



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FARMAZIA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE FARMACIA

DIFERENCIAS EN LA EFICACIA DE CEFTAROLINA EN
TRATAMIENTO EMPÍRICO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA
COMUNIDAD (NAC) EN DIFERENTES PAÍSES EUROPEOS
MEDIANTE UNA APROXIMACIÓN FARMACOCINÉTICA /
FARMACODINÁMICA (PK/PD)

AUTOR: EDER DOMÍNGUEZ VÁZQUEZ
DIRECTORA: ALICIA RODRÍGUEZ GASCÓN
GRADO DE FARMACIA
2022/2023

ÍNDICE

RESUMEN	I
1.- INTRODUCCIÓN	1
2.- OBJETIVOS.....	5
3.- MATERIALES Y MÉTODOS	5
3.1.- BASE DE DATOS MICROBIOLÓGICA.....	5
3.2.- RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN Y PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.....	6
3.3.- ANÁLISIS PK/PD Y SIMULACIÓN DE MONTECARLO	7
4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
4.1.- CÁLCULO DE LA PTA	9
4.2.- COMPARACIÓN SENSIBILIDAD VS CFR.....	10
5.- CONCLUSIONES	17
6.- BIBLIOGRAFÍA.....	18
7.- ANEXOS	21
7.1.- ANEXO I: DATOS DE SENSIBILIDAD Y CFR PARA CEFTAROLINA.....	21
7.2.- ANEXO II: DATOS DE SENSIBILIDAD Y CFR PARA CEFTRIAXONA	23

Resumen

Objetivos: comprobar, mediante análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD), la eficacia de la ceftarolina en el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad en Europa. Asimismo, comparar estos datos con los calculados para ceftriaxona.

Materiales y métodos: se utilizaron los datos de concentración mínima inhibitoria (CMI) de muestras respiratorias para *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. aureus* resistente a meticilina, *E. coli*, *M. catarrhalis* y *K. pneumoniae* en Europa. Mediante una simulación de Montecarlo se calculó la probabilidad de éxito terapéutico (PTA) para ceftarolina (600mg/24horas) y ceftriaxona (2g/24horas), considerando como índice de eficacia $fT_{>CMI}>60\%$. Posteriormente, se calculó la fracción de respuesta acumulada (CFR). Valores de PTA y CFR de 80-90% es indicativo de éxito moderado y >90% de éxito elevado.

Resultados y discusión: los países presentaron valores >90% en la sensibilidad y CFR, para *S. pneumoniae* y *H. influenzae* siendo indicativo de éxito alto. Ocurre lo mismo con la sensibilidad para *S. aureus*, pero las CFR de algunos países fueron indicativo de éxito moderado, para SARM fue de moderado-bajo. Para *E. coli* y *K. pneumoniae* la probabilidad de éxito fue baja. *M. catarrhalis* tuvo una CFR con un indicativo de éxito moderado-bajo.

Conclusiones: La ceftarolina es una buena opción para tratamiento empírico de la NAC debido a la actividad frente *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. aureus* en Europa, no presentando inferioridad frente a ceftriaxona. A diferencia de esta, presenta actividad frente a SARM con una alta sensibilidad, pero con la CFR la probabilidad de éxito no siempre es alta-moderada.

1.- Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad infecciosa de tracto respiratorio inferior de afectación mundial. En 2015 el estudio *Global Burden of Disease* informó que las infecciones del tracto respiratorio inferior eran la tercera causa de mortalidad a nivel global, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) la cataloga como la primera causa infecciosa de muerte global con una tasa del 6,4% y la cuarta causa de muerte a nivel global en 2019 [1,2]. En diferentes países europeos las enfermedades infecciosas del tracto respiratorio inferior se situaron en 2019, según la OMS, como la única causa transmisible entre las 10 causas de muerte más comunes [3].

Un metaanálisis realizado en 2020 confirmó que la etiología más común es *Streptococcus pneumoniae* seguida de *Haemophilus influenzae*, con una tasa del 33-50% y 7-16% de los casos respectivamente. Sin embargo, no eran los únicos microorganismos aislados, otros microorganismos también responsables de la NAC son, *Haemophilus spp.* (no *H. influenzae*), *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacterales*, entre otras [4].

Una revisión realizada en 2018 en Europa determinó que la incidencia de la NAC oscila entre 68 - 7000 por 100.000 habitantes y la necesidad de hospitalización varía de 16 - 3581 por 100.000 habitantes. En este estudio también se observó que esta tendencia causal variaba entre generaciones distinguiéndose dos grandes poblaciones, una joven vacunada contra *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, presentando un origen bacteriano menor, y otra población adulta con una mayor incidencia bacteriana [5].

En la práctica clínica el inicio temprano del antibiótico en la NAC es vital para la buena respuesta al tratamiento en las infecciones de origen bacteriano. De ahí la importancia de tener que pautar un tratamiento empírico, que basa la elección del tratamiento en la experiencia y la observación previa. Por esta razón, nace la necesidad de elaborar protocolos para el tratamiento de estas afecciones, como los que realiza la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), donde se recogen las posibilidades terapéuticas en función de ámbito del tratamiento, distinguiendo dos grupos: tratamientos ambulatorios y hospitalarios [6].

Todo esto se debe englobar en un escenario de multiresistencia antibiótica, donde cada región puede tener patrones de resistencia diferentes para un mismo microorganismo, que varían a lo largo del tiempo. De ahí nace la necesidad de ajustar regularmente las diferentes guías terapéuticas para que ayuden a los clínicos a escoger la mejor opción terapéutica en su región.

Dentro de las nuevas opciones terapéuticas para la NAC en ámbito hospitalario, tenemos a la ceftarolina comercializada en Europa bajo el nombre comercial de Zinforo®. Es un betalactámico de administración intravenosa, perteneciente a las cefalosporinas de 5ª generación, que presenta un espectro amplio frente a bacterias gram positivas y gram negativas. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad de la transpeptidasa de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), incluidas PBP1a, PBP2b y PBP2x, responsables de la resistencia a penicilinas en *S. pneumoniae*, y la PBP2a del *S. aureus* resistente a meticilina (*SARM*) [7].

La ceftarolina destaca por su actividad frente a neumococo resistente a cefalosporinas de 3ª generación, además de presentar la actividad intrínseca más alta frente a este microorganismo. Por otra parte, frente a bacilos gram negativos como *H. influenzae*, presenta un perfil de sensibilidad similar a las de 3ª generación. Como es característico de los betalactámicos, las cepas productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y AmpC presentan resistencia frente al principio activo. También son resistentes *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gram negativos no fermentadores [7].

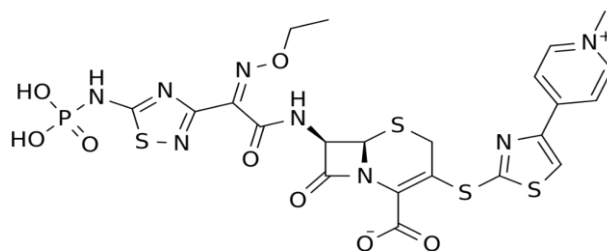


Figura 1. Estructura química de la ceftarolina fosamil.

La ceftarolina se administra como profármaco en forma de ceftarolina fosamil (representada en la figura 1) y, posteriormente, se activa por acción de las fosfatasas plasmáticas en ceftarolina, dando lugar a la forma activa ceftarolina. Este proceso ocurre rápidamente durante la infusión, detectando el profármaco en sangre únicamente en el tiempo de infusión. No sufre metabolismo por parte de citocromo P450 y se metaboliza principalmente por la hidrólisis del anillo betalactámico, siendo posteriormente eliminado por vía renal [8].

Actualmente en España está indicado para el tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos, y de la NAC. Sin embargo, el informe de posicionamiento elaborado por el Ministerio de Sanidad y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), no incluyen la NAC como una indicación financiada para ceftarolina, salvo autorización previa. [8] Sin embargo, las guías clínicas de la SEPAR (2020) y “*American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America*” (2019), la incluyen como opción terapéutica junto con las cefalosporinas de 3ª generación, como la ceftriaxona y cefotaxima. Estas se administran concomitantemente con un antibiótico de amplio espectro, como un macrólido para cubrir toda la etiología bacteriana posible [6,9,10].

Análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) en antibioterapia

A la hora de valorar un tratamiento empírico se necesitan evidencias de la efectividad, de ahí nace la necesidad de herramientas que proporcionen información fiable sobre la eficacia del tratamiento antibiótico. Para esto, la terapéutica debe abarcar tres ámbitos fundamentales: paciente, antibiótico y microorganismo; valorando todas las interrelaciones que surgen entre los mismos [11,12]. En la *figura 2* se recoge un esquema con la relación entre antibiótico, microorganismo y paciente:

- Entre el huésped y el microorganismo: la relación de la virulencia del microorganismo que antagoniza con la respuesta inmune del huésped.
- Entre el microorganismo y el fármaco: cómo la molécula interactúa con la bacteria (farmacodinámica), a la vez que el microorganismo se intenta adaptar generando mecanismos de resistencia.
- Entre el huésped y el fármaco: la farmacocinética del fármaco puede diferir mucho en función de las comorbilidades del paciente y de las alteraciones patológicas que puedan suceder en el transcurso de la antibioterapia. Esto produce alteraciones farmacocinéticas como, por ejemplo, los siguientes tipos de alteraciones en la función renal:
 - Una función renal aumentada puede conllevar a una mayor eliminación del fármaco, teniendo como resultado un posible fracaso terapéutico debido a los niveles bajos del principio activo en sangre.
 - Una función renal deteriorada puede ocasionar una menor eliminación del fármaco y, en consecuencia, producir una acumulación del antibiótico pudiendo ocasionar fenómenos de toxicidad.

