0,0375 | 0,0351 | 0,0306 | 0,0279 | 0,0281 | 0,0172 | 0,0126 |
| J01FA09 - Claritromicina | 0,0253 | 0,0238 | 0,0239 | 0,0243 | 0,0217 | 0,0217 | 0,0165 |
| J01DH03 - Ertapenem | 0,0140 | 0,0160 | 0,0182 | 0,0210 | 0,0228 | 0,0246 | 0,0267 |
| J01DD02 - Cefazidima | 0,0179 | 0,0178 | 0,0204 | 0,0198 | 0,0210 | 0,0237 | 0,0220 |
| J01DD01 - Cefotaxima | 0,0217 | 0,0193 | 0,0188 | 0,0180 | 0,0174 | 0,0192 | 0,0186 |
| J01XX09 - Daptomicina | 0,0119 | 0,0136 | 0,0151 | 0,0174 | 0,0189 | 0,0179 | 0,0211 |
| J01GB06 - Amikacina | 0,0168 | 0,0158 | 0,0157 | 0,0151 | 0,0156 | 0,0149 | 0,0143 |
| J01CA01 - Ampicilina | 0,0128 | 0,0141 | 0,0155 | 0,0153 | 0,0166 | 0,0171 | 0,0163 |
| J01FA01 - Eritromicina | 0,0148 | 0,0117 | 0,0124 | 0,0124 | 0,0137 | 0,0130 | 0,0143 |
| J01CE01 - Bencilpenicilina | 0,0136 | 0,0110 | 0,0131 | 0,0119 | 0,0108 | 0,0132 | 0,0124 |
| J01XA02 - Teicoplanina | 0,0107 | 0,0102 | 0,0107 | 0,0117 | 0,0114 | 0,0115 | 0,0129 |
| J01DE01 - Cefepima | 0,0096 | 0,0094 | 0,0102 | 0,0104 | 0,0094 | 0,0136 | 0,0116 |
| J01AA02 - Doxiciclina | 0,0074 | 0,0086 | 0,0098 | 0,0098 | 0,0113 | 0,0119 | 0,0116 |
| J01MA06 - Norfloxacino | 0,0098 | 0,0102 | 0,0094 | 0,0090 | 0,0078 | 0,0076 | 0,0055 |
| J01MA14 - Moxifloxacino | 0,0094 | 0,0096 | 0,0082 | 0,0074 | 0,0059 | 0,0077 | 0,0054 |
| J01DD16 - Cefditoreno | 0,0062 | 0,0061 | 0,0067 | 0,0081 | 0,0081 | 0,0049 | 0,0041 |

El valor de CEFDITORENO

en las **infecciones respiratorias**

A pesar de estas diferentes aplicaciones, cabe esperar que cefditoreno se mantenga en un consumo discreto dentro del hospital, ya que en la mayoría de los pacientes va a suponer la administración de una sola dosis.

El anexo I contiene la ficha técnica de cefditoreno (Meiact®), con información completa del mismo [36]. A continuación, se resumen algunas características de este antimicrobiano que tienen un importante impacto en los temas que se desarrollarán posteriormente.

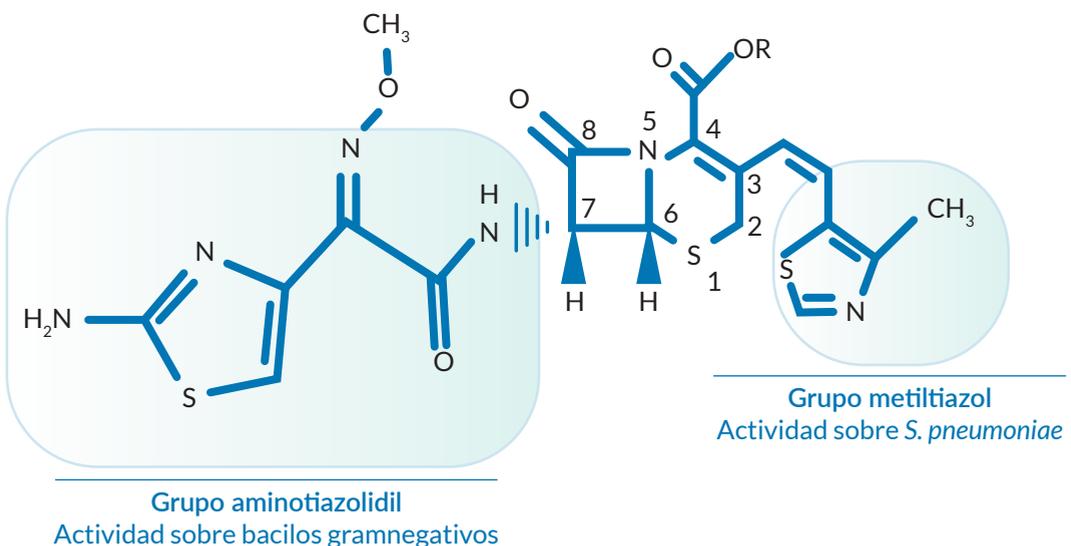
1.2 Mecanismo de acción

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). Su estructura molecular comparte elementos con las cefalospori-

nas de primera y de tercera generación, pero hay dos que le proporcionan una actividad microbiológica diferenciadora. Por un lado, el grupo aminotiazolidil en la posición C7 del núcleo cefem, que determina su actividad frente a microorganismos gramnegativos. Por otro lado, el grupo metiltiazol, localizado en la cadena lateral en la posición C3 del núcleo cefem y ausente en otras cefalosporinas que no son de primera generación, le confiere actividad frente a grampositivos.

El buen encaje del grupo metiltiazol en el bolsillo de unión de la PBP2x de *S. pneumoniae* y los cambios conformacionales que induce en ésta explican, en parte, su gran actividad frente a este microorganismo. Asimismo, la unión de la cadena lateral en C7 al sitio activo, mediante enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas, también podría contribuir a la actividad antineumocócica [37].

Figura 1. Estructura molecular de cefditoreno





¿Conocemos Cefditoreno?

Esta gran actividad de cefditoreno se ha observado incluso en cepas de neumococo con sensibilidad reducida a penicilina, amoxicilina y cefuroxima, y se relaciona con el cambio conformacional que produce en la estructura de la PBP2x, distinto al que generan otras cefalosporinas. Por otro lado, modificaciones en la PBP3 que condicionan la actividad de otras cefalosporinas no afectan a la actividad de cefditoreno [38].

En modelos dinámicos *in vitro* con aislados con diferentes PBPs mutadas (*pbp1a*, *pbp2x* y *pbp2b*) se ha observado que estas mutaciones afectan drásticamente a los valores de CMI de penicilina (2-4 mg/L), cefuroxima (4 mg/L), cefixima (16 mg/mL), cefaclor (64 mg/mL) y en menor medida al cefditoreno (0,5-1 mg/L), debido en parte a que este último antimicrobiano mantiene un efecto de reducción del inóculo bacteriano ($>2 \log_{10}$) frente a estos aislados a las 24 horas, efecto que no se llega a producir con amoxicilina y el resto de las cefalosporinas ensayadas [33][39].

Respecto a los mecanismos enzimáticos de resistencia bacteriana, cefditoreno es estable a la hidrólisis por determinadas betalactamasas, incluyendo las producidas por *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, no obstante, puede ser hidrolizado de forma eficaz por BLEE y por betalactamasas cromosómicas (tipo AmpC).

1.3 Propiedades farmacocinéticas

Absorción. Cefditoreno se administra por vía oral en forma de sal como cefditoren pivoxilo. Después de la administración oral, cefditoren 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 su absorción, con una $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ de 2,6 $\mu\text{g/mL}$ al cabo de aproximadamente 2,5 horas, mientras que una dosis de 400 mg proporciona un valor medio de $C_{máx}$ de 4,1 $\mu\text{g/mL}$ en un tiempo aproximadamente igual. [36]

Distribución. Cefditoreno se une en un 88% a proteínas plasmáticas, siendo esta unión reversible. 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 la mucosa bronquial y en las secreciones bronquiales es del 60% y del 20% de la concentración plasmática, respectivamente. [36]

El valor de
CEFDITORENO
en las **infecciones respiratorias**

Biotransformación / eliminación. Tras la administración de dosis múltiples, los parámetros farmacocinéticos son similares a los obtenidos tras la administración de una dosis única, sin que se haya detectado acumulación.^[36] El metabolismo hepático de cefditoreno es escaso y se elimina fundamentalmente por vía renal en forma inalterada y, por tanto, activa^[37], recuperándose hasta un 18% de la dosis administrada sin metabolizar a través de la 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.^[36]

Relación farmacocinética / farmacodinamia. Con la administración de 200 mg dos veces al día, las concentraciones plasmáticas alcanzadas superan las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI₉₀) para *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y las cepas de *S. pneumoniae* sensibles a la penicilina durante al menos el 50% del intervalo entre las dosis. La administración de 400 mg dos veces al día proporciona además un tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria suficiente para superar la CMI₉₀ de *S. pneumoniae* resistente a penicilina.^[36]



2. PRIMERA CLAVE: EFECTIVIDAD

2. Primera clave: efectividad

Las infecciones respiratorias de vías altas, la exacerbación de la EPOC y la NAC son las infecciones del tracto respiratorio más frecuentes en la práctica clínica diaria. La selección del antibiótico es un componente crucial en su tratamiento y, en la mayoría de las ocasiones, se realiza de forma empírica ^[33].

2.1 La importancia del espectro



Ni menos,
ni más

En el contexto de la primera atención al paciente, donde el tratamiento antibiótico debe iniciarse a menudo sin conocer la etiología del proceso ni los patrones de sensibilidad de los microorganismos implicados, la selección del

tratamiento antimicrobiano se convierte en un verdadero desafío y se basa en el conocimiento de la epidemiología local, la localización de la infección y el perfil del paciente.

Para la toma de decisiones resulta imprescindible conocer el espectro de actividad de cada antibiótico con el fin de garantizar una cobertura antimicrobiana eficaz en cada situación clínica. La administración no justificada de antibióticos con espectro de actividad mayor del requerido incrementa el riesgo de efectos indeseables para los pacientes y aumenta el riesgo de selección de cepas resistentes sin mejorar los resultados clínicos. Cuando no dispongamos, por tanto, de una identificación del microor-

ganismo, a partir de muestras biológicas recogidas adecuadamente, el tratamiento antibiótico seleccionado debe ofrecer un espectro de actividad lo más reducido posible, dirigido exclusivamente frente a los patógenos más frecuentemente implicados en cada situación clínica. En la Figura 2, que recoge el espectro antimicrobiano de los principales antibióticos orales utilizados en infecciones respiratorias, se encuentran señalados (línea de color amarillo), aquellos que por su mayor frecuencia deben considerarse a la hora de seleccionar el antibiótico de forma empírica ^[33].

Cefditoreno es activo frente a bacterias aerobias grampositivas (*Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Streptococcus de los grupos C y G*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*) y bacterias gramnegativas (*H. influenzae*, *M. catarrhalis* y algunas enterobacterias).

El espectro antimicrobiano de cefditoreno engloba a los patógenos más frecuentes en la infección respiratoria comunitaria, con la excepción de los microorganismos denominados atípicos (*Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*). Incluye también a cepas de microorganismos resistentes a antibióticos que son utilizados de forma habitual (*S. pneumoniae* resistente a penicilina y *H. influenzae* resistente a ampicilina) e incluso a algunas enterobacterias, que pueden estar presentes en individuos con comorbilidades ^[40]. Fuera de este espectro quedan otros patógenos menos habituales, que sólo es necesario cubrir

Primera clave: efectividad

Figura 2. Representación esquematizada del espectro antimicrobiano de los principales antibióticos orales en el tratamiento de las infecciones respiratorias.^[33]

| BACTERIAS | COCOS - GRAM POSITIVOS | | | | BACILOS - GRAM NEGATIVOS | | | | ATIPIICOS Mycoplasma Legionella Chlamydia | |
|----------------|---|---|---|------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---|---|--|--|
| | Bacterias aerobias/anaerobias facultativas | | | | | | | | | |
| | Staphylococcus aureus | | Streptococcus spp. | | Haemophilus influenzae | Moraxella catarrhalis | Escherichia coli | Klebsiella spp. | | Otras enterobacterias* |
| INFECCIONES | SARM | SASM | S. pyogenes | S. pneumoniae S I R | | | | | | |
| | NAC con factores de riesgo (<5%), bronquiectasias | NAC con factores de riesgo (<5%), bronquiectasias | NAC, bronquiectasias, AEPOC, sinusitis | | AEPOC, NAC, bronquiectasias | Infecciones tracto respiratorio | NAC con factores de riesgo (<5%), bronquiectasias | NAC con factores de riesgo (<5%), bronquiectasias | NAC con factores de riesgo (<5%) | NAC con factores de riesgo, bronquiectasias, AEPOC |
| BETALACTÁMICOS | PENICILINAS | | AMOXICILINA | | 1 | | 2 | | | |
| | CEFALOSPORINAS | | AMOXICILINA/AC. CLAVULÁNICO | | 1 | | 2 | | | |
| | CEFDITORENO | | | | | | | | | |
| | CEFUROXIMA 3 | | | | 1 | CEFUROXIMA | | | | |
| | CEFIXIMA 3 | | | | 1 | CEFIXIMA | | | | |
| | LEVOFLOXACINO | | | | | | | 2 | | |
| | MOXIFLOXACINO | | | | | | | 2 | | |
| | MACRÓLIDOS | | Azitromicina Clarithromicina Eritromicina | | 4 | | | | | |

Bacterias que es necesario cubrir en el tratamiento empírico de infecciones respiratorias.

- | | |
|--|---|
| <p>1 Cobertura incompleta por resistencias debidas a betalactamasas y/o alteraciones de las PBPs.</p> <p>2 Las tasas de resistencia en enterobacterias a estos antibióticos superan el 20% de forma general y pueden llegar al 50% en algunas zonas.</p> | <p>3 No aparecen en las guías debido a la insuficiente actividad en patógenos respiratorios.</p> <p>4 No se aconseja su uso ya que presentan más de un 20% de resistencias.</p> |
|--|---|

* Otras enterobacterias:

E= Enterobacter spp. S= Serratia marcescens.
C= Citrobacter spp. M= Morganella morganii.
P= Providencia spp.

S, I, R = Sensible, intermedio y resistente a Penicilina.
AEPOC: Agudizaciones de EPOC.
SARM: S.aureus resistente a meticilina.
SASM: S.aureus sensible a meticilina.

en el caso de que exista sospecha o confirmación de su implicación, y patógenos no relacionados con las infecciones respiratorias.

En la Figura 3, podemos apreciar la dimensión del espectro completo de amoxicilina-clavulánico, levofloxacino y cefditoreno. Cefditoreno es el que pre-

senta un espectro más estrecho, por lo que su utilización en lugar de amoxicilina-clavulánico o las fluoroquinolonas podría contribuir a disminuir la selección de mutantes resistentes que han aparecido tras el uso excesivo de otros antibióticos, como demuestran diversos estudios^{[41][42]}.

El valor de CEFDITORENO en las infecciones respiratorias

Figura 3. Representación esquematizada del espectro antimicrobiano de cefditoreno, amoxicilina-clavulánico y levofloxacinó. [43]

| BACTERIAS | COCOS - GRAMPOSITIVOS | | | | BACILOS - GRAMNEGATIVOS | | | | | | BACILOS - GRAMPOSITIVOS | | ESPECIALES | | | | |
|----------------|--|-----------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------|-----------------|--------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------|------------|--|--|--|--|
| | Bacterias aerobias/anaerobias facultativas | | | | | | | | | | Bacterias anaerobias estrictas | | | | | | |
| | Enterococcus | Staphylococcus aureus | Streptococcus spp. | Haemophilus influenzae | Moraxella catarrhalis | Escherichia coli | Klebsiella spp. | Proteus spp. | Otras enterobacterias* | Pseudomonas aeruginosa | Bacteroides B. fragilis | Clostridium | | | | | |
| | <i>E. faecalis</i> | SARM | SASM | <i>S. pyogenes</i> | <i>S. pneumoniae</i> | S | I | R | | | | | | | | | |
| BETALACTÁMICOS | CEFALOSPO-RINAS | | | CEFDITORENO | | | | | | | | | | | | | |
| | PENICILINAS | | | AMOXICILINA/ÁC. CLAVULÁNICO | | | | | | | | | | | <i>Pasteurella</i> spp. | | |
| | FLUORO-QUINOLONAS | | | LEVOFLOXACINO | | | | | | | | | | | <i>Salmonella</i> spp. (C/L) <i>Shigella</i> spp. (C) | | |

Bacterias que es necesario cubrir en el tratamiento empírico de infecciones respiratorias.

2.2 Actividad antimicrobiana de Cefditoreno y perfil PK/PD

**Objetivo:
erradicación**

El principal objetivo del tratamiento antimicrobiano debe ser la erradicación del microorganismo en el foco de infección, debido a que maximiza la eficacia clínica y reduce el desarrollo de resistencias.

Para conocer la verdadera dimensión del comportamiento de un antibiótico frente a la bacteria, debe determinarse la relación entre la actividad antimicrobiana (*in vitro*) y su perfil PK/PD [40].

Actividad antimicrobiana

La actividad *in vitro* es uno de los factores más importantes en la elección del antibiótico, ya que mantiene una buena correlación con la eficacia clínica. Se determina habitualmente por la mínima concentración de antibiótico necesaria para inhibir el crecimiento del 90% de los aislados (CMI₉₀). Cefditoreno es el antibiótico oral más activo frente a los principales patógenos causantes de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, tal y como se recoge en la Tabla 4 [40].

Streptococcus pneumoniae

Cefditoreno es muy activo frente a la mayoría de las cepas de neumococo, independientemente de que sean sensibles, intermedias o resistentes a la penicilina. El porcentaje de aislados con sensibilidad reducida a la penicilina en España en 2017, publicado en el informe

Primera clave: efectividad

Tabla 4. Valores de CMI₉₀ para *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. [40].

| ANTIBIÓTICO | Sensibilidad de <i>S. pneumoniae</i> y <i>H. influenzae</i> (CMI ₉₀) | |
|-------------------------|--|----------------------|
| | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> |
| Cefditoreno | 0,5 | ≤ 0,03 |
| Cefotaxima | 1 x 2* | ≤ 0,03 |
| Levofloxacino | 1 x 2* | ≤ 0,06 |
| Cefpodoxima | 2 x 4* | ≤ 0,12 |
| Amoxicilina-clavulánico | 2 x 4* | 1 |
| Amoxicilina | 4 x 8* | 8 |
| Cefuroxima | 8 x 16* | 2 |
| Eritromicina | ≥ 16 x 32* | 4 |
| Claritomicina | ≥ 256 | 8 |

*Veces en que cefditoreno es más activo que el otro antibiótico.
CMI₉₀: Concentración mínima inhibitoria del 90% de los aislados

del European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), fue de un 25% [44].

Como ya se comentó anteriormente, el grupo metiltiazol en posición C3 del núcleo cefem de cefditoreno, que encaja en el bolsillo de unión de la PBP2X de *S. pneumoniae*, provoca un cambio conformacional que parece explicar su gran actividad frente a este microorganismo.

La actividad intrínseca de cefditoreno (en términos de CMI y actividad bactericida) frente a *S. pneumoniae* es superior a la del resto de las cefalosporinas orales (cefactor, cefuroxima y cefixima), cefotaxima, ceftriaxona y también levofloxacino [45] [46]. Esta propiedad de cefditoreno con respecto a otros betalactámicos, incluso en los mutantes resistentes que podrían emerger, abogaría por una menor posibilidad de selección *in vivo* de los

mismos con el tratamiento con este antimicrobiano [33]. Este tema será abordado de forma más amplia en el capítulo de aspectos ecológicos.

En el entorno clínico, los estudios realizados con cefditoreno muestran que los tratamientos con el régimen de cefditoreno 400 mg dos veces al día se asocian con altas tasas de respuesta bacteriológica, incluso frente a *S. pneumoniae* no sensible a penicilina, con una buena correlación entre la eficacia/respuesta bacteriológica y el resultado clínico. [47].

En la Tabla 5 se recoge una comparativa de la actividad intrínseca de cefditoreno, amoxicilina-clavulánico y cefuroxima, frente a los principales patógenos respiratorios y en función de los distintos perfiles de resistencia [42]. En todos los casos cefditoreno es el antibiótico que muestra una mayor actividad intrínseca,

El valor de
CEFDITORENO
 en las infecciones respiratorias

presentando valores de CMI₉₀ inferiores a los de amoxicilina-clavulánico y cefuroxima.

Los criterios de CMI₉₀ 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 $\leq 0,5$ mg/L, Resistente ≥ 2 mg/L (o > 1 mg/L según criterios recientes), tal y como se recoge en la Ficha Técnica (Anexo I).

La actividad de cefditoreno frente a distintas cepas de neumococo fue valorada en un estudio realizado en España comparando la sensibilidad de aislados

obtenidos antes (años 2000-2001) y 10 años después (años 2010-2011) de la introducción de la vacuna heptavalente conjugada (PCV7) en el calendario de vacunación infantil. Cefditoreno mostró la mayor actividad intrínseca frente a todos los serotipos, incluso frente a aquellos resistentes a otros antibióticos. Especialmente interesante resulta su gran actividad frente al serotipo 19A, asociado a elevadas tasas de resistencia a penicilina y de incidencia creciente tras la introducción de esta vacuna^[48].

En un estudio realizado recientemente en Japón, país en el que cefditoreno lleva muchos años en el mercado y su utilización es amplia, se encontraron valores de CMI₅₀/CMI₉₀ en neumococo de

Tabla 5. Comparación de la actividad intrínseca de amoxicilina-clavulánico, cefuroxima y cefditoreno ^[42]

| | Amoxicilina/ácido clavulánico | | Cefuroxima | | Cefditoreno | |
|---|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | CMI ₅₀ | CMI ₉₀ | CMI ₅₀ | CMI ₉₀ | CMI ₅₀ | CMI ₉₀ |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>^a | $\leq 0,012-0,06$ | $\leq 0,012-0,12$ | 0,03-0,06 | 0,12 | $\leq 0,03$ | $\leq 0,03-0,06$ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>^b | | | | | | |
| Penicilina-sensible | $\leq 0,015-0,06$ | 0,03-0,25 | $\leq 0,03$ | 0,12-0,25 | $\leq 0,015$ | $\leq 0,03-0,06$ |
| Penicilina-intermedia | 0,25-1 | 1-4 | 0,5-4 | 4-8 | 0,06-0,25 | 0,25-0,5 |
| Penicilina-resistente | 2- ≥ 16 | 8- ≥ 16 | 4-8 | 8-32 | 0,25-0,5 | 0,5-1 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | | | | | | |
| β -lactamasa negativo | 0,25-1 | 1-8 | 0,25-2 | 1-8 | $\leq 0,08$ | $\leq 0,03-0,06$ |
| β -lactamasa positivo | 0,5-2 | 2-4 | 1-2 | 2-8 | $\leq 0,08$ | $\leq 0,03-0,06$ |
| BLNAR | 2 | 4 | 0,5-4 | 2-16 | $\leq 0,08$ | 0,03-0,06 |
| BLPACR | 4 | 8 | 4 | 16 | 0,03 | 0,06 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> (β-lactamasa positivo) | 0,12 | 0,25-2 | 1 | 2-8 | 0,06-0,12 | 0,25-0,5 |

^a En término de ampicilina
^b En término de amoxicilina



Primera clave: efectividad

0,125/0,5 mg/L, lo que pone de manifiesto que éste compuesto mantiene una elevada actividad intrínseca a pesar de su amplia utilización [49].

Haemophilus influenzae

La actividad de cefditoreno frente a *H. influenzae* es superior a la del resto de betalactámicos orales, y equiparable a levofloxacino, con CMI₉₀ entre 0,015 y 0,06 mg/L, independientemente de que las cepas sean sensibles o resistentes a ampicilina [40].

Tradicionalmente, la producción de betalactamasas ha sido el principal mecanismo de resistencia a aminopenicilinas en *H. influenzae*. Sin embargo, la presión antibiótica ejercida por el amplio uso de amoxicilina-clavulánico y algunas cefalosporinas orales, como cefuroxima, ha contribuido a la diseminación de un mecanismo de resistencia no enzimático, ligado al gen *ftsI*, que implica una modificación en la PBP3, dando lugar a las cepas “betalactamasa negativas resistentes a ampicilina” (BLNAR) [42].

