



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Ceftarolina fosamil en la neumonía comunitaria y nosocomial

Esther Calbo<sup>a,b,\*</sup> y Rafael Zaragoza<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

<sup>b</sup>Universidad Internacional de Catalunya

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

<sup>d</sup>Coordinador del Programa Interdisciplinar de Atención en la Sepsis Grave, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

### RESUMEN

Palabras clave:

Neumonía

*Streptococcus pneumoniae*

*Staphylococcus aureus* resistente a metilicilina

Ceftarolina fosamil

Resistencia a la penicilina

La neumonía de adquisición comunitaria (NAC) es una infección común en los países desarrollados, responsable de un gran número de hospitalizaciones y muertes. En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de esta patología en relación con el envejecimiento progresivo de la población. Tras la introducción de la vacuna conjugada frente a *Streptococcus pneumoniae* se han producido variaciones epidemiológicas importantes que nos obligan a mantener una estrecha vigilancia, dada la amenaza de la posible emergencia de nuevos patrones de resistencia en *S. pneumoniae*. En este contexto epidemiológico, el objetivo del presente artículo es revisar el papel de ceftarolina fosamil en el tratamiento de la neumonía. Se trata de una nueva cefalosporina parenteral con actividad bactericida frente a patógenos grampositivos y enterobacterias. Hay varios trabajos publicados que acreditan, *in vitro* y en el modelo de experimentación animal, la actividad de ceftarolina fosamil tanto frente a *S. pneumoniae* resistente a penicilina como frente a *Staphylococcus aureus* resistente a metilicilina (SARM). Asimismo, ceftarolina ha demostrado, en 2 ensayos clínicos fase III, una eficacia y seguridad similar a ceftriaxona en el tratamiento de las NAC, con índice pronóstico de gravedad III y IV. Aunque los ensayos clínicos fueron diseñados como de no inferioridad, hay datos que apuntan a una eficacia superior de ceftarolina, en forma de una respuesta clínica más precoz y una mayor tasa de curación clínica, en las infecciones causadas por *S. pneumoniae*, lo que la convierte en un fármaco especialmente interesante en los pacientes graves que ingresan en unidades de cuidados intensivos. Ceftarolina también podría ser un candidato para el tratamiento empírico y dirigido de neumonías por SARM.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Ceftaroline fosamil in community-acquired and nosocomial pneumonia

#### ABSTRACT

Keywords:

Pneumonia

*Streptococcus pneumoniae*

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

Ceftaroline fosamil

Penicillin resistance

Community-acquired pneumonia (CAP) is a common infection in developed countries and causes a large number of hospital admissions and deaths. In recent years, the incidence of this disease has increased, caused by progressive population aging. Following the introduction of the conjugate vaccine against *Streptococcus pneumoniae*, there have been significant epidemiological changes that require close monitoring because of the possible emergence of new patterns of resistance. This article aims to review the role of ceftaroline fosamil, a new parenteral cephalosporin with antibacterial activity against Gram-negative and Gram-positive pathogens, in the treatment of pneumonia. Several *in vitro* and *in vivo* studies have shown the efficacy of ceftaroline fosamil against penicillin-resistant *S. pneumoniae* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Additionally, ceftaroline has shown similar efficacy and safety to ceftriaxone in the treatment of community-acquired pneumonia with severe prognosis (prognostic severity index III and IV) in two phase III clinical trials. Although a non-inferiority design was used for these clinical trials, some data suggest a superior efficacy of ceftaroline, with earlier clinical response and higher cure rate in infections caused by *S. pneumoniae*, making this drug particularly interesting for critically-ill patients admitted to the intensive care unit. Ceftaroline may also be considered for empirical and directed treatment of MRSA pneumonia.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ecalbo@mutuaterrassa.es (E. Calbo).

## Introducción

La neumonía de adquisición comunitaria (NAC) es una infección común en los países desarrollados y provoca un gran número de hospitalizaciones y muertes, especialmente entre los adultos mayores de 65 años de edad, constituyendo, para los sistemas sanitarios, una considerable carga asistencial y económica que va en aumento<sup>1</sup>.

