

Revisión

Cefditoren pivoxilo: una nueva cefalosporina oral para infecciones de vías respiratorias y de piel y tejidos blandos

J. Hernández-Martín¹, E. Romá¹, M. Salavert², L. Doménech¹ y J.L. Poveda¹

¹Servicio de Farmacia y ²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia

RESUMEN

Recientemente se ha aprobado en España cefditoren pivoxilo, una nueva cefalosporina oral de tercera generación con importante actividad sobre gran parte de los patógenos causantes de infecciones de vías respiratorias, de piel y tejidos blandos, entre ellos bacterias grampositivas y gramnegativas, y que además es estable frente a la hidrólisis por muchas de las betalactamasas habituales. Teniendo en cuenta los datos in vitro y la eficacia mostrada en los ensayos clínicos, parece ser una alternativa equivalente a la cefotaxima o la ceftriaxona, pero de administración oral, por su actividad intrínseca equiparable frente a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae*, y cuyo lugar principal se sitúa fundamentalmente en el ámbito extrahospitalario. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de las principales características de cefditoren pivoxilo (espectro de actividad, estructura, mecanismo de acción, farmacocinética, reacciones adversas y eficacia clínica) con objeto de orientar su lugar en la terapéutica antimicrobiana.

Palabras clave: Cefditoren pivoxilo - Cefalosporinas - Bronquitis - Neumonía - Sinusitis - Faringoamigdalitis

Cefditoren pivoxil: A new oral cephalosporin for skin, soft tissue and respiratory tract infections

SUMMARY

Cefditoren pivoxil, a new-third generation cephalosporin antibiotic that has recently been granted approval in Spain, shows important activity over a large part of the pathogens causing skin, soft tissue and respiratory tract infections, including Gram-negative and Gram-positive bacteria. Cefditoren has also been shown to be stable against hydrolysis by many common beta-lactamases. Data from in vitro studies and clinical trials show this antibiotic as an oral formulation with an intrinsic activity against *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* equivalent to that of other third-generation cephalosporins administered via parenteral, like cefotaxime or ceftriaxone, thereby placing its maximal benefits mainly in the treatment of ambulatory infections. This paper reviews the main characteristics of cefditoren pivoxil (spectrum of activity, chemical structure, mechanism of action, pharmacokinetics, adverse effects and clinical efficacy) and attempts to find its place in current antibiotic therapeutics.

Key words: Cefditoren pivoxil - Cephalosporins - Bronchitis - Pneumonia - Sinusitis - Pharyngeal tonsillitis

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de vías respiratorias son unas de las afecciones pulmonares más frecuentes en la actualidad. Algunos de los microorganismos capaces de producirlas han evolucionado y han desarrollado mecanismos de resistencia, que han requerido el desarrollo de fármacos que superen la multiresistencia, relativa a la selección de co-resistencias en la misma especie y la coselección de resistencias en distintas especies bacterianas (1, 2). Aquellos antibióticos con gran actividad *in vitro* frente a los aislamientos comunitarios prevalentes, así como con una farmacocinética adecuada, presentan las características idóneas para alcanzar unos valores cercanos al 100% de los parámetros farmacodinámicos que predicen la erradicación bacteriana de los aislamientos más prevalentes en la infección respiratoria. Con ello, su utilización tendría un mínimo riesgo de selección de resistencias, y como valor añadido sería ideal un fármaco que contrarrestase las resistencias en su origen, evitando su adquisición *in vivo* durante el tratamiento (1).

Dentro de este marco se ha desarrollado una nueva cefalosporina oral de tercera generación, el cefditoren pivoxilo, que posee una importante actividad sobre gran parte de los patógenos causantes de las infecciones respiratorias y de la piel y tejidos blandos, entre ellos bacterias grampositivas y gramnegativas, y que además es estable frente a la hidrólisis por muchas de las betalactamasas habituales (3-5). El cefditoren ha surgido con unos objetivos especiales y prioritarios: por un lado, mejorar la actividad de las anteriores cefalosporinas (cefprozilo, cefpodoxima, ceftibuteno, cefixima...) frente a las cepas de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad disminuida o resistencia a la penicilina, y por otro ser una alternativa sólida al ofrecer una cobertura suficiente frente a los patógenos clásicos implicados en las infecciones de vías respiratorias, no sólo el neumococo sino también *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

Los valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) recomendados para el cefditoren que permiten distinguir los microorganismos sensibles de los resistentes son: sensible $\leq 0,5$ mg/l y resistente ≥ 2 mg/l (o 1 mg/l según criterios recientes) (6). Los patógenos frente a los que cefditoren es activo habitualmente son los aerobios grampositivos (estreptococos de los grupos C y G, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*), los aerobios gramnegativos (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*) y los anaerobios (*Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp.).

Esta cefalosporina fue desarrollada inicialmente en Japón y estuvo disponible ya en 1994, aunque la FDA no

aprobó su uso hasta noviembre de 2001 (5). En España, la fecha de su autorización fue marzo de 2004. En este trabajo pretendemos, dada su reciente incorporación al mercado español, revisar las características microbiológicas de cefditoren para los principales patógenos con objeto de determinar su lugar en la terapéutica antimicrobiana.

BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

Estreptococos

Los datos de dos estudios (7, 8) muestran que la actividad del cefditoren (CMI₉₀ 0,015 mg/l, n = 336 aislamientos; CMI₉₀ 0,03 mg/l, n = 153 aislamientos) frente a cepas sensibles a la penicilina es similar a la de ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico y cefotaxima, pero mucho mayor que la de cefpodoxima (CMI₉₀ 0,06 mg/l). Sin embargo, en las cepas resistentes a la penicilina (n = 56 y 48) el cefditoren fue dos veces más activo que todos los agentes betalactámicos probados, incluyendo la amoxicilina con o sin ácido clavulánico (6, 9).

La experiencia de diversos autores expertos en este campo, y especialmente de investigadores españoles, demuestra un gran incremento de la resistencia del neumococo a la penicilina, una disminución de la sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación y un aumento de las cepas resistentes a los macrólidos. Los valores de CMI₉₀ del cefditoren frente al neumococo sensible y resistente a los macrólidos fueron idénticos (1 mg/l), así como entre 4 y >16 veces menores que los correspondientes a cefdinir, cefprozilo, cefuroxima, cefpodoxima y cefixima, siendo la actividad de esta última muy irrelevante (6). Por tanto, el cefditoren es la cefalosporina oral más activa y muestra una excelente actividad *in vitro* frente al neumococo, incluyendo las cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina (aunque para éstas es menos activo) (6), y con una actividad inhibitoria y bactericida similar o ligeramente superior a la de la cefotaxima como patrón de referencia. Ante aislamientos resistentes a la penicilina, las CMI de la cefotaxima aún serían algo superiores que las del cefditoren en un mayor número de cepas.

Los aislamientos de *S. pyogenes* procedentes de muestras de Estados Unidos, Reino Unido y Japón también han sido sensibles al cefditoren, con CMI₉₀ <0,006-0,03 mg/l. Además, el cefditoren muestra una actividad superior a la de otras cefalosporinas probadas, incluyendo la ceftazidima (CMI₉₀ 0,5 mg/l) y el cefaclor (CMI₉₀ 0,2 mg/l). El cefditoren tuvo buena actividad frente a *S. pyogenes* en 32 muestras procedentes de aspirados de senos nasales y 68 de vías respiratorias bajas, en ambos casos con CMI₉₀ de 0,03 mg/l, demostrando una actividad antibacteriana superior a

la de otras cefalosporinas (CMI₉₀ 0,06-1 mg/l) y la de amoxicilina-ácido clavulánico (CMI₉₀ 0,06 mg/l) (6).

Frente a 165 cepas de *Streptococcus viridans* el cefditoren fue ≥ 8 veces más activo que la cefixima y la ampicilina (CMI₉₀ 1 mg/l frente a ≥ 8 mg/l) y > 32 veces más activo que el cefaclor. De hecho, la CMI₉₀ del cefditoren fue de 0,5 mg/l frente a 358 muestras clínicas de *S. viridans* obtenidas en Estados Unidos, cuatro veces inferior que la de la penicilina y ocho menos que la de amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima. Un estudio llevado a cabo en España (n = 120) describe que la CMI₉₀ de cefditoren se encuentra entre $\leq 0,03$ -0,12 mg/l y 1-8 mg/l para las cepas de estreptococos del grupo *viridans* sensibles y resistentes a la penicilina (10).