La resistencia a ampicilina y amoxicilina en cepas de *H. influenzae* en España oscila entre un 20-25%, debido tanto a un mecanismo de resistencia no mediado por betalactamasas como a la producción de estas enzimas [33]. Los datos publicados muestran que las CMI₉₀ de cefditoreno en cepas de *H. influenzae*, productoras o no de betalactamasas, se mantienen en el rango de <0,03 a <0,06 mg/L lo que supone diluciones entre 5 y 7 veces menores que las de amoxicilina-clavulánico y las de cefuroxima [42][50].

Las cepas que exhiben ambos mecanismos de resistencia (producción de betalactamasas y mutaciones del gen *ftsI*) son las llamadas “betalactamasa positivo amoxicilina-clavulánico resistentes” (BL-PACR). La incidencia de estas cepas es inferior a las anteriores, pero se encuentra en aumento y en algunos países, como China, ya se ha detectado un marcado incremento, llegando al 19%. Los estudios publicados confirman también la elevada actividad de cefditoreno frente a estas cepas en las que coexisten ambos mecanismos de resistencia [42]. Aunque se trata un mecanismo de resistencia menos prevalente en España (5%-12%), estas cepas podrían llegar a seleccionarse, tras tratamientos antibióticos repetidos, como en el caso de las agudizaciones en el paciente EPOC [51][52].

Moraxella catarrhalis

La mayoría de las cepas (75-95%) son productoras de betalactamasas (BRO-1 en el 90%, BRO-2 y BRO-3) por lo que son resistentes a las aminopenicilinas y siendo sensibles a amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas de tercera generación, entre ellas el cefditoreno, así como a las fluoroquinolonas [53].

Enterobacterias

Un estudio nacional multicéntrico publicado en 2010 mostró que cefditoreno presentaba una tasa de resistencias del 3,5% frente al total de enterobacterias, frente al 17,2% de amoxicilina-clavulánico y el 22% de levofloxacino [54]. En el caso particular de *K. pneumoniae* las resistencias a cefditoreno, amoxicilina-cla-

El valor de CEFDITORENO

en las infecciones respiratorias

vulánico y levofloxacino fueron del 2,3%, 7,6 % y 4,1%, respectivamente ^[54].

Cefditoreno presenta una actividad similar a cefotaxima frente a enterobacterias, por lo que se puede inferir que las tasas actuales de resistencia frente a las mismas no serán muy diferentes. Esto es especialmente útil en pacientes con exacerbación aguda de la EPOC o NAC con comorbilidad asociada, en los cuales, estos patógenos pueden jugar un papel añadido ^{[54][55]}.

Farmacocinética y farmacodinamia

Tras la administración oral de cefditoreno pivoxilo, se produce una difusión pasiva a través de la membrana intestinal, donde las esterasas hidrolizan rápida y completamente el compuesto a cefditoreno, que es el fármaco activo.

Uno de los parámetros predictores de erradicación antimicrobiana y eficacia de los betalactámicos (incluyendo cefditoreno) es el tiempo en el que la concentración sérica del antimicrobiano permanece por encima de la CMI, lo cual debe ocurrir durante un tiempo igual o superior al 40% del intervalo entre dosis. Este requisito se cumple, a la dosis de 400 mg de cefditoreno cada 12 h, en el tratamiento de casi el 100% de los aislados de *S. pneumoniae* y en el 100% de aislados de *H. influenzae*.

La concentración sérica de cefditoreno se mantiene durante 6 h por encima de 1 µg/mL (50% del intervalo entre dosis) cuando se administran 400 mg del antibiótico y de 0,5 µg/mL (50% del in-

tervalo entre dosis) con la dosis de 200 mg. Según la distribución de las CMI de cefditoreno para *S. pneumoniae* del estudio ARISE, el 94% de las cepas estarían dentro del margen terapéutico con la dosis de 200 mg y el 99% con la de 400 mg. Con respecto a *H. influenzae*, como la CMI de cefditoreno es $\leq 0,03$ - $<0,06$ en todos los casos, el 100% de las cepas se encuentran dentro del margen terapéutico ^[40].

Cefditoreno cuenta con un amplio número de estudios farmacodinámicos publicados que pueden encontrarse en el Anexo II de este documento.

El adecuado perfil PK/PD de cefditoreno y su gran actividad intrínseca sobre *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, aumenta la probabilidad de conseguir la erradicación bacteriana, primer objetivo en el tratamiento de las infecciones respiratorias como ya se ha dicho previamente ^[56] ^[57] ^[33]. De hecho, cefditoreno es la única cefalosporina oral incluida en las recomendaciones de las principales guías españolas para el manejo de la EPOC y de la NAC.

El concepto de erradicación bacteriana, entendido como la mayor reducción posible de la carga bacteriana, es especialmente importante en la EPOC. Existe una relación muy estrecha entre colonización y agudización, ya que podría tratarse de pasos sucesivos del mismo proceso. Esta hipótesis está sustentada por estudios que han demostrado que los pacientes con agudizaciones frecuentes presentan concentraciones

Primera clave: efectividad

significativamente mayores de bacterias patógenas que los pacientes en fase estable y, además, las especies bacterianas son las mismas en ambas circunstancias. La exacerbación estaría desencadenada por un incremento por encima de la “concentración umbral o dintel” de esas bacterias.

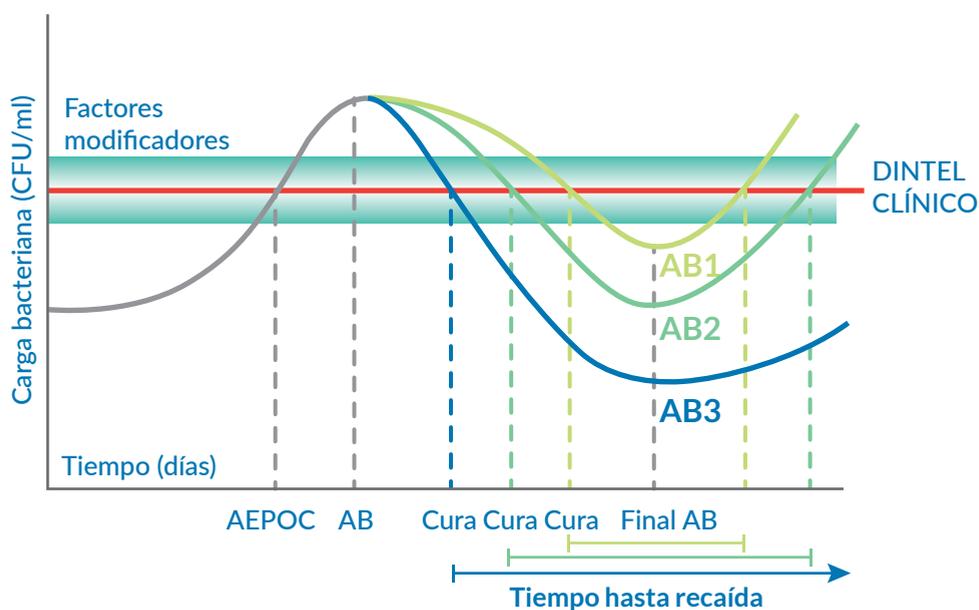
El tratamiento antibiótico, al reducir la carga bacteriana por debajo del dintel, conduce a la desaparición de los síntomas. Con la suspensión del tratamiento antibiótico, los microorganismos volverían a proliferar hasta superar de nuevo ese dintel clínico y causar una nueva exacerbación. Esta es la teoría conocida como “cuantitativa de la agudización” o del *fall and rise* (Figura 4). Según esta teoría, aquellos antibióticos que logran una

mayor supresión de la carga bacteriana durante el tratamiento de la exacerbación dan lugar a un periodo libre mayor de síntomas porque la proliferación subsiguiente a la suspensión de la antibioterapia tardaría más tiempo en superar el dintel clínico ^[58]

En las recomendaciones de la Estrategia Nacional de la EPOC, firmada por el Ministerio de Sanidad y todas las CC.AA, se subraya que el tratamiento antibiótico debe reducir el número de agudizaciones y mejorar la calidad de vida, siendo los antibióticos que más contribuyen, en este sentido, los que producen mayor erradicación, basada en la máxima actividad *in vitro* pero también en un perfil farmacocinético/ farmacodinámico (PK/PD) óptimo ^[59].

Figura 4. Teoría cuantitativa de la agudización o del “fall and rise” en la EPOC. ^[58]

El “fall & rise” de las agudizaciones bacterianas de la EPOC



2.3 Rapidez de acción: actividad bactericida de Cefditoreno

En las infecciones graves, inicia el antibiótico rápidamente

La actividad bactericida de los antibióticos se determina, generalmente, mediante las denominadas curvas de letalidad o curvas de muerte, que miden la reducción del inóculo bacteriano a lo largo del tiempo. Por consenso, se considera que un antimicrobiano es bactericida cuando el inóculo bacteriano se reduce un 99,9% (3

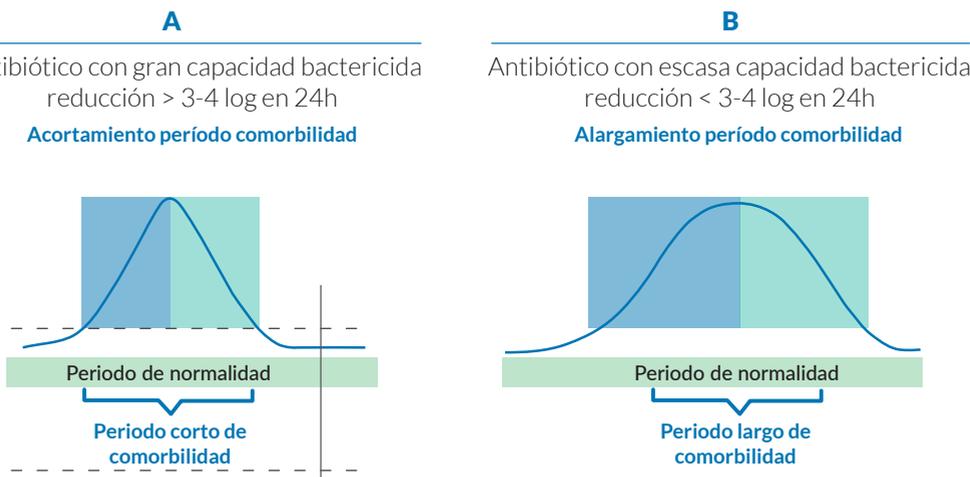
logaritmos) en un tiempo determinado. En general, se parte de un inóculo bacteriano de 10^6 UFC/mL y el efecto se mide en un período inferior a 24 h.

La relación entre la actividad antimicrobiana y la actividad bactericida tiene importancia por los aspectos menciona-

dos previamente, como la prevención de selección de cepas mutantes o la teoría de “fall and rise” en la exacerbación de la EPOC. Este aspecto también puede ser trascendente en pacientes con comorbilidades. En este punto debemos recordar los periodos clínicos en la enfermedad infecciosa (Figura 5): periodo de estado, fase de estabilización clínica, periodo de defervescencia y periodo de convalecencia.

Durante el periodo de estado, e incluso durante la defervescencia, concurren la hospitalización y, en su caso, la muerte. En este contexto, la ventaja de contar con un antibiótico de gran actividad bactericida y, por ende, con una rápida disminución de la carga bacteriana es que puede acortar el periodo de estado, que se traduce en un menor riesgo de desestabilización de la comorbilidad del paciente, una estabilización clínica temprana, una reducción de la estancia media y de los costes derivados de ésta^[55].

Figura 5. Comparativa de la duración del periodo de comorbilidad cuando se administran antibióticos que producen descensos rápidos (A) o lentos (B) de la concentración bacteriana.



Primera clave: efectividad

Cefditoreno es un antibiótico bactericida, ya que su reducción bacteriana es $\geq 3 \log_{10}$ en 24 h. Mezzatesta *et al.* [60] compararon la actividad bactericida de cefditoreno con otras cefalosporinas orales, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y levofloxacino frente a un grupo de cepas seleccionadas al azar aisladas de infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad. De acuerdo a los resultados (Figura 6) cefditoreno es el único agente que presenta una actividad bactericida significativa respecto a la reducción logarítmica dentro de las pri-

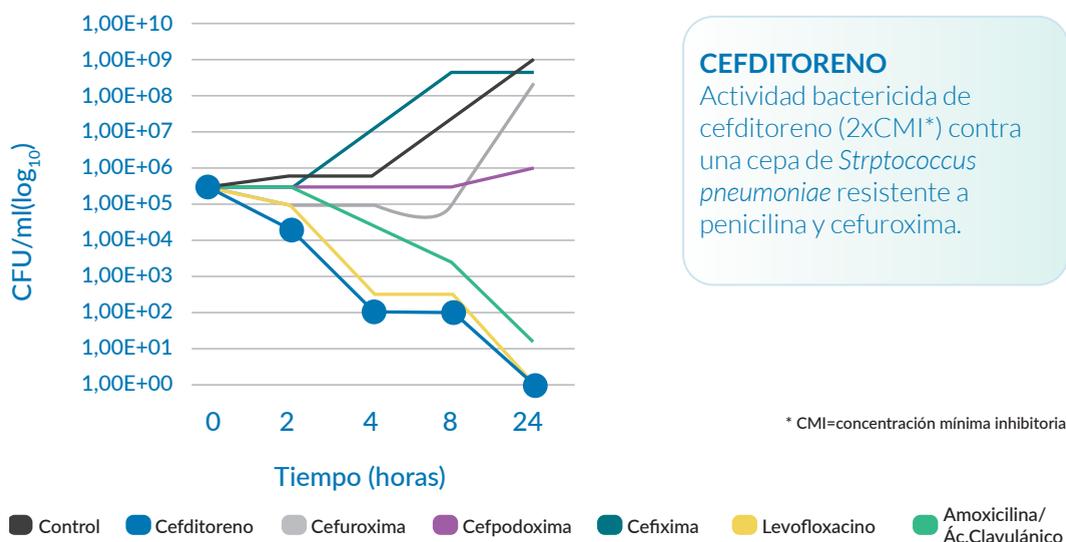
meras 4 horas frente a todas las cepas de *S. pneumoniae*, tanto susceptibles como resistentes a la penicilina, *S. pyogenes* y *M. catarrhalis*.

Frente a cepas betalactamasa positivas de *H. influenzae*, las curvas de letalidad del cefditoreno fueron comparables a levofloxacino y mejores que otras cefalosporinas orales a las 24 horas, lo que puede tener trascendencia en la toma de decisiones, tanto para establecer una terapia inicial como una secuencial.

Figura 6. Estudio de la capacidad bactericida de diversos antibióticos frente a cepas de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. [60]

Figura 6A. Curva de actividad bactericida de antimicrobianos frente a

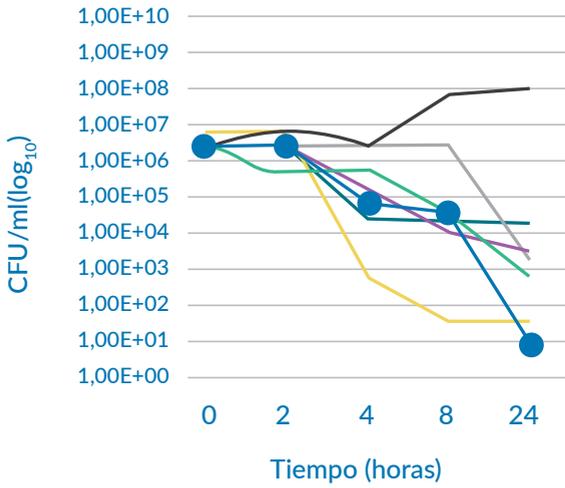
Streptococcus pneumoniae



El valor de
CEFDITORENO
en las infecciones respiratorias

continuación Figura 6. Estudio de la capacidad bactericida de diversos antibióticos frente a cepas de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.^[60]

Figura 6B. Curva de actividad bactericida de antimicrobianos frente a *Haemophilus influenzae*



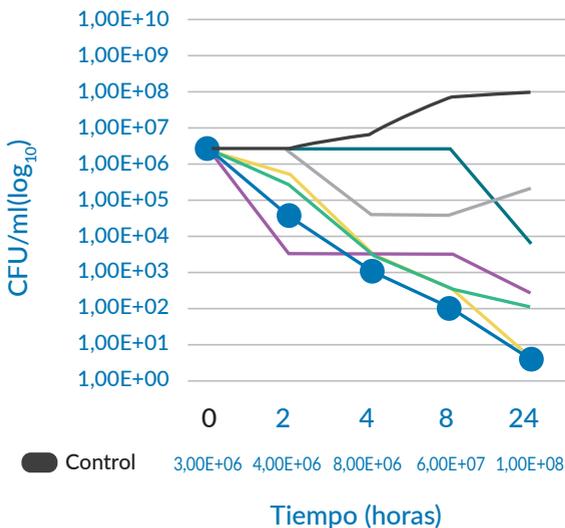
CEFDITORENO

Actividad bactericida de cefditoreno (2xCMI*) contra una cepa de *Haemophilus influenzae* productora de beta-lactamasa resistente a amoxicilina, cefaclor y cotrimoxazol.

* CMI=concentración mínima inhibitoria

Control Cefditoreno Cefuroxima Cefepodoxima Cefixima Levofloxacino Amoxicilina/Ác.Clavulánico

Figura 6C. Curva de actividad bactericida de antimicrobianos frente a *Moraxella catarrhalis*



CEFDITORENO

Actividad bactericida de cefditoreno (2xCMI*) contra una cepa de *Moraxella catarrhalis* productora de beta-lactamasas.

* CMI=concentración mínima inhibitoria

Control 3,00E+06 4,00E+06 8,00E+06 6,00E+07 1,00E+08

Control Cefditoreno Cefuroxima Cefepodoxima Cefixima Levofloxacino Amoxicilina/Ác.Clavulánico



3. SEGUNDA CLAVE: SEGURIDAD



3. Segunda clave: Seguridad

No pongas
 el piloto
 automático

La seguridad demostrada en los ensayos clínicos nos muestra que estamos ante un fármaco con un bajo porcentaje de interrupción del tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas (2,6%)^[36].

Las reacciones adversas más frecuentes descritas con cefditoreno pivoxilo fueron las de tipo gastrointestinal, fundamentalmente diarrea. Otras reacciones adversas descritas en los tratamientos con cefditoreno fueron cefalea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia y candidiasis vaginal. También se han observado variaciones en los datos analíticos en al menos un 1% de los pacientes que habían recibido cefditoreno en ensayos clínicos: hematuria, elevación de las concentraciones de leucocitos en orina, disminución del hematocrito y elevación de las concentraciones de glucosa.^[36]

En los ensayos clínicos comparativos frente a otras alternativas, el perfil de seguridad de cefditoreno fue similar al resto de cefalosporinas^[36]. Respecto a los datos de seguridad postcomercialización de cefditoreno, se dispone de los comunicados en Japón, país donde después de utilizarlo en más de 50 millones

de pacientes expuestos desde 1994, la incidencia de acontecimientos adversos notificada fue del 0,0007%, habiéndose descrito hematurias (2,9% a 3,2%), leucocituria (2,3% a 2,5%), descenso del hematocrito (1,7% a 2,2%) e incremento de la glucosa (1,6%). Destaca la ausencia de efectos adversos sobre la coagulación y la hematopoyesis^{[61][62]}.

En una reciente revisión realizada por Menéndez *et al.*^[33] se expone que los efectos adversos más habituales de los antibióticos betalactámicos son los de tipo gastrointestinal, apareciendo con mayor frecuencia con la ampicilina dentro de las penicilinas, pero destacando sobre todo con el ácido clavulánico, en especial cuando se administran dosis superiores a los 250 mg, por lo que se recomienda no superar los 125 mg por dosis. Debido a esta limitación, la pauta queda comprometida si se necesita subir la dosis de amoxicilina por vía oral, ya que obliga a administrar amoxicilina y amoxicilina-clavulánico a la vez. (Tabla 6)

La presentación disponible en la actualidad de amoxicilina-clavulánico (875mg/125mg/8h), no solo implica una considerable reducción de la dosis de amoxicilina, que compromete la cobertura de los neumococos con sensibilidad reducida a la penicilina, sino que conlleva un aumento del 30% en la dosis de clavulánico administrada. Esto supone un claro in-

Tabla 6. Cambios en las presentaciones de amoxicilina-clavulánico disponibles en España

| PRESENTACIÓN | POSOLÓGIA | DOSIS TOTAL DÍA AMOXICILINA | DOSIS TOTAL DÍA CLAVULÁNICO |
|----------------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Anterior: 1.000 mg/62.5 mg | 2 comp/12 h | 4.000 mg | 250 mg |
| Actual: 875 mg/125 mg | 1 comp/8 h | 2.625 mg | 375 mg |



Segunda clave: Seguridad

conveniente para instaurar tratamientos en pacientes con riesgo de patógenos resistentes (ancianos y pacientes institucionalizados, por ejemplo), en los que las dosis de amoxicilina que se aconsejan en las guías deben ser altas (2g/12h) pero que, a la vez suelen tener una baja tolerancia al clavulánico^[63].

Algunos estudios, como el realizado por Poachanukoon *et al.*^[64] muestran que la incidencia de diarrea es significativamente superior en pacientes tratados con amoxicilina-clavulánico que con cefditoreno, probablemente debido a la actividad que el primero tiene sobre los anaerobios y de la que carece el segundo.

Además, amoxicilina-clavulánico es el medicamento más hepatotóxico^[33]. Produce una lesión mixta, hepatocelular y colestásica, retardada que aparece a los 15-30 días de iniciar el tratamiento y puede prolongarse bastante tiempo. Normalmente es de tipo reversible y no suele dejar secuelas. La edad avanzada y la duración del tratamiento han mostrado ser factores de riesgo^[33]. Se han propuestos varios mecanismos por los que los betalactámicos pueden causar alteraciones hepato biliares: alérgicos, reacciones idiosincrásicas, daño directo sobre los hepatocitos y estasis por precipitación del fármaco. Otros betalactámicos como penicilina G o V y las penicilinas isoxazólicas también pueden ocasionar este tipo de lesiones, sin embargo, son raras en las cefalosporinas^[33].

Las fluoroquinolonas merecen una mención especial sobre su toxicidad reciente-

mente descrita^[65]. En los últimos años, la FDA ha emitido varios comunicados en relación a la seguridad de este grupo de fármacos, concluyendo que deben ser reservadas para aquellos pacientes sin opciones de tratamiento alternativas^{[66][67]}.

Por su parte, la EMA, a través del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) también realizó un análisis de los datos presentados sobre las quinolonas en relación con las reacciones adversas duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles. Tras este análisis se establecieron una serie de categorías que agrupaban distintas indicaciones. La categoría 2, en la que se incluyen entre otras indicaciones la cistitis no complicada, la exacerbación de la EPOC -incluyendo bronquitis crónica-, o la sinusitis bacteriana aguda, la relación beneficio/riesgo se considera afectada, por lo que ha de restringirse su uso, quedando limitada la utilización de fluoroquinolonas, en estas indicaciones, a aquellos casos en los que se considere inadecuado el uso de otros antibacterianos recomendados habitualmente. En concreto, en la Exacerbación Aguda de Bronquitis Crónica (EABC) y EPOC, teniendo en cuenta los datos de eficacia, el riesgo de desarrollo de resistencia y el perfil de riesgo de estos fármacos, se concluye que la relación beneficio/riesgo no varía únicamente en los episodios graves de EABC y EPOC o cuando otras opciones terapéuticas no son eficaces o tolerables. Queda limitado su uso, por tanto, en estas indicaciones a los pacientes que no disponen de opciones terapéuticas alternativas^[68].

El valor de
CEFDITORENO
 en las **infecciones respiratorias**

Siguiendo instrucciones de la EMA, vinculantes para todos los estados miembros, la AEMPS, emitió en el 2019 una orden de modificación de las fichas técnicas de las fluoroquinolonas ^[69].

Así, las fichas técnicas de los medicamentos que contienen estos principios activos se han modificado. A modo de ejemplo, la Figura 7 muestra el epígrafe que se ha incluido en la ficha técnica de Levofloxacin 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG ^[70].

Respecto al efecto adverso de tendinitis y rotura de tendones, se indica que el riesgo se encuentra aumentado en los pacientes mayores de 60 años, en los pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides ^[68]. Es importante tener en cuenta estos factores de riesgo a la hora de instaurar tratamiento antibiótico. En la Tabla 7 se resumen los efectos adversos de las diferentes familias de antibióticos ^[33].

