

Marta Dafne Cabañero-Navalón
Víctor García-Bustos
Miguel Salavert Lletí

Papel de cefditoreno en el tratamiento de las infecciones comunitarias de piel y tejidos blandos: revisando la evidencia

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Área Clínica Médica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Article history

Received: 13 May 2021; Accepted: 17 May 2021; Published: 24 May 2021

RESUMEN

Cefditoreno pivoxilo es una cefalosporina oral de tercera generación de espectro ampliado con eficacia frente a gram-negativos, grampositivos y algunos anaerobios, incluyendo a aquellos microorganismos más frecuentes causantes de infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB). Pese a que todavía no se dispone de puntos de corte de sensibilidad, multitud de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos reafirman el uso de cefditoreno para las IPTB. En pacientes con IPTB, incluyendo aquellas causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, cefditoreno ha demostrado tasas elevadas de curación clínica tras compararse con otras cefalosporinas orales.

Palabras clave: Cefditoreno pivoxilo, cefalosporinas, infecciones de piel y tejidos blandos.

Role of cefditoreno in the treatment of community skin and soft tissue infections: revisiting the evidence

ABSTRACT

Cefditoreno pivoxil is a third-generation oral cephalosporin with extended spectrum against gram-negative, gram-positive, and several anaerobic microorganisms, including those frequently implicated in skin and soft tissue infections (SSTI). Despite the fact that there are no approved breakpoint criteria for cefditoreno susceptibility, many pharmacokinetic and pharmacodynamic studies reassert cefditoreno as a good oral antibiotic for the treatment of SSTI. Regarding patients with SSTI, including those infections caused by *Staphylococcus aureus*

and *Streptococcus pyogenes*, cefditoreno showed high cure rates when compared to other oral cephalosporins.

Key words: Cefditoreno pivoxil, cephalosporins, skin and soft tissue infections.

INTRODUCCIÓN

Cefditoreno pivoxilo es una cefalosporina de tercera generación de espectro ampliado con eficacia antimicrobiana frente a bacterias gramnegativas, bacterias grampositivas y algunos microorganismos anaerobios [1-4]. Por su amplio espectro de acción, es la cefalosporina oral con mayor cobertura, similar a la de otras cefalosporinas de tercera generación de administración intravenosa como la ceftriaxona o la cefotaxima [3,5,6]. Esto se debe, fundamentalmente, a la adición sobre la estructura química de la cefalosporina de un grupo aminotiazolidil en la posición C7 del núcleo *cefem* que establece la acción frente a las bacterias gramnegativas; y a la adición en posición C3 del grupo metiltiazol, que determina la acción sobre las bacterias grampositivas [6,7].

Cefditoreno está formulado como éster pivoxilo, aumentando así su biodisponibilidad oral [8]. Presenta una eliminación renal en forma activa e inalterada, exhibiendo altas concentraciones urinarias que favorecen su presencia y actividad frente a microorganismos presentes en el lumen urinario [9]; además, alcanza una excelente concentración tisular, lo que la convierte en una alternativa útil en las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB). Su acción es rápidamente bactericida [10] y muestra efecto post-antibiótico [1,2,4]. Además, si bien no se dispone de puntos de corte de sensibilidad consensuados, diversos estudios muestran que la resistencia a cefditoreno puede ser menor con respecto a otras cefalosporinas o agentes β -lactámicos, debido a su estabilidad frente a las β -lactamasas y a las elevadas concentraciones alcanzadas en algunos tejidos o en localizaciones intraluminales de otros tractos o sistemas [11].

Correspondencia:
Miguel Salavert Lletí
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Área Clínica Médica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.
Av. Fernando Abril Martorell, nº 106; 46016-Valencia.
E-mail: Salavert_mig@gva.es

En esta revisión se actualiza la evidencia sobre el papel actual de cefditoreno en el manejo de las IPTB comunitarias, prestando atención a los datos disponibles sobre la actividad antibacteriana tanto *in vitro* como *in vivo* contra los patógenos más frecuentemente aislados en función de la actual fármaco-epidemiología de las resistencias en nuestro medio. Además, se revisan los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos del antibiótico y su importancia en la interpretación de la sensibilidad, la erradicación microbiológica, así como la tolerancia y seguridad, y se actualiza la información sobre la efectividad clínica en IPTB.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE CEFDITORENO FRENTE A LOS MICROORGANISMOS IMPLICADOS EN INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

Esta cefalosporina, cefditoreno, presenta un amplio espectro de actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo los patógenos más frecuentes asociados a infecciones respiratorias, urinarias y de piel y tejidos blandos, destacando entre ellos *Staphylococcus aureus* (sensible a meticilina), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y otras especies del género, de los grupos B, C y G de Lancefield, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, e, incluso, bacterias anaerobias como *Clostridium perfringens* o *Peptostreptococcus* spp. [11-14].