Estafilococos

Al igual que otras cefalosporinas, el cefditoren es inactivo frente a cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina, con una CMI₉₀ > 32 mg/l. Para *S. aureus* sensibles a la meticilina la CMI₉₀ estuvo entre 1 mg/l y 3,13 mg/l (11). En muestras procedentes de aspirados frescos de senos nasales y de vías respiratorias bajas las CMI₉₀ del cefditoren para *S. aureus* sensibles a la meticilina (0,5 mg/l) y resistentes a ésta (8 mg/l) fueron entre 2 y 16 veces menores que las de otras cefalosporinas, y entre 2 y 8 veces inferiores que las de amoxicilina-ácido clavulánico (6).

En aislamientos de *Staphylococcus epidermidis* sensibles a la meticilina de Estados Unidos, el cefditoren y la cefotaxima presentaron CMI₉₀ de 0,5 mg/l y 0,06 mg/l, respectivamente (11). Los datos de un estudio llevado a cabo en Japón muestran CMI₉₀ de 3,13 mg/l para el cefditoren frente a *S. epidermidis* sensibles a la meticilina (12); las cepas resistentes a la meticilina no son inhibidas por el cefditoren (CMI₉₀ > 32 mg/l) (6).

BACTERIAS GRAMNEGATIVAS

En estudios llevados a cabo en Estados Unidos, Reino Unido y Japón, el cefditoren mostró una excelente actividad frente a *H. influenzae* (CMI₉₀ 0,015-0,05 mg/l) (8, 12-14). Desde un punto de vista terapéutico, *H. influenzae* plantea un problema debido a la producción de betalactamasas que hidrolizan las penicilinas y confieren resistencia a las aminopenicilinas. Al menos un 25% de las cepas de *Haemophilus* son productoras de betalactamasas. A pesar de ello, la actividad del cefditoren no se redujo para *H. influenzae* betalactamasa positivos, pero sí para *H. influenzae* resistentes a la ampicilina, con un incremento de la CMI₉₀ de 0,03 mg/l a 2 mg/l (8). El cefditoren, la ceftriaxona, la cefpodoxima, la ce-

fixima y la cefotaxima presentan valores similares de CMI₉₀ para *H. influenzae* productor de betalactamasas.

Respecto a *M. catarrhalis*, agente productor de exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, otitis media y sinusitis, así como de neumonía adquirida en la comunidad, el cefditoren presenta una CMI₉₀ $\leq 0,025$ -0,06 mg/l (13, 14). En nuestro entorno, más del 90% de los aislamientos clínicos son productores de betalactamasas y resistentes a la ampicilina. La actividad del cefditoren estuvo reducida para *M. catarrhalis* betalactamasa positivas, con CMI₉₀ > 1 mg/l (13, 14).

Haemophilus parainfluenzae también es sensible al cefditoren, con CMI₅₀ y CMI₉₀ $\geq 0,008$ y 0,015 mg/l, respectivamente. Otras cefalosporinas probadas mostraron poca actividad. La cefotaxima y la cefixima tuvieron una actividad similar al cefditoren (CMI₉₀ $\leq 0,03$ mg/l), pero el cefprozilo y el cefaclor mostraron una actividad pobre (CMI₉₀ 8 mg/l). Además, el cefditoren demostró una mayor actividad que la amoxicilina (CMI₉₀ 2 mg/l) con o sin ácido clavulánico (CMI > 8 mg/l) (6).

Frente a enterobacterias aisladas de muestras de Estados Unidos, Reino Unido y Japón, el cefditoren tuvo una actividad variable. Para especies de *Citrobacter*, *Enterobacter* y *Serratia* los valores de CMI₉₀ estuvieron entre 1 y > 16 mg/l, siendo las cepas japonesas las más sensibles. Mostró buena actividad frente a *Escherichia coli* (CMI₉₀ 0,50-0,78 mg/l), *Klebsiella* spp. (CMI₉₀ $\leq 0,025$ -1 mg/l) y *Proteus* spp. (CMI₉₀ 0,12-1 mg/l) (13, 15).

Pseudomonas aeruginosa no fue sensible al cefditoren (CMI₉₀ > 16 - ≥ 128 mg/l); de hecho, es una cefalosporina de tercera generación oral sin actividad frente a especies de *Pseudomonas* (12), al igual que la cefotaxima y la ceftriaxona, y a diferencia de la ceftazidima, que sí es activa.

Un estudio en el Reino Unido ha puesto de manifiesto que *Neisseria meningitidis* es sensible al cefditoren (CMI₉₀ 0,015 mg/l), siendo menos activo que la cefixima (CMI₉₀ $\leq 0,004$ mg/l), pero más que el cefaclor (CMI₉₀ 0,5 mg/l), la cefuroxima (CMI₉₀ 0,12 mg/l), la ceftazidima (CMI₉₀ 0,06 mg/l) y amoxicilina-ácido clavulánico (CMI₉₀ 0,12 mg/l) (13). Además, en el mismo estudio el cefditoren mostró buena actividad frente a *Neisseria gonorrhoeae* sensible a la penicilina (CMI₉₀ 0,008 mg/l) y resistente a ésta (CMI₉₀ 0,12 mg/l), así como frente a *N. gonorrhoeae* productor de betalactamasas (CMI₉₀ 0,06 mg/l).

ANAEROBIOS

El cefditoren presenta una buena actividad frente a algunas cepas de referencia de anaerobios grampositivos, in-

Tabla 1. Actividad *in vitro* del cefditoren y otras cefalosporinas frente a los patógenos de las vías respiratorias.

	CMI ₉₀ (mg/l)				
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Cefditoren	0,5	≤0,03	≤0,03	0,06	0,25
Cefadroxilo	≥64	≤0,25	32	≥64	4
Cefpodoxima	2	≤0,12	≤0,12	0,25	0,5
Cefuroxima	8	≤0,12	2	4	2
Cefotaxima	1	≤0,03	≤0,03	0,12	0,5
Penicilina	2	≤0,03	≥8	≥8	≥8
Amoxicilina	2	≤0,12	8	≥32	8
Amoxicilina-ácido clavulánico	2	≤0,06	1	2	0,25
Eritromicina	≥16	≥16	4	4	0,25
Claritromicina	≥256	16	8	8	0,12
Levofloxacino	1	1	≤0,06	≤0,06	≤0,06

cluyendo *Peptostreptococcus* spp. y *Clostridium* spp. Las respectivas CMI₉₀ frente a *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* y *Peptostreptococcus prevotii* son 1,56, 0,78 y 0,39 mg/l, y frente a *Clostridium perfringens* y *Clostridium difficile* 1 y 64 mg/l, respectivamente. La amoxicilina fue más activa frente a ambas especies de *Clostridium*, con CMI₉₀ de 0,12 mg/l para *C. perfringens* y 2 mg/l para *C. difficile* (6).

Frente a cepas de *Bacteroides* spp. la actividad fue variable, con valores de CMI₉₀ de 1,56 mg/l para *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides vulgatus*, y de 25 mg/l para *Bacteroides ovatus* y *Bacteroides thetaiotaomicron* (6). Cuando se probó frente a *B. fragilis* en Japón y Reino Unido, las CMI₉₀ estuvieron entre 6,25 y 32 mg/l, respectivamente (13, 16).

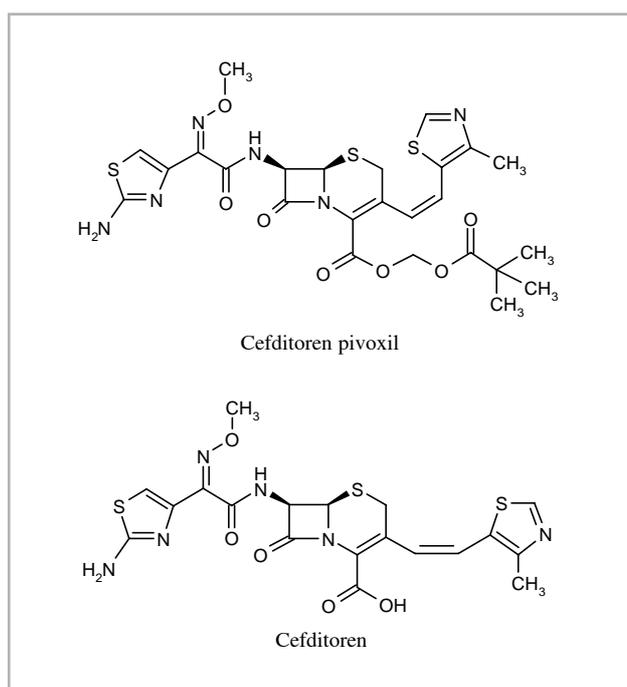
El cefditoren no es activo frente a los microorganismos intracelulares causantes de infecciones de vías respiratorias, como *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y especies de *Legionella*. Los enterococos también son resistentes (5, 17).