Figura 7. Restricciones de uso recogidas en la ficha técnica de Levofloxacin 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG ^[70].

En las infecciones abajo mencionadas, levofloxacin solo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos de forma habitual para el tratamiento de estas infecciones:

- Sinusitis bacteriana aguda
- Exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis)
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas
- Cistitis no complicada (ver sección 4.4)

Tabla 7. Resumen de los efectos adversos de las diferentes familias de antibióticos ^[33].

| EFFECTOS ADVERSOS | BETALACTÁMICOS | MACRÓLIDOS | FLUOROQUINOLONAS |
|------------------------------|-----------------|------------|------------------|
| Reacciones alérgicas | + | + | + |
| Gastrointestinales | ++ | ++ | ++ |
| Hepatobiliares | ++ ^a | + | + |
| Neurológicos | + | + | ++ |
| Nefrotoxicidad | + | + | ++ |
| Cardiacos | + | ++ | +++ |
| Hematológicos | + | + | + |
| Musculoesqueléticos | - | - | ++ |
| Óticos | - | + | - |
| Embarazo | - | + | + |
| Interacciones medicamentosas | - | ++ | - |

^aAmoxicilina-clavulánico

4. TERCERA CLAVE: ECOLOGÍA



4. Tercera clave: Ecología

4.1 Desarrollo de resistencias en la infección respiratoria en la comunidad

Gracias a
tí, los
antibióticos
podrán seguir
salvando
vidas

El uso de un antimicrobiano en cualquier tipo de infección tiene como objetivo la eliminación del microorganismo causante de la misma. No obstante, condicionado por un efecto darwiniano de selección, los antimicrobianos pueden determinar el desarrollo de resistencias, no solo en el propio microorganismo infectante sino también en los microorganismos

que integran la microbiota del paciente. Dado que las infecciones respiratorias constituyen una de las patologías más prevalentes y que la demanda de antimicrobianos en estas infecciones es elevada, sobre todo en números absolutos en el ámbito extrahospitalario, su potencial impacto en el desarrollo de resistencias es muy elevado [74]. Se ha documentado ampliamente el desarrollo de resistencia durante el tratamiento de procesos respiratorios crónicos como los que se incluyen en la denominada colonización o infección bronquial crónica, como en el contexto de la EPOC, la bronquitis crónica o las bronquiectasias, que precisan durante las exacerbaciones la utilización de diferentes ciclos de tratamiento con antimicrobianos [72][73]. En la NAC el proceso de selección es menos probable y depende del tipo de antimicrobiano, la dosis o la duración del tratamiento [74].

Selección de mutantes resistentes en el foco de la infección, ventana de selección y concentración preventiva de mutantes

En la infección respiratoria, sobre todo en situaciones asociadas a un proceso crónico, como la EPOC o el paciente con bronquiectasias, el inóculo bacteriano es elevado (10^7 UFC/mL), muy superior al que existe en el compartimento sanguíneo cuando se produce una bacteriemia (10 - 10^2 UFC/mL) [73]. Durante las exacerbaciones de la infección crónica puede incrementarse aún más este inóculo y en este caso, la probabilidad de que existan mutantes resistentes dentro de la población bacteriana es muy elevada y lo que es más peligroso, su persistencia en el tiempo. En esos casos, el antibiótico ejercería su efecto inhibitorio o letal sobre la subpoblación sensible mayoritaria, pero no sobre la subpoblación resistente minoritaria que podría hacerse mayoritaria durante el curso del tratamiento antimicrobiano [75]. Se ha comprobado que la ausencia de erradicación bacteriana con el tratamiento antimicrobiano en las exacerbaciones en la EPOC o en la bronquitis crónica se asocia con una mayor probabilidad de desarrollo de resistencias [76].

La selección de mutantes resistentes se produce típicamente en un rango de concentraciones denominado “ventana de selección”. Su límite inferior está delimitado por una concentración similar a la de la CMI y el límite superior por la denominada concentración preventiva de mutantes (CPM). Este último valor, sería la concentración mínima óptima de

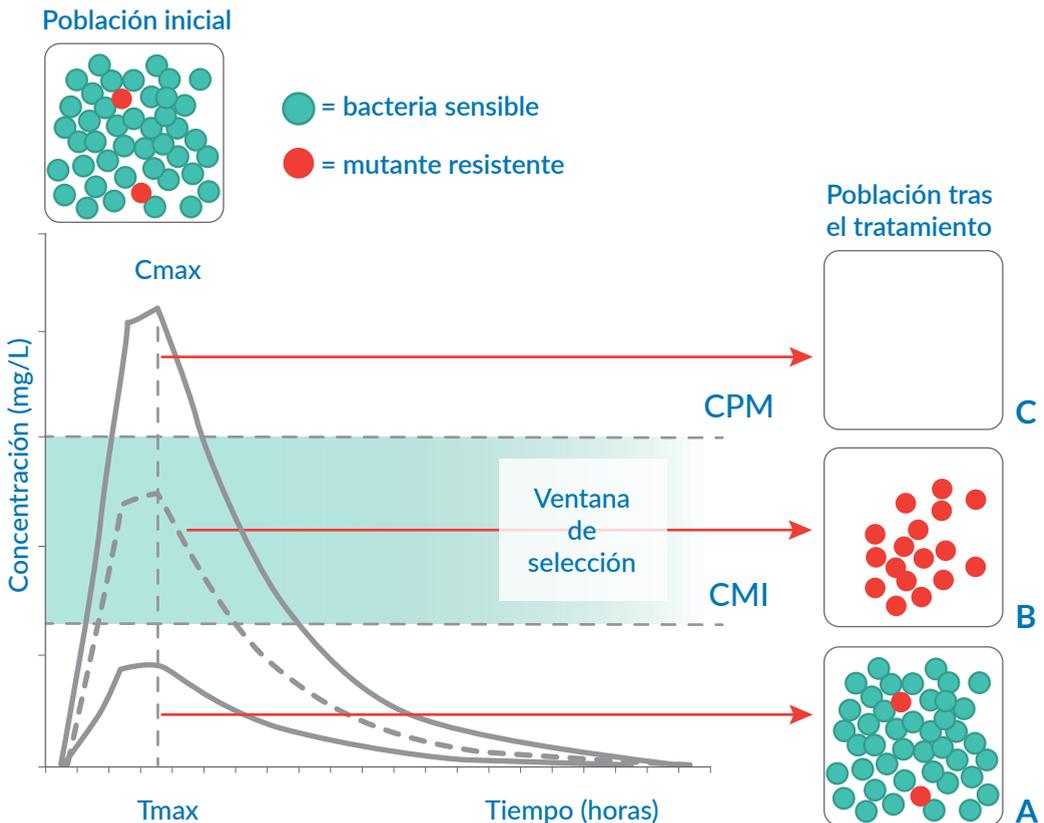
Tercera clave: Ecología

antimicrobiano que debería alcanzarse en el lugar de la infección para evitar que se seleccionen los mutantes resistentes, ya que a esta concentración o por encima de ella, los antimicrobianos podrían continuar ejerciendo su efecto inhibitorio o letal sobre estos mutantes ^[75].

- cuando las concentraciones de antimicrobiano en el foco de infección se mantienen por debajo de la CMI,
- cuando se sitúan en valores correspondientes a la ventana de selección,
- cuando alcanzan valores por encima del valor de la CPM.

La Figura 8 ilustra la probabilidad de que esto ocurra en tres situaciones:

Figura 8. Emergencia de mutantes resistentes en poblaciones bacterianas durante el tratamiento antimicrobiano. Se produce con mayor probabilidad en aquellos casos en los que la concentración del antimicrobiano se encuentra por encima del valor de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) y por debajo de la Concentración Preventiva de Mutantes (CPM) (ventana de selección) (B), siendo menor si se supera el valor de la CPM (C). Cuando la concentración está por debajo de la CMI (A), el efecto de selección sería bajo al no ejercerse un efecto deletéreo en la población bacteriana. ^[33]



El valor de CEFDITORENO

en las infecciones respiratorias

En modelos animales o durante la administración de los antimicrobianos, la selección de los mutantes resistentes puede ser algo más compleja ya que estaría también relacionada con la farmacocinética del antibiótico en el lugar de la infección (por ejemplo, la concentración en el líquido de revestimiento epitelial en la infección respiratoria), el tiempo durante el que se alcanzan concentraciones iguales o superiores a la CPM y, la actividad intrínseca del antimicrobiano y su farmacodinamia (CMI y efecto bactericida o bacteriostático). Este hecho se complica por la compartimentalización del nicho ecológico del trato respiratorio ya que las concentraciones del antimicrobiano pueden no ser homogéneas en toda su extensión, así como el inóculo bacteriano, situación más evidente en la infección respiratoria crónica. Es por ello, por lo que en la infección bronquial crónica pueden coexistir diferentes poblaciones de una misma cepa, con expresión de diferentes valores de sensibilidad [77].

Selección de mutantes resistentes en relación con el mecanismo de resistencia: resistencia por mutaciones o ligadas a elementos de transferencia horizontal

El modelo de selección explicado en el apartado anterior es aplicable a aquellos mecanismos que se relacionan con mutaciones en genes cromosómicos, como las que confieren resistencia a las fluoroquinolonas, que se produce por mutaciones en las girasas o topoisomerasas, o a los betalactámicos, debido a mutaciones en las PBPs (proteínas fijadoras de penicili-

nas) o en los genes de regulación de los mecanismos de eflujo. Ejemplos de ello serían la resistencia a las fluoroquinolonas en *S. pneumoniae*, a la penicilina o a las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) en este mismo microorganismo o a la ampicilina no mediada por betalactamasas en *H. influenzae* y a algunos betalactámicos antipseudomónicos en *Pseudomonas aeruginosa*.

En el caso de los mecanismos de resistencia adquiridos, por ejemplo, la producción de betalactamasas en *H. influenzae* o en *M. catarrhalis* ligadas a la adquisición de plásmidos (elementos extracromosómicos que pueden albergar genes de resistencia y que se transmiten entre las bacterias), la selección podría producirse una vez que el microorganismo adquiriese estos elementos de resistencia o, simplemente, cuando el paciente se infecta por un microorganismo con este mecanismo de resistencia, situación que impediría la acción adecuada del antimicrobiano.

Los mecanismos de resistencia por mutación y por transferencia de genes no son excluyentes entre sí en un mismo microorganismo y pueden afectar a un solo antimicrobiano, a antimicrobianos de la misma familia o a antimicrobianos de diferentes familias. Como se ha comentado en apartados anteriores, el porcentaje de aislados de *H. influenzae* productores de betalactamasa y con mutaciones en *ftsI* (aislados BLPACR) se encuentra en aumento. En estos aislados, con resistencia a amoxicilina-clavulánico y cefuroxima, cefditoreno mantiene ma-



Tercera clave: Ecología

yor actividad que otras cefalosporinas de tercera generación, como cefotaxima y cefixima.

En modelos *in vitro* en los que se favorece la transformación (proceso por el que determinadas bacterias pueden adquirir fragmentos de DNA exógeno, incluyendo genes de resistencia), se ha comprobado que la ventana de selección de los transformantes con el gen *ftsI* mutado para las penicilinas es inferior a la de las cefalosporinas. Sin embargo, entre estas últimas existe una gran variación ya que el cefditoreno es la cefalosporina oral que previene el proceso de transformación con menor concentración (0,06-0,5 mg/L) siendo muy elevada la concentración que se precisaría en el caso de la cefuroxima (>16 mg/L) [50]. Las concentraciones de cefditoreno que se alcanzan en el lugar de la infección impedirían esta transformación y su efecto bactericida prevendría igualmente su emergencia [52] [60] [51].

Este tipo de estudios no se ha realizado hasta la fecha con cefalosporinas orales y *S. pneumoniae*. Sin embargo, se ha comprobado en modelos dinámicos *in vitro* con aislados con diferentes PBPs mutadas (*pbp1a*, *pbp2x* y *pbp2b*) que las CMI de cefditoreno son las que menor incremento experimentan, debido en parte a que este antimicrobiano mantiene un efecto de reducción del inóculo bacteriano (>2 log10) frente a estos aislados a las 24 h, efecto que no se llega a producir con amoxicilina y el resto de las cefalosporinas ensayadas. Este efecto se mantiene en poblaciones mixtas de aislados

de *S. pneumoniae* con y sin mutaciones en las PBPs que mimetizarían escenarios en el que podrían emerger mutantes con genes de PBPs que se asocian con resistencia a la penicilina y las cefalosporinas [78]. Esta situación, unida nuevamente a la mejor actividad intrínseca del cefditoreno con respecto a otros betalactámicos, incluso en los mutantes resistentes que podrían emerger, abogaría por una menor posibilidad de selección *in vivo* de los mismos con el tratamiento con este antimicrobiano [79].

Un peligro futuro, no solo en la ecología de *S. pneumoniae* sino también en la de *H. influenzae*, es la emergencia y dispersión de aislados resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. En *S. pneumoniae* está ampliamente documentada la existencia y dispersión de dichos aislados y su limitación en un futuro podría conseguirse con el aumento en el uso de las vacunas frente a serotipos de este microorganismo con resistencia elevada a penicilina y/o cefalosporinas y al uso de antimicrobianos, tal como se indicó en el párrafo anterior, con mayor actividad intrínseca frente a los aislados resistentes [48]. En *H. influenzae*, se ha documentado en algunos países (Francia, Japón) que la pérdida de actividad de cefotaxima y ceftriaxona frente a este patógeno se debe a mutaciones adicionales a las encontradas habitualmente en el gen *ftsI* [80] [81]. Estos aislados son poco frecuentes en España, pero debido a la globalización y situación geográfica de nuestro país podrían aumentar en un futuro [82]. Es por ello necesario conocer la epidemiología de los mecanismos de resistencia y su

El valor de
CEFDITORENO
en las **infecciones respiratorias**

prevalencia tanto a nivel mundial como regional para poder adaptar las guías terapéuticas a la epidemiología local [73][83].

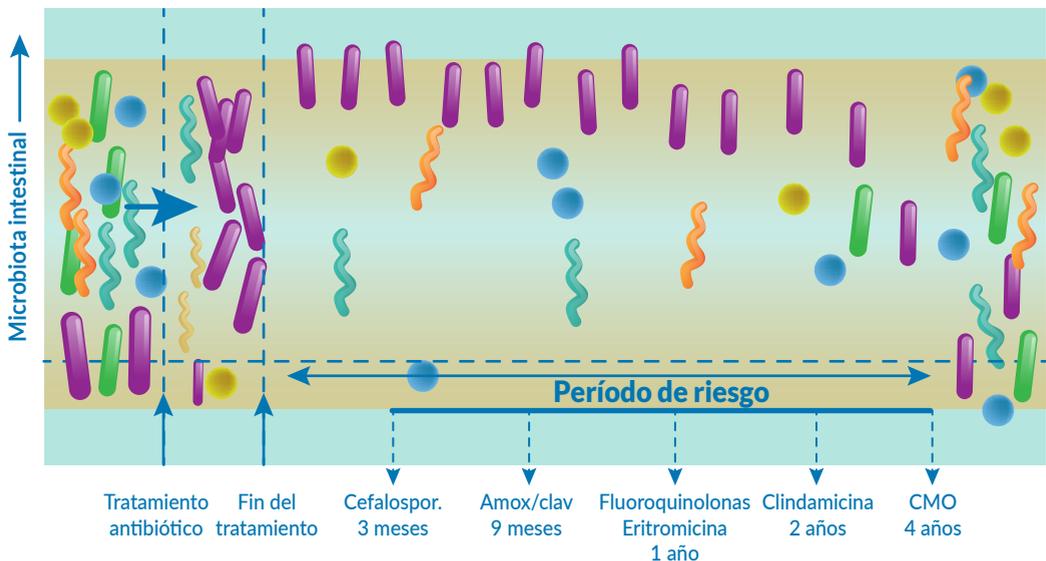
4.2 Efecto de los antimicrobianos sobre el microbioma: daño colateral y resistencia de colonización

El microbioma es el conjunto de microorganismos localizados de manera simbiótica en los epitelios o mucosas de barrera, siendo la relación entre la microbiota y el huésped igualmente simbiótica. Este último proporciona un medio físico y nutrición mientras que las bacterias que integran el microbioma facilitan diferentes acciones fisiológicas como la absorción de los alimentos ingeridos y mejoran la resistencia a la infección (“resistencia de colonización”) al establecer una barrera física y estimular la secreción de péptidos antimicrobianos.

La microbiota intestinal contribuye al desarrollo y diferenciación del sistema inmunitario del huésped. Su alteración (estado de disbiosis) se ha relacionado con infecciones, atopia, Enfermedad Intestinal Inflamatoria (EII), diabetes y artritis. La administración de un antibiótico ejerce efectos directos sobre la microbiota del individuo entre los que destacan:

- Disminución de la diversidad, riqueza y uniformidad de la microbiota, reduciendo la estabilidad ecológica y la resistencia a la entrada de patógenos provocando una mayor susceptibilidad a la infección y a la diarrea en el caso de la microbiota fecal.
- Aumenta el riesgo de infecciones víricas ya que la microbiota induce la expresión de IL-1 β y IL-18, que, entre otros, contribuyen a la defensa contra el virus Influenza.

Figura 9. Representación del efecto ecológico de los diferentes grupos de antimicrobianos y duración del mismo





Tercera clave: Ecología

- Selección de cepas resistentes al antibiótico administrado.
- Aumento de la transferencia de genes de resistencia que pueden persistir en ausencia de presión selectiva, aumentando la prevalencia de la resistencia a antibióticos con disminución de la posibilidad de éxito de siguientes tratamientos y consecuentemente aumentando los costes del proceso.
- Incremento del riesgo de infección por *Clostridioides difficile* (ICD).

Esos efectos sobre la microbiota pueden mantenerse mucho tiempo después de terminar el tratamiento antimicrobiano, incluso después de un ciclo corto ^[84]. Hasta la recuperación de la situación de la microbiota previa a la administración del antibiótico existe un periodo de riesgo en que pueden manifestarse las consecuencias indicadas previamente. Ese periodo es distinto para cada clase de antibiótico pudiéndose entender que hay antibióticos más “ecológicos” que otros ^[85] (Figura 9).

Cefditoreno tiene baja actividad sobre los microorganismos anaerobios, con poca afectación de la microbiota intestinal anaerobia, lo cual le aporta ventajas sobre otros antibióticos, como amoxicilina-clavulánico y fluoroquinolonas, convirtiéndole en una buena alternativa. Por otro lado, algunas publicaciones indican que las cefalosporinas son los antibióticos con los que menos tiempo se tarda en recuperar la microbiota intestinal; 3 meses con cefalosporinas frente a los 9 meses con amoxicilina-clavulánico, y más de un año con fluoroquinolonas. ^{[86][87][84]}

El efecto de las diferentes familias de antimicrobianos sobre la microbiota intestinal ha sido revisado con relativa frecuencia y muy recientemente en una revisión sistemática de la literatura ^[84]. La Tabla 8 recoge globalmente el impacto de distintas familias de antimicrobianos sobre diferentes grupos de microorganismos, la posible emergencia de mecanismos de resistencia y de ICD. El hecho de que estas situaciones puedan darse depende de la alteración del estado natural de la microbiota, denominado “resistencia de colonización”, por el cual determinados microorganismos o comunidades residentes integrantes de esta microbiota (en general anaerobios) evitan la sobrecolonización por microorganismos patógenos (en general aerobios).

Los antimicrobianos suelen determinar una reducción de la diversidad y abundancia de determinadas bacterias (en general de las enterobacterias y de los microorganismos anaerobios) haciendo que el nicho ecológico perturbado pueda ocuparse por bacterias resistentes seleccionadas por el propio antimicrobiano o que se adquieran fácilmente otras bacterias resistentes o patógenas como es el caso de *C. difficile*. Se pierde por tanto el estado natural de “resistencia de colonización” y el carácter resiliente de las comunidades bacterianas que ocupan de forma habitual el nicho ecológico.

La mayoría de los datos publicados en relación al daño colateral (desarrollo de resistencia) se han realizado con antimicrobianos de amplio espectro utilizados en el ámbito hospitalario (cefalosporinas

El valor de
CEFDITORENO
 en las infecciones respiratorias

Tabla 8. Efecto ecológico de los antimicrobianos sobre la microbiota intestinal, incluyendo el desarrollo (emergencia) de resistencia [33] [84]

| Agente | Impacto sobre | | | Emergencia de resistencia | | | Sobrecrecimiento de <i>C. difficile</i> |
|--|-------------------|-----------------|----------------------|---------------------------|-----------------|-------------|---|
| | Gram-(+) aerobios | Enterobacterias | Bacterias anaerobias | Enterococos | Enterobacterias | Bacteroides | |
| Penicilinas | ↑ | ↑ | ↑↓ | - | + | - | (+) |
| Penicilina-inhibidores de betalactamasas | ↑ | ↑ | ↓ | - | + | + | - |
| Cefalosporinas 1ª y 2ª gen. | ↑ | ↓↓ | ↑ | - | (+) | - | (+) |
| Cefalosporinas 3ª gen. | ↑↓ | ↓↓ | ↑↓ | - | (+) | - | (+) |
| Carbapenems | ↑ | ↓ | ↓ | - | - | - | - |
| Quinolonas | ↓ | ↓↓ | ↓ | - | + | (+) | + |
| Macrólidos | ↑↓ | ↓↓ | ↓ | (+) | + | + | - |
| Oxazolidinonas | ↓ | ↑ | ↓↓ | (+) | - | + | - |
| Tetraciclinas | ↓ | ↓ | ↓ | + | + | + | - |
| Glucopéptidos | ↑↓ | ↑ | ↓ | + | - | - | - |
| Cotrimoxazol | NE | ↓↓ | NE | - | (+) | - | - |

↑: aumento de las poblaciones; ↓: disminución de las poblaciones; +: emergencia de resistencia o sobrecrecimiento; (+): escasa emergencia de resistencia o sobrecrecimiento; -: ausencia de emergencia de resistencia o de sobrecrecimiento; NE: no estudiado

de tercera y cuarta generación y carbapenems), siendo menor, con la excepción de las asociaciones de penicilinas e inhibidores de betalactamasas (amoxicilina-clavulánico), fluoroquinolonas o clindamicina, con otros antimicrobianos como las cefalosporinas orales. En general, los antibióticos betalactámicos tienen un efecto perturbador bajo sobre los microorganismos anaerobios, pero pueden provocar la selección de enterobacterias productoras de BLEE e incluso de las productoras de carbapenemasas, sobre todo en ambientes o países en los que por su elevada prevalencia constituyen un problema de salud pública. También se asocian algunos de ellos, como las penicilinas o algunas cefalosporinas, con la emergencia de ICD (Tabla 8). Las

fluoroquinolonas afectan de manera importante a las enterobacterias y tienen un marcado efecto en el desarrollo de ICD, siendo mucho mayor en este último caso cuando se administra clindamicina.

Las asociaciones de betalactámicos, esencialmente penicilinas, e inhibidores de betalactamasas tienen un efecto elevado sobre las proporciones y abundancia de los microorganismos anaerobios (disminuyen, por tanto, la resistencia de colonización), y aumentan el número de enterobacterias, por lo que es sencillo el desarrollo de resistencias en este grupo de microorganismos. El efecto de los antimicrobianos sobre las poblaciones anaerobias determina que con frecuencia aparezca diarrea como efecto secun-



Tercera clave: Ecología

dario, llegando a producirse hasta casi en el 20% de los pacientes. Con las cefalosporinas este porcentaje se sitúa en torno al 5% como ha sido recogido para el cefditoreno ^[64].

Desde el punto de vista ecológico, por tanto, todos los antibióticos pueden debilitar la barrera de colonización, facilitar la diarrea asociada a *C. difficile* y seleccionar mutantes resistentes en la microbiota. Para disminuir este riesgo es conveniente evitar los que actúan sobre los microorganismos anaerobios y se eliminan por vía biliar, particularmente en pacientes con riesgo de desarrollar una diarrea asociada a *C. difficile*. Cefditoreno no cumple ninguna de estas dos características, por lo que producirá una menor afectación de la microbiota ^{[64][28]}.

