

INFORME DE EVALUACIÓN

CEFDITOREN PIVOXIL

NO APORTA NADA NUEVO

Nombre Comercial y presentaciones:

MEIACT® (Tedec Meiji Farma)
SPECTRACEF® (GSK)
TELO® (Uriach)
200 mg 20 comp (41,27 €)
400 mg 10 comp (41,27 €)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica

Fecha de evaluación:

Julio 2005

Fecha de comercialización:

Septiembre 2004

Procedimiento de autorización:

Reconocimiento mutuo (España)

INDICACIONES APROBADAS:

Tratamiento en pacientes mayores de 12 años de: faringoamigdalitis aguda; sinusitis maxilar aguda; exacerbación aguda de bronquitis crónica; neumonía adquirida en la comunidad leve a moderada e infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos, tales como celulitis, heridas infectadas, absesos, foliculitis, impétigo y forunculosis¹.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Es una nueva cefalosporina oral de amplio espectro antibacteriano, con actividad frente a bacterias productoras de beta-lactamasas y un perfil similar a las cefalosporinas de tercera generación como cefixima, cefpodoxima proxetilo y ceftibuteno ya disponibles en nuestro país. Actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana debido a su afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBP)¹.

FARMACOCINÉTICA^{1,2}:

Después de la administración oral, cefditoren pivoxilo (pro-fármaco) es absorbido en el tracto gastro-intestinal por difusión pasiva y es hidrolizado completamente por las esterasas intestinales a cefditoren (*molécula activa*) y pivolato. La biodisponibilidad absoluta de cefditoren en ayunas es del 15%-20%, en cambio en presencia de alimentos puede aumentar hasta un 50%-70% de los valores en ayunas. El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima (T_{max} media) es de 1,5 a 3 horas tras la administración de dosis múltiples.

La unión a proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente un 88%. Se distribuye ampliamente y penetra en la mucosa bronquial, fluido de revestimiento epitelial, ampollas cutáneas y tejido amigdalino.

Tras la administración de dosis múltiples, los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los obtenidos tras la administración de una dosis única, sin que se haya detectado acumulación.

La metabolización de cefditoren es muy baja y se elimina principalmente por el riñón. Un 18% del fármaco se elimina de forma inalterada a través de la orina. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) es de 1 a 1,5 horas.

La fracción no absorbida de cefditoren se elimina en heces, en forma de metabolitos inactivos. La porción de pivolato se elimina por vía renal (99%) como pivaloil-carnitina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹:

- Faringoamigdalitis aguda: 200 mg cada 12h (10 días)
- Sinusitis maxilar aguda: 200 mg cada 12h (10 días)
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica: 200 mg cada 12 horas (5 días)
- Neumonía adquirida en la comunidad:
 - Leve: 200 mg cada 12 horas (14 días)
 - Moderada: 400 mg cada 12 horas (14 días)
- Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos: 200 mg cada 12h (10 días)

Los comprimidos deben ingerirse enteros y ser administrados con las comidas.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO (Actividad in vitro)^{1,2,3}:

Gérmes sensibles:

- Microorganismos aeróbicos gram positivos: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina.
- Microorganismos aeróbicos gram negativos: *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas), *Haemophilus parainfluenzae* (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas), *Moraxella catarrhalis*.
- Anaerobios: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*

Gérmes Resistentes:

- Microorganismos aeróbicos gram positivos: *Enterococcus spp.* *Staphylococcus aureus* meticilinresistente.
- Microorganismos aeróbicos gram negativos: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- Anaerobios: *Grupo Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*.
- Otros: *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*

Cefditoren mostró actividad frente a cepas de *S. pneumoniae* sensibles o con una sensibilidad intermedia a la penicilina, siendo menos activo frente a las cepas resistentes a la penicilina, que cefuroxima y cefdinir. Sin embargo en los resultados del proyecto ARISE realizado en España, Portugal, Italia y Grecia la CMI₉₀ de Cefditoren (0,5 mg/l) frente a 877 cepas clínicas de *S. pneumoniae*, de las cuales el 16,5% eran resistentes a la penicilina, fue inferior a la de los otros antibióticos estudiados (cefpodoxima, cefotaxima, amoxicilina/ácido clavulánico y levofloxacina).

Los valores de la CIM₉₀ de cefditoren (0,5-1 mg/l) frente a *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina fueron similares a los observados para cefuroxima y cefdinir, pero inferiores a los de cefpodoxima, cefaclor y cefixima.

Los valores de la CIM₉₀ de cefditoren (0,015-0,03 mg/l) frente a *Streptococcus pyogenes* fueron similares a los observados para cefuroxima y cefdinir.