La Tabla 1 resume la actividad *in vitro* del cefditoren y de otros antibióticos probados frente a cepas clínicas de *S. pneumoniae* (incluidas cepas con resistencia variable a la penicilina), *S. pyogenes*, *H. influenzae* (incluidas cepas productoras de betalactamasas) y *M. catarrhalis* (incluidas cepas productoras de betalactamasas) procedentes de adultos con infecciones de vías respiratorias de España, Portugal, Italia y Grecia recogidas en 2000 y 2001 (resultados del proyecto ARISE – Antibiotic Resistance Isolates in Southern Europe) (18).

En resumen, estaríamos ante un equivalente a la cefotaxima y la ceftriaxona, pero de administración oral, equiparable por su actividad intrínseca frente a *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae*.

ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Al igual que otras cefalosporinas, el cefditoren posee el núcleo betalactámico del anillo 7-cefalosporánico (Fig. 1), lo que explica su mecanismo de acción común a otros fármacos de su misma familia. Sin embargo, lo realmente importante y distintivo son los otros tres radicales o grupos moleculares anexos, que le proporcionan unas características muy particulares desde el punto de vista farmacocinético y de su actividad farmacológica. Los grupos incorporados a sus extremos, el grupo aminotiazolil y el grupo me-

**Figura 1.** Estructura de cefditoren.

tiltiazol, le confieren y explican el espectro de su actividad, ampliado sobre microorganismos grampositivos y gramnegativos, respectivamente (3, 5, 19, 20). El grupo pivoxil, que también da nombre al fármaco, permite mejorar la biodisponibilidad de la molécula y favorece una apropiada absorción oral, permitiéndole actuar con ese espectro ampliado de actividad que le proporcionan los otros grupos (3, 4, 19).

El cefditoren se une con gran afinidad a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), un grupo de enzimas que catalizan la biosíntesis de la pared celular. Al unirse a las PBP las inactiva, inhibiendo la síntesis de la pared de las células bacterianas, lo que conduce a la lisis y la muerte de las bacterias sensibles (3, 4, 6, 17).

ASPECTOS DE RESISTENCIA

La producción de betalactamasas es el mecanismo más común de resistencia bacteriana a los betalactámicos. Estas enzimas pueden estar condicionadas por plásmidos o por cromosomas, e inactivan muchos antibióticos al hidrolizar el enlace amida del anillo betalactámico. Sin embargo, el cefditoren es estable frente a la hidrólisis provocada por muchas de las betalactamasas habituales plasmídicas (3, 4), siendo su estabilidad similar a la de la cefixima y la cef-tazidima (17).

Por parte de las bacterias grampositivas, la modificación de las PBP suele ser el mecanismo de resistencia a los antibacterianos betalactámicos, como ocurre con *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y *S. aureus* resistente a la meticilina. El cefditoren posee una actividad relativamente satisfactoria frente a *S. pneumoniae* resistente a la penicilina (3), mostrando valores de CI_{50} (concentración requerida para inhibir la actividad enzimática en un 50% o para reducir la unión de un agonista al 50%) similares a los de la amoxicilina y la cefuroxima (6).

INDICACIONES Y POSOLOGÍA

En varios países, entre los que se incluye España, las indicaciones con que ha sido comercializado, después de estrictos controles de calidad metodológica, son básicamente: faringoamigdalitis aguda, sinusitis maxilar aguda, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, neumonía de adquisición en la comunidad leve a moderada e infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, tales como celulitis, heridas infectadas, abscesos, foliculitis, impétigo y forunculosis. En algunos países, pero no en Europa ni en Estados Unidos, su uso también está aprobado para infecciones de vías urinarias (19) (indicación sí aprobada para el

resto de las cefalosporinas orales de tercera generación disponibles en España).

La posología recomendada (3, 5, 17) para las mencionadas indicaciones es: exacerbación de bronquitis crónica, 200 mg o 400 mg/12 h (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*) durante 5 o 10 días; neumonía adquirida en la comunidad, 200 mg/12 h durante 14 días para la leve y 400 mg/12 h durante 14 días para la moderada; sinusitis maxilar aguda, 200 mg/12 h durante 10 días; faringoamigdalitis aguda, 200 mg/12 h durante 7 a 10 días; e infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, 200 mg/12 h durante 10 días.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución

El cefditoren pivoxilo es en realidad un profármaco que tras su administración oral es hidrolizado por esterasas del tracto gastrointestinal, a través del cual se absorbe el producto activo (4, 19-21). La biodisponibilidad absoluta es baja, pero suficiente, aproximadamente de un 15% a 20%. La ingestión de alimentos, especialmente con contenido graso, potencia su absorción y prácticamente duplica la biodisponibilidad (4, 5, 17, 19).

Tras la administración de dosis únicas o múltiples de 400 mg de cefditoren pivoxilo, el tiempo medio durante el cual las concentraciones plasmáticas fueron ≥ 2 mg/l o ≥ 1 mg/l fue de alrededor de 3,5 a 4,1 horas y 5,3 a 6,7 horas, respectivamente (3). Las concentraciones plasmáticas medias máximas alcanzadas, entre 2 y 4 mg/l, se encuentran en un orden de magnitud varias veces superior al valor de las CMI_{50} y CMI_{90} para los principales microorganismos patógenos que pueden ser tratados con esta cefalosporina (19).

Con dosis únicas de 100, 200, 300 y 400 mg de cefditoren pivoxilo se alcanzaron C_{max} respectivas de 1,4, 2,5 a 3, 3,6 y 4,4 a 4,6 mg/l (17). Después de dosis únicas o repetidas de 100 a 300 mg las concentraciones en plasma disminuyeron a menos de 1 mg/l a las 6 horas y eran indetectables a las 12 horas (17).

Al igual que el resto de las cefalosporinas, el cefditoren se distribuye tanto en el compartimiento vascular como en el intersticial, donde ocurren la mayoría de las infecciones. La penetración hasta el lugar de acción es suficiente para obtener una acción bactericida sobre los microorganismos sensibles (19). Se distribuye ampliamente y penetra en la mucosa bronquial, en el fluido de revestimiento epitelial, el fluido de las ampollas cutáneas y el tejido amigdalino; la penetración en los eritrocitos es insignificante (3, 4).

Tabla 2. Características farmacocinéticas del cefditoren y otras cefalosporinas (3, 4, 6, 8).

Parámetro	Cefditoren	Cefuroxima-axetilo	Cefixima	Ceftibuteno	Cefpodoxima proxetilo
$C_{\text{máx}}$	2,6 mg/l (200 mg) 4,1 mg/l (400 mg)	4-6 mg/l (250 mg) 5-8 mg/l (500 mg)	3-3,3 mg/l (200 mg) 4,8 mg/l (400 mg)	10 mg/l (200 mg) 17 mg/l (400 mg)	1-1,2 mg/l (100 mg) 2,2-2,5 mg/l (200 mg)
$t_{\text{máx}}$	2,5 h	2-3,6 h	2-6 h	2-3 h	2-3 h
AUC	7,92 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (200 mg) 14,58 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (400 mg)	19,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (500 mg)	ND	76 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	ND
Unión a proteínas plasmáticas	88%	50%	50%-65%	62%-64%	40%
Vd	9,3 l	50 l	0,6-1,1 l/kg	0,21 l/kg	30-35 l
$t_{1/2}$ eliminación	1-1,5 h	1,1-1,9 h	3-4 h	1,5-4 h	2-3 h
Cl	4,1-5,6 l/h	27 l/h	ND	ND	9,9 l/h
Biodisponibilidad	15%-20%	37%-52%	40%-50%	80%	41%-64%

ND: no disponible.

Metabolismo y eliminación

El metabolismo del cefditoren pivoxilo ocurre ampliamente en el intestino, donde es hidrolizado a cefditoren (3, 17). Los metabolitos producidos que han sido identificados no han mostrado actividad antimicrobiana (17). La fracción no absorbida, que es cercana al 80%, se elimina con las heces, donde aparece en forma de metabolitos la mayor parte del cefditoren administrado. El metabolismo hepático es escaso y la eliminación se produce fundamentalmente por vía renal como fármaco inalterado (4, 5).

Tras la administración de dosis múltiples de cefditoren pivoxilo, más del 70% del pivalato se absorbe y posteriormente se elimina a través del riñón como pivaloil-carnitina, lo que puede causar una disminución transitoria de las concentraciones plasmáticas de carnitina (3, 4, 19); sin embargo, los estudios clínicos concluyen que este hecho no tiene implicación clínica.

En la Tabla 2 se resumen los principales parámetros farmacocinéticos del cefditoren, del resto de las cefalosporinas orales de tercera generación comercializadas en España y de la cefuroxima axetilo, puesto que es uno de los antibióticos con que se ha comparado en los ensayos clínicos (4, 17).

