

Eficacia clínica de cefditoren para el tratamiento de la infecciones de piel y tejidos blandos

Hernández Tejeda, Rubén Ventura*
Guevara Saldívar, María Isabel*
Ranero Juárez, Guadalupe Alejandra**
Martínez Gama, Deni***
Mondragón, Priscila****
Flores Trejo, Laura Yadir****
Galicia Tapia, Jorge****

Clinical efficacy of cefditoren for skin and soft tissue infection treatment

Fecha de aceptación: noviembre 2017

Resumen

El cefditoren es una cefalosporina de tercera generación que se ha utilizado en el tratamiento de infecciones de la piel y de tejidos blandos (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*), faringoamigdalitis aguda (*S. pyogenes*), sinusitis aguda (*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), exacerbación aguda de bronquitis crónica (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*) y neumonía adquirida en la comunidad leve a moderada (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*). En este artículo presentamos la experiencia con el uso de cefditoren en infecciones leves a moderadas de piel y tejidos blandos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio observacional, longitudinal y prospectivo de casos incidentes realizado de agosto de 2016 a marzo de 2017, que incluyó pacientes con problemas angiológicos que además cursaran con infección leve a moderada de piel y tejidos blandos. Los pacientes fueron seleccionados por cuatro angiólogos de la Ciudad de México en su consulta privada. Todos los enfermos recibieron manejo ambulatorio donde se les administró cefditoren a 200 mg o 400 mg cada 12 horas durante 7, 14 o más días de acuerdo con su evolución y gravedad. Fueron valorados semanalmente hasta su curación.

RESULTADOS. Se recopiló información de 126 pacientes, quienes tuvieron un promedio de edad de 65 años (rango 40 a 90 años), 70% del sexo femenino y 30% masculino. Fue evidente la mejoría del dolor, la inflamación y la hipertermia en las zonas infectadas y se obtuvo una resolución clínica del proceso infeccioso en 97%; el restante 3% abandonó el tratamiento. El 4% de los pacientes presentó eventos adversos menores.

CONCLUSIONES. El cefditoren fue eficaz en el tratamiento de infecciones leves a moderadas de piel y tejidos blandos.

Palabras clave: infección de piel y tejidos blandos, celulitis, insuficiencia venosa crónica, insuficiencia arterial crónica, úlcera por presión.

Abstract

Cefditoren is a third-generation cephalosporin that has been prescribed for skin and soft tissue infections treatment (*Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*), acute pharyngitis (*S. pyogenes*), acute sinusitis (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), acute exacerbation of chronic bronchitis (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*), mild to moderate community acquired pneumonia (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*). Experience with cefditoren treatment in mild to moderate skin and soft tissue infections is presented.

MATERIAL AND METHODS. Observational, longitudinal, prospective study of incident cases from August 2016 to March 2017, patients with angiological problems who also had mild to moderate skin and soft tissue infections were collected. Patients were selected by four angiologists from Mexico City in their private practice. All patients received ambulatory management, receiving cefditoren at 200 mg or 400 mg every 12 hours for 7, 14 or more days according to evolution and severity. They were evaluated weekly until their cure.

RESULTS. Data were collected from 126 patients. Patients had a mean age of 65 years (range 40 to 90 years), 70% of the female sex, 30% of the male sex. The improvement of pain, inflammation and hyperthermia was evident in the infected areas and a clinical resolution of the infectious process was obtained in 97%, because 3% of the patients left the treatment. Four percent of the patients had minor adverse events.

CONCLUSIONS. Cefditoren was effective in the treatment of mild to moderate skin and soft tissue infections.

Keywords: cellulitis, chronic venous insufficiency, chronic arterial insufficiency, skin and soft tissue infection, peripheral vein thrombosis.