De esta idea nace el análisis PK/PD, que permite englobar todas estas relaciones definiendo los índices de eficacia PK/PD. Por un lado, tenemos la farmacodinámica, siendo la concentración mínima inhibitoria (CMI) el mejor indicador de los efectos del antibiótico, proporcionándonos información sobre la sensibilidad del microorganismo frente al antibiótico.

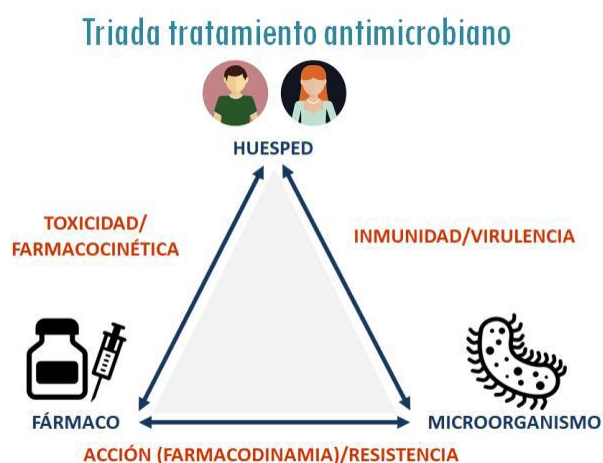


Figura 2. Triada del tratamiento antimicrobiano.

Comúnmente se entiende a un microorganismo que tiene una CMI inferior a un punto de corte clínico establecido por “*European Committee on antimicrobial susceptibility testing*” (EUCAST) o “*The Clinical and Laboratory Standards Institute*” (CLSI) como sensible. Sin embargo, realizar una valoración de la eficacia de un tratamiento únicamente con la sensibilidad, no es del todo correcto, ya que solo valoramos la relación entre antibiótico-microorganismo, dejando a un lado al paciente. De ahí la necesidad de valorar la CMI como variable farmacodinámica junto con la variable farmacocinética, como son por ejemplo la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), la concentración mínima ($C_{m\acute{i}n}$), el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (ABC) etc.; de forma que se tenga una visión global del tratamiento.

Los índices PK/PD surgen de relacionar los parámetros farmacocinéticos del antibiótico con la CMI del microorganismo responsable de la infección. En la *figura 3* se presenta una gráfica con los índices PK/PD comúnmente usados. Los índices PK/PD relacionados con la eficacia dependen del patrón de actividad de los antibióticos, que se clasifican en tres grupos ^[13]:

- Actividad concentración dependiente. Los índices PK/PD, relacionados con la eficacia de este grupo de antibióticos, son la relación entre la $C_{m\acute{a}x}$ de fármaco libre y la CMI ($fC_{m\acute{a}x}/CMI$), y el ABC del fármaco libre en un periodo de 24 horas y la CMI ($fABC_{24h}/CMI$). Los aminoglucósidos y quinolonas son antibióticos pertenecientes a este grupo.
- Actividad tiempo dependiente. En el caso de este grupo, el índice PK/PD que mejor se relaciona con la eficacia es el tiempo durante el cual la concentración de fármaco libre permanece por encima de la CMI, expresado como porcentaje del intervalo de dosificación ($\%fT_{>CMI}$). Los betalactámicos, las penicilinas, las cefalosporinas y las carbapenems son antibióticos pertenecientes a este grupo.
- Actividad concentración y tiempo dependiente. En este grupo de antibióticos el índice PK/PD relacionado con la eficacia es $fABC_{24h}/CMI$. La vancomicina, fosfomicina, linezolid, fluoroquinolonas, daptomicina y colistina son antibióticos pertenecientes a este grupo.

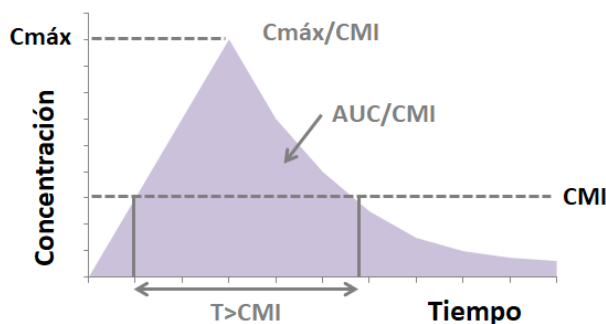


Figura 3. Índices de eficacia PK/PD.

2.- Objetivos

El objetivo de este trabajo es analizar, mediante un análisis PK/PD y simulación de Montecarlo, las posibles diferencias en la eficacia de la ceftarolina en tratamiento empírico de la NAC entre diferentes países europeos. También se comparará la ceftarolina con el tratamiento estándar, ceftriaxona. Se pretende abordar mediante el cumplimiento de los siguientes objetivos parciales:

- Recogida de datos de distribución de CMI de los principales microorganismos responsables de la NAC frente a ceftarolina y ceftriaxona en diferentes países europeos.
- Cálculo del porcentaje de sensibilidad teniendo en cuenta el punto de corte clínico de EUCAST.
- Análisis PK/PD y simulación de Montecarlo para estimar los índices PK/PD, indicativos de la probabilidad de éxito del tratamiento.

3.- Materiales y métodos

Los microorganismos a analizar han sido *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, SARM (*S. aureus* resistente a meticilina), *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* y *M. catarrhalis*; estos son los más comúnmente aislados como agentes etiológicos de la patología.

3.1.- Base de datos microbiológica

Los datos obtenidos se han recabado a partir de la base de datos ATLAS proveniente del acrónimo en inglés de “Antimicrobial Testing Leadership And Surveillance” (<https://atlas-surveillance.com/>). Desarrollada por Pfizer, recoge distribuciones de CMI provenientes de diferentes programas de vigilancia y optimización de uso de los antibióticos, como son TEST, AWARE e INFORM ^[14].

Los criterios de filtrado para *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, SARM, *E. coli*, *M. catarrhalis* y *K. pneumoniae* fueron que la región de estudio fuese Europa, que englobase los años del 2018 al 2021 y que la fuente de la muestra fuese respiratoria. Esto se realizó para ceftarolina y ceftriaxona.

Los países incluidos en el estudio fueron: Alemania, Bélgica, Croacia, Dinamarca, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Polonia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Rumanía, Rusia, Suecia, Suiza, Turquía y Ucrania.

De la base de datos se extrajeron los porcentajes de los microorganismos aislados para cada CMI, diferenciando país y antibiótico. Posteriormente, se calculó el porcentaje de cepas sensibles. A la hora de seleccionar puntos de corte de sensibilidad para cada bacteria, se usaron puntos de corte clínicos establecidos por EUCAST, recogidos en la *tabla 1* ^[15].

Tabla 1. Puntos de corte clínicos establecidos por EUCAST.

Microorganismo	Punto de corte CMI (mg/l)
<i>S. pneumoniae</i> (Ceftarolina)	0,25
<i>S. pneumoniae</i> (Ceftriaxona)	2
<i>H. influenzae</i> (Ceftarolina)	0,03
<i>H. influenzae</i> (Ceftriaxona)	0,12
<i>S. aureus</i>	2
SARM (<i>S. aureus</i> meticilina resistente)	1
<i>E. coli</i>	0,5
<i>K. pneumoniae</i>	0,5

Una vez extraídos los datos, se analizó el número de aislados por país, descartando aquellos en los que el tamaño muestral era inferior a 10 aislados en el período de tiempo analizado.

3.2.- Régimen de dosificación y parámetros farmacocinéticos

Ceftarolina

Para evaluar la ceftarolina se escogió el régimen de dosificación que especifica la ficha técnica del fármaco, que corresponde a 600 mg cada 12 horas y se administra en un tiempo de infusión de 1 hora.

El aclaramiento (Cl), volumen de distribución (Vd) y fracción libre (f_u) fueron obtenidos a partir de fuentes bibliográficas, representados en la *tabla 2* ^[16]. Los datos obtenidos corresponden a pacientes con una función renal normal con un aclaramiento de creatinina (Cl_{CR}) de 80 – 120 ml/min.

Tabla 2. Media \pm desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos de ceftarolina obtenidos de fuentes bibliográficas, para pacientes con una función renal normal.

Variable	Media	Desviación Estándar
Cl (L/h)	8,10	$\pm 1,536$
Vd (L)	20,39	$\pm 4,867$
f_u	0,8	-

Ceftriaxona

Para evaluar la ceftriaxona se escogió el régimen de dosificación 2 g cada 24 horas en bolos endovenosos, tal y como está recogido en la ficha técnica.