Situaciones especiales

Influencia de la edad y el sexo en la farmacocinética

Tanto la edad como el sexo han tenido efectos estadísticamente significativos en la farmacocinética del cefdito-

ren. Comparando voluntarios entre 25 y 40 años con pacientes de 65 años o más que habían recibido un régimen de 400 mg/12 h de cefditoren durante siete días, los de edad ≥ 65 años mostraron una $C_{\text{máx}}$ y un AUC un 26% y un 33% mayores, respectivamente, y un $t_{1/2}$ un 16% más largo. Esto se debió a que los pacientes de edad avanzada tenían un aclaramiento de creatinina un 24% menor que los pacientes más jóvenes (6).

En comparación con los hombres, las mujeres alcanzaron una $C_{\text{máx}}$ un 14% mayor y un AUC un 16% mayor. El aclaramiento renal medio en las mujeres fue un 13% inferior que en los hombres (4, 19). No obstante, la influencia de estas variaciones no se considera clínicamente relevante, por lo que tales situaciones no requieren ningún ajuste de dosis (3, 4).

En individuos con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) no es necesario ajustar la dosis (4). En estudios en animales las concentraciones plasmáticas de cefditoren fueron mayores y más prolongadas en situaciones de disfunción hepática grave (17). Por ello, y debido a la ausencia de datos suficientes, se desaconseja su administración en pacientes con insuficiencia hepática grave o avanzada (3, 4, 17).

La alteración leve o moderada de la función renal no requiere ajuste de dosis (19). En pacientes con Cl_{Cr} entre 30 y 50 ml/min no debe superarse la dosis de 200 mg/12 h, y si el aclaramiento es inferior a 30 ml/min no deberían superarse los 200 mg diarios (4, 17).

En los niños no se ha establecido la eficacia ni la seguridad. Las dosis orales utilizadas en los ensayos clínicos en población pediátrica estuvieron comprendidas entre 3 y 6

mg/kg cada 8 horas durante dos semanas. Los niños de este estudio (17) tenían entre 7 meses y 16 años, y fueron tratados por infecciones diversas, incluyendo otitis media, infecciones de vías respiratorias altas y bajas, urinarias y de la piel y tejidos blandos.

Interacciones

Respecto a las interacciones medicamentosas en el hígado, el cefditoren no inhibe el metabolismo ejercido por las principales isoformas del citocromo CYP450 (19). Pueden producirse interacciones con los antiácidos y el hidróxido de aluminio o magnesio, por el hecho de limitar la absorción de cefditoren, aunque es poco probable que estas variaciones afecten a la eficacia clínica (19, 22). Los fármacos que aumentan el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones, también pueden reducir su absorción y, por tanto, no se recomienda su administración conjunta (3). Lo mismo ocurre con los fármacos antisecretorios gástricos (famotidina o cimetidina), pero en este caso las reducciones de C_{max} y AUC son aún mayores y tampoco se recomienda administrarlos conjuntamente, debiéndose espaciar al menos dos horas la toma de ambos (5, 19).

La administración concomitante con probenecida provoca un incremento del 49% en la C_{max} , de un 122% en el AUC y de un 53% en la vida media, disminuyendo la excreción renal del cefditoren en un 41% (19).

Las dosis múltiples de cefditoren no alteran la farmacocinética del etinilestradiol, por lo que puede administrarse conjuntamente con anticonceptivos orales que lo contengan.

En la Tabla 3 se resumen las principales interacciones del cefditoren junto con los mecanismos que las producen, el efecto que pueden llegar a tener y su gravedad.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad del cefditoren ha sido evaluado en varios ensayos. En general, alrededor del 24% de los pacientes experimentaron al menos un acontecimiento adverso, siendo el más frecuente la diarrea, que afectó a más del 10% (5). La cefalea, las náuseas, el dolor abdominal, la dispepsia y la candidiasis vaginal también fueron efectos adversos que afectaron al 1% a 10% de los pacientes (3). La Tabla 4 recoge los efectos adversos descritos para cefditoren junto con su frecuencia de aparición (4, 6, 17).

Además de las reacciones adversas señaladas, en el periodo poscomercialización se han descrito casos de artralgia, fallo renal agudo y neumonía intersticial y eosinofílica (17). Los acontecimientos adversos en los pacientes tratados con cefditoren ocurrieron con una incidencia similar a los referidos con otras cefalosporinas o con claritromicina, amoxicilina-ácido clavulánico y fenoximetilpenicilina. La única diferencia significativa en lo que respecta a la incidencia global se observó entre cefditoren (200 mg/12 h durante 10 días) y claritromicina (500 mg/12 h durante 10 días): 26% frente a 36% ($p \leq 0.05$). Además, se registraron menos náuseas en los pacientes tratados con cefditoren que con cefuroxima axetilo (1% frente a 7%; $p = 0.006$), pero hubo más casos de diarrea en los tratados con cefditoren (400 mg/12 h) que en los que recibieron cefradoxilo, claritromicina o cefpodoxima proxetilo (3).

Respecto a los datos de seguridad poscomercialización, 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 es 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%) (17). Destaca la ausencia de efectos adversos sobre la coagulación y la hematopoyesis.

Tabla 3. Interacciones del cefditoren.

Fármaco	Mecanismo	Efecto	Gravedad
Hidróxido de aluminio	↓ absorción de cefditoren	↓ efectividad de cefditoren	Moderada
Cimetidina	Desconocido	↓ concentraciones séricas de cefditoren	Moderada
Aminoacetato de dihidroxialuminio	↓ absorción de cefditoren	↓ efectividad de cefditoren	Moderada
Famotidina	Desconocido	↓ concentraciones séricas de cefditoren	Moderada
Magaldrato	↓ absorción de cefditoren	↓ efectividad de cefditoren	Moderada
Carbonato magnésico	↓ absorción de cefditoren	↓ efectividad de cefditoren	Moderada
Hidróxido de magnesio	↓ absorción de cefditoren	↓ efectividad de cefditoren	Moderada
Óxido de magnesio	↓ absorción de cefditoren	↓ efectividad de cefditoren	Moderada
Trisilicato de magnesio	↓ absorción de cefditoren	↓ efectividad de cefditoren	Moderada
Nizatidina	Desconocido	↓ concentraciones séricas de cefditoren	Moderada
Probenecida	↓ aclaramiento de cefditoren	↑ concentraciones séricas y ↑ biodisponibilidad de cefditoren	Moderada
Ranitidina	Desconocido	↓ concentraciones séricas de cefditoren	Moderada

Tabla 4. Efectos adversos del cefditoren.

Sistema orgánico	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (>1% a <10%)	Poco frecuentes (>0,1% a <1%)	Raras (>0,01% a <0,1%)
Infecciones			Infeción fúngica	
Trastornos en sangre y sistema linfático				Anemia hemolítica, linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia	Deshidratación
Desórdenes psiquiátricos				Demencia, despersonalización, debilidad emocional, euforia, alucinaciones, alteraciones del pensamiento, incremento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Nerviosismo, mareos, insomnio, somnolencia, trastornos del sueño	Amnesia, descoordinación, hipertonía, meningitis, <i>tremor</i>
Trastornos oculares				Fotosensibilidad, ambliopía, trastornos oculares, dolor ocular, blefaritis
Trastornos del oído y del laberinto				<i>Tinnitus</i>
Trastornos cardíacos				Fibrilación auricular, fallo cardíaco, síncope, taquicardia, extrasístole ventricular
Trastornos vasculares				Hipotensión postural
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Faringitis, rinitis, sinusitis	Asma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Náuseas, dolor abdominal, dispepsia	Estreñimiento, flatulencia, vómitos, candidiasis oral, eructos, sequedad de boca, dispepsia	Estomatitis, úlceras bucales, colitis hemorrágica, colitis ulcerosa, hemorragia gastrointestinal, glositis, hipo, decoloración de la lengua, diarrea asociada a <i>C. difficile</i>
Trastornos hepatobiliares			Alteración de la función hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción, prurito, urticaria	Acné, alopecia, eccema, dermatitis exfoliativa, herpes simple
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y del hueso				Mialgia
Trastornos renales y urinarios				Disuria, dolor en la cavidad renal, nefritis, nicturia, poliuria, incontinencia, infección urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Candidiasis vaginal	Vaginitis, leucorrea	Mastalgia, trastornos menstruales, metrorragia, disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Fiebre, astenia, dolor, sudoración	Olor corporal, escalofríos
Hallazgos de laboratorio			Leucocitopenia, trombocitosis, elevación de ALT	Prolongación del tiempo de coagulación, hiperglucemia, hipocalemia, bilirrubinemia, elevación de AST, elevación de la fosfatasa alcalina, albuminuria, eosinofilia, trombocitopenia, disminución del tiempo de tromboplastina, alteración plaquetaria, elevación de LDH, hipoproteinemia y elevación de creatinina

Teratogenia y efectos en el embarazo

Se desconoce si el cefditoren atraviesa la barrera placentaria. No existen estudios controlados en mujeres gestantes. En conejos tratados con 90 mg/kg/día (aproximadamente cuatro veces la dosis de 200 mg/12 h en humanos) se produjo toxicidad materna grave que resultó en toxicidad fetal y abortos. Sin embargo, en ratas tratadas con 1000 mg/kg/día (aproximadamente 24 veces la dosis de 200 mg/12 h en humanos) no causó efectos teratogénicos. Se encuentra clasificado dentro de la categoría B de riesgo fetal según la FDA (17, 23). Como ocurre con las penicilinas, las cefalosporinas presentan un alto grado de seguridad de uso en las embarazadas (23).