De 1994 a 2004 se determinó un incremento de hasta un 50% en la incidencia de neumonía<sup>2</sup>. Hoy por hoy, las tasas de incidencia de NAC comunicadas en nuestro país oscilan entre 0,9 y 10,5 casos por 1.000 habitantes-año<sup>3</sup> en función de los grupos poblacionales considerados. La incidencia aumenta en los pacientes ancianos, llegando a 29,4 casos por 1.000 habitantes-año en mayores de 85 años<sup>4</sup>. Es probable que el envejecimiento progresivo de la población, así como la elevada presencia de comorbilidades entre estos pacientes, explique el incremento progresivo en la incidencia de esta patología. Asimismo, la carga asistencial que supone la neumonía tiene una traducción económica inmediata. Los costes ajustados por episodio en nuestro medio varían entre 698,6 euros para los pacientes ambulatorios y 2.332,4 euros para los que requieren ingreso hospitalario<sup>5</sup>.

En España, entre un 20 y un 60% de los pacientes con NAC recibe tratamiento ambulatorio y la mortalidad en este grupo suele ser inferior al 1%<sup>5,6</sup>. El resto de los pacientes requiere tratamiento hospitalario. La necesidad de ingreso aumenta con la edad y con la presencia de comorbilidades. Datos europeos muestran que en torno al 80% de los pacientes ingresados por NAC presentan alguna comorbilidad<sup>7</sup>. En nuestro medio, 2 encuestas poblacionales retrospectivas recientes han reportado una tasa de hospitalización por neumonía de cualquier causa en adultos de más de 50 años de edad de 6,27 casos por 1.000 habitantes-año, y de 14 casos por 1.000 habitantes-año para los mayores de 65 años<sup>8,9</sup>.

La mortalidad varía enormemente en función de la edad y de la gravedad. Puede oscilar entre el 4% cuando el paciente ingresado presenta una mejoría precoz con el tratamiento<sup>10</sup>, llegando al 24% de los pacientes inmunocompetentes con tratamiento adecuado ingresados en las unidades de cuidados intensivos<sup>11</sup>, o hasta el 45% en función del antibiótico recibido<sup>12</sup>. Entre los pacientes mayores de 85 años la mortalidad supera el 47%<sup>13</sup>.

Por otra parte, el diagnóstico etiológico de la NAC sigue siendo un reto clínico. A pesar de las múltiples técnicas microbiológicas disponibles, en la actualidad se logra determinar la etiología en menos de la mitad de los casos. La terapia antimicrobiana empírica constituye, así, la estrategia *princeps* en el tratamiento de la neumonía.

*Streptococcus pneumoniae* es la causa más frecuente de NAC, lo que obliga a que el tratamiento empírico sea activo frente a este microorganismo. Otros patógenos que causan habitualmente neumonía son *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, así como los llamados patógenos atípicos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumoniae*. De forma menos frecuente, también se pueden aislar *Staphylococcus aureus* y algunas enterobacterias.

En relación con *S. pneumoniae*, cabe destacar, entre otros, 2 cambios importantes en los últimos años: la introducción de la vacuna conjugada heptavalente en niños y más recientemente la 13-valente, y la revisión de los puntos de corte que definen la sensibilidad y la resistencia a penicilina.

La introducción de la vacuna conjugada heptavalente se ha seguido de una caída en la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños vacunados y en adultos, especialmente en las áreas en las que, en el momento de su introducción, la cobertura vacunal era elevada y donde, a su vez, se han logrado altas tasas de vacunación infantil<sup>14</sup>.

Por otra parte, en 2008 el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), atendiendo a conceptos de farmacocinética y farmacodinamia, revisó los puntos de corte para redefinir la sensibilidad de *S.*

*pneumoniae* a penicilina considerando como sensibles a partir de entonces las cepas con concentración mínima inhibitoria (CMI)  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  en los aislados de muestras no meníngeas para las penicilinas parenterales.

La reducción de la incidencia de serotipos vacunales y la redefinición de los puntos de corte comportó un descenso inicial de las tasas de resistencia de neumococo a penicilina<sup>15,16</sup>. No obstante, estos datos tienen un marcado valor local y variación temporal. Informes recientes en Estados Unidos hablan de un nuevo incremento en las tasas de resistencia a penicilina<sup>17</sup>.