Un reciente estudio valoró la asociación entre el uso de cefalosporinas y la infección por *C. difficile* ^[88]. Al estudiar el consumo de cefalosporinas en los distintos países europeos y la tasa de incidencia de *C. difficile* observaron que no existe un riesgo incrementado por la utilización de esta familia de antibióticos. De hecho, describieron una menor tasa de infección por *C. difficile* en aquellos países con mayores consumos de cefalosporina en global y en el entorno hospitalario. Tampoco se encontró una relación específica entre el tipo de cefalosporinas y la tasa de infección por *C. difficile*.

Estos resultados beneficiosos para las cefalosporinas podrían justificarse por:

- 1) su metabolización esencialmente renal, -que da lugar a bajos niveles intestinales-, lo que provocaría un menor impacto sobre la microbiota intestinal, especialmente sobre los anaerobios;
- 2) aunque muchas cefalosporinas no tienen actividad frente a *C. difficile*, algunas de ellas pueden inhibir su crecimiento y por tanto la producción de toxina.

Las estrategias para evitar la ICD incluyen reducir el uso innecesario de antibióticos, evitar la utilización de terapia combinada o la administración de antimicrobianos de amplio espectro en situaciones donde no aportan beneficio clínico, promover el “desescalaje” terapéutico y reducir la duración del tratamiento antibiótico. En definitiva, la selección adecuada del antimicrobiano puede tener un impacto en la reducción de ICD. En este sentido, cefditoreno aporta un espectro limitado para el tratamiento de las infecciones comunitarias y permite realizar tratamientos más cortos que los comparadores en algunos escenarios como la EPOC, reduciendo el impacto ecológico sobre la microbiota.



5. INDICACIONES CLÍNICAS Y ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO



Indicaciones clínicas y estrategias de tratamiento

5. Indicaciones clínicas y estrategias de tratamiento

En la Tabla 9, se resumen los diferentes ensayos clínicos llevados a cabo con cefditoreno en infecciones respiratorias^[42].

La elevada actividad *in vitro* de cefditoreno frente a las bacterias que causan infecciones del tracto respiratorio de origen comunitario, junto a su adecuado perfil farmacocinético, hacen de él un antimicrobiano a considerar en el tratamiento de éstas. Los ensayos clínicos realizados con cefditoreno en las infecciones respiratorias evidenciaron elevadas tasas de respuesta bacteriológica, no inferiores, o superiores, a los tratamientos comparadores, en cuanto a erradicación bacteriana^[89].

¿Cuál es el antibiótico más apropiado

5.1 Infección respiratoria de vías altas

La etiología más frecuente de faringitis es la producida por virus, considerados el agente etiológico hasta en el 80% de los casos por algunos autores. Entre estos destacan los rinovirus, coronavirus y adenovirus. Las faringitis bacterianas suponen la segunda causa y destaca la producida por el estreptococo beta hemolítico del grupo A (SGA)

(*S. pyogenes*), especialmente por las complicaciones locales a las que se asocia (absceso periamigdalino), así como otras complicaciones sistémicas como la fiebre reumática y la glomerulonefritis postestreptocócica. El SGA se presenta predominantemente entre los 5 y 15 años, siendo menos frecuente en la edad adulta. Otras bacterias causantes de faringoamigdalitis incluyen estreptoco-

Tabla 9. Resultados de los ensayos clínicos realizados con cefditoreno en infecciones respiratorias.

| | CEFDITORENO 200 MG BID | | CEFDITORENO 400 MG BID | | COMPARADORES ^a | |
|--------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
| | EOT ^b | EF ^c | EOT ^b | EF ^c | EOT ^b | EF ^c |
| Faringoamigdalitis | 93,4-98,6 | 88,9-99,2 | - | - | 88,6-97,1 | 84,4-100 |
| Rinosinusitis | 81,3-95,2 | 63,6-91,0 | 76,5-83,1 | 70,2-71,9 | 75,5-97,7 | 66,2-95,1 |
| EABC ^d | 80-88,8 | 79,7-83,0 | 84,4-95,5 | 78,1-85,6 | 75,0-98,9 | 79,8-85,7 |
| NAC ^e | 87,2-91,8 | 88,4-87,8 | 89,2-90,1 | 83,7-87,2 | 90,3-92,2 | 87,8-93,8 |

^aPenicilina V o VK para faringoamigdalitis, amoxicilina-ácido clavulánico o cefuroxima para rinosinusitis, cefuroxima o claritromicina para AEPOC, y amoxicilina-ácido clavulánico o cefpodoxima para NAC.

^bEOT = Fin del Tratamiento.

^cEF = Fin del Seguimiento.

^dAEPOC = Agudización de la EPOC.

^eNAC = Neumonía adquirida en la comunidad.

El valor de
CEFDITORENO
en las **infecciones respiratorias**

cos betahemolíticos del grupo C y G, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. diphtheriae*, bacterias anaerobias y en algunos casos, *N. gonorrhoeae*.

En cualquier faringoamigdalitis aguda se debe instaurar tratamiento sintomático, basado en una correcta hidratación y empleo de antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno) y analgésicos (paracetamol). En el caso de alta sospecha clínica de infección bacteriana (≥ 4 criterios de Centor/Mc Isaac) o antecedentes de fiebre reumática, o bien en el caso de un test rápido positivo de detección antigénica o cultivo que resulte indicativo de origen bacteriano, deberá plantearse el tratamiento antibiótico empírico ^[90].

En el análisis de los diversos ensayos clínicos llevados a cabo en faringoamigdalitis, cefditoreno ha mostrado una eficacia similar a los comparadores, pero con mayor tasa de erradicación de *S. pyogenes* ^{[91][47]}.

A pesar de estos buenos resultados, como ya se comentó en el preámbulo de este documento, cefditoreno no constituye una primera elección en esta patología, donde penicilina o amoxicilina son una buena elección. ^[90]

La mayoría de los casos de rinosinusitis son debidos a infección vírica. Los virus comúnmente implicados son rinovirus, virus influenza y parainfluenza. El origen bacteriano ocurre fundamentalmente cuando éstas infectan secundariamente una cavidad sinusal inflamada, es decir son una complicación de una infección

viral. También puede estar asociada con otros procesos que producen disfunción de drenaje sinusal, como rinitis alérgica u obstrucción mecánica de la nariz (p. ej.: deformidad del septo, hipertrofia de adenoides, masas o pólipos), así como infección dental, disfunción del aclaramiento mucociliar (como en la fibrosis quística) o inmunodeficiencia.

El tratamiento antibiótico se debe iniciar si el paciente no tiene buen seguimiento y en los casos en los que ha sido manejado con observación y han empeorado los síntomas. Aquellos con síntomas estables tras 7 días de observación (sin mejoría ni empeoramiento) pueden ser manejados tanto con un período adicional de observación de 10 días como con tratamiento antibiótico, dependiendo de la presentación del paciente, las comorbilidades y los factores sociales. Los pacientes con empeoramiento de síntomas o ausencia de mejoría tras 10 días adicionales deben iniciar tratamiento antibiótico ^[92].

La elección del antibiótico adecuado debe basarse en la actividad antineumocócica, no solo por ser *S. pneumoniae* el agente etiológico principal, sino porque además la rinosinusitis neumocócica muestra una menor tendencia a la resolución y una mayor incidencia de complicaciones ^[93].

En las sinusitis, comparando cefditoreno con cefuroxima o amoxicilina-clavulánico, éste muestra mayor actividad bactericida, con valores de CMI₉₀ similares a los de cefalosporinas parenterales, y de

Indicaciones clínicas y estrategias de tratamiento

8 a 16 veces menores que los de cefuroxima. Otras cefalosporinas orales de tercera generación, como cefixima, no se consideran alternativas de tratamiento adecuadas por no tener apenas actividad frente a cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad reducida a penicilina^[93].

Así, en la elección del antibiótico en la sinusitis, podemos concretar en:

1. En sinusitis aguda adquirida en la comunidad no complicada, leve o moderada, en el paciente inmunocompetente se recomienda, en principio, evitar tratamiento antibiótico (no mejora significativamente la curación del proceso). En casos de fiebre alta o dolor facial fundamentalmente unilateral, se recomienda comenzar antibioterapia con el menor espectro posible dentro de los antibióticos indicados, para minimizar el impacto sobre el nicho ecológico. En la guía europea EPOS-2012, los antibióticos de primera elección son penicilina o amoxicilina 500 mg/8 h, amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8 h oral, cefditoreno 400 mg/12 h oral, o una quinolona^[94]. En algunos informes europeos de posición se recalca el menor abandono del tratamiento con las cefalosporinas con respecto a amoxicilina-clavulánico por los efectos gastrointestinales. El tratamiento se mantiene 7-10 días, aunque los últimos datos indican que puede ser suficiente con 5^[95].
2. En los casos de infección complicada, grave o que no mejora a las 48-72 h de tratamiento antibiótico por vía

oral, debe iniciarse tratamiento por vía parenteral con una cefalosporina de 3ª generación (cefotaxima 2 g/6-8 h o ceftriaxona 1 g/12-24 h, i.v.) o con amoxicilina-clavulánico 1-0,2 g/6 h o 2-0,2 g/8 h i.v.). De entre estos, en los casos de infección complicada (extensión a estructuras vecinas) con frecuencia participa *S. aureus* o *S. milleri*, por lo que se recomienda añadir linezolid 600 mg/12 h oral o i.v. o daptomicina 8-10 mg/kg/día i.v.^[95]

5.2 Infección respiratoria de vías bajas

Las infecciones del tracto respiratorio inferior son la primera causa de consulta en Atención Primaria y en el ámbito de la especializada, provocando especialmente durante el periodo invernal una importante sobrecarga asistencial del sistema sanitario. Un elevado porcentaje de casos son de origen vírico, incluida la gripe. La preocupación estriba en el diagnóstico y tratamiento de las posibles infecciones bacterianas, para las que se requiere una indicación adecuada y juiciosa del tratamiento antibiótico. Las dos infecciones respiratorias más frecuentes en la práctica clínica habitual que van a requerir una optimización del uso de antibióticos son la exacerbación de la EPOC y la NAC^[33].

La EPOC es una enfermedad crónica de alta prevalencia, aproximadamente el 9% en los mayores de 40 años, que cursa con frecuentes exacerbaciones, en particular cuando la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado. Representa una importante causa de morbi-morta-

El valor de
CEFDITORENO
 en las infecciones respiratorias

lidad y conlleva un consumo importante de recursos del sistema de salud y una pérdida de productividad. La etiología de las exacerbaciones de la EPOC es habitualmente infecciosa, tanto vírica como bacteriana. En general, la decisión del tratamiento antimicrobiano se realiza sin esperar los resultados microbiológicos, atendiendo a la gravedad del episodio y de la propia enfermedad.

La NAC, con una incidencia en el adulto de 5-11 casos por 1.000 habitantes/año que aumenta en personas mayores de 65 años, es la primera causa de muerte de origen infeccioso en el mundo occidental y ocasiona altos costes al sistema sanitario. No obstante, la mayor parte de las NACs presentan un desenlace

favorable y pueden manejarse de forma ambulatoria. La elección adecuada del tratamiento antibiótico es fundamental, ya que se asocia a mejor pronóstico y menor fracaso terapéutico. En la NAC que no requiere ingreso, el tratamiento antibiótico se realiza de forma empírica por el desconocimiento del microorganismo causal. De hecho, hasta en el 50% de las NACs se desconoce su etiología, incluso si se implementa un adecuado y exhaustivo diagnóstico microbiológico.

En la Tabla 10, se indican los antibióticos recomendados en las diferentes situaciones, tal y como aparece en la reciente revisión “Las 3 claves para seleccionar el antibiótico oral adecuado en las infecciones respiratorias” [33].

Tabla 10. Microorganismos más frecuentes en las vías respiratorias bajas en EPOC y en NAC [33]

| | MICROORGANISMOS | ANTIBIÓTICOS INDICADOS |
|------------------------------------|--|--|
| Exacerbación EPOC | | |
| Leve | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> | Amoxicilina-ácido clavulánico Cefditoreno Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a |
| Moderada ^b | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> + <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina | Amoxicilina-ácido clavulánico Cefditoreno Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a |
| Neumonía adquirida en la Comunidad | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> | Amoxicilina + macrólido Cefditoreno + macrólido Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a |
| NAC en EPOC | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> | Amoxicilina-ácido clavulánico + macrólido Cefditoreno + macrólido Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a |

^a Ver texto respecto a la alerta de la EMA-FDA en relación al uso de las fluoroquinolonas.

^b Considerar factores de riesgo de *P. aeruginosa*.

Terapia combinada versus monoterapia en la NAC

En la NAC, el tratamiento empírico inicial recomendado para los pacientes que no requieren hospitalización plantea dos opciones válidas, el uso de una fluoroquinolona en monoterapia o la asociación de un betalactámico y un macrólido. Estas son las recomendaciones SEPAR que se basan en la necesidad de ofrecer cobertura antibiótica frente a los microorganismos más frecuentes, que incluyen los denominados microorganismos atípicos (*Legionella* spp., *Mycoplasma* spp. y *Chlamydia* spp). En una revisión europea, los antibióticos betalactámicos son los más frecuentemente usados en monoterapia en el ámbito extrahospitalario. Esto obedece a que existen diferencias entre las distintas sociedades científicas en cuanto a las recomendaciones para el tratamiento, basadas sobre todo en patrones de resistencia locales, distintos porcentajes de microorganismos causales y/o causas epidemiológicas.

Existe cierta controversia en relación al uso de terapia combinada. La SEPAR y el consenso GNAC realizado por varias sociedades coinciden en indicar la asociación de un betalactámico y un macrólido en lugar de la monoterapia, tanto por las altas tasas de resistencia en nuestro país a los macrólidos, como por la prevalencia de bacterias atípicas y la mejor eficacia de esta asociación. Sin embargo, el debate aún persiste. Un metaanálisis reciente destaca el escaso efecto beneficioso de los macrólidos en el tratamiento de los pacientes de menor gravedad. En el

caso de la neumonía grave, el efecto del macrólido se ha mostrado beneficioso y el aspecto más debatido se centra en la duración necesaria cuando se utiliza en terapia combinada [33].

En el ámbito de la atención primaria, las recomendaciones de la Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad [96], a diferencia de SEPAR o GNAC, aboga por el uso de terapia combinada solo cuando existen factores de riesgo para *L. pneumophila* (Como son: edad ≥ 65 años, sexo masculino, inmunosupresión, incluida la ocasionada por fármacos (corticoides, terapia anti-TNF- α , quimioterapia), la asociada al trasplante de órganos, tumores hematológicos (leucemia de células pilosas), comorbilidad crónica múltiple (enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, diabetes, insuficiencia renal terminal), sobrecarga de hierro, tabaquismo de larga evolución, abuso crónico de alcohol [97] [98] [99]). La sospecha aumenta en una neumonía de rápida evolución hacia la gravedad en persona con algunas de estas características, o con independencia de la gravedad una neumonía que aparece en el contexto de un brote epidemiológico de legionelosis y existe riesgo de exposición ambiental (Por ejemplo, torres de enfriamiento para aire acondicionado, sistemas de agua fría y caliente, humidificadores e instalaciones de hidromasaje) [97] [98].

También diferencian el tratamiento de la NAC dependiendo de la edad del paciente y la existencia o no de comorbilidades

El valor de
CEFDITORENO
 en las infecciones respiratorias

asociadas. En base a esto, se propone, para estos pacientes en Atención Prima-

ria, el esquema de tratamiento que se recoge en la Tabla 11.

| Tabla 11. Microorganismo y antibioterapia oral recomendada en Atención Primaria en la infecciones de la vías respiratorias bajas: reagudización infecciosa de la EPOC, NAC ^a [100][101][102][69] | | | |
|---|---|---|---|
| | MICROORGANISMOS | ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS INDICADOS | ALTERNATIVA |
| Exacerbación EPOC | | | |
| Leve | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> | Amoxicilina-ácido clavulánico 875-125 mg/ 8h, 5-7 días Cefditoreno ^a 400 mg/12h, 5 días | Levofloxacin ^c 500 mg/d, 5-7 días Moxifloxacin ^c 400 mg/d, 5-7 d |
| Moderada sin factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i> | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> + <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina | Amoxicilina-ácido clavulánico 875-125 mg/ 8h, 5-7 días Cefditoreno ^a 400 mg/12h, 5 días | Levofloxacin ^c 500 mg/d, 5-7 días Moxifloxacin ^c 400 mg/d, 5-7 d |
| Moderada con factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i> | <i>P. aeruginosa</i> | Ciprofloxacino Levofloxacin ^c | |
| Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) | | | |
| NAC no grave en < 65 años, sin morbilidad crónica significativa, ni riesgo aumentado de infección por gramnegativos, ni <i>Legionella</i> spp, independientemente de la sospecha etiológica | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> | Amoxicilina 1 g/8 h, 5-7 días | Cefditoreno a 400 mg/12h, 5 días Levofloxacin ^c 500 mg/d, 5-7 días Moxifloxacin ^c 400 mg/d, 5-7 d |
| NAC no grave en ≥ 65 años, con morbilidad crónica significativa u otros factores de riesgo de etiología por gramnegativos | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> y otras enterobacterias Gramnegativas <i>Legionella</i> spp | Amoxicilina-ácido clavulánico 875-125 mg/ 8h, 5-7 días +/-macrólido ^b Cefditoreno ^a 400 mg/12h, 5 días +/-macrólido ^b | Levofloxacin ^c 500 mg/d, 5-7 días Moxifloxacin ^c 400 mg/d, 5-7 d |
| NAC en EPOC | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> | Amoxicilina-ácido clavulánico 875-125 mg/ 8h, 5-7 días Cefditoreno ^a 400 mg/12h, 5 días | |
| <p>* Las posologías corresponden a las recomendaciones actuales de las guías nacionales, no a la ficha técnica de cada producto.</p> <p>a) 1ª elección si existe alergia a Penicilina documentada o se ha utilizado un ciclo de tratamiento con amoxicilina o amoxicilina-clavulánico en los últimos 3 meses.</p> <p>b) Añadir macrólido (azitromicina 500 mg/día, oral 3 días o Claritromicina 500 mg/ 12 h/7 días), si existen factores de susceptibilidad a infección por <i>L. pneumophila</i> (ver texto), existe una sospecha de riesgo ambiental y no se puede descartar esta etiología mediante pruebas microbiológicas. Pe.</p> <p>c) Usar solo cuando no se puedan utilizar betalactámicos.</p> | | | |



Indicaciones clínicas y estrategias de tratamiento

En resumen, en los casos de NAC no grave, en paciente menor de 65 años, sin comorbilidades asociadas, ni riesgo aumentado de infección por gramnegativos, amoxicilina a dosis altas constituye una adecuada elección de tratamiento. En el resto de los supuestos, las propuestas implican seleccionar uno de los siguientes antibióticos: amoxicilina-clavulánico o cefditoreno, como primera elección, o una fluoroquinolona, como segunda opción.

A continuación, se expone qué puede aportar cefditoreno en este contexto en comparación con otros antibióticos:

a) Cefditoreno versus Amoxicilina-Clavulánico

Frente a *S. pneumoniae*, cefditoreno es varias veces más activo que amoxicilina-clavulánico, aunque en la práctica, los parámetros PK/PD de ambos son superponibles, con dosis de 400 mg/12h de cefditoreno y dosis de 2.000/125 mg/12h de la formulación oral retardada de amoxicilina-clavulánico^[91], pero dicha formulación ha dejado de ser comercializada, siendo la de 875/125 mg insuficiente, y claramente inferior en relación a cefditoreno.

Por otro lado, la efectividad de amoxicilina-clavulánico frente a *H. influenzae* se ve comprometida en los casos de cepas BLNACR, mientras que cefditoreno mantiene una elevada actividad, también, frente a estas cepas.

Si en la infección intervienen enterobacterias, más frecuentes en los pacientes

con comorbilidades asociadas, la tasa de resistencias de cefditoreno es sensiblemente inferior a la de amoxicilina-clavulánico, algo que debe tenerse en cuenta.

La mayor actividad intrínseca, la acción rápidamente bactericida, la mejor tolerabilidad y seguridad, la menor posibilidad de seleccionar cepas resistentes, así como la posología más favorable que facilita la adherencia de cefditoreno, son argumentos a favor de su utilización.

b) Cefditoreno versus fluoroquinolonas

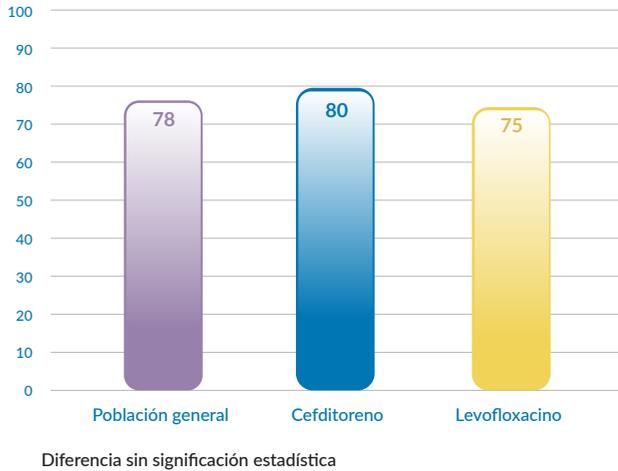
Desde el punto de vista de efectividad y rapidez de acción en las infecciones respiratorias, cefditoreno es equiparable a las fluoroquinolonas. Blasi *et al.*^[104] compararon cefditoreno (200 mg/ 12h durante 5 días) vs. levofloxacina (500 mg/24h durante 7 días) en el tratamiento de la exacerbación de la EPOC, con resultados equivalentes respecto a la curación clínica, erradicación microbiológica, así como disminución de parámetros inflamatorios (Figura 10).

Quizá lo más reseñable en esta comparación son el posicionamiento de las diferentes agencias reguladoras (FDA, EMA y AEMPS) en contra de la utilización de las fluoroquinolonas en infecciones leves o moderadas cuando existe otra alternativa, debido a los numerosos efectos adversos descritos con su utilización. Si bien estos efectos adversos son poco frecuentes, pueden ser graves y permanentes por lo que, atendiendo a las recomendaciones efectuadas tras la evaluación del riesgo y del beneficio, no deberían ad-

El valor de CEFDITORENO

en las **infecciones respiratorias**

Figura 10. Eficacia clínica del tratamiento antibiótico de la exacerbación de la EPOC en la población general y en los brazos de cefditoreno y levofloxacino^[104].



ministrarse cuando existen alternativas al menos igual de eficaces desde el punto de vista clínico y reservarse para casos más graves, donde por ejemplo pueda estar implicada *P. aeruginosa*.

Por otro lado, el mayor impacto ecológico de las fluoroquinolonas sobre la microbiota intestinal, es otra razón de peso para evitar su uso, cuando existan otras alternativas que impliquen una menor afectación de la misma^[33].

c) Cefditoreno versus cefixima y cefuroxima.

Es importante señalar las características diferenciadoras entre cefixima y cefuroxima con cefditoreno, para entender por qué este último es la única cefalosporina oral recomendada en las principales guías nacionales para el tratamiento de las infecciones respiratorias. Cefixima, posee escasa actividad frente

a microorganismos grampositivos, motivo por el cual no debe ser utilizada en el tratamiento empírico de procesos como la NAC o la exacerbación de la EPOC, en los que el neumococo es uno de los agentes etiológicos principales. En cuanto a cefuroxima, se plantea el problema de su limitada actividad frente a *S. pneumoniae* por presentar, entre otros, problemas de difusión al foco pulmonar. De hecho, ninguna de estas dos cefalosporinas tiene indicación en su ficha técnica para el tratamiento de la NAC en adultos.

5.3 Cefditoreno versus otras alternativas:

- Cefditoreno versus amoxicilina-clavulánico
- Cefditoreno versus fluoroquinolonas
- Cefditoreno versus cefixima y cefuroxima

5.4 Estrategias de tratamiento

Además de la efectividad de cefditoreno frente a los patógenos respiratorios, un importante argumento para seleccionar este fármaco es su contribución en diferentes estrategias de tratamiento, aconsejadas por las diferentes guías tanto en la exacerbación de la EPOC, como en la NAC.

a) Diversificación o Rotación de antibióticos.

Diversos estudios ponen de manifiesto el paralelismo entre la utilización de un antibiótico y la aparición de resistencias al mismo ^{[105][106]}.