Contraindicaciones

En el caso concreto del cefditoren destaca su contraindicación ante una deficiencia de carnitina o si hay alteraciones en el metabolismo que puedan causar deficiencia de ésta (3, 4, 17). En pacientes que recibieron tratamiento con dosis de 200 mg o 400 mg/12 h durante 10 o 14 días, las concentraciones plasmáticas medias de carnitina disminuyeron un 39% y un 61%, respectivamente, normalizándose a los 7 a 10 días de finalizado el tratamiento (3, 4).

Precauciones

Además de las usuales para el resto de las cefalosporinas, se aconseja precaución en los tratamientos prolongados, puesto que los compuestos que contienen pivalato pueden causar deficiencia de carnitina, en caso de diarrea grave o sanguinolenta durante el tratamiento y en individuos con historial de molestias gastrointestinales, en particular colitis. Su uso prolongado puede dar lugar a un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, como enterococos y *Candida* spp. (17).

Eficacia terapéutica

La eficacia del cefditoren pivoxilo por vía oral se ha evaluado en numerosos ensayos multicéntricos aleatorizados (24-27). El criterio primario de valoración en los estudios realizados en Estados Unidos fue la curación clínica en la visita de evaluación de la eficacia (4 a 14 días después del tratamiento). En los estudios europeos, el criterio primario de valoración fue la curación clínica en la visita de fin de tratamiento en la población por intención de tratar "modificada" (se evaluó a todos los pacientes con diagnós-

tico confirmado de exacerbación de bronquitis crónica que recibieron al menos una dosis de uno de los tratamientos).

Exacerbación aguda de bronquitis crónica

En tres ensayos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego se comparó cefditoren pivoxilo con cefuroxima axetilo (250 mg/12 h) o claritromicina (500 mg/12 h) durante 10 días. En los estudios americanos el cefditoren pivoxilo se administró a dosis de 200 mg o 400 mg/12 h durante 10 días, mientras que en el estudio europeo se administraron 200 mg/12 h durante 5 días. Los patógenos aislados con más frecuencia en las muestras de esputo fueron *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* (24).

En los tres ensayos el cefditoren pivoxilo mostró buena eficacia clínica y bacteriológica (24, 28, 29). En los estudios americanos se obtuvieron porcentajes de curación clínica entre el 78,1% y el 86,2% con cefditoren pivoxilo, mientras que los porcentajes de erradicación bacteriana fueron del 70,3% al 77,3%, sin diferencias estadísticamente significativas frente a los correspondientes a la cefuroxima axetilo y la claritromicina. Estos porcentajes tampoco mostraron diferencias significativas con la cefuroxima axetilo cuando el tratamiento con cefditoren pivoxilo fue de 5 días (3). En la Tabla 5 se recogen las características y los resultados más destacables del ensayo de Henry y cols. (24).

Neumonía adquirida en la comunidad

El cefditoren pivoxilo se evaluó en dos ensayos aleatorizados en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad leve a moderada (25, 26). Se compararon regímenes de 14 días de cefditoren pivoxilo (200 o 400 mg/12 h) frente a amoxicilina-ácido clavulánico (875/125 mg/12 h) o cefpodoxima proxetilo (200 mg/12 h). Los microorganismos patógenos aislados con más frecuencia fueron *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *M. catarrhalis*.

El cefditoren pivoxilo fue un tratamiento eficaz para los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y produjo porcentajes de curación clínica a los 7-14 días del 86,5% al 85,7%, estadísticamente equivalentes a los observados con regímenes de 14 días con amoxicilina-ácido clavulánico o cefpodoxima proxetilo. La eficacia de las dos posologías de cefditoren pivoxilo también fue estadísticamente equivalente. Los porcentajes globales de erradicación bacteriana a los 7-14 días de tratamiento en los pacientes tra-

Tabla 5. Características y resultados más destacables del ensayo de Henry y cols. (24).

Tratamiento			Variables	Resultado			p	Reacciones adversas
Trat. 1	Trat. 2	Trat. 3		Trat. 1	Trat. 2	Trat. 3		
Cefditoren 200 mg/12 h 10 días n = 182	Cefditoren 400 mg/12 h 10 días n = 177	Cefuroxima axetilo 250 mg/12 h 10 días n = 178	Curación clínica visita postrat.	89%	89%	90%	No ES	} No ES Trat. 1: 19% Trat. 2: 24% Trat. 3: 23%
			Curación clínica visita seguimiento	82%	86%	79%	No ES	
			Erradicación microbiológica					
			visita seguimiento:					Náuseas:
			Global	73%	77%	72%	No ES	} p = 0.006 Trat. 1: 1% Trat. 3: 7%
			<i>H. influenzae</i>	74%	73%	78%	No ES	
			<i>H. parainfluenzae</i>	71%	79%	65%	No ES	
			<i>M. catarrhalis</i>	78%	81%	79%	No ES	
			<i>S. aureus</i>	62%	88%	80%	No ES	
			<i>S. pneumoniae</i>	76%	73%	83%	No ES	
			<i>S. pyogenes</i>	100%	100%	-	No ES	

ES: estadísticamente significativo.

Tabla 6. Características y resultados más destacables del ensayo de Van Zyl y cols. (25).

Tratamiento			Variables	Resultado			p	Reacciones adversas
Trat. 1	Trat. 2	Trat. 3		Trat. 1	Trat. 2	Trat. 3		
Cefditoren 200 mg/12 h 14 días n = 292	Cefditoren 400 mg/12 h 14 días n = 280	Cefpodoxima 200 mg/12 h 14 días n = 279	Curación clínica global	90,5%	89,7%	92,2%	No ES	} p = 0.037 Diarrea (trat. 2/3)
			Curación clínica visita postrat.	88,4%	87,2%	90,4%	No ES	
			Erradicación microbiológica					} p = 0.035 Náuseas (trat. 1/2)
			visita postrat.:					
			Global	88,7%	89,9%	95,7%	Trat. 1/3 p = 0.03	} Cefalea
			<i>S. pneumoniae</i>	93,8%	95,7%	95,6%	No ES	
			<i>H. influenzae</i>	90,2%	97,7%	97,4%	No ES	
			<i>M. catarrhalis</i>	66,7%	81,8%	100%	No ES	
			Erradicación microbiológica					} p = 0.005
			visita seguimiento:					
			Global	80%	85,7%	91,7%	Trat. 1/3 p = 0.005	
			<i>S. pneumoniae</i>	87,8%	89,4%	95,7%	No ES	
			<i>H. influenzae</i>	79,6%	93%	90%	No ES	
			<i>M. catarrhalis</i>	50%	81,8%	100%	No ES	

ES: estadísticamente significativo.

tados con cefditoren pivoxilo (77,3% a 85,7%) fueron similares a los observados con amoxicilina-ácido clavulánico, aunque en el ensayo de Van Zyl y cols. (25) el porcentaje de erradicación bacteriana en los pacientes que recibieron cefditoren pivoxilo (200 mg/12 h) fue significativamente inferior al observado en los tratados con cefpodoxima proxetilo; no obstante, se demostró equivalencia entre el cefditoren pivoxilo (400 mg/12 h) y la cefpodoxima proxetilo. No hubo diferencias significativas entre los grupos, en ninguno de los ensayos, en lo que respecta a los porcentajes de erradicación según el agente patógeno (3) (Tablas 6 y 7).

Sinusitis maxilar aguda

Se ha evaluado cefditoren pivoxilo en la sinusitis maxilar aguda. Los patógenos aislados con más frecuencia fueron *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. El cefditoren pivoxilo administrado a dosis de 200 o 400 mg/12 h durante 10 días demostró una eficacia similar a la de las pautas de dos veces al día de amoxicilina-ácido clavulánico (875/125 mg) o cefuroxima axetilo (250 mg) durante 10 días. Los porcentajes de curación clínica no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (3).