* Médico angiólogo, cirujano vascular y endovascular, consultorio privado

** Médico adscrito, Cirugía General y Endoscopia, Hospital Manuel Gea González

*** Médico angiólogo y cirujano vascular, consultorio privado.

**** Médico general

***** Matemático

Correspondencia: Dr. Rubén Ventura Hernández Tejeda Querétaro núm. 147, Colonia Roma Norte, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Dirección electrónica: doctor@hernandeztejeda.com.mx
Teléfono: 55840026

Introducción

La piel y sus anexos constituyen la principal barrera estructural de defensa del organismo frente a agentes externos, ya que está formada por tres capas: epidermis, capa verdaderamente protectora, más superficial y avascular; dermis y tejido celular subcutáneo (hipodermis); y capas más profundas y con riego sanguíneo.¹ Existe un constante equilibrio entre el microorganismo y el huésped, de manera que la eliminación de ese equilibrio puede favorecer el desarrollo de infección. Las defensas del huésped son: la integridad de la barrera cutánea, flora saprofita (flora residente, especialmente *Staphylococcus coagulans* negativos, *Propionibacterium* o *Corynebacterium*), ácidos grasos, inmunidad, colonización cutánea por flora transitoria, entre otras.^{1,2} Algunos factores que pueden alterar este equilibrio y favorecer las infecciones cutáneas son la humedad, el aumento de temperatura, diversas enfermedades o inmunosupresión y el uso de antibióticos.

Las manifestaciones cutáneas de una infección bacteriana se pueden producir por varios mecanismos fundamentales: infección local primaria con replicación *in situ* de la bacteria (impétigo), exotoxinas circulantes (síndrome de la piel escaldada estafilocócica), mecanismos inmunológicos (vasculitis), daño de la piel como parte de un cuadro sistémico (sepsis meningocócica),^{2,4} manifestación de una coagulopatía intravascular diseminada (meningocócica o en algunas infecciones por *Rickettsias*).⁵

Las infecciones de la piel y los tejidos blandos constituyen un conjunto de cuadros clínicos de distinta expresividad y gravedad que afectan la piel, el tejido celular subcutáneo y el músculo. Son de las infecciones más prevalentes en nuestro medio y, por tanto, uno de los primeros motivos de prescripción de antibióticos.⁶

Las infecciones de piel y partes blandas se definen según la localización de las mismas independientemente del microorganismo que las produce. Así, las infecciones de piel afectan la epidermis, la dermis o la hipodermis, mientras que las infecciones de partes blandas afectan la fascia profunda o el músculo.^{6,9}

Entre los factores predisponentes encontramos: edad avanzada, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, VIH/SIDA, alcoholismo, tabaquismo, varicela, desnutrición, obesidad, enfermedades renales, uso de inmunosupresores, enfermedades cardiopulmonares, cáncer, enfermedad venosa superficial, enfermedad arterial periférica, mordeduras de animales, prurigo por insectos, úlceras de decúbito, infecciones de heridas quirúrgicas, estancia hospitalaria prolongada e infecciones de heridas traumáticas y quemaduras.¹⁰

Por tanto, las bacterias más importantes como flora transitoria de la piel implicadas en infecciones cutáneas son *S. aureus* y *S. pyogenes*. Como ejemplo, hasta entre 20 y 40% de adultos sanos presentan colonización nasal por *S. aureus* y 20% perineal, pero sólo contaminan de forma transitoria el resto de zonas del organismo. Por el contrario, en pacientes con dermatitis atópica, la recuperación de *S. aureus* de la piel alcanza de 70 a 90% de los casos. Otras bacterias que producen infecciones de piel con menos frecuencia son *S. agalactiae*, estreptococo del grupo B (menos de tres meses), bacilos Gram negativos (infecciones perirectales, en pacientes inmunodeprimidos, infección nosocomial), *Clostridium* u

otros anaerobios (fascitis necrotizante tipo 1), y otras bacterias oportunistas, incluidas micobacterias atípicas. En algunas circunstancias, como mordeduras o ciertas heridas, la infección puede ser polimicrobiana.⁶

Las infecciones de piel y tejidos blandos son de las más prevalentes en la población de adultos mayores, por su facilidad de diseminación y la frecuencia con la que presentan lesiones cutáneas asociadas a sus padecimientos de base. A nivel mundial, en los últimos años se ha descrito un aumento de la incidencia de infecciones de piel y tejidos blandos, como la celulitis,^{1,9} abscesos de piel¹ y úlceras.^{4,5} Particularmente en los pacientes con problemas angiológicos, esta última forma de presentación es más frecuente por alteraciones venosas y/o arteriales, isquemia, neuropatía o traumatismos.