Dentro del espectro etiológico de las IPTB, cefditoreno ha mostrado excelente actividad contra cepas de *S. aureus* sensible a meticilina (cloxacilina) en varios estudios clínicos, con valores de CMI₅₀ de 0,25-0,50 mg/L y CMI₉₀ de 0,5 a 1 mg/L [4,8,12,15]. Así, se considera la cefalosporina oral más potente contra este agente y hasta 4 a 8 veces más activa que ceftriaxona y ceftazidima [4]. En cepas resistentes a meticilina, sin embargo, no presenta actividad y en aquellas con resistencia a macrólidos, determinada por la resistencia a eritromicina, la clindamicina se ha mostrado como una opción más potente (CMI₉₀ 0,12 mg/L). Por otro lado, otro de los microorganismos etiológicos causantes de IPTB, *S. pyogenes*, se considera altamente sensible a las penicilinas y no se han identificado hasta el momento cepas con CMI superior a 0,12 mg/L. La resistencia a macrólidos en esta especie, mediada por las bombas de eflujo de macrólidos (gen *mef(E)*), o la resistencia cruzada añadida a lincosamidas y estreptogramina B (MLS_B) suponen una limitación en la antibioterapia contra *S. pyogenes* [16,17]. Sin embargo, tanto en cepas sensibles como resistentes a macrólidos (e incluso lincosamidas), todos los trabajos hasta la fecha coinciden en tasas de sensibilidad del 100% frente a *S. pyogenes*, con CMI₉₀ de 0,03 mg/L [4,12] a 0,06 mg/L [15,17] para cefditoreno, comparable a otras cefalosporinas o β-lactámicos de administración parenteral. Dentro del género *Streptococcus* spp., cabe destacar, además, estudios recientes sobre la actividad de cefditoreno frente a *Streptococcus agalactiae* en aislados obtenidos de muestras vaginales y rectales de mujeres embarazadas y no embarazadas [18,19]. Del mismo modo que *S. pyogenes*, todas las cepas de estreptococo β-hemolítico del grupo B estudiadas hasta el momento han mostrado completa

sensibilidad a cefditoreno, incluyendo aquellas con resistencia a otros grupos antibióticos como quinolonas o macrólidos, de porcentaje nada desdeñable [18,19].

Si bien no se encuentran dentro de la microbiología más habitual de las IPTB, objetivo de la presente revisión, el amplio uso de esta cefalosporina de tercera generación en infecciones de vías respiratorias obliga a mentar su actividad antimicrobiana frente a especies como *S. pneumoniae* o *H. influenzae*. Cefditoreno ha demostrado, igualmente, una elevada actividad intrínseca frente a *S. pneumoniae* en numerosos estudios clínicos, tanto *in vitro* como *in vivo*, incluyendo trabajos más recientes con múltiples serotipos y en un escenario posterior a la introducción de la vacunación con la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en múltiples regiones geográficas, incluyendo Europa, Asia y América [4,12,15,20-24]. En resumen, presenta CMI₉₀ menores de 0,06 mg/L y frecuentemente menores de 0,03 mg/L para aquellos aislados sensibles a penicilinas, mientras que, en aquellas cepas con sensibilidad intermedia o resistentes a penicilina, la CMI₉₀ de cefditoreno varía entre 0,25 y 0,5 mg/L y 0,5 a 1 mg/L, respectivamente. Es interesante remarcar los valores menores de CMI de cefditoreno en estos dos últimos perfiles de sensibilidad en comparación con otras cefalosporinas, tanto orales como parenterales, otros β-lactámicos, o macrólidos. De hecho, cabe remarcar que la tasa de respuesta clínica tras el tratamiento con cefditoreno en el trabajo de Granizo *et al.* [25] en cepas resistentes a la penicilina fue del 97,4%. Respecto a *H. influenzae*, la presión antibiótica ha facilitado la emergencia y diseminación de cepas resistentes a la ampicilina y β-lactamasa negativas (BLNAR) por mutaciones en el gen *ftsI*, además de cepas resistentes a amoxicilina-clavulánico productoras de β-lactamasas (BLPACR) [26]. No obstante, la actividad de cefditoreno frente a *H. influenzae*, independientemente de la presencia de mutaciones en el gen *ftsI* o de la producción de β-lactamasas, ha demostrado ser elevada, siendo también la cefalosporina oral más potente y con eficacia comparable a cefalosporinas parenterales o las quinolonas, con CMI₉₀ de 0,03 mg/L [12].

No disponemos, sin embargo, de tanta evidencia sobre la actividad antibacteriana de cefditoreno en bacilos gramnegativos, agentes etiológicos de diversas infecciones comunitarias. En el amplio estudio llevado a cabo por Tempera *et al.* en 2010 [12], cefditoreno y las cefalosporinas parenterales de tercera generación presentaron la mayor actividad frente a *E. coli* en comparación con otros agentes de uso común, como las quinolonas, con menores CMI₉₀ y alcanzando una sensibilidad del 100% de sus cepas. De entre el resto de las cefalosporinas fue, de hecho, aquella con menores CMI, con CMI₅₀ y CMI₉₀ de 0,03 y 0,5 mg/L, respectivamente. Estos datos confirman la evidencia inicial de que cefditoreno posee buena actividad contra bacilos gramnegativos y, en concreto, frente a *E. coli* [10]. Este hecho cobra mayor relevancia en un contexto de crecientes resistencias a quinolonas en el ámbito comunitario, con tasas que, en algunas series, alcanzan el 30%, superando el 40% en infecciones hospitalarias [27]. Tales datos ponen en cuestión el paradigma previo de las quinolonas como tratamiento empírico de primera elección en varias infecciones comunitarias, sin