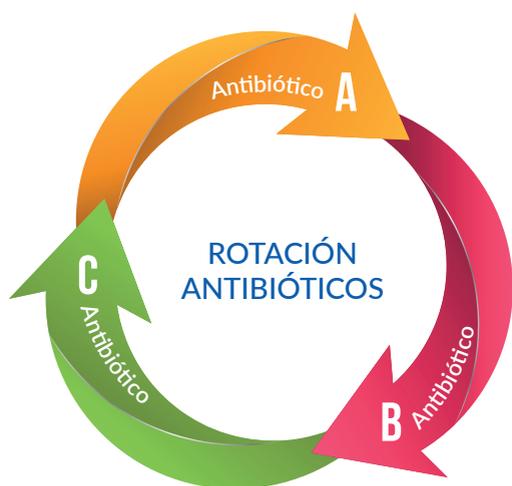
Las estrategias de diversificación de antibióticos pueden ser de interés para evitar la emergencia de resistencias a los mismos. En general, y especialmente en los pacientes con EPOC, se recomienda utilizar un antibiótico diferente al utilizado en los últimos meses para reducir

la probabilidad de aparición de resistencias, ya que se ha comprobado un mayor riesgo de generación de resistencias con la exposición repetida al mismo antibiótico en un corto periodo de tiempo, especialmente con los de amplio espectro que actúan frente a gramnegativos ^[107]. Por ello, parece adecuado disponer de al menos 2 terapias alternativas como primera opción de tratamiento para realizar esta diversificación ^[108].

b) Terapia Secuencial

La terapia secuencial se define como el cambio de vía de administración de un tratamiento antibiótico de la vía parenteral a la vía oral, ya sea administrando el mismo fármaco o un equivalente terapéutico, cuando se cumplen una serie de requisitos. Numerosos estudios han confirmado las ventajas en cuanto a efectividad terapéutica y ahorro económico de esta estrategia. La vía de administración intravenosa, desde el punto de vista clínico, es la vía de elección en situaciones que requieren alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas de forma rápida. Sin embargo, resulta frecuente que se prolongue más tiempo del necesario, aun cuando los pacientes no presentan contraindicaciones para la administración por vía oral del mismo medicamento. Cabe reseñar que el 40% de los pacientes que reciben tratamiento antibiótico parenteral en el hospital son firmes candidatos para realizar terapia secuencial.

Las ventajas de la instauración de la terapia secuencial son la reducción de los costes del tratamiento antimicrobiano, la menor necesidad de accesorios y dispositivos



El valor de CEFDITORENO

en las **infecciones respiratorias**

para la preparación y administración del fármaco (agujas, equipos de infusión, jeringas, soluciones intravenosas, etc.), proporcionar al paciente mayor comodidad -movilidad e independencia-, la reducción de las complicaciones al disminuir la frecuencia de efectos adversos relacionados con la administración intravenosa, principalmente flebitis e infección nosocomial asociada a esta vía (bacteriemia secundaria, flebitis séptica), evitar la posibilidad de contraer cualquier tipo de infección nosocomial asociada a una larga hospitalización y la reducción de la estancia hospitalaria. Esa reducción puede favorecer la estrategia de ingresar al paciente en la unidad de observación o de corta estancia para proceder posteriormente al alta, alcanzada la estabilidad clínica.

Los objetivos de la terapia secuencial son reducir los riesgos y los costes inherentes a la administración parenteral de fármacos, mediante un procedimiento sistemático de intercambio a vía oral cuando las condiciones clínicas del paciente y la biodisponibilidad del fármaco lo permiten. La conversión del tratamiento parenteral a tratamiento oral debe realizarse lo antes posible, siempre que no se vea comprometida la respuesta terapéutica, y para ello, debe haberse producido una

mejoría clínica inicial del paciente tratado. Al final del periodo de estado del proceso infeccioso tiene lugar la fase de estabilización clínica y éste será el momento óptimo para el inicio de la terapia secuencial sin riesgos para el paciente. No obstante, la decisión debe individualizarse y exige estabilidad hemodinámica, normalización o descenso de la temperatura, normalización o descenso de los marcadores de inflamación, tolerancia a la vía oral y que no exista compromiso en la absorción intestinal. Por último, debe existir un tratamiento oral adecuado al tipo de infección tratada.

Respecto a la selección del antimicrobiano adecuado, debe realizarse dependiendo de la posible etiología esperable (microorganismo causal), los patrones de sensibilidades y resistencias locales, las características PK/PD de cada familia y cada antibiótico, las situaciones epidemiológicas y las características particulares del paciente (edad, comorbilidad, contraindicaciones, historial alérgico, etc.). Además, en la terapia secuencial debemos utilizar el mismo tratamiento empleado inicialmente por vía intravenosa o antibióticos equivalentes respecto al espectro de actividad. El tratamiento secuencial no implica que deba realizarse con la formulación oral del antimicrobiano que se ha empleado por vía parenteral. Si no existe formulación oral, se emplea un antimicrobiano con un espectro equivalente. Además, se puede aprovechar la conversión a tratamiento oral para realizar un desescalamiento o reducción del espectro del tratamiento prescrito de forma empírica.



Indicaciones clínicas y estrategias de tratamiento

Tabla 12. Tratamiento secuencial recomendado según antibiótico. ^[33]

| ANTIBIÓTICO IV | ANTIBIÓTICO ORAL |
|---|--|
| Igual fármaco / similar AUC | |
| Levofloxacinio 500 mg/ 24 h | Levofloxacinio 500 mg/ 24 h |
| Moxifloxacinio 400 mg/ 24 h | Moxifloxacinio 400 mg/ 24 h |
| Clindamicina 600o-900 mg/ 8 h | Clindamicina 450-600 mg/ 8 h |
| Igual fármaco / menor AUC | |
| Amoxicilina-clavulánico 1-2 g/ 125 mg/ 8 h | Amoxicilina-clavulánico 875 mg/ 125 mg/ 8 h |
| Claritromicina 500 mg/ 12 h | Claritromicina 500 mg/ 12 h |
| Azitromicina 500 mg/ 24 h | Azitromicina 500 mg/ 24 h |
| Diferente fármaco / diferente AUC | |
| Ceftriaxona 1-2 g/ 24 h | Cefditoreno 400 mg/ 12 h |

AUC: área bajo la curva

Cefditoreno puede ser de utilidad tanto en el paso a terapia oral en régimen ambulatorio, como en los pacientes en régimen de hospitalización domiciliaria, ya que constituye la mejor sucesión a las cefalosporinas de tercera generación intravenosas (cefotaxima y ceftriaxona), por su similar espectro, mayor actividad intrínseca y cumplimiento del tiempo de concentración sérica por encima de la CMI.

Así se refleja en el protocolo de tratamiento a domicilio endovenoso editado por la SEMI y la SEHAD, la guía de recomendaciones de la terapia secuencial antibiótica 2006 de la SEIMC, la Guía de la Sociedad Europea de Respiratorio del 2014 y en los últimos consensos de EPOC y NAC, entre otros documentos.

Precisamente cuando el tratamiento se ha instaurado de forma empírica, es cuando la terapia secuencial es más

arriesgada. En estos casos y, ante una respuesta favorable a un antibiótico administrado por vía intravenosa, es aconsejable utilizar el mismo por vía oral o uno equivalente, que es el caso de cefditoreno si se ha utilizado previamente ceftriaxona o cefotaxima.

Para que la terapia secuencial sea adecuada, conviene que los antibióticos orales sean de la misma familia que los endovenosos y, de hecho, la mayoría de los antibióticos usados en la NAC y en la exacerbación de la EPOC disponen de formulación intravenosa y oral (Tabla 12). En el caso de amoxicilina-clavulánico y fluoroquinolonas existen presentaciones del mismo antibiótico para ambas rutas. En el caso de las cefalosporinas intravenosas de 3ª generación, la terapia secuencial más adecuada es cefditoreno por presentar similar espectro y actividad intrínseca ^[33] ^[40].



6. POSOLOGÍA





Menos
es más



6. Posología

La pauta posológica recomendada está en función de la gravedad de la infección, el estado basal del paciente y los microorganismos potencialmente implicados.

En la ficha técnica, las posologías y duración del tratamiento recomendadas para adultos y adolescentes mayores de 12 años son las siguientes:

- 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 h durante 5 días.
- Neumonía Adquirida en la Comunidad
 - En casos leves: 200 mg de cefditoreno cada 12 h durante 14 días.
 - En casos moderados: 400 mg de cefditoreno cada 12 h durante 14 días.
- Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos: 200 mg cada 12 horas durante 10 días.

Sin embargo, debemos tener presente que las pautas recogidas de la ficha técnica no se corresponden en muchos casos con las recomendaciones de las guías específicas para cada modelo de infección, ni en la dosificación, ni en la duración del

tratamiento. Las diferentes guías han ido adaptando las duraciones recomendadas de los tratamientos a medida que nuevos estudios demostraban los mismos resultados con tratamientos más cortos ^{[109][110]}.

- En sinusitis maxilar aguda si se trata de pacientes pretratados sería aconsejable utilizar 400 mg/12 h para asegurar cubrir todas las cepas, especialmente de neumococo resistente o con sensibilidad reducida a la penicilina.
- En los casos de exacerbación de la EPOC, el tratamiento recomendado en las guías es 400 mg/12 h. Así, de acuerdo a los valores de distribución de CMI, cefditoreno logrará la erradicación microbiológica en el 94% de los casos con dosis de 200 mg/12 h, y en el 99,8% a dosis de 400 mg/12 h, lo que convierte esta última pauta en la mejor opción entre las cefalosporinas orales ^{[40][53][111]}. Esto es trasladable a la situación de la NAC.
- En NAC, las distintas guías que incluyen cefditoreno para su tratamiento lo hacen con dosis de 400 mg cada 12 horas, independientemente de la gravedad de la neumonía. Por otra parte, las recomendaciones actuales van en la dirección de hacer tratamientos antibióticos de 5 a 7 días en la NAC no grave; 5 días cuando se ha alcanzado la estabilidad clínica a las 48-72 horas.
- En infección de piel y partes blandas, las guías clínicas proponen pautas de 200 mg a 400 mg cada 12 h. En ge-

El valor de
CEFDITORENO
 en las **infecciones respiratorias**

neral, la dosis de 200 mg/12 h puede ser suficiente para la mayoría de las infecciones leves. En algunos casos, dado que las cefalosporinas son antibióticos con un volumen de distribución bajo en infecciones tisulares, puede ser recomendable aumentar la dosis a 400 mg cada 12 h para garantizar el éxito terapéutico.

Indistintamente, debemos recordar que la posología dependerá de la patología, su gravedad, el estado basal del individuo y los microorganismos potencialmente implicados. Por otra parte, recordar que la administración de cefditoreno con las comidas aumenta el AUC y $C_{máx}$, y que sus niveles se ven incrementados en el paciente anciano.

De forma general, atendiendo a la recomendación que actualmente aparece en la mayoría de las guías y a la opinión de los autores de este documento, la posología de cefditoreno, actualizada según las últimas evidencias sería la que aparece en la Tabla 13.

Si analizamos la adecuación de las distintas presentaciones de cefditoreno a

la duración mínima recomendada de las diferentes patologías en la actualidad (Tabla 13), vemos que las presentaciones de cefditoreno se adaptan correctamente a los días de tratamiento, evitando dosis sobrantes que podrían fomentar una posterior automedicación. Esta es precisamente, una de las recomendaciones del PRAN: revisar el formato de los envases de los antibióticos y fomentar el uso de aquellos que se adecuen a la duración mínima recomendada de tratamiento.

Por último, su administración, en dos dosis diarias en lugar de tres, como ocurre con amoxicilina-clavulánico, tiene evidentes ventajas en cuanto a la adherencia al tratamiento, aumentando la probabilidad de que el paciente cumpla de forma adecuada el ciclo antibiótico completo^[112]. En el caso de los antibióticos, el incumplimiento terapéutico supone un riesgo potencial no sólo para el paciente, sino también a nivel de salud pública, aumentando la probabilidad de desarrollo de resistencias de los microorganismos a dichos fármacos. La falta de adherencia terapéutica es una de las principales causas de ineficacia de los medicamen-

Tabla 13. Posología de cefditoreno recomendada en las guías por patologías*.

| INFECCIÓN | POSOLOGÍA | DURACIÓN | Nº CAJAS |
|--|------------|-----------------------------|----------|
| Sinusitis aguda | 400 mg/12h | 5 días | 1 |
| NAC leve | 400 mg/12h | 5 días | 1 |
| NAC moderada/grave (inicio con ceftriaxona i.v. 1-2gr/24h) | 400 mg/12h | 7 días total 5 días v.o. | 1 |
| Exacerbación de la EPOC | 400 mg/12h | 5 días | 1 |
| IPPB | 200 mg/12h | 10 días | 1 |

* Las posologías corresponden a las recomendaciones actuales de las guías nacionales, no a la ficha técnica del producto.



Posología

tos, aumentando los efectos adversos, las visitas a los profesionales sanitarios, el cambio a tratamientos más agresivos, aumento de dosis, ingresos hospitalarios y mortalidad. El cumplimiento del tratamiento antibiótico se considera esencial para unos resultados terapéuticos óptimos^[113].

La importancia de la adherencia es especialmente relevante en enfermedades crónicas, que precisan administración de medicación durante periodos largos de tiempo y, en ocasiones, durante toda la vida de los pacientes, pero también impacta en el curso de enfermedades agudas o subagudas para las que se administran medicamentos durante un periodo limitado. Las consecuencias de una mala adherencia incluyen no solo una menor eficacia del tratamiento, sino un aumento de los riesgos asociados a la medicación^[114].





7. PERFILES ESPECÍFICOS DE PACIENTES



Perfiles específicos de pacientes

7. Perfiles específicos de pacientes

7.1 Paciente anciano

El paciente anciano tiene tres características principales que lo diferencian de otros grupos etarios: pluripatología, polifarmacia y cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, que alteran la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos. Como consecuencia, presentan mayor riesgo de experimentar fracaso terapéutico y reacciones adversas. Características como la rápida actuación del antibiótico para disminuir el riesgo de desestabilización de la comorbilidad minimizando el deterioro funcional del paciente, preservar la flora intestinal anaerobia, minimizar la posibilidad de interacciones medicamentosas, o el hecho de que en pacientes de edad avanzada no se precisen ajustes de dosis -excepto en casos de deterioro avanzado de las funciones hepática y/o renal-, son argumentos a favor de cefditoreno. Debe tenerse en cuenta que los niveles plasmáticos de cefditoreno en los sujetos de edad avanzada (mayores de 65 años) alcanzan unos valores de $C_{máx}$ y AUC aproximadamente un 26% y un 33% mayor respectivamente que en adultos jóvenes^[115].

Por ello, se aconseja el uso de cefditoreno como primera opción, junto con amoxicilina-clavulánico, en el tratamiento ambulatorio de estos pacientes, y es la única terapia oral recomendada como continuación a la ceftriaxona, propuesta



Sé
preciso

en los pacientes que requieren ingreso. Además, cabe señalar la necesidad de utilizar dosis altas de amoxicilina-clavulánico para cubrir los neumococos con sensibilidad intermedia a la penicilina (2.000/125 mg/12 h).

7.2 Paciente con comorbilidad

Las enfermedades crónicas predisponen a alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas y a las interacciones medicamentosas consecuencia de la polifarmacia a la que frecuentemente están sometidos este perfil de pacientes. Cefditoreno ha demostrado ser un fármaco con un alto perfil de seguridad y tolerancia, que lo hace un antibiótico muy adecuado en este contexto. Los efectos adversos descritos son generalmente leves, del tipo de cefalea, diarrea, náuseas o dispepsia. Los eventos graves, incluyendo las superinfecciones, son infrecuentes, inferiores al 1%^[37].

Después de la administración de dosis múltiples de 400 mg de cefditoreno a pacientes con alteración renal de moderada a grave, la $C_{máx}$ fue 2 veces y el AUC entre 2,5 y 3 veces mayor a la observada en voluntarios sanos. Estudios en modelos animales con insuficiencia renal no muestran cambios farmacocinéticos con cefditoreno mientras que sí lo hacen con su comparador, cefdinir^[116].

En insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis múltiple de 400

El valor de
CEFDITORENO
en las **infecciones respiratorias**

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).

7.3 Paciente polimedcado

Los datos extraídos de los ensayos clínicos realizados con cefditoreno muestran que no hay interacciones farmacológicas graves. Sólo se ha observado disminución o, menos frecuentemente, aumento de la concentración del antibiótico. Desde el punto de vista clínico, cefditoreno es, al menos, tan seguro como sus comparadores ^[37].

En lo que respecta a las posibles interacciones farmacológicas, es importante tener en cuenta los medicamentos que se metabolizan a través del citocromo P-450. En este sentido, la inhibición del enzima CYP3A4 puede causar una alteración del metabolismo de los azoles y ciertos antibióticos como los macrólidos y las quinolonas. De forma contraria, ciertos antibióticos pueden prolongar la vida media de otros fármacos potenciando sus efectos y pudiendo producir reacciones adversas, como los antagonistas de la vitamina K (aminopenicilinas, cefalosporinas, metronidazol y eritromicina), los antiagregantes plaquetarios (aminopenicilinas, cefalosporinas), la furosemida (cefalosporinas), los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (linezolid), la digoxina (penicilinas y macrólidos), los antagonistas del calcio (eritromicina y claritromicina) y la teofilina (macrólidos). Cefditoreno no

presenta metabolización por el citocromo P-450.

7.4 Embarazo

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. No existen datos suficientes sobre la utilización de cefditoreno en mujeres embarazadas. Cefditoreno está clasificado por la FDA como categoría B (estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo para el feto. No existen estudios controlados en embarazadas. Se acepta su uso durante el embarazo).

7.5 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 cefditoreno durante la lactancia (Ver Ficha Técnica, Anexo I).

La web www.e-lactancia.org, elaborada por la Asociación para la Promoción e Investigación científica y cultural de la Lactancia Materna y que clasifica a los fármacos en relación con su seguridad para la lactancia, lo clasifica en el grupo "riesgo muy bajo para la lactancia"^[117].



8. CEFDITORENO EN LAS GUÍAS NACIONALES



8. Cefditoreno en las guías nacionales

Consulta las guías

A continuación, se recoge el posicionamiento de cefditoreno en las más importantes guías y consensos nacionales. Cabe señalar que las alertas emitidas por las agencias reguladoras (EMA, FDA) sobre el riesgo-beneficio del tratamiento con fluoroquinolonas se publicaron en los años 2018 y 2019, por lo que las guías anteriores a esta fecha no tienen en consideración esta situación.

8.1 Manejo integral del paciente con exacerbación aguda de EPOC ^[118]

El tratamiento empírico inicial de una exacerbación de EPOC debe realizarse con amoxicilina-clavulánico, una cefalosporina

de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima o cefditoreno) o una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino). En general, se recomienda utilizar un antibiótico diferente al usado en los últimos 3 meses para reducir la probabilidad de resistencias.

Las recomendaciones sobre la antibioterapia empírica se recogen en la Tabla 14, extraída de este documento, donde se sitúa a cefditoreno como antibiótico de elección para agudización leve-moderada junto con amoxicilina-clavulánico. En este documento ya se hace referencia a las nuevas recomendaciones de las agencias reguladoras, situando a las fluoroquinolonas como una alternativa a los antibióticos previamente comentados y no en la primera línea.

Por último, y respecto a la terapia secuencial, la recomendación establecida

Tabla 14. Recomendaciones de tratamiento antibiótico empírico en la EAEPOC.

| GRAVEDAD DE EAEPOC | MICROORGANISMOS | ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN |
|--|--|---|
| Agudización leve | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> | Amoxicilina-ácido clavulánico Cefditoreno Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a |
| Agudización moderada | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> | Vía oral: Amoxicilina-ácido clavulánico Cefditoreno Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a |
| Agudización grave -muy grave sin riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i> spp. | + <i>S. pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a penicilina Enterobacteriaceae | Vía intravenosa Amoxicilina-ácido clavulánico Ceftriaxona Cefotaxima Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a |
| Agudización grave -muy grave con riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i> spp. | Todos los anteriores + <i>P. aeruginosa</i> | β -lactámico con actividad antipseudomónica ^b Alternativa: quinolonasa con antipseudomónica ^c |

EAEPOC: exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

^a FDA y EMA recomiendan evitar fluoroquinolonas si existe alternativa terapéutica debido a sus efectos adversos.

^b Piperacilina - tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem, ceftolozano - tazobactam, ceftazidima - avibactam.

^c Ciprofloxacino 500 - 750 mg cada 12 horas o levofloxacino 500 mg cada 12 horas.



Cefditoreno en las guías nacionales

es que los pacientes en tratamiento con cefalosporinas intravenosas continúen el tratamiento oral con cefditoreno.

8.2 Guía de uso de antimicrobianos en adultos con tratamiento ambulatorio del Servicio Madrileño de la Salud ^[119]

Se recoge el tratamiento con cefditoreno, Tabla 15, en los siguientes supuestos:

- Como alternativa a amoxicilina-cla-

vulánico en las agudizaciones en EPOC moderada o con comorbilidad significativa (FEV1 \geq 50-79) y graves (FEV1 30-49%) con sospecha de infección bacteriana y sin sospecha de *P. aeruginosa*.

- Como alternativa a amoxicilina a dosis altas en la NAC no grave en adultos sanos, menores de 65 años, sin riesgo aumentado de infección por *H. influenzae*.

Tabla 15. Guía de uso de antimicrobianos en adultos con tratamiento ambulatorio del Servicio Madrileño de la Salud

| 1ª ELECCIÓN | | ALTERNATIVA | |
|--|--|--|---|
| <p>Agudizaciones en EPOC moderada o con comorbilidad significativa (FEV1 \geq 50-79) y graves (FEV1 30-49%) con sospecha de infección bacteriana y sin sospecha de <i>P. aeruginosa</i>:</p> <p>Etiología: <i>H.influenzae</i>, <i>M. catarrhalis</i>, <i>Enterobacteriales</i> (<i>K.neumoniae</i>, <i>E.coli</i>)</p> <p>Amoxicilina-Ac. clavulánico 500/125 mg cada 8 horas, 5-7 días</p> <p>Si no mejoría a las 48-72h, sustituir por Amoxicilina-Ac.clavulánico 875/125 mg cada 8 horas, 5-7 días.</p> <p>Si se ha utilizado Amoxicilina-Ac. clavulánico en los últimos 3 meses, utilizar alternativas</p> | | <p>Cefditoreno 200 mg/12 h/5-7 días</p> <p>Levofloxacino 500 mg cada 24 horas, 5-7 días</p> <p>Moxifloxacino 400 mg / 24 h, 5-7 días</p> | |
| ENTIDAD CLÍNICA | MICROORGANISMOS | 1ª ELECCIÓN | ALTERNATIVA |
| Neumonía Adquirida en la Comunidad | <p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -<i>S. pneumoniae</i> -<i>M. pneumoniae</i> -<i>C. pneumoniae</i> -<i>H. influenzae</i> | <p>Si se sospecha de etiología típica o indeterminada:</p> <p>Amoxicilina 1000 mg cada 8 horas, 5-7 días.</p> <p>Si existe elevada sospecha de etiología por patógenos atípicos en Neumonías Adquiridas en la Comunidad no graves:</p> <p>-Claritromicina 500 mg cada 12 horas, 5-7 días.</p> <p>-Azitromicina 500 mg cada 24 horas, 3 días.</p> <p>Si fumadores (10>paq-año) aumenta riesgo de <i>H. influenzae</i>: Amoxicilina-Ac. clavulánico 875/125 mg cada 8 horas, 5-7 días</p> | <p>Cefditoreno 200 mg/ 12 h/ 5-7 días</p> <p>Levofloxacino 500 mg cada 24 horas, 5-7 días</p> <p>Moxifloxacino 400 mg / 24 h, 5-7 días</p> |
| Adulto sano <65 años, sin riesgo aumentado de infección por <i>H. influenzae</i> | <p>Menos frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Enterobacterias gramnegativas (<i>E.coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>P. aeruginosa</i>) -<i>L pneumophila</i> -<i>S. aureus</i> -Virus respiratorios | | |

El valor de
CEFDITORENO
 en las infecciones respiratorias

**8.3 Protocolo de Antibioterapia
 Empírica en Infecciones Prevalentes
 2019 en los Servicios de Urgencias
 Hospitalarias. InfurgSEMES^[120]**

Se recoge el tratamiento con cefditoreno en episodios de NAC y agudización de la

EPOC, Tabla 16, como primera línea en casos de enfermedad leve o moderada que permitan el tratamiento ambulatorio. Los pacientes ingresados que hayan recibido tratamiento con cefalosporinas intravenosas pueden continuar el tratamiento oral con cefditoreno (400 mg/12 horas).