Entre los signos y síntomas se encuentran: signos locales como dolor intenso y continuo, edema intenso y extenso de la piel, eritema y equimosis con áreas de anestesia cutánea que preceden a la necrosis, apariencia benigna de la piel en un inicio, seguida de signos evidentes de necrosis, ampollas y bullas, presencia de gas en los tejidos detectado por palpación e imagen, rápida evolución de necrosis y sepsis.¹⁰ Algunos pacientes pueden presentar signos generales asociados a la respuesta inflamatoria sistémica: palidez de la piel y mucosas, deterioro progresivo del estado de alerta, fiebre mayor o igual 38 °C, hipotensión, taquicardia, agitación psicomotriz (delirio), abscesos metastáticos (émbolos sépticos o siembras a distancia), falla multiorgánica y choque.¹⁰

En la mayoría de las infecciones cutáneas el diagnóstico es clínico, dado que muchas de estas infecciones presentan características patognomónicas, sin embargo, en ocasiones, ya sea por mala respuesta al tratamiento empírico o recidiva, o bien por necesidad de un diagnóstico preciso ante cuadros potencialmente graves (síndrome de Stevens-Johnson o ectima gangrenosa en pacientes neutropénicos), pueden ser necesarios estudios microbiológicos (tinción, cultivo y estudio de sensibilidad) o histológicos. Es importante valorar la profundidad de la lesión cuando existe necrosis asociada, signos de daño sistémico y la presencia de factores de riesgo de mala evolución. En pacientes que presenten síntomas de afección sistémica se debe realizar hemocultivo, hemograma, determinar equilibrio ácido base, proteína C reactiva, creatinina y creatinina-fosfoquinasa.^{1,6}

El cefditoren pivoxilo se ha utilizado en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, ésta es una cefalosporina de tercera generación que se absorbe en el tracto gastrointestinal y se hidroliza a cefditoren por acción de las esterazas intestinales. Los patógenos frente a los que el cefditoren es activo habitualmente son los aerobios Gram positivos (estreptococos de los grupos C y G, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*), los aerobios Gram negativos (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*) y los anaerobios (*Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp.). Tiene una actividad variable contra enterobacterias y *Pseudomonas* spp.

Material y método

Se realizó un estudio prospectivo, de casos incidentes con una muestra por conveniencia, en el periodo de agosto de

2016 a marzo de 2017. Participaron médicos angiólogos de la Ciudad de México. Se seleccionaron pacientes con problemas angiológicos que además cursaran con infección leve a moderada de piel y tejidos blandos. Se utilizó un formato *ad hoc* para la recopilación de la información. Los indicadores evaluados fueron: antecedentes patológicos, características de la lesión dermatológica, sintomatología, enfermedades vasculares, fecha de inicio de tratamiento, tipo de tratamiento, duración del tratamiento, evolución a los 7, 14 y 21 días, efectos adversos y fecha de término del tratamiento.

Todos los pacientes recibieron manejo ambulatorio con cefditoren vía oral en dosis de 200 mg cada 12 horas los casos leves, y 400 mg vía oral cada 12 horas los casos moderados. Los casos leves recibieron siete días de tratamiento y los moderados de 14 o más días de acuerdo con su