La constante de eliminación (K_e), volumen de distribución (V_d) y fracción libre (f_u) fueron obtenidos a partir de fuentes bibliográficas, representados en la *tabla 3* [17]. Los datos obtenidos corresponden a pacientes con una función renal normal con un aclaramiento de creatinina (Cl_{CR}) de 80 – 120 ml/min.

Tabla 3. Media \pm desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos de ceftriaxona obtenidos de fuentes bibliográficas, para pacientes con una función renal normal.

Variable	Media	Desviación Estándar
K_e (h^{-1})	0,081	$\pm 0,029$
V_d (L)	14,7	$\pm 4,93$
f_u	0,05	-

3.3.- Análisis PK/PD y Simulación de Montecarlo

La simulación de Montecarlo es una técnica matemática utilizada para ampliar el tamaño muestral, permitiendo ver todos los resultados posibles de las decisiones que tomamos y evaluar el impacto del riesgo [18]. Aplicado al análisis PK/PD, este considerará todas las variables de todos los parámetros en un modelo matemático establecido, de forma que podemos determinar la proporción de la población en la que vamos a lograr alcanzar los índices PK/PD necesarios para una CMI concreta.

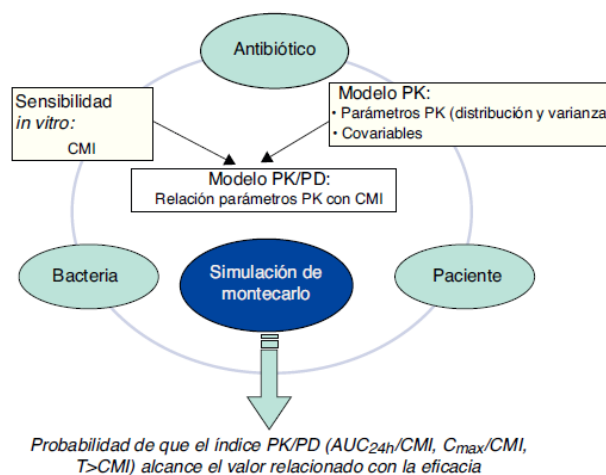


Figura 4. Factores involucrados en la simulación de Montecarlo para el análisis PK/PD.

Los principales elementos a la hora de realizar una simulación de Montecarlo en un análisis PK/PD, representados en la *figura 4*, son [18]:

- Un modelo PK robusto y bien definido con los correspondientes parámetros PK (distribución y varianza).
- Un modelo de covariables que proporcione información sobre cómo cambian los parámetros PK en función de variables fisiopatológicas o demográficas.
- Un modelo PD con una relación definida entre los parámetros PK y PD.

La probabilidad de que el índice PK/PD alcance el valor relacionado con la eficacia (“*Probability of Target Attainment*” o PTA) se ha obtenido mediante la realización de una simulación de Montecarlo, utilizando el programa Oracle® Crystal Ball Fusion Edition v.11.1.1.1.00 (Oracle USA Inc., Redwood City, CA). Se simularon 10.000 individuos. Para los parámetros farmacocinéticos, se asumió una distribución logaritmo normal [19].

Para la ceftarolina y la ceftriaxona el índice PK/PD relacionado con la eficacia es el % $fT_{>CMI}$; este índice es común entre las cefalosporinas. Para asegurar la eficacia, debe alcanzar un valor superior al 60% ($fT_{>CMI} > 60\%$). Los valores de PTA se calcularon para un rango de CMI de 0,008 mg/L a 64 mg/L.

Valores de PTA de 80-90% se consideraron indicativos de éxito moderado y $\geq 90\%$ de éxito elevado [18].

PTA Ceftarolina

Para estimar los valores de PTA de ceftarolina ($fT_{>CMI} > 60\%$), se utilizaron las siguientes ecuaciones:

$$fT_{>CMI}(\%) = [(t_2 + t_{inf}) - t_1] \cdot \frac{100}{\tau}$$

Donde t_1 (h) corresponde al tiempo necesario para alcanzar una concentración superior a la CMI durante la infusión, t_2 (h) al tiempo al cual la concentración disminuye por debajo de la CMI en la fase post-perfusión, t_{inf} (h) al tiempo de infusión y τ (h) al intervalo de dosificación.

Asumiendo que la ceftarolina sigue una farmacocinética lineal, los valores de t_1 y t_2 se ajustan a los siguientes modelos matemáticos:

$$t_1 = \frac{(CMI - fC_{mín,ss})}{(fC_{máx,ss} - fC_{mín,ss})} \quad t_2 = \frac{(fC_{máx,ss})}{CMI} \cdot \frac{V}{Cl}$$

Donde $fC_{máx,ss}$ y $fC_{mín,ss}$ son las concentraciones máximas y mínimas correspondientes en la fase estacionaria, ajustándose a las siguientes ecuaciones:

$$fC_{máx,ss} = f_u \cdot \frac{D}{Cl \cdot t_{inf}} \left(1 - e^{-\left(\frac{Cl}{V}\right)t_{inf}} \right) \frac{1}{1 - e^{-\left(\frac{Cl}{V}\right)\tau}} \quad fC_{mín,ss} = fC_{máx,ss} \cdot e^{-\left(\frac{Cl}{V}\right)(\tau - t_{inf})}$$

Donde la dosis (D) es de 0,6 gramos, el intervalo de dosificación (τ) es de 12 horas y un tiempo de infusión (t_{inf}) de 1 hora.

PTA Ceftriaxona

Para calcular la PTA de ceftriaxona, se consideraron las siguientes ecuaciones matemáticas, que corresponden a una administración endovenosa tipo bolus.

$$fT_{>CMI}(\%) = Ln \left(\frac{D \cdot f_u}{Vd \cdot CMI} \cdot \frac{1 - e^{-n \cdot k_e \cdot \tau}}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right) \cdot k_e \cdot \frac{100}{\tau}$$

Donde la dosis (D) es de 2 gramos, número de dosis (n) es 10 para asegurar el estado estacionario y un intervalo de dosificación (τ) de 24 horas.

CFR

La fracción de respuesta acumulada (CFR) es la probabilidad de éxito de la terapia antibiótica frente a una infección producida por una bacteria, teniendo en cuenta la distribución de las frecuencias de CMI. Se expresa con la siguiente ecuación:

$$CFR = \sum_{i=1}^n PTA_i \cdot F_i$$

Donde i indica la CMI analizada de la población del microorganismo, PTA_i es la PTA correspondiente a la categoría CMI y F_i es la fracción de la población de microorganismo que corresponde a esa categoría de CMI. La CFR es indicativa de la probabilidad de éxito del tratamiento empírico.

Valores de CFR de 80-90% se consideraron indicativos de éxito moderado y $\geq 90\%$ de éxito elevado ^[18].

4.- Resultados y Discusión

4.1.- Cálculo de la PTA

Se realizó la simulación de Montecarlo con el modelo farmacocinético descrito. Se obtuvieron los siguientes resultados de PTA para las diferentes CMI, representados en la *figura 5*.

Para la ceftarolina con el objetivo terapéutico de $fT_{>CMI} > 60\%$ y con un régimen de dosificación de 600 mg cada 12 horas, se obtuvo que la probabilidad de éxito terapéutico era alta ($PTA > 90\%$) para microorganismos con una $CMI \leq 0,5$ mg/ml, tal y como se representa en la *figura 5*. Estos resultados coinciden con los obtenidos en un estudio previo ^[16].

En el caso de la ceftriaxona, en el que el objetivo terapéutico era $fT_{>CMI} > 60\%$ y con un régimen de dosificación de 2 g cada 24 horas, se obtuvo que la probabilidad de éxito terapéutico era alta ($PTA > 90\%$) para microorganismos hasta una $CMI \leq 1$ mg/ml (*figura 5*). Estos resultados coinciden con los obtenidos en un estudio previo ^[17].

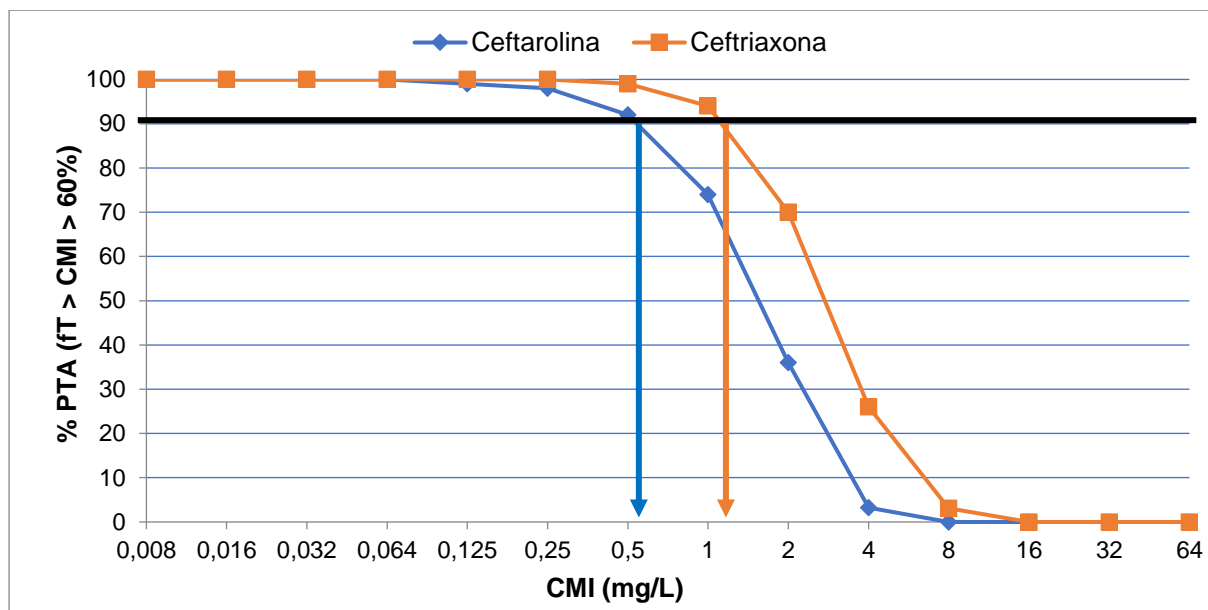


Figura 5. Probabilidad de alcanzar el índice PK/PD en función de la CMI, obtenida por la simulación Montecarlo de 10.000 sujetos.