Tabla 16. Tratamiento antibiótico de la NAC.

| Tabla 16. Tratamiento antibiótico de la NAC. | | | |
|--|---|---|--|
| TRATAMIENTO AMBULATORIO | | | |
| Cefditoreno (400 mg/12h) o Amoxicilina (1g/8h) o Amoxicilina-clavulánico de acción retardada (2g/125mg/12h) o Amoxicilina-clavulánico (875mg/125/8h) + Azitromicina (500 mg/24h 3-5 días) | | | |
| ALTERNATIVA¹ | | | |
| Moxifloxacino (400 mg/24h) o Levofloxacino (500 mg/12h, durante 24-72h, y posteriormente cada 24 h) | | | |
| TRATAMIENTO HOSPITALIZADO | | | |
| Ceftriaxona iv (2g/24h) o Amoxicilina-clavulánico iv (1-2g/8h) + Azitromicina iv (500mg/24h) | | | |
| ALTERNATIVA¹ | | | |
| Moxifloxacino iv (400 mg/24h) o Levofloxacino iv (500 mg/12h, durante 24-72h, y posteriormente cada 24 h) | | | |
| Tratamiento antibiótico de la EPOC agudizada. | | | |
| Se recomienda siempre que aparezca un cambio en el color del esputo. En la agudización moderada o grave también estará indicado cuando, en ausencia de purulencia, haya incrementado de la disnea y del volumen del esputo. | | | |
| GRAVEDAD DE LA AGUDIZACIÓN | MICROORGANISMOS | ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN | ALTERNATIVA |
| Agudización leve | - <i>H. influenzae</i> - <i>S. pneumoniae</i> - <i>M. catarrhalis</i> | Amoxicilina-Ac. clavulánico Cefditoreno | Levofloxacino ² Moxifloxacino ² |
| Agudización moderada | Añadir <i>S. pneumoniae</i> | v.o. Amoxicilina-Ac. clavulánico Cefditoreno | Levofloxacino ² Moxifloxacino ² |
| Agudización grave - muy grave SIN riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i> | resistente a penicilina y Enterobacterias | i.v. Amoxicilina-Ac. clavulánico Ceftriaxona Cefotaxima | Levofloxacino ² Moxifloxacino ² |
| Agudización grave - muy grave CON riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i> | Añadir al anterior <i>P. aeruginosa</i> | β -lactámico con actividad antipseudomónica ¹ | Quinolonas con actividad antipseudomónica ³ |
| ¹ Cefotaxima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, cefepima, ceftalozano-tazobactam. ² FDA y EMA recomiendan evitar fluoroquinolonas si existe alternativa terapéutica debido a sus efectos adversos. ³ Ciprofloxacino 500-750 mg cada 12 horas o levofloxacino 500 mg cada 12 horas. | | | |



Cefditoreno en las guías nacionales

8.4 Recomendaciones para la atención del paciente con Neumonía Adquirida en la Comunidad en los Servicios de Urgencias ^[121]

En este documento, se hace énfasis en la utilidad de cefditoreno en terapia secuencial, como primera opción. También se describe como opción de primera línea para pacientes que van a ser tratados en régimen ambulatorio. La Tabla 17, extraída de este documento, recoge

un resumen de las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano de la NAC.

8.5 Guía Mensa (Edición 2019) ^[95]

Cefditoreno aparece recomendado en diferentes modelos de infección, recogidos a continuación:

Sinusitis. En sinusitis aguda adquirida en la comunidad en el paciente inmunocompetente, puede emplearse amoxi-

Tabla 17. Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano empírico en la NAC.

| |
|--|
| <p>TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE PSI: PSI modificado I y II (recomendación de tratamiento domiciliario directamente): Si no tiene criterio estricto de ingreso por otra razón, se puede tratar en el domicilio durante 7 días con una de las 5 siguientes pautas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina vo (1 g/8 h por 7 días) + azitromicina vo (500 mg/24 h por 5 días). • Amoxicilina-clavulánico vo (875/125 mg cada 8 h o 2000/135 mg/12 h por 7 días) + azitromicina vo (500 mg/24 h por 5 días). • Cefditoreno vo (400 mg/12 h por 7 días) + azitromicina vo (500 mg/24 h por 5 días). • Moxifloxacino vo (400 mg/24 h por 7 días). • Levofloxacino vo (500 mg/12 h los primeros 2-3 días y luego 500 mg cada 24 h hasta completar 7 días). <p>PSI III (requerirá observación -24 horas- o ingreso en unidad de corta estancia -1 a 3 días- previo al alta) y tratamiento durante 7 días (salvo la azitromicina que se administrará solo 5 días) con una de las 4 siguientes pautas (primera/s dosis iv y después vo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona iv (2 g/24 h) + azitromicina iv o vo (500 mg/24 h). Para la terapia secuencial la ceftriaxona iv se puede cambiar por cefditoreno 400 mg/12 h vo hasta completar los 7 días. • Amoxicilina-clavulánico iv (1 g/8 h) + azitromicina iv o vo (500 mg/24 h). Para la terapia secuencial se puede cambiar por amoxicilina-clavulánico (875/125 mg cada 8 h o 2000/125 mg/12 h) hasta completar los 7 días. • Moxifloxacino (400 mg/24 h) iv primeras dosis y después vo. • Levofloxacino (500 mg/12 h los primeros 2-3 días y luego 500 mg/24 h), primeras dosis iv y después vo. <p>PSI IV y V (requerirá ingreso en hospitalización en planta), salvo que por otras razones se decida tratar en residencia, centro socio-sanitario, o en hospitalización a domicilio (asumiendo el mal pronóstico). Se realizará durante 7-10 días (salvo para la azitromicina que se administrará solo 5 días) con una de las 4 siguientes pautas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona iv (2 g/24 h) + azitromicina iv o vo (500 mg/24 h). Tras la estabilización clínica para la terapia secuencial la ceftriaxona iv se puede cambiar por cefditoreno 400 mg/12 h vo hasta completar los 7-10 días. • Amoxicilina-clavulánico iv (1 g/8 h) + azitromicina iv o vo (500 mg/24 h). Para la terapia secuencial se puede cambiar por amoxicilina-clavulánico (875/125 mg cada 8 h o 2000/125 mg/12 h) hasta completar los 7-10 días. • Moxifloxacino (400 mg/24 h) iv primeras dosis y después vo. • Levofloxacino (500 mg/12 h los primeros 2-3 días y luego 500 mg/24 h), primeras dosis iv y después vo. <p>Si el paciente requiere ingreso en UCI: se realizará durante 10-14 días (salvo si se utiliza la azitromicina que se administrará solo 5 días) con una de las siguientes pautas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [Ceftriaxona iv (2 g/24 h) o cefotaxima iv (2 g/8 h)] + [Azitromicina iv (500 mg/24 h) o levofloxacino iv (500 mg/12 h) o moxifloxacino iv (400 mg/24 h)] <p>PSI: Pneumonia Severity Index; vo: vía oral; iv: vía intravenosa; h: horas</p> |
|--|

El valor de
CEFDITORENO
en las **infecciones respiratorias**

cilina-clavulánico 875/125 mg/8h oral (dosis de 80-90 mg/kg/día de amoxicilina, en el niño), cefditoreno 400 mg/12h oral, o una quinolona (levofloxacino 500 mg/día o moxifloxacino 400 mg/día). Los macrólidos (azitromicina 500 mg/24h, claritromicina 500 mg/12h, oral) se consideran una alternativa para casos de intolerancia o alergia a los betalactámicos en el niño. El tratamiento debe mantenerse 7-10 días. En la infección complicada, grave o que no mejora a las 48-72h de tratamiento antibiótico por vía oral, debe iniciarse tratamiento por vía parenteral con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima 2 g/6-8h o ceftriaxona 1 g/12-24 h i.v.) o con amoxicilina-clavulánico 1-0,2 g/6h o 2-0,2 g/8 h i.v. En caso de infección complicada (extensión a estructuras vecinas), con frecuencia participa *S. aureus* o *S. milleri* y se recomienda añadir linezolid 600 mg/12h oral o i.v. o daptomicina 8-10 mg/kg/día i.v.

Exacerbación de bronquitis crónica. En bronquitis crónica no complicada puede emplearse cualquiera de los siguientes: un betalactámico (amoxicilina-clavulánico 875-125 mg/8 h o una formulación de liberación retardada 1.000-62,5 mg 2 comprimidos/12 h o cefditoreno 400 mg/12 h) o, como segunda opción, una fluoroquinolona (moxifloxacino 400 mg/día, levofloxacino 500 mg/día), doxiciclina 100 mg/12 h o cotrimoxazol 160-800 mg/12 h, todos administrados por vía oral durante 5-7 días. Si por la gravedad de la exacerbación, la edad (> 65 años) o la existencia de otras comorbilidades, es necesario el ingreso hospitalario, el

tratamiento inicial puede realizarse con cefotaxima 1-2 g/8 h i.v. o ceftriaxona 1-2 g/día i.v. seguido de tratamiento oral con cefditoreno.

En el apartado de notas, se indica: “Entre los distintos antibióticos betalactámicos orales, amoxicilina y cefditoreno tienen una relación concentración/CMI frente a *S. pneumoniae* (tanto frente a cepas sensibles como parcialmente resistentes a penicilina) superior a la de cefuroxima y cefpodoxima. Cefditoreno es la cefalosporina oral más activa frente a neumococo resistente a penicilina y puede emplearse como alternativa a amoxicilina-clavulánico en pacientes con alergia no anafiláctica a penicilina. No se recomiendan otros betalactámicos orales como cefixima o ceftibuteno porque no son activos frente a cepas de *S. pneumoniae* resistente a penicilina”.

Neumonía Adquirida en la Comunidad. El tratamiento antibiótico empírico inicial ha de ser activo frente a *S. pneumoniae* y microorganismos causales de neumonía atípica y debe tener en cuenta la existencia de algún antecedente epidemiológico significativo. Puede emplearse una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino) en monoterapia o la asociación de un betalactámico con un macrólido o una fluoroquinolona. La pauta de elección, dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la neumonía:

- a) **Neumonía leve** con criterios para considerar el tratamiento domiciliario: asociación de amoxicilina 1 g/8h o cefditoreno 400 mg/12 h oral, 5-7 días, con azitromicina 500 mg/día



Cefditoreno en las guías nacionales

oral, 3 días. Otra posibilidad es la monoterapia con levofloxacin 750 mg/día oral o moxifloxacino 400 mg/día oral, 5-7 días. Es aconsejable administrar la primera dosis de antibiótico antes del alta del Servicio de Urgencias. Puede administrarse 1 g de ceftriaxona intravenoso.

b) Neumonía de gravedad moderada o alta (indicación de hospitalización en una sala convencional o en una UCI): asociación de ceftriaxona 1 g/12-24 h i.v., o ceftarolina 600 mg/12 h i.v., 7 días con azitromicina 500 mg/día oral o i.v., 3 días; o levofloxacin 750 mg/día oral o i.v., 5-7 días. A partir de la defervescencia, el paciente con estabilidad clínica y descenso significativo de la PCR, puede completar el tratamiento con levofloxacin,

moxifloxacino, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico o cefditoreno por vía oral.

8.6 Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017^[122]

En la Tabla 18 se muestran las recomendaciones sobre el uso de antibióticos en la agudización de la EPOC tomando en cuenta los microorganismos implicados con mayor frecuencia. Cefditoreno es la primera alternativa en la agudización leve.

Tabla 18. Recomendación sobre el uso de antibióticos en la agudización de la EPOC (GesEPOC)

| GRAVEDAD DE LA AGUDIZACIÓN | GÉRMENES | ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN | ALTERNATIVAS |
|--|--|--|---|
| Agudización leve | <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> | Amoxicilina-Ac. clavulánico | Cefditoreno Moxifloxacino Levofloxacino |
| Agudización moderada | Igual que grupo A+ <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina Enterobacterias | Moxifloxacino Levofloxacino | Amoxicilina-ácido clavulánico |
| Agudización grave - muy grave SIN riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i> | Igual que el grupo B | Moxifloxacino Levofloxacino | Amoxicilina-ácido clavulánico Ceftriaxona Cefotaxima |
| Agudización grave - muy grave CON riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i> | Igual que el grupo B + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Ciprofloxacino Levofloxacino a dosis altas ^a | Betalactamasa con actividad anti- <i>Pseudomonas</i> ^b |

^a De 500 mg cada 12 h.

^b Ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, cefepima

El valor de
CEFDITORENO
 en las infecciones respiratorias

Tabla 19. Tratamiento empírico de NAC en el paciente anciano.

| GRAVEDAD DE LA AGUDIZACIÓN | SITUACIÓN | TRATAMIENTO |
|----------------------------|----------------------------|---|
| Pacientes sin fragilidad | Tratamiento ambulatorio | Amoxicilina-clavulánico o cefditoreno + Claritromicina ○ Moxifloxacino o levofloxacino |
| | Tratamiento al ingreso | Amoxicilina-clavulánico o ceftriaxona + Azitromicina ○ Moxifloxacino o levofloxacino |
| Pacientes con fragilidad | Fragilidad leve | Amoxicilina-clavulánico o ceftriaxona + Azitromicina ○ Moxifloxacino o levofloxacino |
| | Fragilidad moderada severa | Ertapenem ○ Amoxicilina-clavulánico |

8.7 Guía para el manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en el paciente anciano ^[123]

Elaborada por la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD) y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

Se aconseja el uso de cefditoreno como primera opción, junto con amoxicili-

na-clavulánico, en el tratamiento ambulatorio de estos pacientes y es la única terapia oral recomendada como continuación a ceftriaxona, propuesta en los pacientes que requieren ingreso.

También confirman la necesidad de prescribir dosis altas de amoxicilina-clavulánico para cubrir los neumococos con sensibilidad intermedia a la penicilina recomendando solo la dosis de 2/0.125 g/12 h. Tabla 19.

8.8 Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto ^[124]

Las bronquiectasias son una enfermedad inflamatoria estructural crónica de



Cefditoreno en las guías nacionales

la vía aérea. Se han considerado hasta hace pocos años una enfermedad huérfana por el desconocimiento de su patología y evolución. Las bronquiectasias se caracterizan por cursar con exacerbaciones infecciosas e infecciones crónicas. Los microorganismos más frecuentes que causan infecciones son: en las agudizaciones leves, *H. influenzae*, *M. catharralis*, *S. pneumoniae*; y en las graves o en pacientes evolucionados, *P. aeruginosa*.

En la actual normativa española publicada para el tratamiento de las agudizaciones leves aparecen como antibióticos orales indicados amoxicilina-clavulánico y cefditoreno, como alternativa.

8.9 Diagnóstico y tratamiento de las rinosinusitis agudas. Segundo consenso^[93]

En la rinosinusitis maxilar aguda leve, sin tratamiento antibiótico previo, la primera elección recomendada es amoxicilina-clavulánico o cefditoreno.

8.10 Revisiones

Cefditoreno: una realidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias.^[125]

La revisión más reciente sobre cefditoreno, publicada en la Revista Española de Quimioterapia en 2017, recoge la actividad *in vitro* y la cobertura farmacodinámica de cefditoreno frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, abordada desde la epidemiología de España. Caben destacar los siguientes mensajes:

- Cefditoreno es el betalactámico oral más activo frente a los microorganismos extracelulares que en nuestro entorno producen con mayor frecuencia la exacerbación infecciosa de EPOC y la NAC, siendo la única cefalosporina oral recomendada en las guías clínicas españolas de tratamiento de estas infecciones respiratorias.
- La dosis de 400 mg cada 12 horas, es la opción más apropiada en la terapia secuencial de los pacientes tratados empíricamente con una cefalosporina de tercera generación parenteral (ceftriaxona o cefotaxima) en ausencia de confirmación microbiológica.
- Es una alternativa empírica adecuada en áreas donde la resistencia de neumococo a penicilina sea elevada. En España, esta resistencia está en torno al 23%.
- Por su seguridad y tolerancia, es un antibiótico muy adecuado en pacientes con comorbilidades, incluyendo el anciano, y en la población general.
- Debe integrarse en el arsenal terapéutico en las estrategias de diversificación antibiótica en los procesos más habituales en el entorno ambulatorio, siempre en el marco de los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) locales, imprescindibles en la actualidad.

El valor de
CEFDITORENO
 en las infecciones respiratorias

Pacientes hospitalizados con infección del tracto respiratorio inferior: ventajas del tratamiento secuencial. [126]

Este documento refleja cuál es la utilidad que se da a cefditoreno para la terapia secuencial desde el punto de vista del grupo TIR de SEPAR. A continuación, se expone la tabla 20 de dicho documento:

Como puede observarse, cefditoreno es la cefalosporina oral de elección para el tratamiento secuencial del paciente que ha recibido cefalosporinas parenterales, independientemente del grado de gravedad y su ubicación.

¿Cuál es el tratamiento más adecuado como continuación de las cefalosporinas parenterales? [34]

Este documento destaca que, considerando la farmacodinamia, sensibilidad y erradicación, los antibióticos orales más activos para practicar una terapia secuencial en la infección respiratoria son cefditoreno, amoxicilina-clavulánico y las fluoroquinolonas respiratorias. Todos ellos disponen de su predecesor con presentación parenteral. La respuesta a cuál es el tratamiento más adecuado como continuación de las cefalosporinas parenterales, sería una cefalosporina activa oral, como cefditoreno.

| Tabla 20. Terapia secuencial que podemos aplicar desde la perspectiva de los grupos de tratamiento de SEPAR | |
|---|---|
| GRUPO 2 | |
| Ingreso en planta | Tratamiento secuencial |
| Cefotaxima i.v. o ceftriaxona i.v.+ macrólido i.v. (claritromicina o azitromicina) | Cefditoreno oral + macrólido oral (claritromicina o azitromicina) |
| Amoxicilina-clavulánico i.v. + macrólido i.v. (claritromicina o azitromicina) | Amoxicilina-clavulánico oral + macrólido oral (claritromicina o azitromicina) |
| Levofloxacino i.v. | Levofloxacino oral |
| GRUPO 3 | |
| Ingreso en planta | Tratamiento secuencial |
| Cefotaxima i.v. o ceftriaxona i.v. en dosis altas + macrólido i.v. (claritromicina o azitromicina) | Cefditoreno oral + macrólido oral (claritromicina o azitromicina) |
| Cefotaxima i.v. o ceftriaxona i.v. en dosis altas + levofloxacino i.v. | Cefditoreno oral + levofloxacino oral |
| i.v.: intravenoso; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos | |



9. ASPECTOS FARMACOECONÓMICOS



**Cuando
usas bien
los
antibióticos,
todos
ganamos**

9. Aspectos farmacoeconómicos

Respecto a la parte económica, se ha de tener en cuenta que, en la mayoría de los casos, el tratamiento de la infección respiratoria es agudo, no crónico y, por tanto, el impacto del coste en el sistema sanitario es mucho más reducido. Asimismo, una de las ventajas de cefditoreno es la posibilidad de realizar

terapia secuencial en aquellos pacientes que se hayan tratado empíricamente con cefalosporinas intravenosas (ceftriaxona o cefotaxima), y que tal como recomienda el documento de consenso sobre la NAC en los Servicios de Urgencias ^[121] la terapia secuencial debería hacerse con un fármaco con el mismo espectro de acción.

Es bien conocido que el coste del tratamiento de una infección es multifactorial. De todas estas posibles variables una de las que se ha visto que más pueden impactar en la disminución de costes es la promoción de la terapia secuencial ^[19]. El pasar de una terapia intravenosa a una oral, en determinados pacientes permite que el paciente termine su tratamiento en su domicilio, con la reducción de costes que supone la estancia hospitalaria. Por otra parte, el paso a la vía oral permite reducir el riesgo de las infecciones asociadas a la atención sanitaria, como por ejemplo la infección de catéter, que podrían llevar a la necesidad de uso de más antibióticos, así como a prolongaciones de la estancia

y, por último, una disminución en los costes añadidos que lleva la administración de las terapias por vía intravenosa, como son los diluyentes, jeringas, agujas y el tiempo de enfermería ^[127].

Uno de los objetivos de la farmacoeconomía es conocer qué medicamentos son más coste-efectivos y, por lo tanto, aquellos que van a conseguir resultados clínicos con un menor coste global, aportando datos que permitan un uso racional de los medicamentos. Los métodos de contabilidad hospitalaria están basados actualmente en el peso relativo del proceso (GRD), siendo el método tradicional. Sin embargo, los costes también pueden imputarse por paciente y episodio clínico. Así, en la valoración de costes deberíamos considerar el imputado al paciente y al episodio (unidosis, dietas, etc.) y el coste de los productos y actividades del catálogo consumidos (dispositivos utilizados, pruebas diagnósticas, quirófano, personal sanitario...). Cuando se valora el coste de un proceso, la partida menos importante es, en muchos casos, el coste del propio fármaco, y existe una tendencia a asumir que el coste por día de estancia hospitalaria es el que mayoritariamente contribuye al gasto atribuible a la infección.

Los principales factores que contribuyen al aumento de la estancia media pueden derivar del propio paciente (comorbilidad y gravedad del proceso), de la infección (localización, etiología, momento del diagnóstico) y del tratamiento instaurado (adecuación, potencia, resistencias). Otros aspectos a considerar en la evaluación económica son:



Aspectos farmacoeconómicos

- Los costes derivados del tratamiento de las complicaciones que puedan aparecer (insuficiencia respiratoria que requiera ventilación mecánica, insuficiencia renal que precise diálisis, infección por *C. difficile*).
- El control de la descompensación de la comorbilidad del paciente como consecuencia del proceso infeccioso.
- La necesidad de ingreso en una UCI.
- La aparición (como consecuencia del ingreso hospitalario prolongado) de infecciones nosocomiales.
- El coste por la aparición de cepas multirresistentes.

Estas últimas pueden condicionar un incremento de la estancia media, una prolongación de la estancia en UCI y un aumento en el consumo de recursos diagnósticos y terapéuticos, al ser más complejo el control del proceso infeccioso.

Si consideramos la EPOC, los estudios muestran que el mayor consumo de recursos de esta enfermedad no viene determinado por el tratamiento farmacológico, sino fundamentalmente por los gastos derivados de la hospitalización consecuencia de los episodios de reagudización [13-22].

La estrategia en la selección del tratamiento afecta al coste económico, pero los factores clave que condicionan el gasto, no son tanto los derivados del coste del antibiótico, como los que condicionan un aumento de los días de estancia en el hospital y la aparición de efectos

adversos. Por lo tanto, cualquier tratamiento que afecte a la estancia media, afectará a los gastos totales del proceso.

En el caso que nos ocupa, analizados los ensayos clínicos disponibles, para analizar el impacto económico directo en el medicamento debemos utilizar una minimización de costes puesto que no han sido encontradas diferencias significativas en las indicaciones más relevantes con las alternativas comparadas. La terapia secuencial [128], el poder aumentar las altas precoces y el evitar las resistencias bacterianas tienen un impacto económico muy superior [129].



10. CONCLUSIONES



10. Conclusiones

Teniendo en cuenta lo comentado en apartados anteriores, el grupo de expertos que ha elaborado este manuscrito concluye que:

- Cefditoreno es el betalactámico oral con mayor actividad sobre los principales patógenos que causan las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad (incluidos los que presentan fenotipos resistentes, como *S. pneumoniae* resistente a penicilina y *H. influenzae* resistente a ampicilina y a amoxicilina-clavulánico).
- El espectro antimicrobiano de cefditoreno es más estrecho que el de otras alternativas terapéuticas habituales, como amoxicilina-clavulánico o levofloxacino.
- Tiene, además, un bajo potencial para seleccionar resistencias, lo que puede ser muy útil en la optimización del uso de antibióticos en general, y particularmente, en las estrategias de diversificación de antibióticos en exacerbación de la EPOC.
- Es el único antibiótico recomendado para realizar la terapia secuencial tras el uso intravenoso de las cefalosporinas de tercera generación.
- Según las conclusiones de la FDA y de la EMA, las fluoroquinolonas solo deben utilizarse cuando no existan otras alternativas disponibles. Cefditoreno, como todas las cefalosporinas, son fármacos de reconocida seguridad.
- Cefditoreno es un antibiótico muy adecuado en pacientes con comorbilidades, incluyendo el anciano, por su actividad sobre los patógenos respiratorios que expresan pérdida de sensibilidad o resistencias a las penicilinas frecuentes en estos casos, su seguridad y la escasa probabilidad de interacciones medicamentosas.
- A la dosis actual de amoxicilina-clavulánico (875 mg/125 mg/8 h) la cobertura de los neumococos con CMLs altas, o las cepas BLPACR de *H. influenzae*, a cualquier dosis, queda comprometida, mientras que ambos son cubiertos por cefditoreno 400 mg/12 h.
- Seleccionar el tratamiento antibiótico con menor afectación del microbioma es cada vez un punto más importante. Las cefalosporinas en general, y cefditoreno en particular, por carecer de metabolismo hepático y actividad frente a las bacterias anaerobias, puede suponer, en este sentido, la mejor opción.
- Dado que las infecciones respiratorias de vías bajas afectan mayoritariamente a pacientes ancianos, aspectos como: 1) la actividad bactericida rápida que reducen el riesgo de desestabilización de las comorbilidades; 2) la mayor preservación la microbiota intestinal, particularmente la anaerobia; 3) la menor posibilidad de interacciones medicamentosas en pacientes habitualmente polimedcados; y 4) el hecho de que en pacientes de edad

El valor de
CEFDITORENO
en las **infecciones respiratorias**

avanzada no se precisen ajustes de dosis, excepto en casos de deterioro avanzado de las funciones hepática y/o renal, son argumentos a favor de cefditoreno.