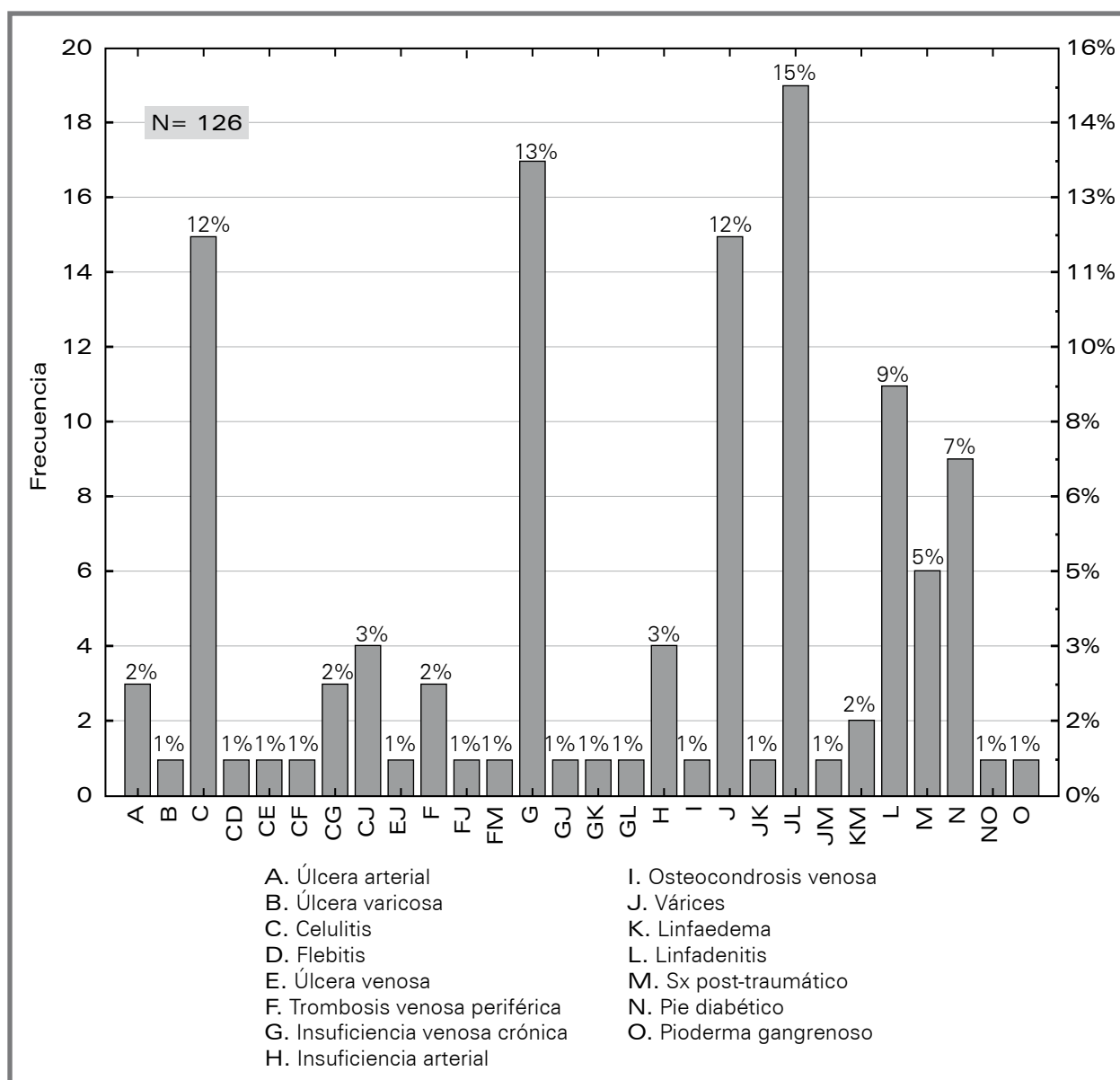
evolución, valorando su progreso según las características clínicas. En todos los casos se obtuvo consentimiento informado por los pacientes.

Sólo se analizaron los formatos que estuvieran llenados adecuadamente.

Se presenta el análisis de los datos con estadística descriptiva. Se utilizó χ^2 y α de Cochran, se consideró p significativa <0.05 de una cola, utilizando el *software* Statistica 10.

Se analizaron los formatos de 126 pacientes, los cuales tuvieron un promedio de edad de 65 años (rango 40 a 90 años). El 70% fueron del sexo femenino. Los pacientes presentaban diversas patologías asociadas como linfadenitis, trombosis venosa superficial y profunda, flebitis, pie diabético, celulitis, aterosclerosis, úlceras varicosas y várices. La mayoría de los pacientes con más de una patología (gráfica 1).