olvidar los riesgos y el perfil de toxicidad alertado de estas últimas. En el caso de *K. pneumoniae*, cefditoreno y levofloxacino han demostrado los valores más bajos de CMI_{90} , incluso habiendo detectado algunas cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) resistentes a todos los antibióticos estudiados. Así, mientras que para ceftriaxona las CMI_{50} y CMI_{90} fueron de 0,25 y más de 64 mg/L respectivamente en 100 aislamientos, cefditoreno mostró una media de CMI_{50} y CMI_{90} de 0,25 y 2 mg/L, respectivamente, sólo superado por levofloxacino. Estos datos son similares a los obtenidos *in vitro* en enterobacterias aisladas en muestras de orina por Cuevas y colaboradores [28], en el que la CMI_{50}/CMI_{90} de cefditoreno contra todos los aislamientos fue de 0,12/0,5 mg/L, respectivamente, inhibiendo el 96,5% de todos los aislamientos a concentración de 1 mg/L y siendo uniformemente activo contra todos ellos (incluyendo *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, entre otros) con la excepción de las cepas productoras de BLEE o enzimas AmpC.

En los estudios de Jones *et al.*, y Cuevas *et al.* [2, 28], se evidenció además una notable actividad frente a *P. mirabilis*, y *Salmonella* spp. (CMI_{90} 0,12-1 mg/L). Sin embargo, presentaba una actividad más limitada contra *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* y otras bacterias indol-positivas, con un rango de CMI_{50} de 0,12-1 mg/L y CMI_{90} > 16 mg/L; además, mostrando una ausencia de actividad bactericida contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp. y otros bacilos gramnegativos no fermentadores.

Por otra parte, la actividad anaeróbica de cefditoreno es más reducida. Con unas CMI_{90} que varían desde 0,39 a 1,56 mg/L, ha demostrado actividad frente a algunas cepas de *C. perfringens*, *Bacteroides* spp. y *Peptostreptococcus* spp. [4, 5].

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DE CEFDITORENO: EFECTIVIDAD Y RELEVANCIA EN LA INTERPRETACIÓN DE LA SENSIBILIDAD

Como se ha comentado antes, cefditoreno pivoxilo es el profármaco de la forma activa de cefditoreno. Tras su administración por vía oral, se hidroliza rápidamente por esterases del tracto gastrointestinal en forma de cefditoreno, el compuesto activo, y pivalato, atravesando la mucosa intestinal a través de difusión pasiva [3]. Cabe destacar que su biodisponibilidad oral es particularmente variable en función del estado de ayuno del paciente. Su administración, tras una ingesta rica en contenido graso, mejora notablemente su absorción y consigue aumentar de un 15-20% hasta aproximadamente un 70% el área media bajo la curva (AUC), y hasta un 50% la concentración plasmática máxima (C_{max}) media del fármaco, en comparación con su toma en ayunas, debido a su mejor absorción [3, 29-31]. Este hecho traduce la importancia de una adecuada toma, tras la prescripción apropiada, para conseguir los objetivos terapéuticos, optimizar la concentración plasmática de fármaco y el tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI), de especial relevancia en el caso de los agentes β -lactámicos como cefditoreno y antibióticos bactericidas

tiempo-dependientes, o con efecto post-antibiótico. Además, traduce la importancia de considerar la condición de ayuno de los pacientes en estudios farmacodinámicos [25,32], así como la importancia de las consideraciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD) en la erradicación microbiana.

En la actualidad no existen puntos de corte establecidos por la EUCAST para la determinación de resistencia a cefditoreno, si bien algunos autores y agencias consideran sensibles aquellos aislamientos con un rango de $CMI \leq 0,125$ o de $\leq 0,5$ mg/L en patógenos respiratorios comunitarios [20], o de $CMI \leq 1$ mg/L en el caso de patógenos no respiratorios (incluidas enterobacterias) causantes de otras infecciones comunitarias [28,33]. Los estudios PK/PD pueden ser determinantes en la interpretación de la sensibilidad, y pueden relacionarse con la erradicación bacteriana y los resultados terapéuticos [34]. En fármacos tiempo-dependientes, es fundamental maximizar el tiempo de exposición del microorganismo a concentraciones del fármaco por encima de la CMI. Las cefalosporinas presentan eficacia terapéutica fundamentalmente con efecto bacteriostático con tiempos por encima de la CMI ($t > CMI$) a partir del 40% del intervalo entre dos dosis consecutivas, y alcanzan efecto bactericida en porcentajes de tiempo mayores y de forma directamente proporcional al $t > CMI$ [26]. Por ello, diversos estudios han tenido como objetivo analizar el $t > CMI$ de cefditoreno. A la dosis habitual de 200 mg cada 12 horas, se ha documentado actividad, incluso, contra infecciones por *S. pneumoniae* con resistencia intermedia a penicilina (CMI_{90} 0,5 mg/L), manteniendo $t > CMI$ de 54% y, a la dosis de 400 mg cada 12h, del 45% en *S. pneumoniae* resistente a penicilinas, siendo superior al 90% en cepas sensibles [13,35]. Estos datos fueron corroborados, además, en un ensayo clínico fase I de un grupo español, con $t > CMI$ del 94,4% para cepas de *S. pneumoniae* con $CMI \leq 0,06$ mg/L y de 44,1% para cepas con CMI de 1 mg/L, a dosis de 400 mg, dos veces al día [9]. Sin embargo, algunos trabajos de simulación han documentado reducciones prácticamente del 100% del inóculo en cepas de *S. pneumoniae* con $t > CMI$ de aproximadamente un 20% [11], e incluso, supervivencia del 100% en modelos simulados de sepsis neumocócica en ratones con CMI elevadas de hasta 1-2 mg/L, y $t > CMI$ del fármaco libre del 20% y $t > CMI$ de la concentración plasmática total del 35%.