4.2.- Comparación sensibilidad vs CFR

Se comparó el porcentaje de microorganismos sensibles al tratamiento antibiótico con el valor de CFR, teniendo en cuenta la distribución de CMI de cada antibiótico en cada uno de los países incluidos en el estudio. Por una parte, se calculó el porcentaje de microorganismos sensibles teniendo en cuenta el punto de corte clínico. Por otro lado, se calculó la CFR, que tiene en cuenta no solo la sensibilidad del microorganismo al antibiótico, sino también el perfil farmacocinético del antibiótico, es decir, la exposición al fármaco.

En las figuras 8 y 9 se representan los porcentajes de sensibilidad y los valores de CFR, correspondientes a ceftarolina frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Como se describió anteriormente, estos son los microorganismos etiológicamente más comunes causantes de la NAC. A la hora de analizar los datos, observamos que en todos los países analizados, tanto la sensibilidad como la CFR son mayores al 90%, por lo que el tratamiento empírico con ceftarolina presenta una probabilidad de éxito terapéutico alta cuando el agente causal sea *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

En la terapéutica actual se utiliza la ceftriaxona como tratamiento de elección, por ello, se analizó la sensibilidad y la CFR de dicho antibiótico para ver si la ceftarolina mostraba una superioridad respecto a la ceftriaxona. Tal y como se observa en las figuras 6 y 7, se obtuvieron porcentajes superiores al 90%, tanto de la sensibilidad como de la CFR, teniendo una alta probabilidad de éxito terapéutico. En el caso de Rusia y Eslovenia, el número de aislados fue de tan solo 12 y 11 respectivamente para el *H. influenzae* con ceftriaxona, por lo que los resultados obtenidos podrían no ser representativos.

Tanto la ceftarolina como la ceftriaxona tienen una probabilidad de éxito terapéutico alta no presentando diferencias en ningún país europeo, siendo igual de válidas ambas siempre que el microorganismo se trate de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

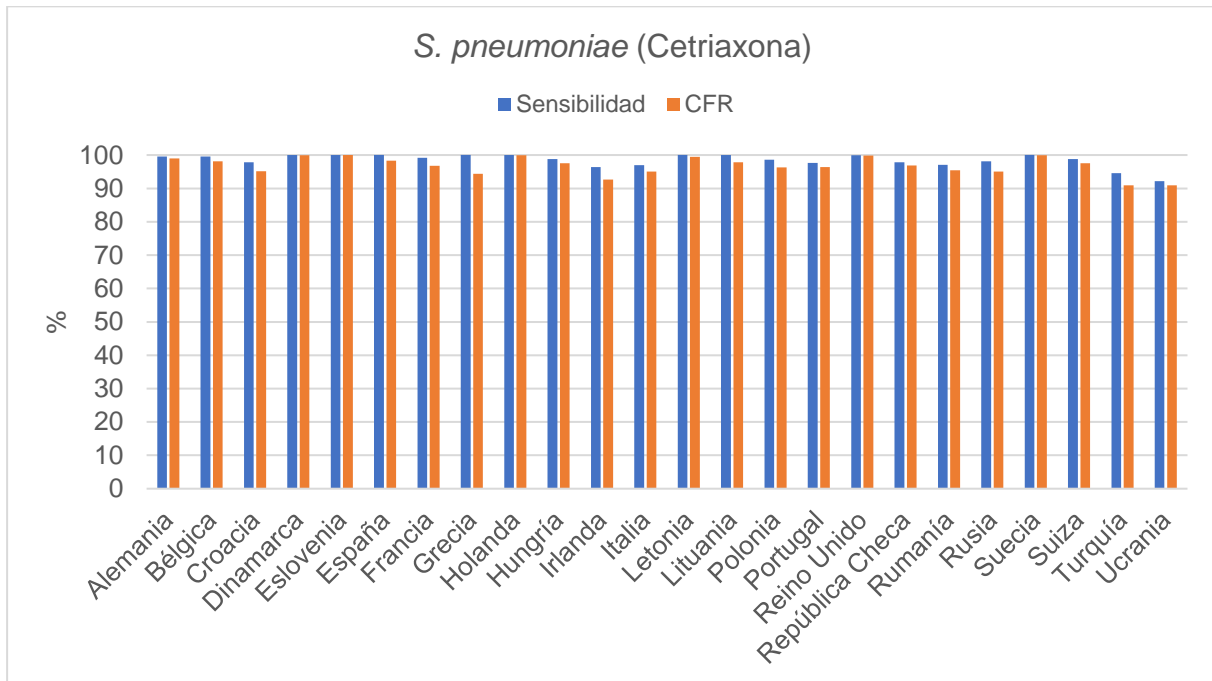


Figura 6. Porcentaje de sensibilidad y CFR de ceftriaxona frente a aislados respiratorios de *S. pneumoniae*.

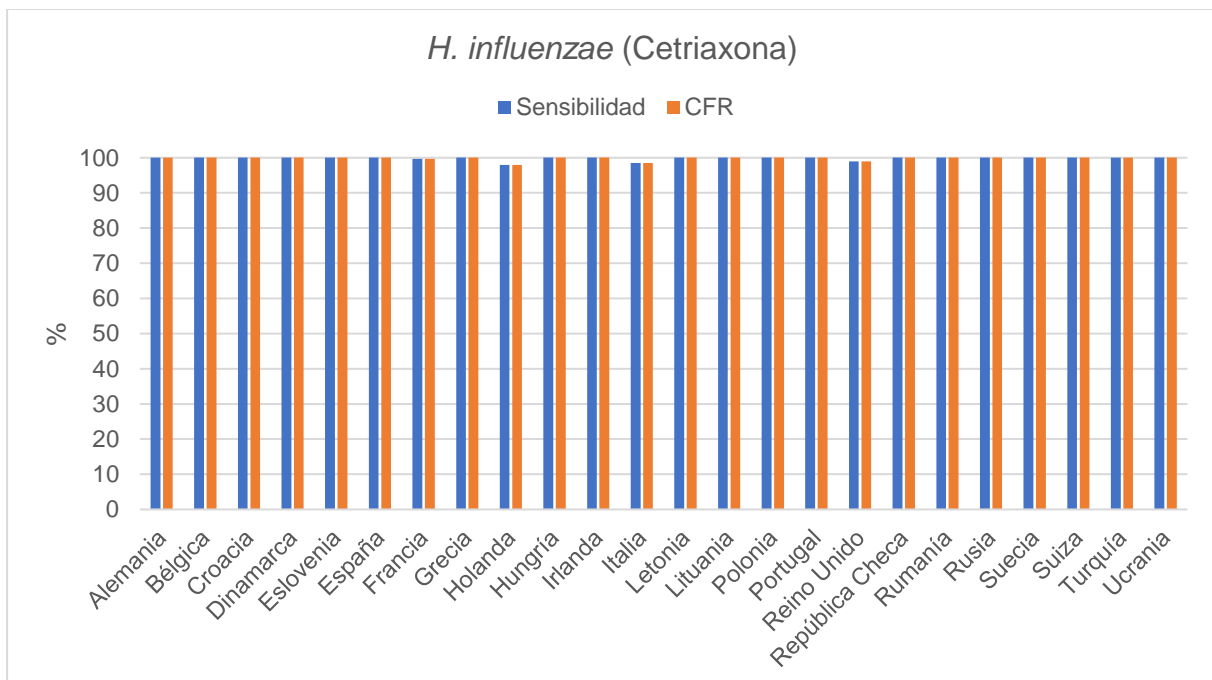


Figura 7. Porcentaje de sensibilidad y CFR de ceftriaxona frente a aislados respiratorios de *H. influenzae*.