Gráfica 1
Patología detectada en 126 pacientes con trastornos angiológicos e infección de piel y tejidos blandos

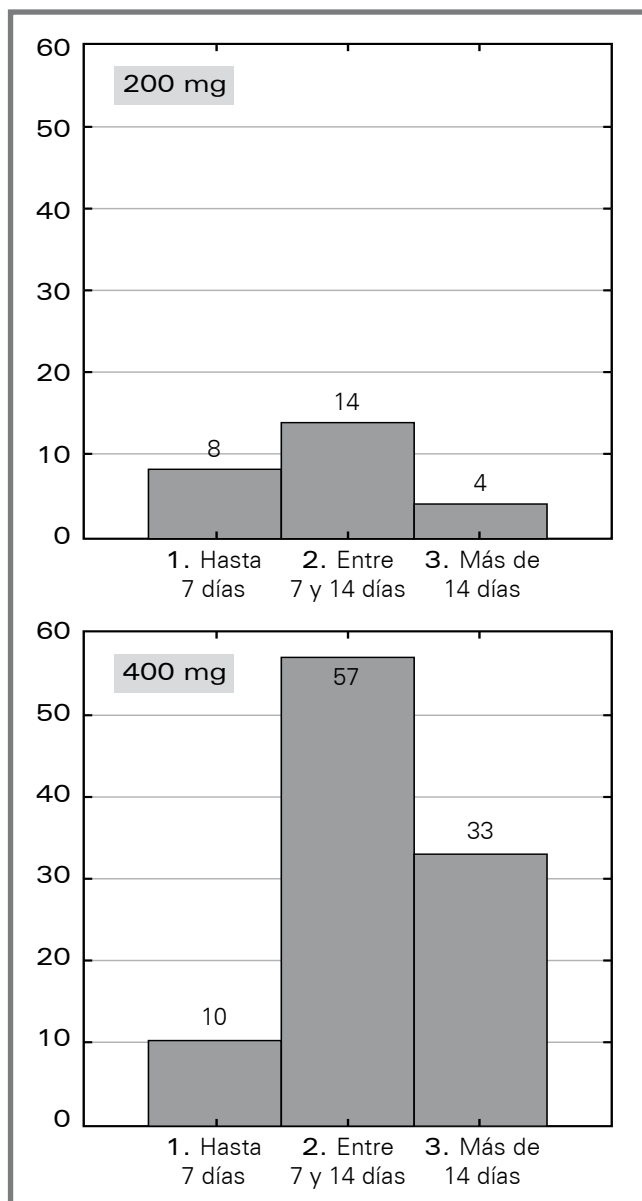


Tratamiento

En todos los pacientes se indicaron medidas generales, así como curaciones en el caso de los enfermos que presentaron heridas. Del total de la muestra, 100 (79%) pacientes recibieron 400 mg y 26 (21%) de ellos recibieron 200 mg acompañado de algún analgésico, tomando en cuenta la severidad de la lesión clínicamente para determinar la dosis y duración. Los pacientes que tenían alguna enfermedad de base continuaron con el tratamiento específico para su comorbilidad. Por tiempo de administración del antibiótico, 18 (14%) recibieron siete días, 71 (56%) entre siete y 14 días y 37 (29%) durante más de 14 días. De acuerdo con la dosis recibida, los pacientes se distribuyeron en cuanto a tiempo según lo descrito en la gráfica 2.