La relevancia clínica de esta ventaja en el espectro antibacteriano no ha sido demostrada.

EFICACIA:

La eficacia y seguridad de cefditoren pivoxilo oral se ha probado en diversos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego o simple ciego y con control activo, en pacientes mayores de 12 años para las diferentes indicaciones del fármaco. En todos ellos se evaluó tanto la curación clínica como la microbiológica.

Los pacientes incluidos en los diferentes estudios presentaban infecciones de intensidad leve a moderada.

La variable principal que se utilizó para evaluar la eficacia, fue la tasa de curación clínica en la visita de seguimiento a los 4-7 días o bien a los 7-14 días, en la población conforme al protocolo. La curación clínica se definió como la resolución de signos y síntomas previos al tratamiento, o la mejoría sin necesidad de antibiótico adicional.

6.1 Neumonía adquirida en la comunidad (NAC):

Para esta indicación se han publicado dos ensayos clínicos^{5,6}. En uno de ellos se compararon cefditoren 200 mg cada 12 horas, cefditoren 400 mg cada 12 horas, frente a amoxicilina/clavulánico 875 mg/125 mg, cada 12 horas, durante 14 días. Los índices de curación clínica fueron similares en los tres grupos de tratamiento (86,5%, 86,8% y 87,8%; NS). La erradicación bacteriológica fue similar entre los tres grupos. Cabe mencionar que la dosis de amoxicilina empleada en este estudio es baja para superar las CMI de las cepas con resistencia intermedia a la penicilina de *Streptococcus pneumoniae* y que la tasa de cepas resistentes en este estudio es inferior a las de nuestro entorno (25,1%)⁴.

En el otro ensayo se compararon las mismas dosis y pautas de cefditoren frente a cefpodoxima proxetilo 200 mg cada 12 horas, también durante 14 días. La eficacia fue similar en los tres grupos (88,4%, 87,2% y 90,4%; NS). La erradicación bacteriológica fue mayor en el grupo tratado con cefpodoxima. A partir de estos datos no puede afirmarse que la dosis de 400 mg de cefditoren sea superior a la de 200 mg.

6.2 Exacerbación Aguda de Bronquitis Crónica (EABC):

Se han publicado dos ensayos clínicos^{7,8}. En uno de ellos se ha comparado cefditoren 200 mg cada 12 horas, cefditoren 400 mg cada 12 horas y cefuroxima 250 mg cada 12 horas, durante 10 días. Los índices de curación clínica fueron similares en los tres grupos (82%, 86% y 79%; NS); tampoco hubo diferencia entre los tres grupos en la erradicación bacteriológica. En el otro ensayo clínico se comparan las mismas dosis y pauta de cefditoren frente claritromicina 500 mg cada 12 horas, durante 14 días. No hubo diferencias entre los tres grupos en relación a la curación clínica (82%, 78% y 83%; NS) ni en la erradicación bacteriológica.

La Food and Drug Administration recomienda para esta indicación la dosis de cefditoren 400 mg durante 10 días⁹. En cambio en nuestro país la dosis recomendada en la ficha técnica es de 200 mg durante 5 días. Cabe tener en cuenta que en los ensayos publicados, la duración de los tratamientos ha sido de 10 días.

6.3 Faringoamigdalitis aguda:

Se ha publicado un ensayo clínico¹⁰. Se comparó cefditoren 200 mg cada 12 horas frente a fenoximetilpenicilina 250 mg cada 6 horas, durante 10 días. Los índices de curación clínica fueron similares en los dos grupos (97% y 94%; NS), en cambio la erradicación bacteriológica fue ligeramente superior para el grupo tratado con cefditoren (93% y 84%; p=0,025). Cefditoren no se ha estudiado en la prevención de la fiebre reumática provocada por *Streptococcus pyogenes*. Sólo la penicilina intramuscular ha demostrado ser efectiva en la prevención de esta patología⁹.

6.4 Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos:

Se han realizado dos ensayos clínicos que han sido publicados en un único artículo¹¹. En uno de ellos, se comparó cefditoren 200 mg cada 12 horas y cefditoren 400 mg cada 12 horas frente a cefuroxima axetilo 250 mg cada 12 horas, durante 10 días. Los índices de curación clínica fueron similares en los tres grupos (84%, 84% y 88%; NS), mientras que la erradicación bacteriológica fue ligeramente superior en el grupo tratado con cefuroxima (81%, 85% y 89%; p= 0,043). En el otro, se comparó cefditoren a las mismas dosis y pauta frente a cefadroxilo 500 mg cada 12 horas, también durante 10 días; los índices de curación clínica fueron similares en los tres grupos, en cambio la erradicación bacteriológica fue significativamente superior en los grupos tratados con cefditoren.