Contrariamente, en un estudio de simulación PK/PD realizado recientemente con el objetivo de comparar las cefalosporinas orales cefuroxima, cefixima y cefditoreno en modelos de infección de vías urinarias no complicada, ninguno de los regímenes posológicos de cefditoreno, considerando en el análisis su fracción libre, proporcionó alta probabilidad de erradicación microbiológica para ese valor de CMI [36]. Sin embargo, otros estudios han demostrado que, si bien la fracción libre es la fracción activa, la extrapolación de la forma activa de fármaco a través de la total y en función de la tasa de unión a proteínas plasmáticas, no es adecuada, y lleva a subestimar la actividad antimicrobiana [37]. Considerando el fármaco total, la dosis de 400 mg cada 12h consiguió probabilidades de alcanzar el efecto bactericida de más del 80% para $CMI \leq 0,25$ mg/L, en comparación con 0,03 mg/L, incluyendo en el modelo únicamente la

fracción libre y mostrando mejores perfiles para cefixima [36].

La distribución del fármaco es amplia, alcanzando concentraciones óptimas, no sólo en plasma, sino en mucosa bronquial, líquido de revestimiento epitelial de la vía aérea, piel, amígdalas y orina, entre otros [3,38]. Además, algunos estudios han demostrado concentraciones proporcionalmente mayores en orina [9,39].

Hay que destacar, asimismo, la elevada tasa de unión de cefditoreno a proteínas plasmáticas, que alcanza aproximadamente un 88% [3,37,40]. Este hecho puede limitar de forma relativa su actividad en pacientes desnutridos o con hipoalbuminemia, ya que algunos estudios con simulaciones han demostrado que la actividad de las concentraciones totales de fármaco en presencia de albúmina o suero es significativamente mayor que la exhibida por la fracción libre calculada [11,25]. Debido a la importante hidrosolubilidad del fármaco y su eliminación por vía renal, la disminución del filtrado glomerular en pacientes con insuficiencia renal por debajo de 50 mL/min afecta de forma significativa y clínica a su aclaramiento [3], por lo que se recomienda ajuste de dosis en estos casos, a 200 mg cada 12h en filtrados glomerulares estimados entre 50-30 mL/min, y un máximo de 200 mg cada 24h por debajo de 30 mL/min [29-31]. Por el contrario, la afectación hepática no supone un condicionante mayor para su administración y, si bien no existen datos de la concentración plasmática en pacientes con insuficiencia hepática grave (estadio Child-Pugh C), no se ve afectada de forma clínicamente significativa en casos de disfunción hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B) y no se requiere ajuste posológico [3, 30, 31]. Otros factores como la edad o el sexo pueden afectar a la farmacocinética de cefditoreno, pero estas variaciones no son clínicamente relevantes [26].

Por último, en la progresiva situación actual de comorbilidad y pluripatología de los pacientes, muchos de ellos añosos con fragilidad y sometidos a polifarmacia, cabe destacar el perfil favorable de interacciones medicamentosas de cefditoreno, sin afectación directa en la farmacocinética de otros agentes coadministrados de prescripción frecuente. Sin embargo, su absorción y, por tanto, su biodisponibilidad, el $t_{>CMI}$ y la subsecuente actividad antimicrobiana pueden verse comprometidas por fármacos que provoquen elevación del pH gástrico como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los anti-H₂ o los antiácidos [3,26].

CONSIDERACIONES SOBRE TOLERANCIA Y SEGURIDAD DEL CEFDITORENO

De acuerdo con la FDA y la AEMPS, cefditoreno es considerado un fármaco seguro [29-31]. Dada su eliminación renal, se requiere ajuste de dosis proporcional a la disminución del filtrado glomerular. Sus efectos adversos más frecuentes son de índole gastrointestinal, fundamentalmente diarrea (11% de los pacientes tratados con 200 mg y 15% en los tratados con 400 mg) y náuseas (4% en aquellos que recibieron dosis de 200 mg y 6% en los que recibieron dosis de 400 mg) [29-31].

En 2009, el grupo de Granizo *et al.* realizó una revisión sistemática donde se recogieron los datos de seguridad encontrados en 13 ensayos clínicos que emplearon cefditoreno en el tratamiento de infecciones respiratorias comunitarias. Se demostró que cefditoreno tenía un perfil de efectos adversos similar al de sus comparadores (claritromicina, cefuroxima, cefpodoxima y amoxicilina-clavulánico). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de náuseas, dispepsia o dolor abdominal. Sí que se demostró una menor incidencia de vaginosis bacteriana en las mujeres que tomaban cefditoreno, y mayor incidencia de diarrea en el grupo tratado con cefditoreno por faringoamigdalitis, atribuyéndose al menor número de estudios realizados en faringoamigdalitis tratados con otros comparadores antibióticos (8.3% vs 3,2% respectivamente) [41].