Tabla 7. Características y resultados más destacables del ensayo de Fogarty y cols. (26).

Tratamiento			Variables	Resultado				Reacciones adversas
Trat. 1	Trat. 2	Trat. 3		Trat. 1	Trat. 2	Trat. 3	p	
Cefditoren 200 mg/12 h 14 días n = 266	Cefditoren 400 mg/12 h 14 días n = 269	Amoxicilina- ácido-clav. 875/125 mg/12 h n = 267	Curación clínica visita postrat.	88%	89,9%	90,3%	No ES	En general: Trat. 1: 38% Trat. 2: 35% Trat. 3: 39% No ES Trat. 1: Diarrea: 14% Náuseas: 6% Cefalea: 5% Moniliasis vag.: 5% Alteraciones función hepática: 1% Trat. 2: Diarrea: 21% Alteraciones función hepática: 0% Trat. 3: Diarrea: 21% Náuseas: 5% Moniliasis vag.: 9% Alteraciones función hepática: 2% ES: Diarrea: trat. 1/2 y trat. 1/3 Dolor de cabeza: trat. 1/2 (5% vs. 1%) Alteraciones función hepática 1%: trat. 1/3
			Curación clínica visita seg.	86,5%	86,8%	87,8%	No ES	
			Curación microbiológica visita postratamiento	81,9%	84,5%	80%	No ES	
			Curación microbiológica visita seguimiento	73,1%	75,9%	75,6%	No ES	
			Erradicación microbiológica visita postratamiento					
			Global	84%	88,6%	82,6%	No ES	
			<i>H. parainfluenzae</i>	84,4%	84,4%	74,5%	No ES	
			productor penicilinasa	100%	66,7%	71,4%	No ES	
			<i>H. influenzae</i>	80,6%	88,6%	88%	No ES	
			productor penicilinasa	80%	81,3%	33,3%	No ES	
			<i>S. pneumoniae</i>	95%	96,2%	89,5%	No ES	
			sensible penicilina	91,7%	95,2%	85,7%	No ES	
			intermedio	100%	100%	100%	No ES	
			resistente penicilina	100%	100%	100%	No ES	
			<i>M. catarrhalis</i>	50%	85,7%	100%	No ES	
			productor penicilinasa	50%	80%	100%	No ES	
			<i>S. pyogenes</i>	100%	100%	–	No ES	
			<i>S. aureus</i>	62,5%	100%	75%	No ES	
			<i>K. pneumoniae</i>	100%	66,7%	100%	No ES	

ES: estadísticamente significativo.

Faringoamigdalitis aguda

El cefditoren a dosis de 200 mg/12 h durante 5 o 10 días fue evaluado en Estados Unidos en pacientes con infección por *S. pyogenes* y en Europea en enfermos con faringoamigdalitis, independientemente del microorganismo causal. El cefditoren mostró buena eficacia clínica y produjo porcentajes elevados de curación microbiológica ($\geq 85\%$), similares a los observados con tratamientos de 10 días con fenoximetilpenicilina (250 mg/6 h o 400 mg/8 h); sin embargo, el porcentaje de curación microbiológica con el tratamiento de 10 días con cefditoren fue significativamente mayor que con fenoximetilpenicilina a dosis de 250 mg/6 h (90,4% frente a 82,7%; $p < 0.05$) (3).

Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos

Se realizó un ensayo multicéntrico, doble ciego, en pacientes con infecciones no complicadas, leves o modera-

das, de piel y tejidos blandos (celulitis, heridas infectadas, quistes subcutáneos infectados) (27), en el cual se comparó el cefditoren pivoxilo (200 o 400 mg/12 h durante 10 días) con la cefuroxima axetilo (250 mg/12 h durante 10 días) y el cefradoxilo (500 mg/12 h durante 10 días). Los patógenos que se aislaron con mayor frecuencia fueron *S. aureus*, especies de *Peptostreptococcus*, *S. pyogenes* y *Enterococcus faecalis*. Los porcentajes de curación clínica obtenidos con cefditoren pivoxilo (81,5% a 85,3%) fueron similares a los observados con cefuroxima axetilo (250 mg) y cefradoxilo; los porcentajes correspondientes a erradicación bacteriológica fueron del 80,9% a 87,4%, el 88,6% y el 76,6%, respectivamente. El porcentaje de erradicación con cefditoren pivoxilo a dosis de 200 mg/12 h fue significativamente mayor que el observado con cefradoxilo, pero significativamente menor que el observado con cefuroxima axetilo; no hubo otras diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos (Tabla 8).

Tabla 8. Características y resultados más destacables del ensayo de Bucko y cols. (27).

Tratamiento			Variables	Resultado				Reacciones adversas
Trat. 1	Trat. 2	Trat. 3		Trat. 1	Trat. 2	Trat. 3	p	
Estudio 1			Curación clínica visita postrat.					Diarrea:
Cefditoren 200 mg/12 h 10 días n = 291	Cefditoren 400 mg/12 h 10 días n = 283	Cefuroxima axetilo 250 mg/12 h 10 días n = 283	Estudio 1	89%	89%	90%	No ES	14% cefditoren 200
			Estudio 2	89%	88%	90%	No ES	19% cefditoren 400
			Curación clínica visita seg.					7% cefuroxima
			Estudio 1:					8% ceftroxilo
			Infección herida	91%	89%	88%	No ES	p <0.05 cefd. 200/cefd. 400
			Absceso simple	91%	83%	90%	No ES	p <0.001 cefd. 200/cefurox.
Estudio 2			Estudio 2:					p <0.001 cefd. 200/ceftrox.
Cefditoren 200 mg/12 h 10 días n = 278	Cefditoren 400 mg/12 h 10 días n = 277	Ceftroxilo 500 mg/12 h 10 días n = 273	Infección herida	94%	82%	90%	No ES	Náuseas:
			Absceso simple	85%	88%	85%	No ES	5% cefditoren 200
			Erradicación microbiológica					7% cefditoren 400
			visita postrat.					4% cefuroxima
			Estudio 1:					7% ceftroxilo
			Global	81%	85%	89%	Trat. 1/3 p = 0.043	Cefalea:
			<i>S. aureus</i>	83%	87%	88%	No ES	4% cefditoren 200
			<i>Peptostreptococcus</i> spp.	77%	81%	85%	No ES	4% cefditoren 400
			<i>S. pyogenes</i>	90%	90%	100%	No ES	2% cefuroxima
			<i>E. faecalis</i>	83%	85%	80%	No ES	4% ceftroxilo
			Estudio 2:					
			Global	87%	82%	77%	Trat. 1/3 p = 0.018	
			<i>S. aureus</i>	83%	78%	81%	No ES	
			<i>Peptostreptococcus</i> spp.	95%	100%	59%	No ES	
			<i>S. pyogenes</i>	91%	100%	100%	No ES	
			<i>E. faecalis</i>	100%	100%	88%	No ES	

ES: estadísticamente significativo.

ESTUDIO ECONÓMICO

Se ha realizado un análisis farmacoeconómico del tratamiento de pacientes con exacerbación de bronquitis crónica tratados con cefditoren pivoxilo o cefuroxima axetilo, para comparar la eficiencia de los dos tratamientos (30). Se trataba de un análisis retrospectivo, de minimización de costes, modelado mediante un árbol de decisiones.

Para determinar la eficacia de los tratamientos el análisis se basó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, que comparaban cefditoren pivoxilo con cefuroxima axetilo en la exacerbación de la bronquitis crónica. El coste medio de la enfermedad por paciente, incluyendo los costes de adquisición de los antibióticos iniciales, los costes originados por el fracaso terapéutico de estos fármacos (costes por la administración de antibióticos de rescate, por la realización de pruebas diagnósticas y por consultas médicas extraordinarias), los costes por la aparición de reacciones adversas y los costes de las consultas habituales de atención primaria o a médicos especialistas fueron de 84,61 euros con cefditoren pivoxilo y de 85,45 euros con cefuroxima

axetilo, por lo que no hubo una diferencia relevante. Los resultados fueron estables en el análisis de sensibilidad, con diferencias siempre favorables a cefditoren pivoxilo, que oscilan entre 1,04 y 14,14 euros de ahorro por paciente tratado. Por tanto, según este estudio, el coste del tratamiento de la exacerbación de la bronquitis crónica con cefditoren pivoxilo podría ser equivalente al de cefuroxima axetilo y, en el mejor de los casos, podría producir ahorros de hasta 14 euros, aproximadamente, por paciente (31).

En la Tabla 9 se comparan los costes del cefditoren frente a los antibióticos utilizados en los ensayos clínicos, y frente a los recomendados en algunas de las guías de tratamiento publicadas (32). La posología y la duración de los tratamientos se han obtenido de las fichas técnicas de cada producto, y en caso de no estar disponibles se han utilizado las guías de tratamiento o los ensayos clínicos correspondientes.