6.5 Sinusitis maxilar aguda²

No hay ningún estudio publicado de forma completa. En uno publicado parcialmente como abstract en el cual se comparó cefditoren 200 mg cada 12 horas, cefditoren 400 mg cada 12 horas frente a amoxicilina/clavulánico 875 mg/125 mg cada 12 horas, durante 10 días, se observó que la eficacia fue similar en los tres grupos de tratamiento, no se estudiaron los resultados bacteriológicos. Mientras que en un estudio realizado en Europa y no publicado, se comparó cefditoren 200 mg cada 12 horas frente a cefuroxima 250 mg/12 horas. No se observaron diferencias en relación a las tasa de curación, aunque sí en la erradicación bacteriológica, no pudiéndose demostrar la hipótesis de no inferioridad de cefditoren frente a cefuroxima, principalmente debido a las bajas tasas de erradicación de *Staphylococcus aureus*.

SEGURIDAD:

➤ Reacciones adversas¹:

El 24% de los pacientes que han participado en los diversos ensayos clínicos realizados con cefditoren, comunicaron una reacción adversa. En un 2,6% de los pacientes, se interrumpió el tratamiento.

La reacción adversa más frecuente es la diarrea (> 10%). Otras reacciones frecuentes (1-10%) han sido cefaleas, náuseas, dolor abdominal, candidiasis vaginal, dispepsia y vómitos.

También se han observado variaciones en los parámetros de laboratorio en al menos un 1% de los pacientes que habían recibido 200 mg y 400 mg de cefditoren en los distintos ensayos clínicos: hematuria (3,0% y 3,1%), leucocituria (2,3% y 2,5%), disminución del hematocrito (2,1% y 2,2%), incremento de los niveles plasmáticos de glucosa (1,8% y 1,1%)^{2,9}.

➤ Contraindicaciones^{1,2}:

- Hipersensibilidad a cefditoren u otra cefalosporina o a alguno de los excipientes entre los que se encuentra el caseinato de sodio.
- Alergia reciente y/o reacción de hipersensibilidad grave a la penicilina o cualquier otro principio activo beta-lactámico.
- Al igual que otros agentes que producen pivolato, está contraindicado en los pacientes con déficit de carnitina.

➤ Precauciones^{1,2}:

- Se ha detectado diarrea, colitis y colitis pseudomembranosa con el uso de cefditoren. Estos efectos deben tenerse en cuenta en cualquier paciente que desarrolle diarrea durante o bien tras un breve periodo de tiempo después del tratamiento.
- La administración de cefditoren se ha de suspender si durante el tratamiento aparece diarrea grave y/o sanguinolenta.
- En pacientes con historial de molestias gastrointestinales, en particular colitis.
- Las cefalosporinas pueden provocar un descenso de la actividad de la protrombina en pacientes con insuficiencia hepática o renal o con terapia anticoagulante.
- El uso prolongado de cefditoren puede dar lugar al crecimiento de microorganismos resistentes al fármaco, como *Enterococci* y *Candida spp.*

- En pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con principios activos nefrotóxicos, como aminoglucósidos o diuréticos potentes (como furosemida), pueden tener un efecto indeseable sobre la función renal y se han asociado con ototoxicidad.
- Interacciones con alimentos y/o medicamentos^{1,2}:
 - Antiácidos (*Hidróxido de aluminio y magnesio*): cuando se administran simultáneamente, disminuye la absorción de cefditoren. Se recomienda separar la administración dos horas.
 - Antagonistas de los receptores H₂: la administración simultánea reduce la absorción de cefditoren. No se recomienda el uso concomitante de estos fármacos.
 - Probenecid: Al igual que ocurre con los beta-lactámicos, reduce la excreción renal de cefditoren, dando lugar a un aumento del 53% en la semivida de eliminación.
 - No interacciona con los anticonceptivos orales que contienen etinil estradiol.
- Sobredosis¹:
No se han descrito casos de intoxicación con el producto. En caso de sobredosis deberá practicarse lavado gástrico. Cefditoren pivoxilo puede ser eliminado parcialmente a través de hemodiálisis.
- Utilización en grupos especiales^{1,2}:
 - Embarazo: No se dispone de datos clínicos de la administración de cefditoren durante el embarazo. Aunque en estudios en ratas realizados con cefditoren, no se observaron efectos embriofetotóxicos, debido a la ausencia de datos, la administración de cefditoren durante el embarazo no está recomendada.
 - Lactancia: No se recomienda la administración de cefditoren durante la lactancia ya que el paso del fármaco a la leche materna no ha sido estudiado.
 - Niños (< 12 años): No hay estudios de seguridad y eficacia para esta población.
 - Ancianos (> 65 años): No se precisan ajustes de dosis, excepto en casos de insuficiencia renal y hepática avanzada.
 - Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CL_{cr} 30 a 50 ml/min) la dosis diaria total no puede superar los 400 mg/día. En pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{cr} < 30 ml/min) se recomienda una dosis única de 200 mg/día. No se ha determinado la dosis en pacientes sometidos a diálisis.
 - Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario ajustar la dosis. En caso de insuficiencia hepática grave, no se dispone de datos.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARADO

- Eficacia:

Neumonía Adquirida en la Comunidad: En los estudios comparativos publicados frente a amoxicilina/clavulánico y cefpodoxima proxetilo, los índices de curación clínica fueron similares. Cabe destacar que la dosis de amoxicilina/clavulánico utilizada era baja para superar las CMI de las cepas con resistencia intermedia a la penicilina de *S. pneumoniae*. La tasa de erradicación bacteriológica de cefditoren fue inferior a cefpodoxima. No se ha comparado frente a ningún macrólido para esta indicación. Con los datos disponibles no puede afirmarse que la dosis de 400 mg de cefditoren sea más eficaz que la de 200 mg.

Exacerbación Aguda de Bronquitis Crónica: cefditoren ha presentado una eficacia similar a cefuroxima y claritromicina. La Food and Drug Administration recomienda para esta indicación la dosis de cefditoren 400 mg durante 10 días. En cambio en nuestro país la dosis recomendada en la ficha técnica es de 200 mg durante 5 días. Cabe tener en cuenta que en los ensayos publicados, la duración de los tratamientos ha sido de 10 días.

Faringoamigdalitis aguda: ha presentado una curación clínica similar a fenoximetilpenicilina, en cambio, la erradicación bacteriológica fue ligeramente superior con cefditoren. Cefditoren no se ha estudiado en la prevención de la fiebre reumática provocada por *Streptococcus pyogenes*. La elección de un antibiótico de amplio espectro para tratar esta patología aumentaría la probabilidad de inducir resistencias.

Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos: presentó una eficacia similar a cefuroxima y cefadroxilo. No se ha comparado frente a cloxacilina que es el tratamiento de primera línea.

Sinusitis maxilar aguda: No hay ningún estudio publicado de forma completa. Con los datos disponibles, eficacia clínica similar a amoxicilina/clavulánico y cefuroxima.

CONCLUSIÓN: Eficacia SIMILAR a sus comparadores para cada una de las indicaciones.

- Seguridad:

Los diversos ensayos clínicos llevados a cabo sugieren que no hay diferencias relevantes con los antibióticos con los cuales se ha comparado. La diarrea es la reacción adversa que se presenta con mayor frecuencia.

CONCLUSIÓN: En relación a este parámetro cefditoren no ofrece ventajas adicionales.

- Pauta:

La pauta de administración es de dos veces al día, similar a la de los comparadores (2-3 tomas diarias).

CONCLUSIÓN: En relación a este parámetro cefditoren no ofrece ventajas adicionales.

- Coste:

Coste Tratamiento para cada indicación

Indicaciones	Cefditoren	Amoxicilina	Amoxicilina/ Clavulánico	Cefuroxima	Claritromicina	Eritromicina	Fenoximetil- penicilina	Cloxacilina
Neumonía adquirida en la comunidad leve	200mg/12h 14días 82,54€	1g/8h 10días 9,39€	875/125/8h 10 días 21,51€	500mg/12h 10días 49,26€	500mg/12h 10días 30,87€	500mg/6h 10días 17,60€		
Neumonía adquirida en la comunidad moderada	400mg/12h 14días 123,8€	1g/8h 14días 12,46€	875/125/8h 14días 28,68 €	500mg/12h 14días 73,89€	500mg/12h 14días 41,16€	500mg/6h 14días 22€		
Exacerbación aguda de bronquitis crónica	200mg/12h 5 días 41,27€	500mg/8h 10días 5,76€ (24+12)	500/125/8h 10días 12,29 €	250/12h 10días 27,79€	250mg/12h 10días 21,96€	500mg/6h 10días 17,60€		
Faringoamigdalitis aguda	200mg/12h 10días 41,27€	500mg/8h 10días 5,76€					250mg/6h 10días 10,12€	
Sinusitis maxilar aguda	200mg/12h 10días 41,27€	500mg/8h 10días 5,76€	500/125/8h 10días 12,29 €	250mg/12h 10días 27,79€	250mg/12h 10días 21,96€	500mg/6h 10días 17,60€		
Infecciones no complicadas de piel	200mg/12h 10días 41,27€							500mg/6h 10días 11,64€

Se ha ajustado el número de envases para completar el tratamiento

CONCLUSIÓN: El coste del tratamiento es muy superior al de los antibióticos de elección.