La hidrólisis de cefditoreno pivoxilo a cefditoreno produce la formación de pivalato. El pivalato se elimina por vía renal en forma de pivalocarnitina. Se ha documentado que, tras regímenes prolongados de tratamiento con cefditoreno, la carnitina plasmática disminuía un 39% a los 7 días de tratamiento con una pauta de 200 mg diarios y un 63% a los 14 días de administración de una dosis diaria de 400 mg [29]. También se observó la recuperación de los niveles de carnitina a los 7 días del cese de su administración. Por ello, la deficiencia de carnitina o los defectos congénitos del metabolismo que resulten en un déficit de carnitina son contraindicaciones absolutas para la administración de cefditoreno, y este debe administrarse con precaución en pacientes con sarcopenia [42,43]. También, debe evitarse su administración prolongada y priorizarse los tratamientos en pauta corta [42,44].

EFICACIA CLÍNICA DE CEFDITORENO EN LAS INFECCIONES COMUNITARIAS DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

Las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) forman un amplio conjunto de cuadros clínicos que resultan del compromiso de la barrera y mecanismos de defensa cutáneos e invasión microbiana, con afectación de la piel, los anejos cutáneos, el tejido celular subcutáneo, la fascia profunda o, incluso, el músculo estriado [45]. De gravedad y pronóstico variable, constituyen una de las infecciones más prevalentes en nuestro medio, y algunas de ellas como la fascitis necrotizante están asociadas a una elevada morbimortalidad [46].

Los cocos grampositivos aerobios, particularmente *S. aureus* y *S. pyogenes*, son los patógenos más frecuentemente implicados en su etiopatogenia, seguidos de *Streptococcus* de grupos B, C y G, enterobacterias, *P. aeruginosa* y anaerobios como *Bacteroides* del grupo *fragilis* y *C. perfringens*. Estos últimos, más frecuentemente encontrados en infecciones poli-microbianas.

Cefditoreno ha demostrado tener excelente actividad frente a aislados de *S. aureus* sensibles a meticilina (SAMS). Además, respecto al conjunto de las cefalosporinas orales, es aquella con mayor actividad intrínseca frente a *S. pyogenes*,

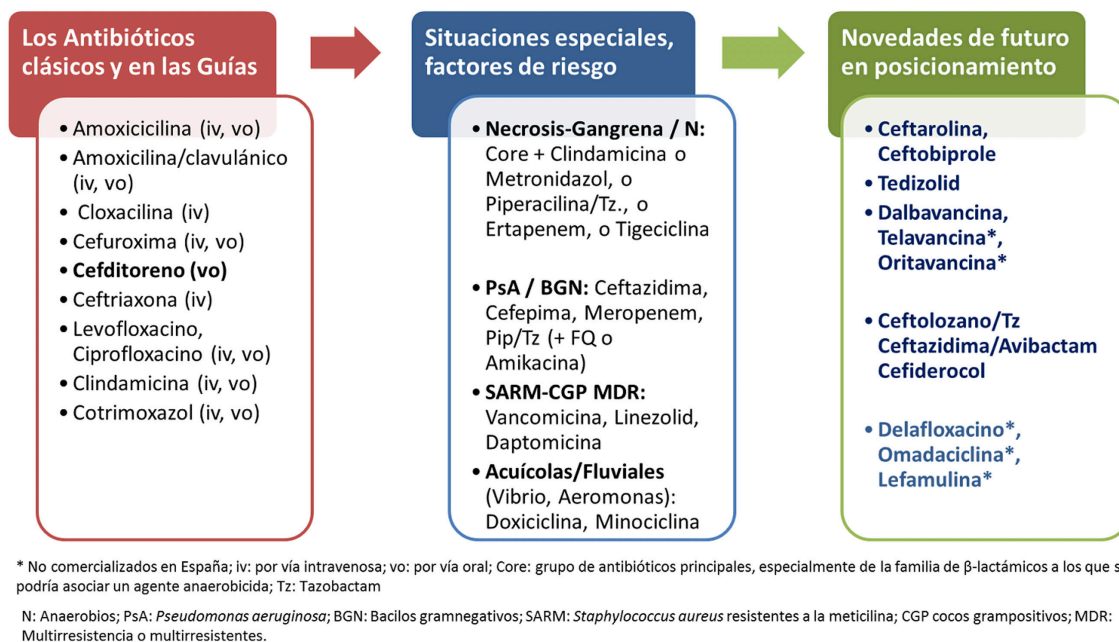


Figura 1 Opciones de tratamiento antibiótico en las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) con antiguos y nuevos fármacos según características o etiología de la infección

con valores de CMI $\leq 0,06$ mg/L [12,15,17]. Su espectro añadido sobre bacterias gramnegativas y cierta actividad anaerobioicida [1-3] le han convertido en una opción muy adecuada para tratar las IPTB comunitarias [4,29-31,47].