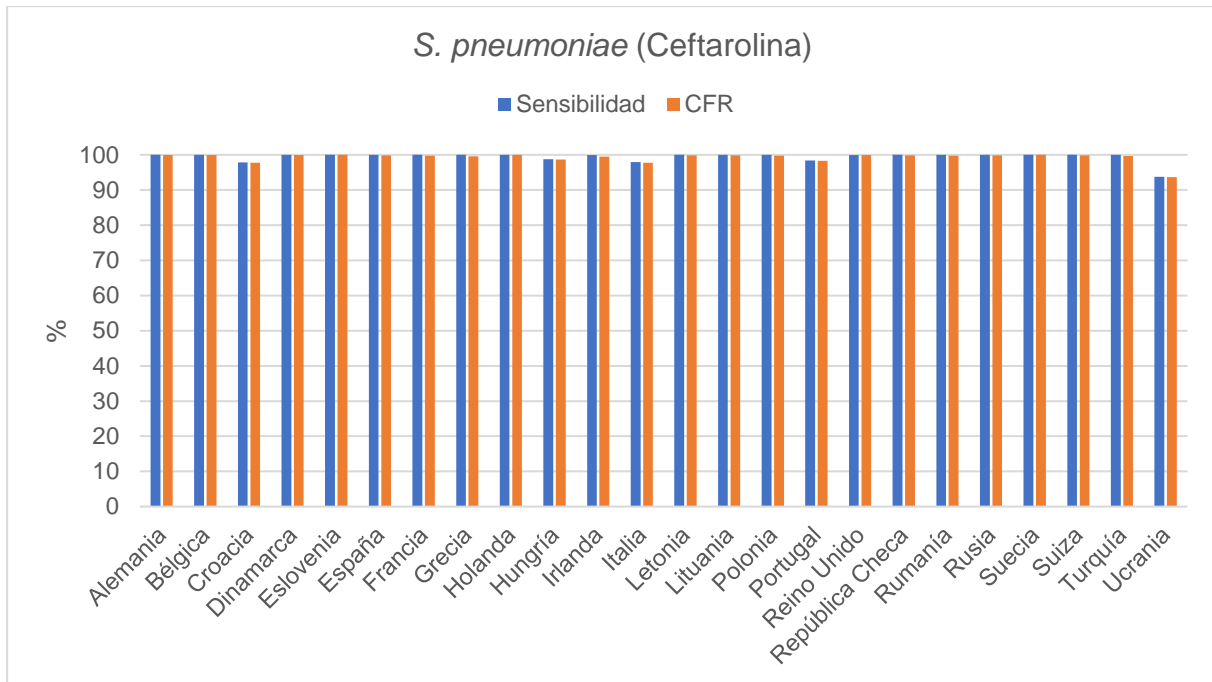


Figura 8. Porcentaje de sensibilidad y CFR de ceftarolina frente a aislados respiratorios de *S. pneumoniae*

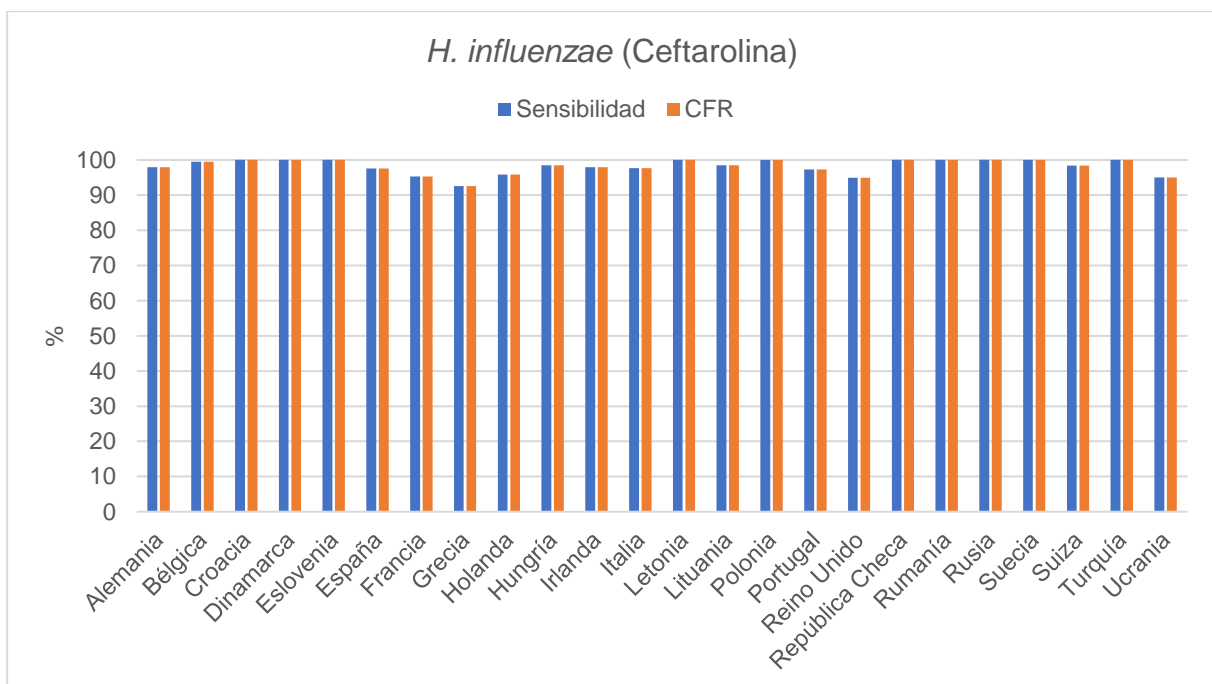


Figura 9. Porcentaje de sensibilidad y CFR de ceftarolina frente a aislados respiratorios de *H. influenzae*.

Para *S. aureus* (figura 10) en todos los países el porcentaje de sensibilidad es mayor al 90%, a excepción de Croacia, que presenta un porcentaje de sensibilidad de un 84%. Respecto a la CFR, países como Portugal, Rusia y Turquía tienen una probabilidad de éxito terapéutico moderada, al encontrarse en un rango de 80-90%; y Croacia tiene un indicativo de éxito bajo,

un 78%. A la hora de analizar la CFR, observamos un descenso generalizado en el porcentaje de sensibilidad de *S. aureus* respecto a la CFR.

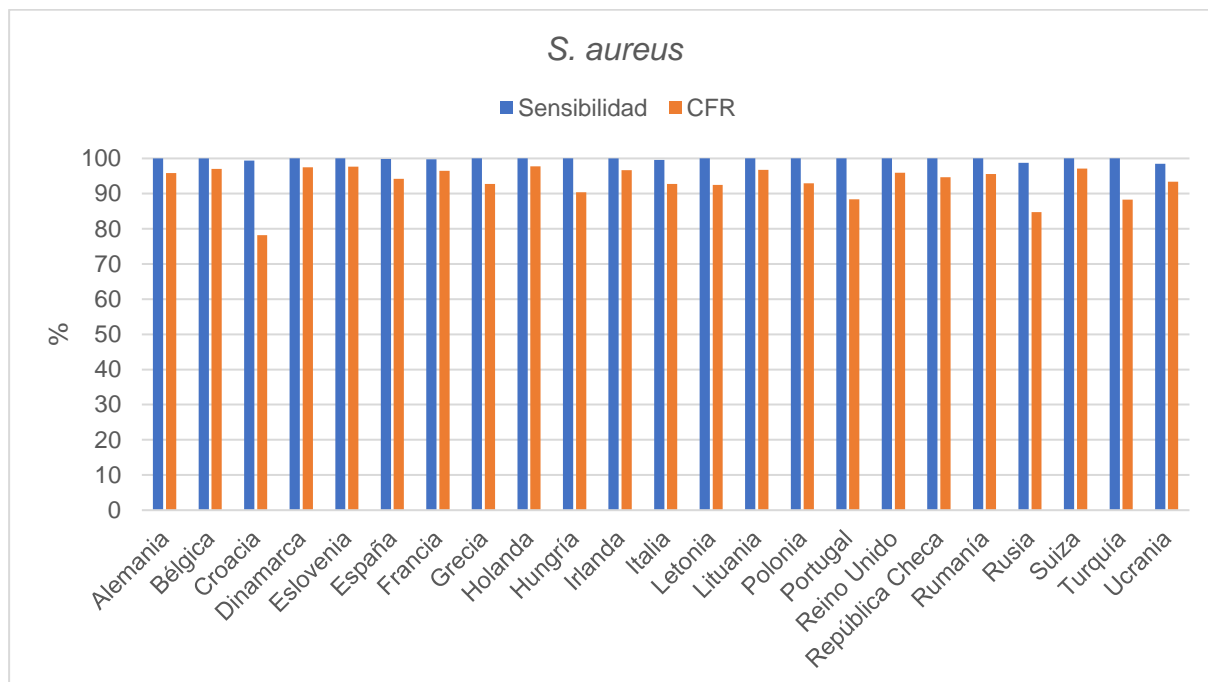


Figura 10. Porcentaje de sensibilidad y CFR de ceftarolina frente a aislados respiratorios de *S. aureus*

Por otra parte, en el caso de SARM (figura 11) hay varios países como Alemania, Bélgica, España, Francia, Grecia, Hungría, Italia, Reino Unido, República Checa y Rumanía que superan el 90% de sensibilidad. En cambio, países como Polonia, Portugal, Rusia, Turquía y Ucrania tienen valores en torno a un 80-90%. Finalmente, está Croacia con un porcentaje de sensibilidad del 54%.