EVALUACIÓN:

Cefditoren es una cefalosporina de tercera generación que no aporta ventajas en ninguna de las indicaciones aprobadas en términos de eficacia, seguridad, posología frente a sus comparadores. Además el coste es mucho más elevado.

CALIFICACIÓN: “NO APORTA NADA NUEVO”

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Meiact®. Laboratorios Tedec Meiji Farma S.A.
2. Wellington K, Curran Mp. Cefditoren Pivoxil. A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 2004; 64:2597-618.
3. Guay DRP. Review of cefditoren, an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporine. *Clinical Therapeutics*. 2001;23:1924-37.
4. Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A, Gracia M, Fernández-Roblas R, Esteban J, et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* isolated in four Southern European Countries (ARISE project) from adults patients: results from the cefditoren surveillance program. *Journal of Chemotherapy*. 2003;2:107-12.
5. Forgaty CM, Cyganowsky M, Palo WA, Hom RC, Craig VA. A comparison of Cefditoren Pivoxil and Amoxicillin/Clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: A multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study. *Clinical Therapeutics*. 2002;24:1854-70.

6. Van Zyl L, Le Roux JG, Lafata JA, Volk RS, Palo WA, Flamm R, Hom RC. Cefditoren Pivoxil versus Cefpodoxime Proxetil for community-acquired pneumonia: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clinical Therapeutics*. 2002;24:1840-53.
7. Henry DC, Poling TL, Bettis RB, Junt BJ, Cyganouski M, Hom RC. A double-blind, randomized study of cefditoren vs cefuroxime for AECB. *J Resp Dis*. 2001;22 (suppl 8):69-74.
8. Ramírez JA, Tucker RM, Bettis RB, Cyganousky M, Hunt BJ. Treating Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *J Resp Dis*. 2001;22 (suppl 8):75-80.
9. Drugdex Drug Evaluation: Cefditoren. Micromedex. Healthcares Series. Vol.125 expires 9/2005.
10. Kaplan EL, Tucker RM, Poling TL, Marsh D, Chou C. A Multicenter comparison of cefditoren pivoxil and penicillin VK. *J Resp Dis*. 2001;22(suppl 8):60-4.
11. 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 bid for the treatment of uncomplicated skin and skin-structure infections. *Clinical Therapeutics*. 2002;24:1134-47.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Euskadi.

INFORME DE CEFDITOREN: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Fogarty CM, et al. Clin Ther 2002; 24(11): 1854-70	Multicéntrico, randomizado, ciego para el investigador, paralelo, 14 días. <i>Objetivo:</i> eficacia y tolerabilidad de CEF frente a Amox/CLAV para el tto de NAC .	802 pacientes con una media de edad de 50 años (12-93 años); imagen radiológica con infiltrado pulmonar 2 o más síntomas clínicos (<i>dolor pectoral, disnea, taquipnea, tos, esputo purulento, cianosis, sibilancias, ahogo</i>) Estudio de no inferioridad Análisis por protocolo Análisis por IT	CEF 200 mg CEF 400 mg Amox/CLAV 875/125 mg (2 veces/día cada una de las pautas)	<p>Curación Clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-tto • Seguimiento <p><u>Curación:</u> resolución de signos y síntomas previos al tto o retorno al estado basal previo a la infección o mejoría sin necesidad de antibiótico adicional. (mediante imagen radiológica).</p>	<p><u>Post-tto:</u> 88% (CEF 200) 89,9% (CEF 400) 90,3% (Amox/CLAV) NS</p> <p><u>Seguimiento (7-14 días):</u> 86,5% (CEF 200) 86,8% (CEF 400) 87,8% (Amox/CLAV) NS</p> <p>Los resultados fueron similares entre los tres grupos cuando el análisis fue por IT y también en los distintos ajustes según diferentes variables.</p>	<p>Las tasas de abandono fueron similares en los tres grupos.</p> <p>La diarrea fue menos frecuente en el grupo de CEF 200 mg (14%) que con CEF 400 mg (21%) y Amox/Clav (21%). p ≤ 0,04</p> <p>La cefalea no tuvo lugar en el grupo Amoxi/clav. Fue superior en el grupo de CEF 200mg (5%) que en el de CEF 400mg (1%). P= 0,004</p> <p>De las cepas de <i>S pneumoniae</i> un 14,6% eran penicilin resistentes y un 26,8% tenían la sensibilidad reducida. EL N° DE CEPAS AISLADAS DE ESTE MICROORGANISMO ES BAJO</p>	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 Total: 3 puntos
				<p>Erradicación microbiológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-tto • Seguimiento <p>cepas aisladas en 521 pacientes (%pacien) : H parainfluenzae: 44% H influenzae: 22,8% S pneumoniae: 15,7% S. aureus: 9,2% M catarralis: 5,4% K pneumoniae: 2,3% S pyogenes: 0,6%</p>	<p><u>Post-tto:</u> 84,0% (CEF 200) 88,6% (CEF 400) 82,6% (Amox/CLAV) NS</p> <p><u>Seguimiento (7-14 días):</u> 77,3% (CEF 200) 81,3% (CEF 400) 79,8% (Amox/CLAV) NS</p>	<p>Las dosis de Amox/CLAV son bajas y la pauta utilizada no es habitual en nuestro entorno.</p>	