Gráfica 2

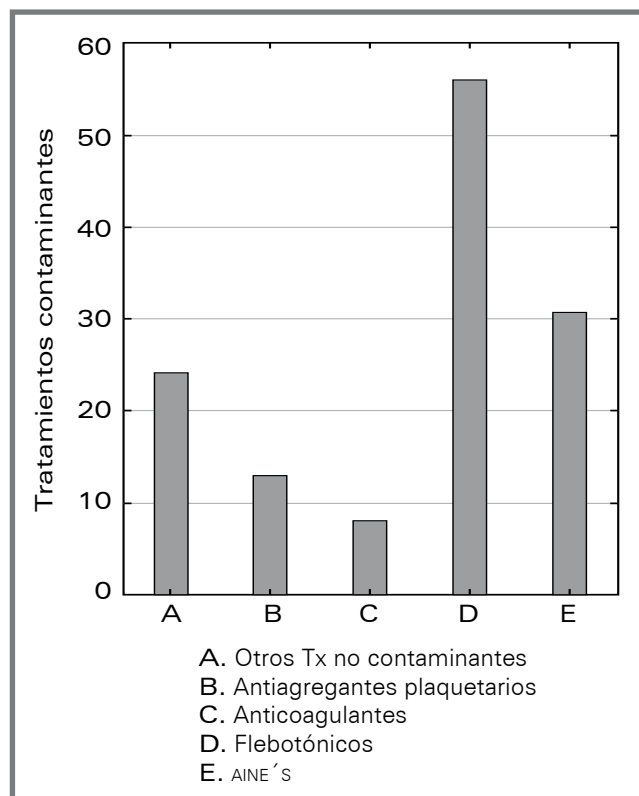
Relación dosis-duración del tratamiento con cefditoren



Fue evidente la mejoría sintomática, especialmente del dolor, la inflamación y la hipertermia en las zonas infectadas, asimismo, el antibiótico utilizado demostró mejoría desde la primera consulta subsecuente y se hizo evidente en las consultas posteriores, ya que había cada vez más pacientes con grados menores de síntomas y cada vez menos con grados mayores. El 97% de los pacientes concluyeron el tratamiento, cuatro de ellos (3%) lo abandonaron. Sólo 4% tuvo efectos adversos mínimos como cefalea, náuseas y dolor abdominal. Además de utilizar cefditoren se incluyeron flebotónicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y otros tratamientos (gráfica 3).

Gráfica 3

Tratamientos concomitantes



Discusión

Las infecciones de la piel y los tejidos blandos constituyen un conjunto de cuadros clínicos de distinta expresividad y gravedad que afectan la piel, el tejido celular subcutáneo y el músculo. Son de las infecciones más prevalentes causadas por bacterias (*S. aureus*, *S. aureus* resistente a metilicina (mrsa), *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*); estos gérmenes proliferan tanto en los hospitales como en la comunidad, y son multirresistentes a la acción de numerosos agentes antimicrobianos. Este fenómeno ha provocado que se requieran nuevos compuestos con actividad antimicrobiana selectiva frente a estas bacterias. Entre ellos, los antibióticos

cefalosporínicos desempeñan un papel útil dado su espectro de actividad bacteriana, eficacia, alto perfil de seguridad y baja toxicidad, lo que ha favorecido su amplio uso en la práctica médica.¹¹

Se ha sugerido el uso de las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos por bacilos Gram negativos y contra infecciones por gérmenes Gram positivos sensibles. Todo este grupo de tercera generación es extremadamente activo contra la mayoría de las *Enterobacteriaceae* (excepto *Enterobacter* y *Citrobacter*), otros organismos entéricos, y también contra bacterias productoras de Beta-lactamasas.^{11,12}

El cefditoren presenta tasas de curación similares a diferentes antibióticos del tipo de las penicilinas y sus derivados, como se demostró en estudios comparativos en infecciones de piel y tejidos blandos *versus* otras cefalosporinas.¹³⁻¹⁴

La eficacia clínica y bacteriológica del cefditoren se ha establecido en ensayos realizados en Europa, Estados Unidos y Sudáfrica, en uno de los cuales se observó que las tasas de curación clínica con cefditoren pivoxilo 200 o 400 mg dos veces al día durante 10 días en pacientes con infecciones de la piel y tejidos blandos fueron similares a las observadas con cefuroxima axetilo o cefadroxilo; las tasas de erradicación bacteriológica correspondientes (54% de los patógenos aislados fueron *S. aureus*) fueron 80.9-87.4, 88.6 y 76.6 por ciento.¹⁵