Se observa que los valores de CFR son inferiores a los valores de sensibilidad. Esta variación implica que, aunque el porcentaje de aislados sensibles sea alto (>90), el análisis PK/PD predice una probabilidad de éxito moderada; es el caso de Alemania, Bélgica, España, Francia, Grecia y Reino Unido. También está el caso de Rumanía, con una CFR del 91%, que desciende, pero la probabilidad de éxito es alta.

En el otro extremo tenemos a República Checa con una sensibilidad alta de un 96% y con un valor de CFR del 78%, teniendo una probabilidad de éxito baja. Por otra parte, tenemos a los países que tienen una sensibilidad de en torno al 80-90%, como es el caso de Polonia, Portugal, Rusia y Turquía que, a la hora de valorarlos con la CFR, disminuyen por debajo del 80%, teniendo una probabilidad de éxito terapéutico baja. Finalmente está Ucrania, que tiene una sensibilidad del 88% y una CFR del 81%, con una probabilidad de éxito moderada.

Estas diferencias entre el porcentaje de sensibilidad y la CFR ocurren porque el punto de corte de sensibilidad, que corresponde a una CMI de 1 mg/ml, es mayor que el punto donde la PTA disminuye de 90%, que corresponde a una CMI de 0,5 mg/ml. Esto conlleva a que la sensibilidad contabilice todos esos microorganismos con CMI de 1 mg/ml como sensible, pero para ese valor de CMI, el índice PK/PD no alcanza el valor relacionado con la eficacia ($fT_{>CMI}>60\%$).

En el estudio realizado no se obtuvieron datos de ceftriaxona para usar como comparador de *S. aureus* y SARM en el tratamiento de ceftarolina. Sin embargo, esto se observa en el ensayo de fase III denominado FOCUS, realizado a doble ciego, aleatorizados, multicéntricos, realizados en países de cuatro continentes. En él se comparó la ratio de curación para la ceftarolina, con un régimen de dosificación de 600 mg cada 24 horas, y para la ceftriaxona, con un régimen de dosificación de 1 g cada 24 horas, con una duración del tratamiento de 5-7 días. Aunque el régimen de ceftarolina sea diferente al evaluado en este artículo para *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, el utilizado en el ensayo clínico es ampliamente usado para esta afección. Los resultados obtenidos fueron de una tasa de curación de un 72% para ceftarolina y de un 55,5% para ceftriaxona en los aislados de *S. aureus*^[20].

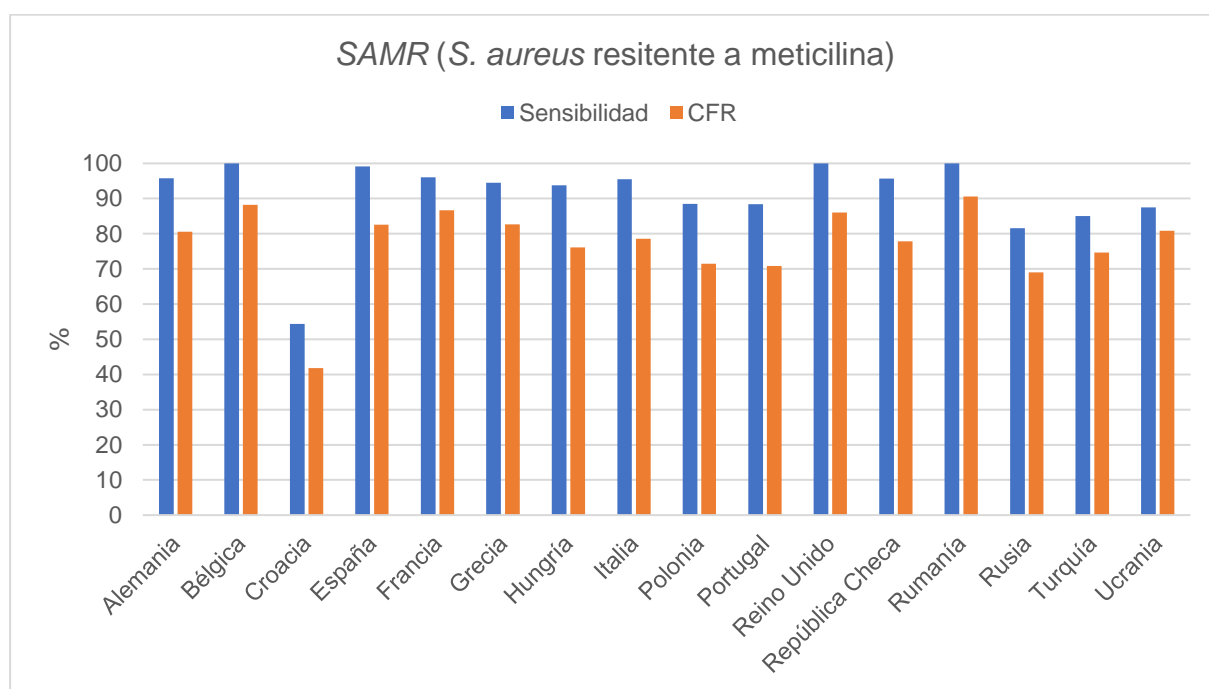


Figura 11. Porcentaje de sensibilidad y CFR de ceftarolina frente a aislados respiratorios de SARM.

En el caso de *E. coli*, se observa que la sensibilidad de la ceftarolina es inferior a los microorganismos anteriores (figura 12). Si valoramos la sensibilidad, se observa que el único país que supera el 90% de microorganismos sensibles es Eslovenia, pero ese valor corresponde a un número de 11 microorganismos aislados, pudiendo no ser representativo

de la situación real. También observamos países que están entre un 80-90%; en este grupo aparecen Croacia, Holanda, Letonia, Portugal y Reino Unido. El resto de los países está por debajo del 80%, destacando la mala situación de países del este de Europa como Rusia (32%), Turquía (38%) y Ucrania (16%).

A la hora de analizar los valores de CFR, todos los países se mantienen en porcentajes similares a los de sensibilidad. Sin embargo, en algunos países la CFR es mayor que el porcentaje de sensibilidad, como es el caso de Alemania, Bélgica, España, Francia, Holanda, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Polonia, Reino Unido, República Checa, Suiza y Turquía. En los países que más se acentúa esta diferencia son Holanda, que pasa de un 80% con la sensibilidad a un 89% con la CFR; y en Suiza, que pasa de un 70% con la sensibilidad a un 79% con la CFR.

A diferencia de *SARM*, el punto de corte clínico y el valor de CMI donde la PTA disminuye de 90% coinciden en una CMI de 0,5mg/L. En los países donde más se acentúa la diferencia entre la sensibilidad y la CFR son los países que más aislados tienen en la siguiente CMI a la indicada inicialmente. Esto se debe a que el porcentaje sensibilidad no contabiliza a este microorganismo como sensible, sin embargo, la CFR para ese valor de CMI contabiliza la fracción donde el índice PK/PD alcanza el valor relacionado con la eficacia ($fT_{>CMI} > 60\%$).

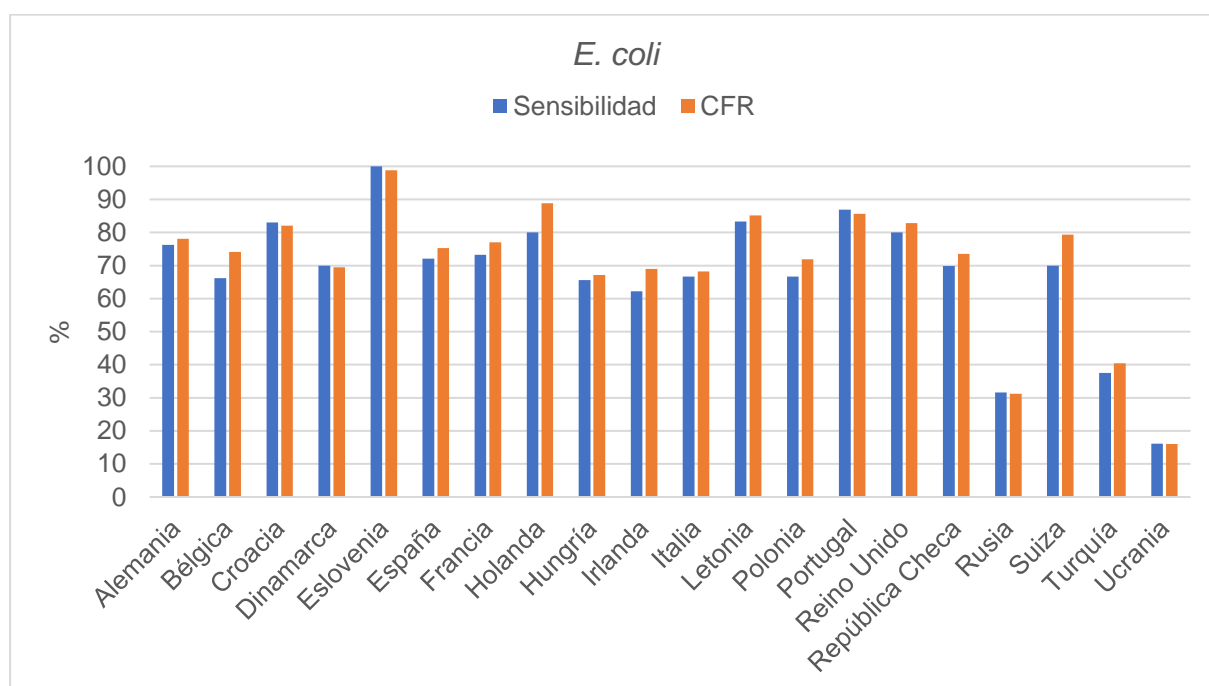


Figura 12. Porcentaje de sensibilidad y CFR de ceftarolina frente a aislados respiratorios de *E. coli*.