<p>Van Zyl L, et al. Clin Ther 2002; 24(11): 1840-53</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble ciego, paralelo, 14 días.</p> <p><i>Objetivo:</i> eficacia y tolerabilidad de CEF frente a CEFPO para el tto de NAC.</p>	<p>851 pacientes con una media de edad de 43 años (14-91 años); imagen radiológica con infiltrado pulmonar y 2 o más síntomas clínicos (<i>dolor pectoral, disnea, taquipnea, esputo purulento, tos, cianosis, sibilancias, ahogo</i>)</p> <p>Estudio de no inferioridad Análisis por protocolo Análisis por IT</p>	<p>CEF 200 mg CEF 400 mg CEFPO 200 mg</p> <p>(2 veces/día cada una de las pautas)</p>	<p>Curación Clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-tto • Seguimiento <p><i>Curación:</i> resolución de signos y síntomas previos al tto o retorno al estado basal previo a la infección o mejoría sin necesidad de antibiótico adicional. (mediante imagen radiológica).</p> <p>Erradicación microbiológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-tto • Seguimiento <p>cepas aisladas en 447 pacientes (%pacien) : <i>H influenzae</i>: 31,5% <i>S pneumoniae</i>: 28,2 % <i>H parainfluenzae</i>: 17,5% <i>S. aureus</i>: 12,5% <i>M catarralis</i>: 5,1%</p>	<p><u>Post-tto:</u> 90,5% (CEF 200) 89,7% (CEF 400) 92,2% (CEFPO 200) NS</p> <p><u>Seguimiento (7-14 días):</u> 88,4% (CEF 200) 87,2% (CEF 400) 90,4% (CEFPO 200) NS</p> <p>Tampoco se vieron diferencias cuando se analizó desagregado para cada síntoma</p> <hr/> <p><u>Post-tto:</u> 88,7% (CEF 200) 89,9% (CEF 400) 95,7% (CEFPO 200) p=0,031</p> <p><u>Seguimiento (7-14 días):</u> 80,0% (CEF 200) 85,7% (CEF 400) 91,7% (CEFPO 200) p=0,005</p>	<p>Las tasas de abandono fueron similares en los tres grupos.</p> <p>La diarrea fue más frecuente en el grupo de CEF 400 (7.5%) que con CEFPO (3.2%) (p=0,037).</p> <p>De las cepas de <i>S pneumoniae</i> un 2,9% eran penicilin resistentes y un 12,9% tenían la sensibilidad reducida.</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>Total: 3 puntos</p>
--	--	---	---	--	--	---	--