Aunque los efectos adversos son menos frecuentes que con el uso de penicilinas, las reacciones alérgicas son también un efecto adverso de las cefalosporinas. No se conoce con precisión la frecuencia de alergia cruzada entre esos dos tipos de fármacos, aunque se estima que es de entre 5 y 10% de los casos.^{12,13} Generalmente se tolera bien, los eventos adversos gastrointestinales (diarrea, náuseas y dolor abdominal) que se informaron en ensayos clínicos de Europa y Estados Unidos fueron los de mayor frecuencia, aunque rara vez condujeron a la interrupción del tratamiento.¹⁵

Existen pocas experiencias publicadas en pacientes atendidos de forma ambulatoria con infecciones de piel y tejidos blandos. En un ensayo clínico en la India donde se utilizó una dosis de 200 mg de cefditoren cada 12 horas en pacientes con infecciones de piel no complicadas, se tuvieron resultados muy favorables con una cura clínica de 98%.¹⁴ En nuestro estudio en pacientes de consulta privada, se observó una franca mejoría clínica de los síntomas, con respuesta terapéutica evidente en 97%. La respuesta clínica observada en estos pacientes fue semejante al estudio multicéntrico realizado por Bucko y colaboradores.¹³ Los resultados de este estudio muestran la utilidad del cefditoren en infecciones de piel y tejidos blandos leves a moderadas en población ambulatoria, por lo que puede considerarse una buena alternativa de tratamiento antimicrobiano, con baja probabilidad de efectos secundarios. Por la forma de administración se facilita la adherencia y cumplimiento del tratamiento.-

Referencias

- Salgado, F., Arroyo, A., Lozano, A.B., Hidalgo, A. y Verdugo, J., Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, "Infecciones de piel y partes blandas", *Med Clin*, 2009, 133 : 552-564.
- Gunderson, C., "Celulitis: definición, etiología y manifestaciones clínicas", *Am J Med*, 2011, 124: 1113-1122.
- Serrano, F.J. y Martín, A., "Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos", *Rev Esp Cardiol*, 2007, 60: 969-982.
- Sánchez-Saldaña, L. y Sáenz-Anduaga, E., "Infecciones cutáneas bacterianas", *Dermatol Peru*, 2006, 16: 7-31.
- Marinello, J., "Úlceras de la extremidad inferior. Concepto, clasificación y epidemiología de la úlcera de extremidad inferior", *Angiología*, 2005, 57: 309.
- Saavedra, J., Santos, M., González, F., Hernández, T. y Navarro, M.L., *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: infectología pediátrica*, 3ª ed., Madrid, Sociedad Española de Cardiología Pediátrica, 2015: 159-175.
- García, J.A., Mensa, J., Picazo de la Garza, J.J., Barberán, J., Serrano, R. *et al.*, "Guía de tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos", *Rev Esp Quimioterap*, 2006, 19: 378-394.
- Hospital General de México, "Infecciones de tejidos blandos", Guías de diagnóstico y tratamiento del Servicio de Infectología, 2014.
- Stevens, D.L., Bisno, A.L., Chambers, H.F. *et al.*, "Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections", *Clin Infect Dis*, 2005, 41 (10): 1373-1406.
- Secretaría de Salud, "Diagnóstico y tratamiento fascitis necrosante", Guías de Práctica Clínica, México, 2009.
- Asbel, L.E. y Levison, M.E., "Cephalosporins, carbapenems and monobactams", *Infect Dis Clin Na*, 2000, 14 (2): 435-449.
- Arguedas, J.A., "Cefalosporinas", *Actualización en Farmacoterapia*, 2003, 21: 35-39.
- Bucko, A.D., Hunt, B.J., Kidd, S.L. y 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): 1134-1147.
- Hernández-Martin, J., Romá, E., Salavert, M., Doménech, L. y Poveda, J.L., "Cefditoren pivoxil: a new oral cephalosporin for skin, soft tissue and respiratory tract infections", *Rev Esp Quimioterap*, 2006, 19: 231-246.
- Wellington, K. y Curran, M.P., "Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections", *Drugs*, 2004, 64 (22): 2597-2618.