Para *K. pneumoniae* (gráfica 13) existe una buena correlación entre el porcentaje de sensibilidad y la CFR. Los datos obtenidos para este microorganismo son todos inferiores al 80%, teniendo una probabilidad de éxito terapéutico baja, a excepción de Suiza, que presenta

un valor de sensibilidad del 85% y un valor de CFR de 84%, teniendo una probabilidad de éxito moderada. Al igual que con *E. coli*, los países del este son los que peores resultados presentan, destacando a Rusia y Ucrania de nuevo, que solo tienen un 11% tanto para la sensibilidad como para la CFR.

En caso de sospecha de *E. coli* y *K. pneumoniae*, debido a la mala respuesta obtenida, genera la necesidad de un uso concomitante con un antibiótico de amplio espectro, como pueden ser los macrólidos, tal y como indica la SEPAR [6].

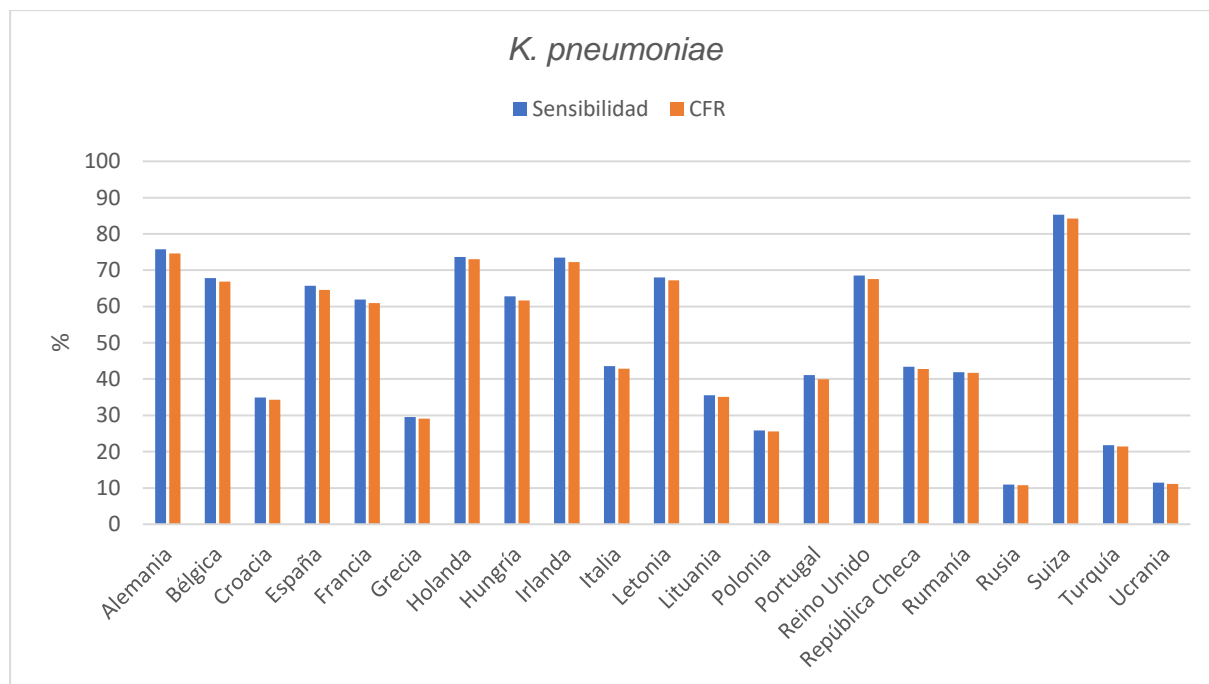


Figura 13. Porcentaje de sensibilidad y CFR de ceftarolina frente a aislados respiratorios de *K. pneumoniae*.

En el caso de *M. catarrhalis*, actualmente EUCAST no establece un punto de corte, sin embargo, la *guía de terapéutica antimicrobiana 2022* establece una CMI para el 90% de los aislados de 0,12 mg/L [21].

A la hora de interpretar las CFR (*gráfica 14*), en solo tres países la probabilidad de éxito es alta, que corresponden a Portugal, Letonia y República Checa. Los aislados de Letonia son 18, pudiendo no ser una muestra representativa. Los países con mayores valores de CFR indicativos de probabilidad de éxito moderado son Alemania, Bélgica, Dinamarca, Holanda, Polonia, Reino Unido, Rusia, Suecia, Suiza, Turquía y Ucrania. El resto de los países tienen valores de CFR inferiores al 80%.

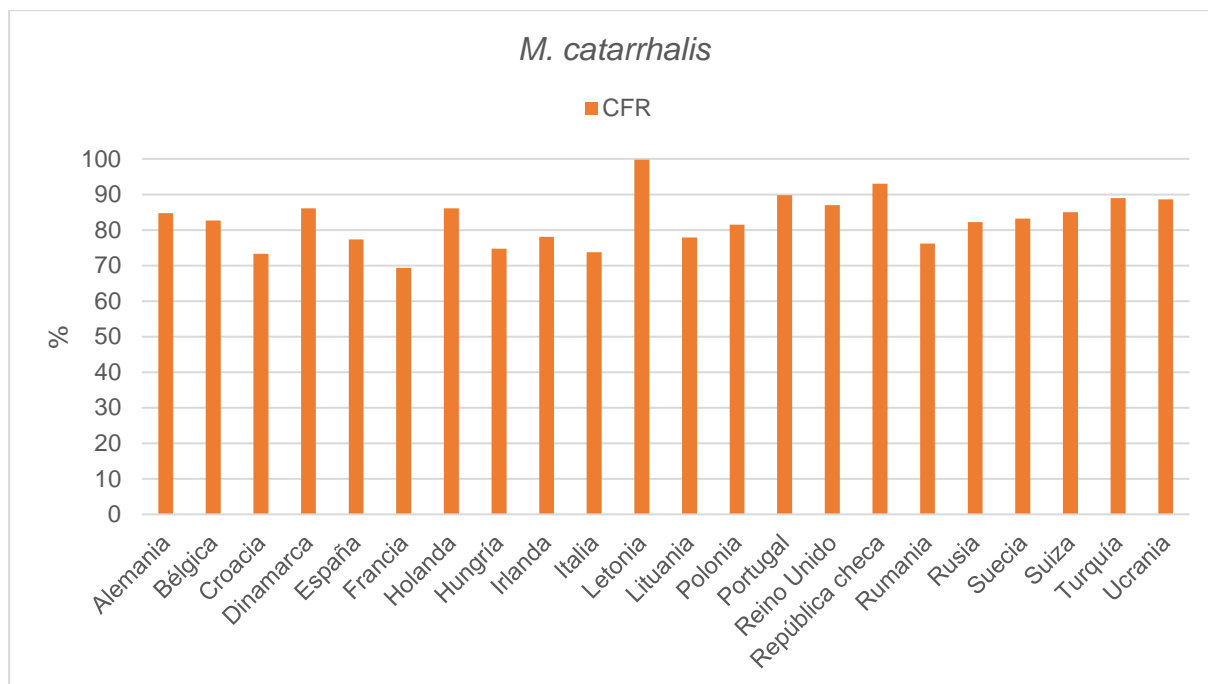


Figura 14. Porcentaje de CFR de ceftarolina frente a aislados respiratorios de *M. catarrhalis*.

Actualmente, la ceftriaxona es la cefalosporina más usada, en gran medida, porque esta es más económica que la ceftarolina. Pero la llegada futura al mercado de genéricos de ceftarolina en un corto plazo disminuirá el precio y aumentará su utilización. Esto podría implicar el desarrollo de aislados resistentes. Por ello, sería interesante hacer un estudio para evaluar tendencias en la sensibilidad y en la CFR a lo largo del tiempo.

5.- Conclusiones

En base a los resultados obtenidos en el análisis PK/PD, la ceftarolina es, sin duda, una buena elección para el tratamiento empírico de la NAC que requiere de asistencia hospitalaria. Su alta eficacia en todos los países estudiados frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, agentes etiológicos más comunes, hace que la probabilidad de éxito terapéutico en tratamiento sea alta. Junto con su actividad frente a *S. aureus* en todos los países europeos, a excepción de Croacia, incrementan su probabilidad de éxito terapéutico en el tratamiento empírico, siendo esta una característica a destacar frente a las cefalosporinas de 3ª generación, usadas en gran medida en esta afección. No existe diferencia de eficacia entre ceftarolina y ceftriaxona entre los países europeos para *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

En el caso de *SARM*, sí existen diferencias claras entre los porcentajes de sensibilidad y las CFR; en este caso la sensibilidad es alta. Sin embargo, la CFR de diferentes países nos indica una probabilidad de éxito moderada-baja, exceptuando a Rumanía, que tiene un indicativo de éxito alto. Esto puede llegar a ocasionar el fracaso terapéutico en el tratamiento empírico en

caso de sospecha de este microorganismo. Por tanto, sería recomendable no solo valorar la sensibilidad, sino también la CFR de la región antes de comenzar el tratamiento.