<p>Henry DC et al. J Resp Dis 2001; 22(suppl 8): 69-74</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble ciego, paralelo, 10 días de tto</p> <p>Objetivo: eficacia y tolerabilidad de CEF frente a CEFUR para el tto de EABC.</p>	<p>537 pacientes con una media de edad de 52 años; con EABC definida como: tos productiva durante muchos días en los tres últimos meses y una evolución de al menos 2 años y alguno de los siguientes síntomas clínicos (<i>disnea, incremento del volumen de esputo e incremento de esputo purulento</i>). Las reagudizaciones se clasificaron retrospectivamente en:</p> <p><i>Tipo1:</i> tres síntomas, <i>Tipo2:</i> dos síntomas, <i>Tipo3:</i> un síntoma.</p> <p>Análisis por protocolo. Estudio de no inferioridad</p>	<p>CEF 200 mg CEF 400 mg CEFUR 250 mg</p> <p>(2 veces/d cada una de las pautas)</p>	<p>Curación Clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-tto • Seguimiento <p>Curación: resolución de signos y síntomas previos al tto o retorno al estado basal previo a la infección o mejoría sin necesidad de antibiótico adicional.</p> <hr/> <p>Erradicación microbiológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento <p>cepas aisladas (%pacientes): <i>H parainfluenzae:</i> 68% <i>H influenzae:</i> 30% <i>M catarralis:</i> 15% <i>S pneumoniae:</i> 12% <i>S. aureus:</i> 8%</p>	<p>Post-tto: 89% (CEF 200) 90% (CEF 400) 89% (CEFUR 250) NS</p> <p>Seguimiento (7-14 días): 82% (CEF 200) 86% (CEF 400) 79% (CEFUR 250) NS</p> <p>Tampoco se vieron diferencias cuando se analizó desagregado para cada síntoma o por tipo de reagudización ni por medicación de rescate.</p> <hr/> <p>Seguimiento (7-14 días): 73% (CEF 200) 77% (CEF 400) 72% (CEFUR 250) NS</p> <p>Tampoco se vieron diferencias cuando se analizó desagregado para cada microorganismo</p>	<p>No se especifica como realizan la aleatorización ni el enmascaramiento No se describen las pérdidas</p> <p>La incidencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos. Sólo hubo diferencias en náusea (1% CEF 200 versus 7% CEFUR; p= 0,006).</p> <p>De las cepas de <i>S pneumoniae</i> un 8% eran penicilin resistentes y un 17% tenían la sensibilidad reducida.</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0</p> <p>Total: 2 puntos</p>
--	---	--	---	--	--	--	--

Ramírez JA et al. J Resp Dis 2001; 22(suppl 8): 75-80.	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, paralelo, 10 días de tto <i>Objetivo:</i> eficacia y tolerabilidad de CEF frente a CLA para el tto de EABC .	743 pacientes con una media de edad de 51 años; con EABC Análisis por protocolo.	CEF 200 mg CEF 400 mg CLA 500 mg 2 veces/día cada una de las pautas	<p>Curación Clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-tto • Seguimiento <p><i>Curación:</i> resolución de signos y síntomas previos al tto o retorno al estado basal previo a la infección o mejoría sin necesidad de antibiótico adicional.</p>	<p>Post-tto: 88%(CEF 200) 90% (CEF 400) 89% (CLA 500) NS</p> <p>Seguimiento (7-14 días): 82% (CEF 200) 78% (CEF 400) 83% (CLA 500) NS</p>	La incidencia de efectos adversos fue similar entre los grupos (27% CEF 200, 31% CEF 400, 35% CLA 500). Sólo hubo diferencias en uno de ellos, trastornos del gusto ($p<0.001$ de CLA versus CEF)	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0 Total: 2 puntos
				<p>Erradicación microbiológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento <p>cepas aisladas pretratamiento: <i>H parainfluenzae</i>: 66% <i>H influenzae</i>: 25% <i>M catarralis</i>: 15% <i>S aureus</i>:10% <i>S pneumoniae</i>:10% <i>K pneumoniae</i>: 2%</p>	<p>Seguimiento (7-14 días): 74% (CEF 200) 70% (CEF 400) 73% (CLA 500) NS</p>		

Kaplan EL. J Resp Dis 2001; 22(suppl 8): 60-4	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, paralelo, 10 días de tto <i>Objetivo:</i> eficacia de CEF frente a PEN V para el tto de faringoamigdalitis aguda por streptococcus beta hemolítico del grupo A.	503 pacientes con una media de edad de 28 años; con faringitis aguda definida como: cultivo positivo a <i>S. pyogenes</i> . Análisis por protocolo. Estudio de no inferioridad	CEF 200 mg/12 h PEN V 250 mg/6h	No queda definida la variable curación clínica.	De los pacientes microbiológicamente evaluables se clasificaron como " <i>clínicamente curados</i> ": V2 seguimiento: 99% (CEF) 94 % (PEN V) p=0,061 V3 seguimiento: 97% (CEF) 94 % (PEN V) p=0,288		Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0 Total: 2 puntos
				Se considera curación cuando el cultivo es negativo para <i>S. pyogenes</i> en las visitas de seguimiento 2 (14- 17 días de iniciar el tto) y 3 (25-39 días de iniciar el tto)	V2 seguimiento: 95% (CEF) 81 % (PEN V) p <0,001 V3 seguimiento: 93% (CEF) 84 % (PEN V) p=0,025		