Bucko *et al.* publicaron dos ensayos clínicos aleatorizados, con doble ciego, multicéntricos y paralelos, investigando el papel de cefditoreno en pacientes con IPTB no complicadas, con edad ≥ 12 años, en comparación con cefadroxilo y cefuroxima, en un total de más de 1600 pacientes [47]. En el primer estudio se comparó cefditoreno 200 o 400 mg/12h con cefuroxima 250 mg/12h; mientras que en el segundo se comparó con cefadroxilo 500 mg/12h, todos planificando una duración de 10 días de tratamiento. Las tasas de curación clínica fueron del 85% (443/523) para cefditoreno 200 mg, 83% (427/516) para cefditoreno 400 mg, 88% (234/265) para cefuroxima y 85% (211/248) para cefadroxilo, y no existió evidencia significativa de superioridad de ningún régimen antibiótico sobre otro. Sin embargo, la erradicación conseguida en los pacientes tratados con cefditoreno 200 mg., con aislamiento microbiológico conocido, fue significativamente menor que en los pacientes tratados con cefuroxima y mayor que en los tratados con cefadroxilo, respectivamente; en este último caso, favoreciendo al cefditoreno en infecciones por *Peptostreptococcus* spp. Las tasas de erradicación de pacientes con IPTB por *S. aureus* tratado con cefditoreno 200 mg, o 400 mg, o cefuroxima fueron del 83%, 87% y 88% en el primer estudio y de 83%, 78% y 82% en el comparativo con cefadroxilo, respectivamente. Las tasas de erradicación microbiológica de *S. pyogenes*, por otra parte, fueron del 90%, 90% y 100% en el primer estudio comparan-

do cefditoreno 200 mg y 400 mg con cefuroxima, y del 91%, 100% y 100% en comparación con cefadroxilo.

En un ensayo clínico multicéntrico doble-cego más antiguo y de tamaño muestral más modesto (159) llevado a cabo en 1993 por Arata y cols. [48] se comparó cefditoreno (200 mg., tres veces al día) con cefaclor (250 mg., 3 veces al día) en IPTB (incluyendo erisipela, celulitis, forunculosis, carbunco, linfangitis y linfadenitis). La efectividad fue similar en ambos grupos, con un 97,3% (71/73) de curación clínica con cefditoreno versus 90,3% (65/72) en el grupo tratado con cefaclor. La mejoría clínica global en el día 5º de tratamiento fue, por un lado, de 92,4% en el grupo de cefditoreno y de 84,8% en el grupo de cefaclor, sin alcanzar significatividad estadística. Ambos regímenes, asimismo, fueron similares en cuanto a las tasas de erradicación microbiológica en pacientes con aislamientos documentados, siendo éstas de 90% y 91,2% para cefditoreno y cefaclor, respectivamente.

Más allá de los, cabe decir, escasos ensayos clínicos originales, se puede destacar el estudio en vida real publicado por Hernández Tejeda *et al.* en 2018 sobre la eficacia clínica de cefditoreno en pacientes con problemas vasculares e IPTB leve a moderada, incluyendo úlceras vasculares tanto arteriales como venosas, flebitis, piodermas, pie diabético, entre otras [49]. Realizaron un estudio observacional, longitudinal y prospectivo de 126 pacientes en la práctica clínica habitual que recibieron cefditoreno 200 mg (26/126) o 400 mg (100/126) cada 12h, durante 7 o 14 días en función de la evolución clínica y gravedad, obteniendo tasas de curación clínica del 97%.

Con todo lo comentado hasta ahora, pese a la multitud y variedad de opciones antimicrobianas existentes de antiguos y nuevos fármacos (Figura 1), es posible ubicar a cefditoreno en el tratamiento de las IPTB, bien en aquellas formas leves o moderadas no complicadas de manejo ambulatorio o bien como adecuada y segura opción oral en tratamientos de continuidad, permitiendo el cambio y la desescalada desde regímenes intravenosos previamente administrados en pacientes del entorno hospitalario con buena evolución clínica y respuesta favorable.

CONCLUSIONES

Cefditoreno es una cefalosporina de tercera generación, pero de administración por vía oral y con buena tolerancia y seguridad, que presenta un amplio espectro de actividad frente a bacterias grampositivas, gramnegativas, y cierta actividad frente a algunos anaerobios, incluyendo los patógenos más frecuentes asociados a IPTB, que amplía, en algunos casos, la cobertura de otros antibióticos de administración parenteral. Pese a que no dispone de puntos de corte de sensibilidad, multitud de estudios PK/PD centrados tanto en actividad y eficacia antimicrobiana como también en contrarrestar la selección de resistencias, han ayudado a conocer los datos de sensibilidad y apoyan, así, su indicación en el tratamiento de las IPTB comunitarias. En la población de pacientes con infección comunitaria no complicada de piel y tejidos blandos, incluyendo aquellas causadas por *S. aureus* y *S. pyogenes*, cefditoreno ha demostrado buena actividad y excelentes tasas de curación clínica tanto en ensayos clínicos como en los estudios de vida real.

Por otra parte, también es importante resaltar que cefditoreno puede usarse como antibiótico por vía oral en la estrategia de desescalada terapéutica de IPTB complicadas tras la administración de cefalosporinas de tercera generación intravenosas, permitiendo el alta hospitalaria de forma precoz con seguridad y buena adherencia gracias a su adecuada tolerancia.

CONFLICTO DE INTERÉS

Este manuscrito ha sido redactado como parte de un programa de formación financiado por Meiji Pharma Spain, S.A.