- Cefditoreno se comercializa en presentación adaptada a la duración mínima del tratamiento (5 días) tanto de las exacerbaciones de EPOC, como de la NAC, tal y como indican las guías en la actualidad, con una posología de 1 comprimido de 400 mg /12h, que facilita la adherencia.
- Cefditoreno es la única cefalosporina oral recomendada, para el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC y la NAC, en las principales guías españolas.

Es importante subrayar la importancia de restringir el uso de antibióticos a los casos de confirmación o clara sospecha de infección bacteriana, la selección de aquel con menor espectro posible y el uso de pautas cortas.

De forma general podemos concluir que **cefditoreno es una excelente opción en el tratamiento empírico de primera línea y como terapia secuencial**, tras cefalosporinas intravenosas, en las infecciones respiratorias, sin sospecha de *P. aeruginosa*, particularmente **en pacientes ancianos o con comorbilidad** por las propiedades antes comentadas.

De forma esquemática, se representa en la tabla 21 el posicionamiento que debería tener cefditoreno en las diferentes guías de optimización del uso de antibióticos.

Conclusiones

Tabla 21. Resumen: Características de Cefditoreno y comparadores en Infección Respiratoria

| Antibiótico v.o. | Clase, familia | Espectro | Actividad intrínseca | Seguridad y tolerancia | Alteración del microbioma / Riesgo ICD | Terapia secuencial ⁶ |
|---------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| Amoxicilina-ácido clavulánico | Betalactámico | Patógenos bacterianos respiratorios clásicos*, Anaerobios, algunas enterobacterias*** | Moderada | Moderada Intolerancia y alteraciones digestivas, Hepatitis | Máxima | Escasa (otros iv) Máxima (mismo) |
| Cefuroxima | Betalactámico (Cefalosporinas de 2ªG) | Patógenos bacterianos respiratorios clásicos*, algunas enterobacterias***, Anaerobios (solo algunos grampositivos) | Moderada (no incluye SPRP) | Buena | Moderada | Escasa (otros iv) Buena (mismo) |
| Cefixima | Betalactámico (Cefalosporinas de 3ªG) | Patógenos bacterianos respiratorios clásicos*, algunas enterobacterias*** | Escasa (no incluye SPRP, SASM) | Buena | Moderada | Mínima (otros iv) |
| Levofloxacinó, Moxifloxacinó | Fluoroquinolonas respiratorias | Patógenos bacterianos respiratorios clásicos*, MO atípicos**, Anaerobios (sólo y discreta en moxifloxacinó) | Máxima | Mínima Hepatotoxicidad, tendinitis, incluyen Alerta múltiple | Alta | Mínima (otros iv) Máxima (mismo) |
| Cefditoreno | Betalactámico (Cefalosporinas de 3ªG) | Patógenos bacterianos respiratorios clásicos*, algunas enterobacterias*** | Máxima (incluye SPRP, SASM) | Buena | Mínima | Máxima (otros iv) |

*Se incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*.
 **Microorganismos (MO) atípicos: *Legionella* spp., *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp.
 ***Excepción aquellas con mecanismos de resistencia tipo AmpC, Cefamicinas, BLEE (Betalactamasas de espectro extendido)
 SPRP: *S. pneumoniae* resistente a la penicilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a la metilicina/cloxacilina; ICD: infección por Clostridioides.
⁶Terapia secuencial: (otros iv) donde "Otros" se consideran antibióticos betalactámicos iv, como Ceftriaxona o Cefotaxima.
 "Mismo": se refiere al propio antibiótico vía iv.

El valor de
CEFDITORENO
en las infecciones respiratorias

| Continuación: Recomendaciones de Cefditoreno y comparadores en el tratamiento ambulatorios de la AEPOC y la NAC | | | | | |
|---|------------------------------------|---------------------|---|--|---|
| Antibiótico v.o. | Presencia y Recomendación en Guías | Exacerbación EPOC * | NAC*** SIN Factores de riesgo de mala evolución o de resistencias | NAC*** CON Factores de riesgo de mala evolución*** o de resistencias**** | Rationale |
| Amoxicilina-ácido clavulánico | Alta | Moderada | Alta | Moderada | -NAC paciente joven, sin comorbilidad ni polifarmacia; -Problema de tolerancia digestiva (con ac. clavulánico) -Amoxicilina (sin ac. clavulánico) si bajo riesgo de <i>H. influenzae</i> o <i>M. catarrhalis</i> |
| Cefuroxima | Baja | Moderada | No tiene indicación | No tiene indicación | -Escasa actividad y menor eficacia sobre neumococos y estafilococos, -Problema de absorción y biodisponibilidad en dosis altas vo |
| Cefixima | Baja | Baja | No tiene indicación | No tiene indicación | -Escasa actividad y menor eficacia sobre neumococos resistentes a penicilina y estafilococos sensibles a penicilina; -Riesgo de inducción de resistencias a neumococo |
| Levofloxacino, Moxifloxacino | Alta (Como 2ª opción) | Moderada | Moderada | Moderada | -Eficacia demostrada en EPOC y NAC; -Alerta grave de agencias reguladoras; opción como alternativa (alergia a Betalactámicos) |
| Cefditoreno | Alta | Alta | Moderada | Alta | -Eficacia demostrada en EPOC y NAC -En NAC sin factores de riesgo, alternativa a la amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico -1ª opción en pacientes ancianos o con comorbilidades o con factores de riesgo de microorganismos resistentes |

*Se incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*
 **Posibilidad de Microorganismos (MO) atípicos: *Legionella spp.*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.* Por tanto, en caso de tratar con Betalactámicos, valorar añadir azitromicina
 ***Factores de riesgo de mala evolución:
 - Edad > 65 años
 - Comorbilidad importante (enfermedad crónica cardiaca, respiratoria, hepática o renal, diabetes mellitus, alcoholismo, asplenia, neoplasia o cualquier tipo de inmunodepresión)
 **** Factores de riesgo de microorganismos resistentes: (SPRP: *S. pneumoniae* resistente a la penicilina Cepas de *Haemophilus influenzae* BLNAR -*Betalactamasa negativa resistente a amoxicilina*- o *BLPACR*- *Betalactamasa positiva amoxicilina-clavulánico resistente*-)
 - Hospitalización en los 3 meses previos
 - Tratamiento antibiótico en los 3 meses previos



GLOSARIO DE ACRÓNIMOS



Glosario de Acrónimos

- **AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
- **AUC:** Área bajo la curva.
- **BLEE:** Betalactamasas de espectro extendido.
- **BLNACR:** Betalactamasa negativo amoxicilina-clavulánico resistentes.
- **BLNAR:** Betalactamasa negativas resistentes a ampicilina.
- **BLPACR:** Betalactamasa positivo amoxicilina-clavulánico resistentes.
- **Cmáx:** Concentración máxima.
- **CC.AA:** Comunidades Autónomas.
- **CMI:** Concentración Mínima Inhibitoria.
- **CPM:** Concentración Preventiva de Mutantes.
- **DDD:** Dosis Diaria Definida.
- **DHD:** Dosis Diaria Definida por cada 1.000 habitantes y día.
- **DNA:** Deoxyribonucleic Acid.
- **EABC:** Exacerbación Aguda de Bronquitis Crónica.
- **EARS-NET:** European Antimicrobial Resistance Surveillance Network.
- **ECDC:** European Centre for Disease Prevention and Control.
- **EFSA:** European Food Safety Authority.
- **EII:** Enfermedad Intestinal Inflamatoria.
- **EMA:** Agencia Europea del Medicamento.
- **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- **FDA:** Food and Drug Administration.
- **FEV1:** Volumen espiratorio forzado el primer segundo
- **GRD:** Peso Relativo del Proceso.
- **HMA:** Heads of Medicines Agencies.
- **ICD:** Infección por *Clostridioides difficile*.
- **IPPB:** Infecciones de la Piel y Partes Blandas.
- **NAC:** Neumonía Adquirida en la Comunidad.
- **PBPs:** Proteínas fijadoras de penicilina.
- **PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa.
- **Perfil PK/PD:** Perfil farmacocinético/farmacodinámico.
- **PRAC:** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.
- **PRAN:** Plan Nacional Resistencia a Antibióticos.
- **PROA:** Programa de Uso Optimizado de los Antibióticos.
- **PRZ:** Programas de Resistencia cero.
- **PCV7:** Vacuna Heptavalente Conjugada.
- **SEGG:** Sociedad Española de Geriátría y Gerontología.
- **SEHAD:** Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio.
- **SEIMC:** Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- **SEMES:** Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.
- **SEMI:** Sociedad Española de Medicina Interna.
- **SEPAR:** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.
- **SEQ:** Sociedad Española de Quimioterapia.
- **SGA:** Estreptococo betahemolítico del grupo A.
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos.
- **UFC:** Unidades Formadoras de Colonias.



BIBLIOGRAFÍA



Bibliografía

- [1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001 Jul;29(7):1303-10.
- [2] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
- [3] Martínez M, González J, Julián A, Piñera P, Llopis F, Guardiola JM, et al. Epidemiology of infections treated in hospital emergency departments and changes since 12 years earlier: the INFURG study of the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES). *Emergencias* 2013; 25: 368-378.
- [4] Gómez A, Rodríguez-Álvarez C, Castro B, Arias Á, Aguirre J, Lecuona M. Hospital emergency health service care as a risk factor for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in residents of long-term care facilities. *Emergencias*. 2016 Dic;28(6):381-386.
- [5] Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016; 5: 56.
- [6] Kisuule F, Wright S, Barreto J, Zenilman J. Improving antibiotic utilization among hospitalists: a pilot academic detailing project with a public health approach. *J Hosp Med*. 2008 Jan;3(1):64-70.
- [7] Lautenbach E, Larosa LA, Kasbekar N, Peng HP, Maniglia RJ, Fishman NO. Fluoroquinolone utilization in the emergency departments of academic medical centers: prevalence of, and risk factors for, inappropriate use. *Arch Intern Med*. 2003 Mar 10;163(5):601-5.
- [8] Monclús E, Nicolás D, Sánchez M, Ortega M. Detección mediante encuesta de las dificultades con las que se encuentra el personal sanitario en la prescripción y administración de antibióticos en la práctica clínica diaria de un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias* 2015;27:50-54
- [9] Fernández R, Flores M, Vilches A, Serrano C, Corral S, Montero MC. Appropriateness of antibiotic prescribing in a primary care area: a cross-sectional study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 May;32(5):285-92.
- [10] Malo S, Poblador-Plou B, Prados-Torres A, Lallana MJ, Laguna-Berna C, Rabanaque MJ. Poor congruence with guidelines in the use of antibiotics for acute bronchitis: a descriptive study based on electronic health records. *Fam Pract*. 2016 Oct;33(5):471-5.
- [11] Rico-Ferreira P, Palazón-Bru A, Calvo-Pérez M, Gil-Guillén VF. Nonadherence to guidelines for prescribing antibiotic therapy to patients with tonsillitis or pharyngotonsillitis: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1319-22.
- [12] Malo S, Bjerrum L, Feja C, Lallana MJ, Moliner J, Rabanaque MJ. Compliance with recommendations on outpatient antibiotic prescribing for respiratory tract infections: the case of Spain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 Apr;116(4):337-42.
- [13] González-Del Castillo J, Domínguez-Bernal C, Gutiérrez-Martín MC, Núñez-Orantos MJ, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. Effect of the inadequacy of antibiotic therapy in the Emergency Department on hospital stays. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Apr;35(4):208-213.
- [14] Almela A, Millán J, Sorando R, María Jose Cano MJ, Llorens P, Beltrán A. Proyecto PIPA: Consenso de recomendaciones y propuestas de mejora para el manejo del paciente anciano con sospecha de infección en los Servicios de Urgencias de la Comunidad Valenciana. *Emergencias* 2015;27:87-94.
- [15] Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000 Jul;118(1):146-55.
- [16] Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*, 1999 Feb;115(2):462-74.



Bibliografía

- [17] Urbanos-Garrido RM, López-Valcárcel B. Sostenibilidad del sistema sanitario y contribución de los servicios de urgencias. *Emergencias*, 2015;27:197-203.
- [18] Tudela P, Mòdol JM. La saturación en los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*, 2015;27:113-120.
- [19] Grau S. Main variables in the economic cost of treating an infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Jan;35 Suppl 1:41-45.
- [20] Nicolás D, Monclús E, De Andrés A, Sánchez M, Ortega M. Características de la prescripción de antibióticos en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Emergencias*, 2014; 26: 367-370.
- [21] Bhavnani SM, Prakhya A, Hammel JP, Ambrose PG. Cost-effectiveness of daptomycin versus vancomycin and gentamicin for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and/or endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 1;49(5):691-8
- [22] Grau S, Lozano V, Valladares A, Cavanillas R, Xie Y, Nocea G. Antibiotic expected effectiveness and cost under real life microbiology: evaluation of ertapenem and ceftriaxone in the treatment of community-acquired pneumonia for elderly patients in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014; 6: 83-92.
- [23] González del Castillo J, Martín-Sánchez FJ. Microorganismos resistentes en urgencias: ¿cómo afrontar el reto?. *Emergencias*, 2017; 29:303-305
- [24] Yokota PK, Marra AR, Martino MD, Victor ES, Durão MS, Edmond MB, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock—a quality improvement study. *PLoS One*. 2014 Nov 6;9(11):e10447.
- [25] Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014 Nov 21;18(6):596.
- [26] González-Del Castillo J, Nuñez-Orantos MJ, Llopis F, Martín-Sánchez FJ. Risk stratification of infected patients in emergency department. *Crit Care Med*. 2016 Jun;44(6):e455.
- [27] Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, Vleugels A, Claes N. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015 Feb 16;19:63
- [28] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), «Nota Informativa AEMPS, 2/2019: LA ACTUALIZACIÓN DE LA UNIDAD DE MEDIDA DE CÁLCULO DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS REPOSICIONA A ESPAÑA EN EL RANKING EUROPEO DE USO DE ANTIMICROBIANOS.» 31 01 2019. [En línea]. Available: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2019/la-actualizacion-de-la-unidad-de-medida-de-calculo-del-consumo-de-antibioticos-reposiciona-a-espana-en-el-ranking-europeo-de-uso-de-antimicrobianos/>. [Último acceso: 30 11 2019].
- [29] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA Annual epidemiological report for 2018. [En línea]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>. [Último acceso: 18 Noviembre 2019].
- [30] Ruiz J, Salavert M, Ramírez P, Montero M, Castro I, González V, et al. Implantación de un programa de optimización y uso racional de antimicrobianos en un modelo de área clínica médica. *Rev Esp Quimioter*. 2018 Oct; 31(5): 419-426.
- [31] Peñalva G, Fernández-Urrusuno R, Turmo JM, Hernández-Soto R, Pajares I, Carrión L, et al. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: an interrupted time-series analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb;20(2):199-207.

El valor de
CEFDITORENO
en las infecciones respiratorias

- [32] Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22.e1–22.e23.
- [33] Menéndez R, Cantón R, García-Caballero A, Barberán J. Tres claves para seleccionar el antibiótico más adecuado en las infecciones respiratorias. *Rev Esp Quimioter*. 2019; 32(6): 497–515.
- [34] Candel FJ. ¿Cuál es el tratamiento más adecuado como continuación de las cefalosporinas parenterales?. *Emergencias* 2006;18:207-14.
- [35] Carratalà J, Garcia-Vidal C, Ortega L, Fernández-Sabé N, Clemente M, Albero G, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012 Jun 25;172(12):922-8.
- [36] C. d. i. o. d. m. d. l. A. (CIMA), «Ficha técnica Meiact.» [En línea]. Available: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65975/FT_65975.pdf. [Último acceso: Enero 2020].
- [37] B. Sánchez B, Barberán J. Cefditoreno: una realidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias. *Rev Esp Quimioter* 2017;30(6): 407-412.
- [38] Yamada M, Watanabe T, Miyara T, Baba N, Saito J, Takeuchi Y, et al. Crystal structure of cefditoren complexed with Streptococcus pneumoniae penicillin-binding protein 2X: structural basis for its high antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Nov;51(11):3902-7.
- [39] Nagai K, Davies TA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Effects of amino acid alterations in penicillin-binding proteins (PBPs) 1a, 2b, and 2x on PBP affinities of penicillin, ampicillin, amoxicillin, cefditoren, cefuroxime, cefprozil, and cefaclor in 18 clinical isolates of penicillin-susceptible, -intermediate, and -resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 May;46(5):1273-80.
- [40] Barberán J, Mensa J. [Cefditoren and community-acquired lower respiratory tract infections (corrected)]. *Rev Esp Quimioter*. 2009 Sep;22(3):144-50.
- [41] Lafaurie M, Porcher R, Donay JL, Touratier S, Molina JM. Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolation rates: a 10 year study. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Apr;67(4):1010-5.
- [42] Giménez MJ, Aguilar L, Granizo JJ. Revisiting cefditoren for the treatment of community-acquired infections caused by human-adapted respiratory pathogens in adults. *Multidiscip Respir Med*. 2018 Nov 2;13:40.
- [43] Espectro antibiótico de los antibacterianos más usados en España (versión 2019.1), 2019. [En línea]. Available: <https://www.farmaciahospitalariadigital.com/espectro-antibiotico-antibacterianos-espana-2019/>. [Último acceso: 30 12 2019].
- [44] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. 2018. [En línea]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu>. [Último acceso: 20 Noviembre 2019].
- [45] Cantón R, Morosini M, Loza E, Gomez G, de la Pedrosa E. Infecciones comunitarias. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados por vía oral de los microorganismos más comunes. *Rev Esp Quimioter*, 2008;208:S3-11.
- [46] Fenoll A, Aguilar L, Robledo O, Giménez MJ, Tarragó D, Granizo JJ, et al. 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.
- [47] 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.



Bibliografía

- [48] Fenoll A, Aguilar L, Giménez MJ, Vicioso MD, Robledo O, Granizo JJ, et al. Variations in serotypes and susceptibility of adult non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates between the periods before (May 2000–May 2001) and 10 years after (May 2010–May 2011) introduction of conjugate vaccines for child immunisation in Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Jul;40(1):18-23.
- [49] Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother*. 2017 Sep;23(9):587-597.
- [50] Takahata S, Kato Y, Sanbongi Y, Maebashi K, Ida T. Comparison of the efficacies of oral β -lactams in selection of *Haemophilus influenzae* transformants with mutated *ftsI* genes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 May;52(5):1880-3.
- [51] González N, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, Sevillano D, Torrico M, et al. Influence of different resistance traits on the competitive growth of *Haemophilus influenzae* in antibiotic-free medium and selection of resistant populations by different β -lactams: an *in vitro* pharmacodynamic approach. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jun;63(6):1215-22.
- [52] González N, Aguilar L, Sevillano D, Giménez MJ, Alou L, Cafini F, et al. Efficacy of simulated cefditoren versus amoxicillin-clavulanate free concentrations in countering intrastrain *ftsI* gene diffusion in *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jun;55(6):2788-94.
- [53] Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: Manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. *Revista Científica de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias*, vol. 3, nº 23, 2009.
- [54] Cuevas O, Cercenado E, Gimeno M, Marín M, Coronel P, Bouza E, et al. Comparative *in vitro* activity of cefditoren and other antimicrobials against Enterobacteriaceae causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: a Spanish nationwide multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 Jul;67(3):251-60.
- [55] González del Castillo J, Jiménez A, Candel-González F. Gestión del arsenal antibiótico. *Monografías Emergencias*, 2014 vol. 8; nº 2: 1-8.
- [56] Ball P, Baquero F, Cars O, File T, Garau J, Klugman K, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Jan;49(1):31-40.
- [57] Clark CL, Nagai K, Dewasse BE, Pankuch GA, Ednie LM, Jacobs MR, et al. Activity of cefditoren against respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Jul;50(1):33-41.
- [58] Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important?. *Eur Respir J Suppl*. 2002 Jul;36:9s-19s.
- [59] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Actualización de la Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. 2014. [En línea]. Available: https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/EPOC_version_junio_2014.pdf. [Último acceso: 30 Diciembre 2019].
- [60] Mezzatesta ML, Gona F, Marchese G, Nicolosi D, Toscano MA, Stefani S, et al. Cefditoren versus community-acquired respiratory pathogens: time-kill studies. *J Chemother*. 2009 Aug;21(4):378-82.
- [61] Hernández-Martín J, Romá E, Salavert M, L. Doménech L, Poveda JL. Cefditoren pivoxilo: una nueva cefalosporina oral para infecciones de vías respiratorias y de piel y tejidos blandos. *Rev Esp Quimioterap*. 2006;19(3): 231-246.
- [62] U.S. Food & Drug Administration (FDA), «Ficha Técnica Cefditoreno,» 20 12 2005. [En línea]. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021222s009lbl.pdf. [Último acceso: 01 12 2019].

El valor de
CEFDITORENO
en las **infecciones respiratorias**

- [63] Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe, 3ª edición, Sevilla. Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte y Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, 2018. [En línea]. Available: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/>. [Último acceso: 30 Diciembre 2019].
- [64] Poachanukoon O, Kitcharoensakkul M. Efficacy of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Clin Ther*. 2008 Oct;30(10):1870-9.
- [65] U.S. Food & Drug Administration (FDA), «FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes.» 10 7 2018. [En línea]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>. [Último acceso: 01 12 2019].
- [66] U.S. Food & Drug Administration (FDA), «FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics.» 26 07 2016. [En línea]. Available: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-updates-warnings-fluoroquinolone-antibiotics>. [Último acceso: 01 12 2019].
- [67] U.S. Food & Drug Administration (FDA), «La FDA advierte acerca del aumento en el riesgo de rupturas o desgarros en la aorta con los antibióticos que contienen fluoroquinolona en determinados pacientes.» 20 12 2018. [En línea]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-acerca-del-aumento-en-el-riesgo-de-rupturas-o-desgarros-en-la-aorta-con-los>. [Último acceso: 01 12 2019].
- [68] European Commission, «Quinolone and fluoroquinolone Article-31 referral - Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics.» 11 03 2019. [En línea]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311143277/anx_143277_es.pdf. [Último acceso: 01 12 2019].
- [69] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), «Información a los laboratorios titulares de medicamentos de uso humano “a base de quinolona y fluoroquinolona para uso sistémico y de inhalación”. Decisión de la Comisión C(2019) 2050 final, de fecha 11.3.2019 (Nº EMA: EMEA/H/A-31/1452/C/2789).» 11 03 2019. [En línea]. Available: https://www.aemps.gob.es/en/informa/notasInformativas/industria/arbitrajeUE/2019/docs/NI-MUH_6-2019-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf. [Último acceso: 31 12 2019].
- [70] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), «Ficha Técnica Levofloxacin 500mg comprimidos recubiertos con película EFG.» 08 2019. [En línea]. Available: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69455/FT_69455.pdf. [Último acceso: 31 12 2019].
- [71] Guitor AK, Wright GD. Antimicrobial Resistance and Respiratory. *Chest*, 2018 Nov;154(5):1202-1212.
- [72] Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important?. *Eur Respir J*, vol. 36, pp. 9s-19s, 2002.
- [73] Miravittles M, Anzueto A. Chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease: What is the role of antibiotics?. *Int J Mol Sci*, vol. 18, p. E1344, 2017.
- [74] Wunderink RG, Yin Y. Antibiotic Resistance in Community-Acquired Pneumonia Pathogens. *Semin Respir Crit Care Med*, vol. 37, pp. 829-838, 2016.