<p>Bucko AD et al. Clin Ther 2002; 24(7):1.134-47</p> <p>Financiado por TAP Pharmaceutical</p>	<p>Multicéntricos, randomizados, doble ciego, paralelo, 10 días de tto.</p> <p>Objetivo: eficacia y tolerabilidad de CEF frente a CEFUR y CEFADR para el tto de Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos</p>	<p>1.685 pacientes con una media de edad de 41,1 años (12-95) con infección no complicada de piel y tejidos blandos reclutados para dos estudios.</p> <p>En el estudio 1 (857 pacientes).</p> <p>En el estudio 2 (828 pacientes).</p> <p>Estudio de equivalencia.</p>	<p>Estudio 1:</p> <p>CEF 200 mg CEF 400 mg CEFUR 250 mg</p> <p>(2 veces/día cada una de las pautas)</p>	<p>Curación Clínica :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-tto • Seguimiento <p><u>Curación:</u> resolución de signos y síntomas previos al tto o mejoría sin necesidad de antibiótico adicional.</p>	<p><u>Post-tto:</u> 89% (CEF 200) 89% (CEF 400) 90% (CEFUR 250) NS</p> <p><u>Seguimiento (7-14 días):</u> 84% (CEF 200) 84% (CEF 400) 88% (CEFUR 250) NS Tampoco se vieron diferencias cuando se analizó desagregado para cada infección</p>	<p>No se especifica como realizan la aleatorización ni el enmascaramiento No se describen las pérdidas</p> <p>Un nº bajo de pacientes abandonaron el tto por RAM en cada grupo: CEF 200: 2% CEF 400: 5% CEFUR: 2% CEFADR: 3% P<0,05 de CEF 400 versus el resto de grupos.</p> <p>Solo hubo diferencias en uno de ellos, diarrea (<i>Cef 200: 14%</i> <i>Cef 400: 19%</i> <i>Cefur: 7%</i> y <i>Cefadr: 8%</i>; p<0,05 para cef 200 vs 400; P<0,001 entre cef 200 y 400 vs cefur y cefadr) .</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>Total: 3 puntos</p>
				<p>Erradicación bacteriológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento <p><i>S Aureus:</i> 54% <i>Peptostreptococcus</i> sp: 16% <i>Peptostreptococcus</i> assachoralyticus y <i>Peptostreptococcus magnus:</i> 10% Streptococci: 10% <i>S.pyogenes</i> y <i>S.agalactiae</i> y <i>enterococcus faecalis:</i> 6% Anaerobios: 5%</p>	<p><u>Seguimiento (7-14 días):</u> 81% (CEF 200) 85% (CEF 400) 89% (CEFUR 250) p= 0,043 Tampoco se vieron diferencias cuando se analizó desagregado para cada microorganismo</p>		

			<p>Estudio 2:</p> <p>CEF 200 mg CEF 400 mg CEFADR 500 mg</p> <p>(2 veces/día cada una de las pautas)</p>	<p>Curación Clínica :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-tto • Seguimiento <p><u>Curación:</u> resolución de signos y síntomas previos al tto o retorno al estado basal previo a la infección o mejoría sin necesidad de antibiótico adicional.</p>	<p><u>Post-tto:</u> 89% (CEF 200) 88% (CEF 400) 90% (CEFADR500) NS</p> <p><u>Seguimiento (7-14 días):</u> 85% (CEF 200) 81% (CEF 400) 85% (CEFADR500) NS Tampoco se vieron diferencias cuando se analizó desagregado para cada síntoma o por tipo de reagudización ni por medicación de rescate</p>		
				<p>Erradicación bacteriológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento <p><i>S Aureus</i>: 54% <i>Peptostreptococcus</i> sp: 16% <i>Peptostreptococcus</i> assachoralyticus y <i>Peptostreptococcus magnus</i>: 10% Streptococci: 10% <i>S.pyogenes</i> y <i>S.agalactiae</i> y <i>enterococcus faecalis</i>: 6% Anaerobios: 5%</p>	<p><u>Seguimiento (7-14 días):</u> 87% (CEF 200) 82% (CEF 400) 77% (CEFADR500) p= 0,018 Tampoco se vieron diferencias cuando se analizó desagregado para cada microorganismo</p>		

Cef= Cefditoren Pivoxil (200mg y 400mg)

Amox/CLAV= Amoxicilina/Clavulánico (875/125 mg)

Cefpodox= Cefpodoxima proxetilo (200mg)

Cefur= Cefuroxima (250 mg)

Cefadr= Cefadroxilo (500 mg)

Cla= Claritromicina (500 mg)

NAC= Neumonía Adquirida en la Comunidad

EABC= Exacerbación Aguda Bronquitis Crónica

IT= intención de tratar

NS= resultados no significativos

NE= no se especifica en el estudio la significación de los resultados

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Anabel Giménez Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.