BIBLIOGRAFÍA

- Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto H, Kondo S, Inoue M, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of ME1207, a new oral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(9):1421-6. DOI: 10.1128/aac.32.9.1421
- Jones RN, Pfaller MA, Jacobs MR, Appelbaum PC, Fuchs PC. Cefditoren in vitro activity and spectrum: a review of international studies using reference methods. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001;41(1-2):1-14. DOI: 10.1016/s0732-8893(01)00274-7
- Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs.* 2004;64(22):2597-618. DOI: 10.2165/00003495-200464220-00009
- Biedenbach DJ, Jones RN. Update of cefditoren activity tested against community-acquired pathogens associated with infections of the respiratory tract and skin and skin structures, including recent pharmacodynamic considerations. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(2):202-12. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.017
- Hernandez-Martin J, Roma E, Salavert M, Domenech L, Poveda JL. [Cefditoren pivoxil: A new oral cephalosporin for skin, soft tissue and respiratory tract infections]. *Rev Esp Quimioter.* 2006;19(3):231-46.
- Barberan J, Mensa J. [Cefditoren and community-acquired lower respiratory tract infections (corrected)]. *Rev Esp Quimioter.* 2009;22(3):144-50.
- 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;51(11):3902-7. DOI: 10.1128/AAC.00743-07
- Li H, Xu K, Wang Y, Zhang H, Li T, Meng L, et al. Phase I clinical study of edaravone in healthy Chinese volunteers: safety and pharmacokinetics of single or multiple intravenous infusions. *Drugs R D.* 2012;12(2):65-70. DOI: 10.2165/11634290-000000000-00000
- Sadaba B, Azanza JR, Quetglas EG, Campanero MA, Honorato J, Coronel P, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic serum and urine profile of cefditoren following single-dose and multiple twice- and thrice-daily regimens in healthy volunteers: a phase I study. *Rev Esp Quimioter.* 2007;20(1):51-60.
- Jones RN, Biedenbach DJ, Johnson DM. Cefditoren activity against nearly 1000 non-fastidious bacterial isolates and the development of in vitro susceptibility test methods. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000;37(2):143-6. DOI: 10.1016/s0732-8893(00)00135-8
- Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Gimenez MJ, Torrico M, Gonzalez N, et al. Urine bactericidal activity against *Escherichia coli* isolates exhibiting different resistance phenotypes/genotypes in an in vitro pharmacodynamic model simulating urine concentrations obtained after oral administration of a 400-milligram single dose of cefditoren-pivoxil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):1184-6. DOI: 10.1128/AAC.01247-07
- Tempera G, Furneri PM, Carlone NA, Cocuzza C, Rigoli R, Musumeci R, et al. Antibiotic susceptibility of respiratory pathogens recently isolated in Italy: focus on cefditoren. *J Chemother.* 2010;22(3):153-9. DOI: 10.1179/joc.2010.22.3.153
- Clark CL, Nagai K, Dewasse BE, Pankuch GA, Ednie LM, Jacobs MR, et al. Activity of cefditoren against respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(1):33-41. DOI: 10.1093/jac/dkf076
- Lee MY, Ko KS, Oh WS, Park S, Lee JY, Baek JY, et al. In vitro activity of cefditoren: antimicrobial efficacy against major respiratory pathogens from Asian countries. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28(1):14-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.02.014
- Stefani S, Mezzatesta ML, Fadda G, Mattina R, Palu G, Rossano F, et al. Antibacterial activity of cefditoren against major community-acquired respiratory pathogens recently isolated in Italy. *J Che-*