Para *E. coli* observamos que, tanto en la sensibilidad como en la CFR, muchos países no superan el 80%, teniendo una probabilidad de éxito moderada-baja. Para *K. pneumoniae* la probabilidad de éxito es baja, a excepción de Suiza que es moderada. Finalmente, tenemos a *M. catarrhalis*, que en base a su CFR, tiene en toda Europa un indicativo de éxito moderado-bajo, a excepción de Letonia y República Checa, donde es alto.

Los resultados obtenidos en *S. aureus* en Croacia, *E. coli* y *SARM* demuestran la importancia del análisis PK/PD en la valoración de la probabilidad de éxito terapéutico en tratamientos antibióticos, puesto que la sensibilidad no siempre es un buen valor predictivo y los resultados de CFR son complementarios a los de sensibilidad. Esto explica el fracaso terapéutico que pueda ocurrir en el caso de tener valores de sensibilidad altos pero de CFR bajos, ya que, en la gran mayoría de casos, aunque el microorganismo sea sensible, si no se alcanza el objetivo terapéutico el tratamiento será ineficaz; esto concuerda con estudios previos que lo demostraron anteriormente [22].

6.- Bibliografía

- 1.- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* (London, England), 388(10053), 1459–1544.
- 2.- World Health Organization (WHO) [Internet]. WHO 2019. [consultada 22/05/2023] The top 10 causes of death. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- 3.- World Health Organization (WHO) [Internet]. WHO 2019. Cause - specific mortality .2000 - 2019 [consultada 22/05/2023]- Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
- 4.- Shoar, S., & Musher, D. M. (2020). Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia* (Nathan Qld.), 12, 11.
- 5.- Torres A, Cillóniz C, Blasi F, Chalmers JD, Gaillat J, Dartois N, Schmitt HJ, Welte T. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: A literature review. *Respir Med*. 2018 Apr; 137:6-13.

- 6.- Menéndez, R., Torres, A., Aspa, J., Capelastegui, A., Prat, C., Rodríguez de Castro, F., & Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (2010). Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) [Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR)]. *Archivos de bronconeumología*, 46(10), 543–558.
- 7.- Soriano A. (2021). Ceftaroline. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 34 Suppl 1(Suppl1), 29–31.
- 8.- National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 9852981, Ceftaroline fosamil [consultada 22/05/2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ceftaroline-fosamil>.
- 9.- Ministerio de Sanidad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ceftarolina fosamil (Zinforo®) en el tratamiento de neumonía comunitaria e infecciones de piel y tejidos blandos. AEMPS [Internet] 2021 IPT, 23/2021 V1 [consultada 22/05/2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_23-2021-Zinforo.pdf
- 10.- Metlay, Joshua P et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2019 vol. 200,7 45 - 67.
- 11.- Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A; Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents; *J Infect Chemother*. 2015; 21 (5): 319-29.
- 12.- Roberts JA. Using PK/PD to optimize antibiotic dosing for critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12(12):2070–2079.
- 13.- Rodríguez-Gascón, A., Solinís, M. Á., & Isla, A. (2021). The Role of PK/PD Analysis in the Development and Evaluation of Antimicrobials. *Pharmaceutics*, 13(6), 833.
- 14.- Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) (Version 1.05,001). [consultada 22/05/2023] Disponible en: <https://atlas-surveillance.com/#/login>
- 15.- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST general website. [consultada 22/05/2023] Disponible en: www.eucast.org.
- 16.- Canut A, Isla A, Rodríguez-Gascón A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate ceftaroline fosamil dosing regimens for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and complicated skin and skin-structure infections in patients with normal and impaired renal function. *Int J Antimicrob Agents*. Abril 2015;45(4):399-405.

- 17.- Alonso, R.; Rodríguez-Achaerandio, A.; Aguirre-Quiñonero, A.; Artetxe, A.; Martínez-Ballesteros, I.; Rodríguez-Gascón, A.; Garaizar, J.; Canut, A. Molecular Epidemiology, Antimicrobial Surveillance, and PK/PD Analysis to Guide the Treatment of *Neisseria gonorrhoeae* Infections. *Pharmaceutics* 2021, 13, 1699.
- 18.- Canut Blasco A, Aguilar Alfaro L, Cobo Reinoso J, Giménez Mestre MJ, Rodríguez Gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(1): 48-57.
- 19.- Oracle® Crystal Ball, Fusion Edition (Version 11.1.1.1.00). Crystal Ball User's Guide, 11.1.2. [consultada 22/05/2023] Disponible en: <http://oracle.com/crystalball/index.html>
- 20.- File TM, Low DE, Eckburg PB. Integrated Analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: Randomized, Doubled-Blinded, Multicenter Phase 3 Trials of the Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil versus Ceftriaxone in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(12):1395–1405.
- 21.- J. Mesna, A. Soriano, E. López-Suñe, P. Llinares, Y. Zboromyrska y J. Barberán. Guía terapéutica antimicrobiana 2022. Barcelona. Editorial Antares®. 2022
- 22.- Asín-Prieto E, Isla A, Canut A, Rodríguez-Gascón A. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40:313–22

7.- Anexos

7.1.- Anexo I: Datos de sensibilidad y CFR para ceftarolina

Tabla 4. Datos de sensibilidad para ceftarolina

País	% Sensibilidad						
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>S. aureus</i>	SARM	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Alemania	100	98	100	96	76	76	85
Bélgica	100	99	100	100	66	68	83
Croacia	98	100	99	54	83	35	74
Dinamarca	100	100	100	*	70	*	87
Eslovenia	100	100	100	*	100	*	*
España	100	98	100	99	72	66	78
Finlandia	*	*	*	*	*	*	*
Francia	100	95	100	96	73	62	70
Grecia	100	93	100	94	*	30	*
Holanda	100	96	100	*	80	74	86
Hungría	99	99	100	96	66	63	75
Irlanda	100	98	100	*	62	73	78
Italia	98	98	100	96	67	44	74
Letonia	100	100	100	*	83	68	100
Lituania	100	98	100	*	*	36	78
Polonia	100	100	100	88	67	26	82
Portugal	98	97	100	88	87	41	90
Reino Unido	100	95	100	100	80	69	87
República Checa	100	100	100	96	70	43	93
Rumanía	100	100	100	100	*	42	76
Rusia	100	100	99	82	32	11	83
Suecia	100	100	*	*	70	*	83
Suiza	100	98	100	*	*	85	85
Turquía	100	100	100	85	38	22	89
Ucrania	94	95	98	88	16	11	89

*Resultados con n <10

Tabla 5. Datos de CFR para ceftriaxona

País	% CFR						
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>S. aureus</i>	SARM	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Alemania	100	98	96	81	76	75	85
Bélgica	100	99	97	88	66	67	83
Croacia	98	100	78	42	83	34	73
Dinamarca	100	100	97	*	70	*	86
Eslovenia	100	100	98	*	100	*	*
España	100	98	94	83	72	65	77
Finlandia	*	*	*	*	*	*	*
Francia	100	95	96	87	73	61	69
Grecia	100	93	93	83	*	29	*
Holanda	100	96	98	*	80	73	86
Hungría	99	99	90	76	66	62	75
Irlanda	99	98	97	*	62	72	78
Italia	98	98	93	79	67	43	74
Letonia	100	100	93	*	83	67	100
Lituania	100	98	97	*	*	35	78
Polonia	100	100	93	71	67	26	82
Portugal	98	97	88	71	87	40	90
Reino Unido	100	95	96	86	80	68	87
República Checa	100	100	95	78	70	43	93
Rumanía	100	100	96	91	*	42	76
Rusia	100	100	85	69	32	11	82
Suecia	100	100	*	*	70	*	83
Suiza	100	98	97	*	*	84	85
Turquía	100	100	88	75	38	21	89
Ucrania	94	95	93	81	16	11	89

*Resultados con n <10

7.2.- Anexo II: Datos de sensibilidad y CFR para ceftriaxona

Tabla 6. Datos de sensibilidad y CFR para ceftriaxona

País	% Sensibilidad		% CFR	
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
Alemania	100	100	99	100
Bélgica	100	100	98	100
Croacia	98	100	95	100
Dinamarca	100	100	100	100
Eslovenia	100	100	100	100
España	100	100	98	100
Francia	99	100	97	100
Grecia	100	100	94	100
Holanda	100	98	100	98
Hungría	99	100	98	100
Irlanda	96	100	93	100
Italia	97	98	95	98
Letonia	100	100	99	100
Lituania	100	100	98	100
Polonia	99	100	96	100
Portugal	98	100	96	100
Reino Unido	100	99	100	99
República Checa	98	100	97	100
Rumanía	97	100	95	100
Rusia	98	100	95	100
Suecia	100	100	100	100
Suiza	99	100	98	100
Turquía	95	100	91	100
Ucrania	92	100	91	100