En nuestro ámbito, algunos autores han observado incluso un aumento de la incidencia de ENI en los adultos en la era posvacunal<sup>18</sup>, en ocasiones asociado a mayor gravedad en la forma de presentación<sup>19</sup>. Este aumento de incidencia se ha producido fundamentalmente debido a la aparición de serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente. De hecho, el serotipo más frecuentemente aislado en ENI en adultos en España es el 19A<sup>20</sup>. Hay que destacar que determinados complejos clonales asociados al serotipo 19A son portadores de mecanismos de multirresistencia, lo que nos obliga a mantener una estrecha vigilancia dada la amenaza de la posible emergencia de nuevos patrones de resistencia en *S. pneumoniae*<sup>21</sup>. No obstante, las tasas de resistencia a penicilina descritas en España han sufrido un descenso en las últimas décadas (previo incluso a la introducción de la vacuna), de tal forma que menos del 5% de las cepas aisladas en adultos presentan una CMI a penicilina  $> 2$   $\mu\text{g/ml}$ <sup>22</sup>. La resistencia a macrólidos permanece estable por encima del 20% y las quinolonas mantienen su actividad, con tasas de resistencia inferiores al 3%<sup>23,24</sup>.

En el caso de *S. aureus* es especialmente preocupante la resistencia a meticilina (SARM) por las limitaciones terapéuticas que conlleva. SARM, como causa de neumonía comunitaria, se puede aislar en relación con cepas de adquisición comunitaria verdadera (infrecuentes en España)<sup>25</sup> o en pacientes en estrecho contacto con la asistencia sanitaria. En nuestro medio, entre un 0,1 y un 12,3%<sup>26-28</sup> de las neumonías extrahospitalarias están causadas por SARM.

En este contexto epidemiológico, el objetivo del presente artículo es revisar el papel de ceftarolina fosamil en el tratamiento de la neumonía. Se trata de una nueva cefalosporina parenteral con actividad bactericida frente a patógenos grampositivos (incluidos *S. pneumoniae* resistente a penicilina y SARM) y enterobacterias sensibles a cefalosporinas de segunda y tercera generación, que se añade al armamentario disponible para el tratamiento empírico y dirigido de la NAC, y potencialmente de las neumonías nosocomiales.

## Estudios in vitro y en el modelo animal de experimentación

Son varios los trabajos publicados que demuestran la eficacia in vitro de ceftarolina fosamil, tanto frente a *S. pneumoniae*<sup>29-32</sup> (incluyendo cepas resistentes a la penicilina y cefalosporinas y cepas causantes de neumonía comunitaria) como frente a *S. aureus*, especialmente frente a SARM<sup>33</sup>, mostrando también actividad frente a cepas causantes de neumonía comunitaria<sup>34</sup> y a aquellas con sensibilidad intermedia, heterorresistentes o resistentes a vancomicina<sup>35,36</sup> o a daptomicina<sup>37</sup>.

Los estudios referentes a la actividad in vitro de ceftarolina frente a *S. pneumoniae* demuestran una excelente actividad del fármaco, tanto frente a las cepas sensibles como resistentes a penicilina<sup>30,32</sup> y a cefalosporinas<sup>29,31,32</sup>, mostrándose superior a sus comparadores. Cabe destacar la mayor actividad bactericida de ceftarolina comparada con ceftriaxona frente a cepas sensibles, con sensibilidad intermedia o resistentes a ceftriaxona en un modelo monocompartmental farmacocinético (PK)/farmacodinámico (PD)<sup>29</sup>.

Esta superioridad in vitro frente a *S. pneumoniae* también se ha demostrado in vivo en sendos modelos animales de meningitis<sup>38</sup> y neumonía<sup>39</sup>, ambos realizados en conejos. En el primero de ellos, hasta ahora solo publicado en forma de *abstract*, ceftarolina se mostró superior a ceftriaxona frente a cepas sensibles a la penicilina y a

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3401153>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3401153>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)