Bibliografía

- [75] Cantón R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev*. 2011 Sep;35(5):977-91.
- [76] Sethi S, Anzueto A, Miravittles M, Arvis P, Alder J, Haverstock D, et al. Determinants of bacteriological outcomes in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Infection*, 2016 Feb;44(1):65-76.
- [77] López-Causapé C, Rojo-Molinero E, Mulet X, Cabot G, Moyà B, Figuerola J, et al. Clonal dissemination, emergence of mutator lineages and antibiotic resistance evolution in *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis chronic lung infection. *PLoS One*, 2013 Aug 12;8(8):e71001.
- [78] Cafini F, Aguilar L, Sevillano D, Giménez MJ, Alou L, Fenoll A, et al. Decrease in bacterial load versus resistance selection of pneumococcal subpopulations by beta-lactam physiological concentrations over time: An *in vitro* pharmacodynamic simulation. *Microb Drug Resist*. 2008 Mar;14(1):13-21.
- [79] 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 Aug;27(8):679-83.
- [80] Mizoguchi A, Hitomi S. Cefotaxime-non-susceptibility of *Haemophilus influenzae* induced by additional amino acid substitutions of G555E and Y557H in altered penicillin-binding protein 3. *J Infect Chemother*. 2019 Jul;25(7):509-513.
- [81] Deghmane AE, Hong E, Chehboub S, Terrade A, Falguières M, Sort M, et al. High diversity of invasive *Haemophilus influenzae* isolates in France and the emergence of resistance to third generation cephalosporins by alteration of *ftsI* gene. *J Infect*. 2019 Jul;79(1):7-14.
- [82] García-Cobos S, Arroyo M, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Lara N, Oteo J, et al. Isolates of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* causing invasive infections in Spain remain susceptible to cefotaxime and imipenem. *J Antimicrob Chemother*, 2014 Jan;69(1):111-6.
- [83] Musher DM, Thorner AR. Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*, 2014 Oct 23;371(17):1619-28.
- [84] Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota. *J Infect*. 2019 Dec;79(6):471-489.
- [85] Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *Microbiology*. 2010; 156:3216-3223.
- [86] Raymond F, Ouameur A, Déraspe M, Iqbal N, Gingras H, Dridi B, Frenette J, et al. The initial state of the human gut microbiome determines its reshaping by antibiotics. *ISME Journal* 2016, 10 (3): 707-20.
- [87] Raymond F, Déraspe M, Boissinot M, Bergeron MG, Corbeil. Partial recovery of microbiomes after antibiotic treatment. *Gut Microbes*. 2016 Sep 2;7(5):428-34.
- [88] Wilcox M, Chalmers J, Nord C, Freeman J, Bouza E. Role of cephalosporins in the era of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jan; 72(1): 1-18.
- [89] Bendetto N, González-Barberá E, Salavert M. Cefditoren: datos microbiológicos y clínicos de erradicación. *Monografías Emergencias*, 2014; 8, (1):1-16.
- [90] Cots JM, Alós J, Bárcena M, Boleda X, Cañada JL, Gómez N, et al. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del adulto. *Atención Primaria*, 2015; 47(8): 532-543.
- [91] 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.
- [92] National Institute for Health and Care Excellence, «NICE guideline: Sinusitis (acute): antimicrobial prescribing.» 27 10 2017. [En línea]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng79/resources/sinusitis-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-1837642625989>. [Último acceso: 31 12 2019].

El valor de
CEFDITORENO
en las **infecciones respiratorias**

- [93] Tomás M, Ortega del Álamo P, Mensa J, García JA, Barberán J. Diagnóstico y tratamiento de las rinosinusitis agudas. Segundo consenso. *Rev Esp Quimioter* 2008;21(1):45-59.
- [94] Fokkens W, Lund V, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*, 2012; 50, (1): 1-12.
- [95] Mensa J, Soriano A. Guía de Terapéutica Antimicrobiana, Barcelona: Antares, 2019.
- [96] Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J. Grupo de la Guía Multidisciplinar para el Manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. (2013). Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Medicina Clínica*, 2013; 140(5):223-e1.
- [97] Lanternier F, Ader F, Pilmis B, Catherinot E, Jarraud S, Lortholary O. Legionnaire's Disease in Compromised Hosts. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Mar;31(1):123-135.
- [98] Burillo A, Pedro-Botet ML, Bouza E. Microbiology and Epidemiology of Legionnaire's Disease. *Infect Dis Clin North Am*, 2017; 31, (1):7-27.
- [99] Htwe TH, Khardori NM. Legionnaire's Disease and Immunosuppressive Drugs. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Mar;31(1):29-42.
- [100] Ramirez M, Martín F, Anaya S, Olmedo C, Solís de Dios M, García R, et al. Infecciones respiratorias inferiores en adultos. Guía Terapéutica Aljarafe. 02 2019. [En línea]. Available: http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado_.pdf.asp?idApartado=333. [Último acceso: 2020 01 02].
- [101] Ramírez M, Retamar P, Rodríguez J, Delgado de la Cuesta J, Olmedo C, Pinilla S, et al. Infecciones respiratorias inferiores en adultos II. Neumonía en la comunidad. Guía Terapéutica Aljarafe. 07 2018. [En línea]. Available: http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado_.pdf.asp?idApartado=329. [Último acceso: 02 01 2020].
- [102] Molero JM, Carandell ME, Cots JM, Llor C, Muñoz J, Paredes J. Infecciones del aparato respiratorio inferior. *Manual de enfermedades infecciosas en Atención Primaria*. 4ª Edición, Barcelona, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2017: 63-77.
- [103] Farnham A, Alleyne L, Cimini D, Balter S. Legionnaires' Disease Incidence and Risk Factors. New York, USA, 2002-2011. *Emerg Infect Dis*. 2014 Nov; 20(11): 1795-1802.
- [104] Blasi F, Tarsia P, Mantero M, Morlacchi L, Piffer F. Cefditoren versus levofloxacin in patients with exacerbations of chronic bronchitis: serum inflammatory biomarkers, clinical efficacy, and microbiological eradication. *Ther Clin Risk Manag*. 2013; 9: 55-64.
- [105] Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA*. 2003 Feb 19;289(7):885-8.
- [106] Lautenbach E, Metlay JP, Weiner MG, Bilker WB, Tolomeo P, Mao X, et al. Gastrointestinal tract colonization with fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in hospitalized patients: changes over time in risk factors for resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Jan;30(1):18-24.
- [107] Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010 May 18;340:c2096.



Bibliografía

- [108] Guiton AK, Wright GD2. Antimicrobial resistance and respiratory infections. *Chest*. 2018 Nov;154(5):1202-1212.
- [109] Wilson HL, K. Daveson K, y D. M. C. B. , Optimal antimicrobial duration for common bacterial infections. *Australian prescriber*, 2019; 42, (1):5.
- [110] López-Alcalde J, Rodríguez-Barrientos R, Redondo-Sánchez J, Muñoz-Gutiérrez J, Molero García JM, Rodríguez-Fernández C. Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 6;9:CD009070.
- [111] Aguado-García JM, Martín-Herrero JE, Lumbreras-Bermejo C. Resistencias bacterianas y farmacodinámica como bases de la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(4):230-7.
- [112] Llor C, Sierra N, Hernández S, Moragas A, Hernández M, Bayona C, et al. The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the compliance. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2008; 63(2): 396-399.
- [113] Vega-Cubillo EM, Andrés-Carreira JM, Cirillo-Ibargüen S, Manzanares-Arnaiz C, Moreno-Moreno G, Redondo-Figueroa CG. Incumplimiento del tratamiento antibiótico sistémico prescrito en servicios de urgencias de Atención Primaria (Estudio INCUMAT). *Semergen*, 2017;43(1): 4-12.
- [114] García-Lamberechts EJ, González del Castillo J, Hormigo-Sánchez AI, Núñez-Orantos MJ, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. Factores predictores del fracaso al tratamiento antibiótico empírico. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2017; 40 (1): 119-130.
- [115] Di Marco F, Braido F, Santus P, Scichilone N, Blasi F. The role of cefditoren in the treatment of lower community-acquired respiratory tract infections (LRTIs): from bacterial eradication to reduced lung inflammation and epithelial damage. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(3):321-32.
- [116] Wang H, Sun P, Wang C, Meng Q, Liu Z, Huo X, et al. Pharmacokinetic changes of cefdinir and cefditoren and its molecular mechanisms in acute kidney injury in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2018 Nov;70(11):1503-1512.
- [117] Asociación para la Promoción e Investigación científica y cultural de la Lactancia Materna. Cefditoreno pivoxilo. 15 10 2015. [En línea]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/cefditoren-pivoxil/product/>. [Último acceso: 02 01 2020].
- [118] González del Castillo J, Candel FJ, Gordo F, Martín-Sánchez FJ, Menéndez R, Mujal A, et al. Manejo integral del paciente con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar. *Rev Esp Quimioter* 2018;31(5): 461-484.
- [119] Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Guía de uso de antimicrobianos en adultos con tratamiento ambulatorio v2. 12 2019. [En línea]. Available: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM020262.pdf>. [Último acceso: 31 12 2019].
- [120] Grupo de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (InfurgSEMES). Guía Clínica 2019 para la prescripción de antibioterapia empírica de infecciones prevalentes en urgencias. 30 01 2019. [En línea]. Available: http://www.infurg-semes.org/es/noticias/2019/01/guia_clinica_2019_para_la_prescripcion_de_antibioterapia_empirica_de_infecciones_prevalentes_en_urgencias_.htm. [Último acceso: 01 12 2019].
- [121] Julián-Jiménez A, Adán I, Beteta A, Cano LM, Fernández O, Rubio R, et al. Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias. *Rev Esp Quimioter* 2018;31(2): 186-202.
- [122] G. D. T. de GesEPOC. Guía Española de la EPOC (GesEPOC)-Versión 2017. *Arch Bronconeumol*, vol. 52, nº 1, pp. 2-64, 2017.
- [123] González-Castillo J, Martín-Sánchez FJ, Llinares P, Menéndez R, Mujal A, Navas E, et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev Esp Quimioter*. 2014 Mar;27(1):69-86.

El valor de
CEFDITORENO
en las infecciones respiratorias

- [124] Martínez-García MA, Máiz L, Olveira C, Girónd RM, De la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto. *Archivos de Bronconeumología*, vol. 54, nº 2, pp. 88-89, 2018.
- [125] Sánchez B, Barberán J. Cefditoreno: una realidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias. *Rev Esp Quimioter* 2017;30(6): 407-412.
- [126] Reyes S, Martínez R, Menéndez R. Pacientes Hospitalizados con infección del tracto respiratorio inferior: ventajas del tratamiento secuencial. *Med Clin Monogr*. 2006 7:30-5.
- [127] Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: a concise overview. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014 Apr;5(2):83-7.
- [128] Martínez MJ, Casto I, Inaraja MT, Cuiña JR, Freire A, Rodríguez I, et al. Análisis coste/ efectividad de la implantación de un programa de terapia secuencial con antibióticos. *Farm Hosp* 1997; 21 (2): 99-110.
- [129] APUA. Boletín informativo. Se duplica el porcentaje de mortalidad en infecciones provocadas por bacterias resistentes a los antibióticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, vol. 30, nº 2, 2010. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2010/ei102f.pdf>



Anexo I: FICHA TÉCNICA

Anexo I. Ficha técnica Cefditoreno

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, foliculitis, 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 periodo 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 periodo de 2 horas entre la administración de antiácidos y cefditoreno pivoxilo.

Antagonistas de los receptores H_2

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 H_2 .

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 o 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.

| Sistema orgánico | Reacciones adversas muy frecuentes (≥1/10) | Reacciones adversas frecuentes (≥1/100, <1/10) | Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100) | Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000) | No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|-------------------------------|--|--|--|---|--|
| Exploraciones complementarias | | | Leucopenia, aumento de ALT | Prolongación del tiempo de coagulación, aumento de AST, aumento de la fosfatasa alcalina, albuminuria, disminución del tiempo de tromboplastina, aumento de los niveles de LDH, y aumento de los niveles de creatinina. | Disminución de carnitina en el suero |
| Trastornos cardiacos | | | | Fibrilación auricular, fallo cardiaco, síncope, taquicardia, extrasístole ventricular | |

El valor de
CEFDITORENO
 en las infecciones respiratorias



| | | | | | |
|---|---------|-------------------------------------|---|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Trombocitosis, leucopenia | Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, linfadenopatía | Agranulocitosis |
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea | Nerviosismo, mareos, insomnio, somnolencia, trastornos del sueño | Amnesia, descoordinación, hipertonía, meningitis, temblor | |
| Trastornos oculares | | | | Ambliopía, trastorno ocular, dolor ocular, blefaritis | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | | Tinnitus | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Faringitis, rinitis, sinusitis | Asma | Neumonía eosinofílica, neumonía intersticial |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | Náuseas, dolor abdominal, dispepsia | Estreñimiento, flatulencia, vómitos, candidosis oral, eructación, sequedad de boca, disgeusia | Estomatitis, úlceras bucales, colitis hemorrágica, colitis ulcerosa, hemorragia gastrointestinal, glositis, hipo, decoloración de la lengua | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Disuria, dolor en la cavidad renal, nefritis, nicturia, poliuria, incontinencia, albuminuria | Fallo renal agudo |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | Erupción cutánea, prurito, urticaria | Acné, alopecia, eccema, dermatitis exfoliativa, herpes simple, reacción de fotosensibilidad | Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | Mialgia | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Anorexia | Deshidratación, hiperglucemia, hipopotasemia, hipoproteinemia | |
| Infecciones e infestaciones | | Candidosis vaginal | Infección fúngica | Infección del tracto urinario, diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> | |
| Trastornos vasculares | | | | Hipotensión postural | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | Fiebre, astenia, dolor, sudoración | Olor corporal, escalofríos | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | | Shock anafiláctico, reacción de la enfermedad del suero |
| Trastornos hepatobiliares | | | Alteración de la función hepática | Bilirrubinemia | Daño hepático Hepatitis |

| | | | | | |
|---|--|--|----------------------|--|--|
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | Vaginitis, leucorrea | Mastalgia, trastornos menstruales, metrorragia, disfunción eréctil | |
| Trastornos psiquiátricos | | | | 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 hemodiálisis.

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 gramnegativas.
- 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 contengan betalactamasas cromosómicas inducibles como *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., y *Providentia* 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 $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ (o $> 1 \mu\text{g/ml}$ 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: <i>Streptococci</i> grupos C y G <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina* <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * § <i>Streptococcus pyogenes</i> * |
| Bacterias Aerobias gramnegativas: <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * |
| Bacterias Anaerobias <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp. |
| Organismos con resistencia intrínseca |
| Bacterias Aerobias grampositivas: <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina (SARM)# |
| Bacterias Aerobias gramnegativas: <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Bacterias Anaerobias <i>Grupo Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium difficile</i> |
| Otras: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original.



Ficha técnica



6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister alveolar unidosis 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 y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meiji Pharma Spain, S.A.
Avda. de Madrid, 94
28802 Alcalá de Henares, Madrid (España)

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

Noviembre 2019

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>.





Anexo II: ESTUDIOS
FARMACODINÁMICOS

Anexo II. Estudios Farmacodinámicos ^[42]

| Referencias | TIPO DE ESTUDIO | CEPA BACTERIANA | COMPARADORES | CONCLUSIÓN PRINCIPAL |
|-------------|---|--|---|---|
| 1 | Curvas de mortalidad con la presencia/ ausencia de albumina humana (Cmax; 4,1 mg) | <i>S. pneumoniae</i> (CDN CMI: 0,12-0,5 mg/l) | - | La actividad de cefditoreno no debe vincularse exclusivamente con la fracción teórica no unida a partir de la concentración plasmática. |
| 2 | Curvas de mortalidad de la presencia/ ausencia de albumina humana o suero humano (Cmax; 4,1 mg) | <i>S. pneumoniae</i> (CDN CMI: 0,12-0,5 mg/l) | - | La presencia del 90% de suero humano no limita la actividad bactericida al igual que el uso de concentraciones similares del fármaco libre. |
| 3 | Simulación farmacodinámica computerizada <i>in vitro</i> en presencia de suero humano al 75% | <i>S. pneumoniae</i> (CDN CMI: 0,12-0,5 mg/l) | - | Las concentraciones fisiológicas de cefditoreno ejercieron actividad antibacteriana contra cepas que exhibían CMI de 0,25 y 0,5 mg/l en condiciones de unión a proteínas similares a las de los humanos (medido experimentalmente). |
| 4 | Simulación farmacodinámica computerizada <i>in vitro</i> (total vs concentraciones libres) | <i>H. influenzae</i> (incluido BLNAR y BLPACR) | Amoxicilina-clavulánico | La actividad bactericida experimental de cefditoreno (total o como concentración libre) se mantuvo durante el intervalo de dosificación independientemente de la presencia de mutación en el gen <i>ftsI</i> o la producción de beta-lactamasas, a diferencia de amoxicilina-clavulánico. |
| 5 | Simulación farmacodinámica computerizada <i>in vitro</i> | <i>S. pneumoniae</i> (amoxicilina MIC > penicilina MIC) (CDN CMI: 0,12-1 mg/l) | Cefuroxima Amoxicilina-clavulánico | Se obtuvo actividad bactericida a las 12-24 horas frente a todas las cepas con cefditoreno pero no con los comparadores. |
| 6 | Simulación farmacodinámica computerizada <i>in vitro</i> | <i>S. pneumoniae</i> (mezcla inoculada) (CDN CMI: 0,015, 0,5, 1 mg/l) | Cefuroxima, Cefixima, Cefaclor Amoxicilina | Contra cepas resistentes a la penicilina, cefditoreno (pero no comparadores) disminuyó la carga bacteriana inicial a lo largo de la simulación, sin recrecimiento y con una menor selección de subpoblaciones resistentes. |
| 7 | Simulación farmacodinámica computerizada <i>in vitro</i> | <i>H. influenzae</i> (incluido BLNAR y BLPACR) | Cefuroxima Amoxicilina-clavulánico | Cefditoreno exhibió la mayor actividad bactericida mantenida a lo largo del tiempo frente a <i>H. influenzae</i> resistente a ampicilina, independientemente de la producción de beta-lactamasas y/o el fenotipo BLNAR. |

El valor de
CEFDITORENO
en las **infecciones respiratorias**

continuación tabla

| Referencias | TIPO DE ESTUDIO | CEPA BACTERIANA | COMPARADORES | CONCLUSIÓN PRINCIPAL |
|-------------|--|---|--|--|
| 8 | Simulación farmacodinámica computerizada <i>in vitro</i> | <i>H. influenzae</i> β- <i>H. influenzae</i> β+ BLNAR BLPACR (inoculación mixta) | Cefuroxima Amoxicilina-clavulánico | Cefditoreno ofreció un mayor efecto antibacteriano que los comparadores debido a su mayor actividad frente a cepas productoras de beta-lactamasas y aquellas que portan mutaciones del gen <i>ftsI</i> . Las cepas BLNAR y BLPACR fueron seleccionadas por cefuroxima y amoxicilina-clavulánico respectivamente. |
| 9 | Simulación farmacodinámica computerizada <i>in vitro</i> | <i>S. pyogenes</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> β+ BLPACR (inoculación mixta) | Amoxicilina Amoxicilina-clavulánico | Cefditoreno (pero no los comparadores) contrarrestó por completo el efecto patológico indirecto y erradicó <i>S. pyogenes</i> y ambas cepas de <i>H. influenzae</i> . |
| 10 | Simulación farmacodinámica computerizada <i>in vitro</i> en medios que contienen <i>ftsI</i> ADN | <i>H. influenzae</i> β- <i>H. influenzae</i> β+ | Amoxicilina-clavulánico | Cefditoreno (pero no amoxicilina-clavulánico) fue bactericida y evitó la difusión del gen <i>ftsI</i> . |
| 11 | Estudio <i>in vitro</i> que evalúa mediante citometría de flujo la deposición/unión de componentes del sistema del complemento a células bacterianas | <i>S. pneumoniae</i> | Ceftriaxone | Mayor reconocimiento de <i>S. pneumoniae</i> por el sistema del complemento en presencia de concentraciones subinhibitorias de cefditoreno. |
| 12 | Modelo de sepsis de ratones (ratones preinmunizados vs no inmunizados) | <i>S. pneumoniae</i> (CDN CMI: 1, 2, 4 mg/l) | - | En animales no preinmunizados, el valor de t> CMI para ceftditoreno es aproximadamente el 35% (total) y 35% (libre) y se asoció con una supervivencia del 100%, con valores más bajos en los animales preinmunizados. |
| 13 | Simulación Monte Carlo | - | - | Cobertura con concentraciones totales: a. criterio de 40% t> CMI: CMI ≤ 0,5 mg/l b. criterio de 33% t> CMI: CMI ≤ 0,5 mg/l Cobertura con concentraciones libres extrapoladas: a. criterio de 40% t> CMI: CMI ≤ 0,12 mg/l b. criterio de 33% t> CMI: CMI ≤ 0,25 mg/l |



Referencias

1. Cafini F, González N, Torrico M, Echeverría O, Sevillano D, Alou L, et al. Influence of the displacement of protein binding by ibuprofen in the activity of a third-generation cephalosporin against *Streptococcus pneumoniae* [article in Spanish]. *Rev Esp Quimioter.* 2006;19:332–6.
2. 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.
3. Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, González N, Torrico M, et al. High protein binding and cidal activity against penicillin-resistant *S. pneumoniae*: a cefditoren *in vitro* pharmacodynamic simulation. *PLoS One.* 2008;3:e2717.
4. Torrico M, Aguilar L, González N, Giménez MJ, Echeverría O, Cafini F, et al. Influence of TEM-1 beta-lactamase on the pharmacodynamic activity of simulated total versus free-drug serum concentrations of cefditoren (400 milligrams) versus amoxicillin-clavulanic acid (2,000/125 milligrams) against *Haemophilus influenzae* strains exhibiting an N526K mutation in the *ftsI* gene. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3699–706.
5. Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, González N, Echeverría O, et al. Beta-lactam activity against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains exhibiting higher amoxicillin versus penicillin minimum inhibitory concentration values: an *in vitro* pharmacodynamic simulation. *Chemotherapy.* 2008;54:84–90.
6. Cafini F, Aguilar L, Sevillano D, Giménez MJ, Alou L, Fenoll A, et al. Decrease in bacterial load versus resistance selection of pneumococcal subpopulations by beta-lactam physiological concentrations over time: an *in vitro* pharmacodynamic simulation. *Microb Drug Resist.* 2008;14:13–21.
7. Alou L, Giménez MJ, Sevillano D, Aguilar L, González N, Echeverría O, et al. Are beta-lactam breakpoints adequate to define non-susceptibility for all *Haemophilus influenzae* resistance phenotypes from a pharmacodynamic point of view? *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:652–7.
8. González N, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, Sevillano D, Torrico M, et al. Influence of different resistance traits on the competitive growth of *Haemophilus influenzae* in antibiotic-free medium and selection of resistant populations by different β -lactams: an *in vitro* pharmacodynamic approach. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1215–22.
9. Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, González N, Torrico M, et al. Beta-lactam effects on mixed cultures of common respiratory isolates as an approach to treatment effects on nasopharyngeal bacterial population dynamics. *PLoS One.* 2008;3:e3846.
10. González N, Aguilar L, Sevillano D, Giménez MJ, Alou L, Cafini F, et al. Efficacy of simulated cefditoren versus amoxicillin-clavulanate free concentrations in countering intrastrain *ftsI* gene diffusion in *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:2788–94.
11. Ramos-Sevillano E, Rodríguez-Sosa C, Cafini F, Giménez MJ, Navarro A, Sevillano D, et al. Cefditoren and ceftriaxone enhance complement-mediated immunity in the presence of specific antibodies against antibiotic-resistant pneumococcal strains. *PLoS One.* 2012;7:e44135.
12. Cafini F, Yuste J, Giménez MJ, Sevillano D, Aguilar L, Alou L, et al. Enhanced *in vivo* activity of cefditoren in pre-immunized mice against penicillin-resistant *S. pneumoniae* (serotypes 6B, 19F and 23F) in a sepsis model. *PLoS One.* 2010;5:e12041.
13. 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;31:396–8.