En general, el cefditoren resulta más caro en todas las indicaciones para las que ha sido aprobado en comparación con las alternativas utilizadas en los ensayos clínicos, lle-

gando a ser amoxicilina-ácido clavulánico hasta un 77,79% más económica que el cefditoren. La única indicación para la que cefditoren presenta un coste inferior a la cefuroxima axetilo (3,49%) y a la claritromicina (50,62%) es la exacerbación de la bronquitis crónica, como demuestran tanto la tabla como el estudio farmacoeconómico comentado anteriormente. En cambio, si lo comparamos con los antibióticos recomendados en las guías de tratamiento, el cefditoren resulta más barato que la ceftriaxona y la cefotaxima, pero más caro que la eritromicina y la azitromicina, en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

Respecto a las cefalosporinas orales aprobadas en España que no han sido comparadas en los ensayos clínicos, el tratamiento completo con cefixima (400 mg/24 h, 10 días) tendría un PVP de 21,3 euros, y el de ceftibuteno (400 mg/24 h, 5/10 días) entre 18,8 y 37,6 euros. La pauta utilizada es la misma para todas las indicaciones aprobadas (400 mg/24 h), excepto para la neumonía, en la cual debe utilizarse 200 mg/12 h, cuyo PVP resulta prácticamente igual.

Comparando el tratamiento completo con cefditoren (utilizando el PVP medio de todas las indicaciones comentadas anteriormente), ambas opciones suponen un menor coste: cefixima un 59,75% y ceftibuteno un 59,94% más económicos.

DISCUSIÓN

El cefditoren pivoxilo es una cefalosporina oral de tercera generación con buena actividad frente a muchos patógenos habituales extrahospitalarios. Tiene un espectro bien definido de actividad frente a microorganismos grampositivos y gramnegativos, entre ellos *H. influenzae* productor de betalactamasas y *M. catarrhalis*, así como frente a *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. aureus*. El cefditoren muestra una buena actividad frente a cepas de *S. pneumoniae* sensibles y de sensibilidad intermedia a la penicilina, y una actividad variable frente a las cepas resistentes a ésta.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado la eficacia clínica y bacteriológica del cefditoren pivoxilo en el trata-

Tabla 9. Coste del tratamiento completo de las indicaciones aprobadas de cefditoren, frente al coste de otros antibióticos (32, 36).

Indicación y tratamientos	PVP/U* (euros)	Posología	PVP tratamiento completo (euros)
Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica			
Cefditoren pivoxilo 200 mg	2,06	c/12 h (5 días)	20,6
Cefuroxima axetilo 250 mg	1,24	c/12 h (5-10 días)	12,4-24,8
Claritromicina 500 mg	1,49	c/12 h (6-14 días)	17,88-41,72
Neumonía adquirida en la comunidad			
Cefditoren pivoxilo 200/400** mg	2,06-4,13	c/12 h (14 días)	57,68-115,64
Amoxicilina-ácido clavulánico 875/125 mg	0,55	c/12-8 h (14 días)	15,4-23,1
Cefpodoxima proxetilo 200 mg	1,98	c/12 h (14 días)	55,44
Ceftriaxona 1 g i.m.	11,64	c/24 h (8-10 días)	93,12-116,4
Cefotaxima 1 g i.v.	4,40	c/6 h (8-10 días)	140,8-176
Eritromicina 500 mg	0,34	1 g c/12-6 h (15-20 días)	20,4-54,4
Azitromicina 500 mg	5,29	c/24 h (5 días)	26,45
Sinusitis maxilar aguda			
Cefditoren pivoxilo 200 mg	2,06	c/12 h (10 días)	41,2
Cefuroxima axetilo 250 mg	1,24	c/12 h (10 días)	24,8
Amoxicilina-ácido clavulánico 875/125 mg	0,55	c/12 (10 días)	11
Faringoamigdalitis			
Cefditoren pivoxilo 200 mg	2,06	c/12 h (10 días)	41,2
Fenoximetilpenicilina 250 mg	0,18	500 mg/8-6 h (10 días)	10,8-14,4
Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos			
Cefditoren pivoxilo 200 mg	2,06	c/12 h (10 días)	41,2
Cefuroxima axetilo 250 mg	1,24	c/12 h (10 días)	24,8

*Se ha calculado el PVP medio entre las distintas especialidades que contienen el principio activo disponibles en el mercado, utilizando el envase con más comprimidos, pero sin tener en cuenta el envase clínico.

**Se utiliza una u otra dosis en función de si la neumonía es leve o moderada.

miento de las infecciones extrahospitalarias de vías respiratorias y de las infecciones no complicadas de la piel y los tejidos blandos. En general el fármaco es bien tolerado, siendo la diarrea y las náuseas los acontecimientos adversos más habituales. En la mayoría de los ensayos aleatorizados, la incidencia de acontecimientos adversos fue similar a la observada con los antibióticos comparadores (24-27, 33).

En los ensayos clínicos se ha puesto de manifiesto su eficacia en el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis crónica, la neumonía adquirida en la comunidad leve o moderada, la sinusitis maxilar aguda y la faringoamigdalitis aguda. Los porcentajes de curación clínica han sido similares a los de los antibióticos con que se comparó, aunque hubo tres excepciones estadísticamente significativas: el cefditoren (200 mg/12 h, 10 días) produjo un mayor porcentaje de curación microbiológica que la fenoximetilpenicilina en la faringoamigdalitis; un porcentaje menor de erradicación bacteriana que cefuroxima axetilo (250 mg/12 h, 10 días) en pacientes con sinusitis maxilar aguda, y la misma pauta durante 14 días mostró un porcentaje de erradicación bacteriana menor que la cefpodoxima proxetilo (200 mg/12 h, 14 días).

Debido a que los ensayos clínicos con antibióticos, necesarios para el registro y la posterior comercialización, se diseñan para demostrar equivalencia entre el antibiótico considerado y el control, las características diferenciales del cefditoren en relación con los estándares utilizados en la comunidad sólo pueden evidenciarse mediante estudios *in vitro* y estudios farmacodinámicos, enfrentándolo a cepas clínicas que se hayan aislado en el país donde se pretenda utilizar el antibiótico (1).

En la neumonía adquirida en la comunidad el cefditoren se compara en los ensayos clínicos frente a amoxicilina-ácido clavulánico y cefpodoxima; sin embargo, en las guías de tratamiento los fármacos utilizados suelen ser diferentes. Así, por ejemplo, la Guía Americana de Selección de Antibióticos para la neumonía adquirida en la comunidad recomienda, en pacientes ambulatorios, azitromicina (sin enfermedad cardiopulmonar) o moxifloxacino o telitromicina para pacientes con enfermedad cardiopulmonar, mientras que para pacientes ingresados recomienda ceftriaxona asociada a azitromicina y, si es grave, ceftriaxona más moxifloxacino o levofloxacino (34). En España, las recomendaciones de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica), en casos de neumonías no graves sin riesgo de etiología no habitual con síndrome típico, proponen el tratamiento con amoxicilina, cefuroxima o penicilina procaína; un macrólido o tetraciclina si hay un

síndrome atípico, o un macrólido en cuadros indeterminados. En caso de neumonía grave, con riesgo de etiología no habitual, se recomienda una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o amoxicilina-ácido clavulánico con eritromicina (32).

En una reciente revisión (35) se concluye que los estudios en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave sugieren un beneficio potencial de la terapia dual frente a la monoterapia, incluso cuando el fármaco con que se compara es activo frente al patógeno. La combinación de una cefalosporina de tercera generación junto a un macrólido ha sido extensamente evaluada, aunque varias investigaciones anotan que los componentes de la terapia dual son menos importantes que la terapia dual por sí misma.

Por otra parte, si comparamos el coste del cefditoren con el de los antibióticos de los ensayos clínicos, en general no aporta un beneficio significativo y resulta más caro; no obstante, al ser comparado con los antibióticos utilizados en la práctica clínica se encuentran algunos de menor coste que cefditoren y otros de coste superior (los de administración parenteral, principalmente). Cabe reseñar la ventaja que aporta el tratamiento secuencial, combinado o no, al pasar de cefalosporinas intravenosas, como ceftriaxona o cefotaxima, a cefditoren por vía oral, equivalente en espectro y potencia, lo que favorece el alta precoz con un tratamiento antibiótico seguro en el domicilio y reduce indudablemente los costes asociados al ingreso. Por otra parte, no se han calculado los costes si se asocian varios antibióticos, pero supuestamente ascenderán de forma considerable.