- mother. 2008;20(5):561-9. DOI: 10.1179/joc.2008.20.5.561
16. Prieto J, Calvo A, Gomez-Lus ML. Antimicrobial resistance: a class effect? *J Antimicrob Chemother.* 2002;50 Suppl S2:7-12. DOI: 10.1093/jac/dkf508
 17. Gracia M, Diaz C, Coronel P, Gimeno M, Garcia-Rodas R, Rodriguez-Cerrato V, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pyogenes* in Central, Eastern, and Baltic European Countries, 2005 to 2006: the cefditoren surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(1):52-6. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.12.018
 18. Genovese C, D'Angeli F, Di Salvatore V, Tempera G, Nicolosi D. *Streptococcus agalactiae* in pregnant women: serotype and antimicrobial susceptibility patterns over five years in Eastern Sicily (Italy). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(12):2387-96. DOI: 10.1007/s10096-020-03992-8
 19. Gomi Y, Wang L, Matsushima H, Kawabe A, Kikugawa A, Takagi A, et al. Variations in antibiotic susceptibility of group B *Streptococcus* in Japanese women: A long-term population-based cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(6):805-7. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.09.014
 20. Gimenez 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;13:40. DOI: 10.1186/s40248-018-0152-5
 21. Fenoll A, Gimenez MJ, Robledo O, Coronel P, Gimeno M, Casal J, et al. Activity of cefditoren against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* showing non-susceptibility to penicillins, cephalosporins, macrolides, ketolides or quinolones. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(2):224-6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.046
 22. Fenoll A, Aguilar L, Robledo O, Gimenez MJ, Tarrago 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;60(2):323-7. DOI: 10.1093/jac/dkm209
 23. Fritsche TR, Biedenbach DJ, Jones RN. Update of the activity of cefditoren and comparator oral beta-lactam agents tested against community-acquired *Streptococcus pneumoniae* isolates (USA, 2004-2006). *J Chemother.* 2008;20(2):170-4. DOI: 10.1179/joc.2008.20.2.170
 24. Seral C, Suarez L, Rubio-Calvo C, Gomez-Lus R, Gimeno M, Coronel P, et al. In vitro activity of cefditoren and other antimicrobial agents against 288 *Streptococcus pneumoniae* and 220 *Haemophilus influenzae* clinical strains isolated in Zaragoza, Spain. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62(2):210-5. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.06.007
 25. Granizo JJ, Sadaba 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(4):396-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.10.024
 26. 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.
 27. Ana Betrán MJL, Rocío Cebollada, José Manuel Calderón, Luís Torres. Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias nosocomiales y adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Huesca 2016-2018. *Revista Clínica de Medicina de Familia.* 2020;13(3):Epub 23-Nov-2020.
 28. Cuevas O, Cercenado E, Gimeno M, Marin 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;67(3):251-60. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.02.013
 29. Food and Drug Administration. Spectracef prescribing information [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021222s009lbl.pdf].
 30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto Meiact 200 mg. [Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/65943/Prospecto_65943.html].
 31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto Meiact 400 mg. [Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/65975/Prospecto_65975.html].
 32. Lodise TP, Kinzig-Schippers M, Drusano GL, Loos U, Vogel F, Bulitta J, et al. Use of population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation to describe the pharmacodynamic profile of cefditoren in plasma and epithelial lining fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(6):1945-51. DOI: 10.1128/AAC.00736-06
 33. Hatzaki D, Poulakou G, Katsarolis I, Lambri N, Souli M, Deliolanis I, et al. Cefditoren: Comparative efficacy with other antimicrobials and risk factors for resistance in clinical isolates causing UTIs in outpatients. *BMC Infect Dis.* 2012;12:228. DOI: 10.1186/1471-2334-12-228
 34. 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;49(1):31-40. DOI: 10.1093/jac/49.1.31
 35. Blasi F, Concia E, Mazzei T, Moretti AM, Nicoletti G, Novelli A, et al. Role of the oral Beta-lactams in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis: critical analysis and therapeutics recommendations. *J Chemother.* 2010;22 Suppl 1:3-4. DOI: 10.1179/joc.2010.22. Supplement-1.3
 36. Rodríguez-Gascon A, Aguirre-Quinonero A, Canut-Blasco A. Are oral cefuroxime axetil, cefixime and cefditoren pivoxil adequate to treat uncomplicated acute pyelonephritis after switching from intravenous therapy? A pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020; 38 (7):306-11. DOI: 10.1016/j.eimc.2019.12.017
 37. Sevillano D, Gimenez 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(1):156-8. DOI: 10.1093/jac/dkm115
 38. Sanchez Artola B, Barberan J. [Cefditoren: a reality for the treatment

- of community infections]. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(6):407-12.
39. Monmaturapoj T, Montakantikul P, Mootsikapun P, Tragulpiankit P. A prospective, randomized, double dummy, placebo-controlled trial of oral cefditoren pivoxil 400mg once daily as switch therapy after intravenous ceftriaxone in the treatment of acute pyelonephritis. *Int J Infect Dis.* 2012;16(12):e843-9. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.07.009
 40. Cafini F, Yuste J, Gimenez 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(8):e12041. DOI: 10.1371/journal.pone.0012041
 41. Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Coronel P, Gimeno M, Prieto J. Safety profile of cefditoren. A pooled analysis of data from clinical trials in community-acquired respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioter.* 2009;22(2):57-61.
 42. Brass EP, Mayer MD, Mulford DJ, Stickler TK, Hoppel CL. Impact on carnitine homeostasis of short-term treatment with the pivalate prodrug cefditoren pivoxil. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(4):338-47. DOI: 10.1016/s0009-9236(02)17636-3
 43. Kim H, Chu K, Jung KH, Lee ST, Kim JM, Lee SK. Acquired encephalopathy associated with carnitine deficiency after cefditoren pivoxil administration. *Neurol Sci.* 2012;33(6):1393-6. DOI: 10.1007/s10072-012-0939-7
 44. Ito M, Fukuda M, Suzuki Y, Wakamoto H, Ishii E. Carnitine-related hypoglycemia caused by 3 days of pivalate antibiotic therapy in a patient with severe muscular dystrophy: a case report. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):73. DOI: 10.1186/s12887-017-0835-7
 45. Silverberg B. A Structured Approach to Skin and Soft Tissue Infections (SSTIs) in an Ambulatory Setting. *Clin Pract.* 2021;11(1):65-74. DOI: 10.3390/clinpract11010011
 46. Sartelli M, Guirao X, Hardcastle TC, Kluger Y, Boermeester MA, Rasa K, et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg.* 2018;13:58. DOI: 10.1186/s13017-018-0219-9
 47. Bucko AD, Hunt BJ, Kidd SL, 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(7):1134-47. DOI: 10.1016/s0149-2918(02)80024-8
 48. Arata J. A double blind comparative study of cefditoren pivoxil versus cefaclor in treatment of skin and skin structure infections. *Chemotherapy.* 1993;41(1):57-77. DOI: 10.11250/chemotherapy1953.41.57
 49. Hernández-Tejeda RV GSM, Ranero Juárez GA, Martínez Gama D, Mondragón P, Flores Trejo LY, Galicia Tapia J. Clinical efficacy of cefditoren for skin and soft tissue infection treatment. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2018;38(1):12-6.