Las pautas occidentales para el tratamiento de diversas infecciones no incluyen cefditoren pivoxilo; sin embargo, teniendo en cuenta los datos *in vitro* existentes y la eficacia mostrada en los ensayos clínicos, parece ser una alternativa adecuada a considerar en los casos en que esté indicada una cefalosporina oral de amplio espectro, teniendo en cuenta que su indicación en la exacerbación de la bronquitis crónica podría estar limitada a los patógenos respiratorios de la comunidad habituales o convencionales, pero no cubriría aquellas situaciones en que los patógenos intracelulares (*Mycoplasma*, *Chlamydia*), los virus e incluso *P. aeruginosa* o *S. aureus* resistente a la metilicina pudieran ser causa de la exacerbación.

En resumen, el cefditoren es una buena opción terapéutica para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes con infecciones específicas de las vías respiratorias o infecciones cutáneas, sobre todo si se sospecha la presencia de *S. pneumoniae* con sensibilidad reducida a la penicilina y otros tipos de estreptococos, o si existe la posibilidad de resistencia por betalactamasas entre los patógenos extra-

hospitalarios habituales, teniendo en cuenta que puede reducir el coste si se compara con las alternativas usuales en estas infecciones más que con las utilizadas en los ensayos. Así, constituye un equivalente a la cefotaxima y la ceftriaxona, pero de administración oral, por su actividad intrínseca equiparable frente a *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae*, y su lugar principal se sitúa fundamentalmente en el ámbito extrahospitalario.

Correspondencia: Julia Hernández Martín, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar nº 21, 46009 Valencia. Tel.: 96 197 33 02; Fax: 96-197 31 30; E-mail: hernandez_julmar@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Giménez, M.J., Gómez-Lus, M.L., Valdés, L., Aguilar, L. *Situación de la cefalosporina oral de tercera generación cefditoreno pivoxil en el tratamiento de la infección comunitaria del adulto*. Rev Esp Quimioterap 2005; 18: 210-216.
- Zinner, S.H. *The search for new antimicrobials: Why we need new options*. Expert Rev Anti Infect Ther 2005; 3: 907-913.
- Wellington, K., Curran, M. *Cefditoren pivoxil. A review of its use in the treatment of bacterial infections*. Drugs 2004; 64: 2597-2618.
- Ficha técnica *Meiact*® (Laboratorios Tedec-Meiji).
- Martin, S.I., Kaye, K.M. *Beta-lactam antibiotics: Newer formulations and newer agents*. Infect Dis Clin N Am. 2004; 18: 603-619.
- Darkes, M.J., Plosker, G.L. *Cefditoren pivoxil*. Drugs 2002; 62: 319-336.
- Jones, R.N., Biedenbach, D.J., Croco, M.A.T. y cols. *In vitro evaluation of a novel orally administered cephalosporin (cefditoren) tested against 1249 recent clinical isolates of Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, and Streptococcus pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 31: 573-578.
- Fuchs, P.C., Barry, A.L., Brown, S.D. *Susceptibility of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae to cefditoren, and provisional interpretive criteria*. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 37: 265-269.
- Karlowsky, J.A., Jones, M.E., Draghi, D.C. y cols. *In vitro susceptibility of recent clinical isolates of pneumococci to the investigational cephalosporin cefditoren*. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 42: 59-64.
- Alcaide, F., Linares, J., Pallarés, R. y cols. *In vitro activities of 22 β -lactam antibiotics against penicillin-resistant and penicillin-susceptible viridans group streptococci isolated from blood*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2243-2247.
- Chin, N.X., Zhang, Y.X., Neu, H.C. *In vitro activity of a new cephalosporin ME-106 compared with other agents*. Diagn Microbiol Infect Dis 1991; 14: 417-424.
- Watanabe, Y., Hatano, K., Matsumoto, Y. y cols. *In vitro antibacterial activity of FK041, a new orally active cephalosporin*. J Antibiot (Tokyo) 1999; 52: 649-659.
- Felmingham, D., Robbins, M.J., Ghosh, G. y cols. *An in vitro characterization of cefditoren, a new oral cephalosporin*. Drugs Exp Clin Res 1994; 20: 127-147.
- Johnson, D.M., Biedenbach, D.J., Beach, M.L. y cols. *Antimicrobial activity and in vitro susceptibility test development for cefditoren against Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, and Streptococcus species*. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 37: 99-105.
- Jones, R.N., Biedenbach, D.J., Johnson, D.M. *Cefditoren activity against nearly 1000 non-fastidious bacterial isolates and the development of in vitro susceptibility test methods*. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 37: 143-146.
- Miyazaki, S., Miyazaki, Y., Tsuji, A. y cols. *In vitro antibacterial activity of ME1207, a new oral cephalosporin*. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1691-1694.
- Cefditoren (Drug Evaluation Monographs). En: Klasco, R.K. (Ed.). *DRUGDEX*® System. Thomson MICROMEDEX, Vol. 122. Greenwood Village, Colorado (ed. Exp. 03/2005).
- Soriano, F., Granizo, J.J., Coronel, P. y cols. *Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae and Moraxella catarrhalis isolated from adult patients with respiratory tract infections in four southern European. The ARISE project*. Int J Antimicrob Agents 2004; 23: 296-299.
- XXXVII Congreso Nacional de la SEPAR. Tendencias actuales en el tratamiento de la infección respiratoria. Valencia, 2005.
- Kuti, J.L., Quintiliani, R. *Cefditoren pivoxil: A novel broad-spectrum oral cephalosporin*. Formulary 2001; 36: 265-268 y 271-275.
- Guay, D.R. *Review of cefditoren, an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin*. Clin Ther 2001; 23: 1924-1937.
- Shiba, K., Maezawa, H., Yoshida, M. y cols. *Effects of antacids on pharmacokinetics of cefditoren pivoxil and its metabolism in humans*. Chemotherapy 1992; 40: 1310-1319.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Einsa, Madrid 1991.
- Henry, D.C., Poling, T.L., Bettis, R.B., Hunt, B.J., Cyganowski, M., Hom, R.C. *A double-blind, randomized study of cefditoren vs. cefuroxime for AECB*. J Respir Dis 2001; 22: S69-S74.
- Van Zyl, L.V., Le Roux, J.G., LaFata, J.A. y cols. *Cefditoren pivoxil versus cefpodoxime proxetil for community-acquired pneumonia: Results of a multicenter, prospective, randomized double-blind study*. Clin Ther 2002; 24: 1840-1853.
- Fogarty, C.M., Cyganowski, M., Palo, W.A., Hom, R.C., Craig, W.A. *A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavunate in the treatment of community-acquired pneumonia: A multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study*. Clin Ther 2002; 24: 1854-1870.
- Bucko, A.D., Hunt, B.J., Kidd, S.L., Hom, R. *Randomized, double-blind, multicenter comparison of oral cefditoren 200 or 400 mg BID with either cefuroxime 250 mg BID or cefadroxil 500 mg BID for the treatment of uncomplicated skin and skin-structure infections*. Clin Ther 2002; 24: 1134-1147.
- Tucker, R., Rhudy, J., Hunt, B. y cols. *Safety and efficacy of cefditoren in acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB)*. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 2000; Abst. 836.
- Tedec-Meiji Farma, S.A. Efficacy of cefditoren-pivoxil compared to cefuroxime-axetil in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis in adults. Data on file, 2001.
- Rubio-Terrés, C., Domínguez-Gil, A. *Análisis farmacoeconómico del tratamiento de pacientes con exacerbación aguda de la bronquitis crónica con cefditoren pivoxilo o cefuroxima axetilo*. Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles 2005; 2: 45-54.

31. Kardos, P., Grymbowski, T., Coronel, P. y cols. Efficacy of cefditoren-pivoxil compared to cefuroxime-axetil in patients with acute exacerbation of chronic obstructive bronchitis in adults. Clinical Trial Report WIS-IL1 ME 1207/ME 303. Grunental/Tedec Meiji Farma/Laboratorios Andrómaco, 29 de marzo de 2001.
32. Dorca, J., Bello, S., Blanquer, J.M. y cols. *The diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. SEPAR Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*. Arch Bronconeumol 1997; 33: 240-246.
33. Álvarez-Sala, J.L., Kardos, P., Martínez-Beltrán, J. y cols. *Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditoren-pivoxil versus cefuroxime-axetil*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1762-1767.
34. Boxer, G., DeBellis, R., Emerman, C. y cols. *Community-acquired pneumonia (CAP): Evidence-based antibiotic selection and outcome-effective patient management*. Disponible en: <http://www.antibiotic-consult.com>.
34. Epstein, B.J., Gums, J.G. *Optimal pharmacological therapy for community-acquired pneumonia. The role of dual antibacterial therapy*. Drugs 2005; 65: 1949-1971.
36. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid, 2006.