



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Puntos de corte de ceftarolina

Andrés Canut<sup>a</sup> y Luis Martínez-Martínez<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Álava, Vitoria, España

<sup>b</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV, Santander, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Cantabria, Santander, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Ceftarolina  
Puntos de corte  
Categoría clínica  
*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

La ceftarolina es una nueva cefalosporina de uso parenteral entre cuyas principales propiedades microbiológicas destaca su capacidad para inhibir la proteína fijadora de penicilina 2a de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, y también presenta buena actividad *in vitro* frente a diversos microorganismos de interés clínico. El European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ha definido puntos de corte epidemiológicos (que definen la población salvaje, que carece de mecanismos conocidos de resistencia adquiridos) y puntos de corte clínicos para este compuesto; estos últimos también han sido establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). En función de la actividad microbiológica de ceftarolina se han definido categorías clínicas para enterobacterias, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus* beta-hemolíticos. EUCAST también ha definido puntos de corte basados en criterios farmacocinéticos-farmacodinámicos.

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

### Ceftaroline breakpoints

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Ceftaroline  
Breakpoints  
Clinical category  
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Ceftaroline is a new cephalosporin for parenteral use. Notable among its microbiological properties is its ability to inhibit penicillin-binding protein 2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its good *in vitro* activity against several microorganisms of clinical interest. The European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) has defined both epidemiological breakpoints (defining wild-type populations that lack known acquired mechanisms of resistance) and clinical breakpoints for this compound. The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) has also defined clinical breakpoints. Based on the microbiological activity of ceftaroline, clinical categories have been defined for enterobacteria, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and beta-hemolytic *Streptococcus*. EUCAST has also established breakpoints based on pharmacokinetic-pharmacodynamic criteria.

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

### Introducción

La ceftarolina es una nueva cefalosporina de uso parenteral aprobada para su uso en infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas, y neumonía adquirida en la comunidad, causadas por bacterias grampositivas y gramnegativas sensibles a este compuesto<sup>1,2</sup>. Una de las propiedades microbiológicas más relevantes de ceftarolina es su capacidad para inhibir la proteína fijadora de penicilina (PBP) 2a de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina<sup>3</sup>; también presenta buena actividad *in vitro* frente a diversos microorganismos

de interés clínico, excluyendo *Enterococcus* spp., bacilos gramnegativos no fermentadores y anaerobios gramnegativos<sup>4,5</sup>.

Un aspecto importante para el uso adecuado de ceftarolina es la definición de puntos de corte para la interpretación de los estudios de sensibilidad *in vitro*.

### Definición de puntos de corte

La definición de puntos de corte se apoya en criterios microbiológicos, farmacológicos y clínicos<sup>6</sup>. Desde el punto de vista microbiológico la distribución de valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) o de diámetros de halo de inhibición (obtenidos mediante métodos estandarizados de antibiograma) permite, idealmente, separar para cada especie la subpoblación que carece de mecanismos de

\*Autor para correspondencia.

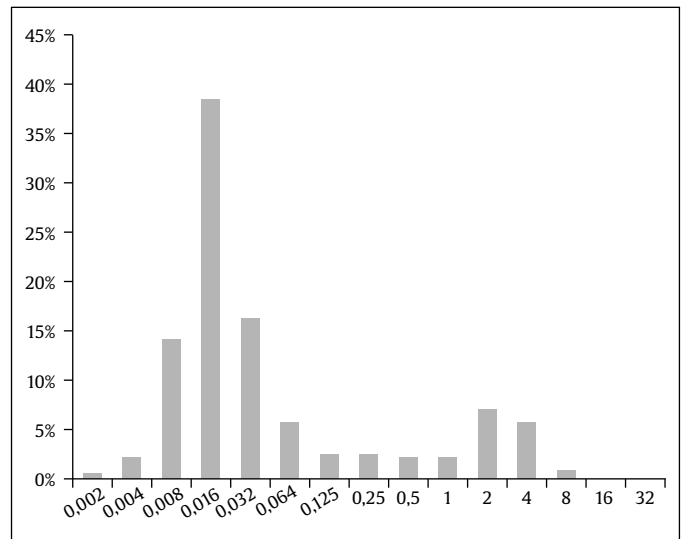
Correo electrónico: lmartinez@humv.es (L. Martínez-Martínez).

resistencia adquiridos (fenotipo salvaje) de la que sí tiene dichos mecanismos. Estos puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) pueden estimarse empleando procedimientos estadísticos<sup>7</sup>, son conceptualmente invariables, no dependen de las dosis de antimicrobiano que puedan utilizarse y no necesariamente tienen que coincidir con los puntos de corte para definición de categorías clínicas. Este último aspecto se explica porque algunos mecanismos de resistencia no confieren incrementos de CMI (o disminución de diámetros de halo) suficientemente altos como para comprometer la actividad terapéutica del antimicrobiano considerado. Uno de los ejemplos mejor conocidos de esta aparente discrepancia es la relacionada con la penicilina G y *Streptococcus pneumoniae*, al demostrarse que muchas cepas sin fenotipo salvaje causan neumonías que pueden ser tratadas adecuadamente con dosis elevadas (incluso usuales) de penicilina G<sup>8</sup>; en este caso, la base microbiológica es la existencia de proteínas fijadoras de penicilina codificadas por genes en mosaico que tienen una afinidad por la penicilina más baja que las proteínas de cepas con fenotipo salvaje<sup>9</sup>. Otro ejemplo es el de la presencia del gen *bla<sub>ampc</sub>* en *Escherichia coli*, responsable en condiciones basales de la producción de (muy) bajo nivel de una cefalosporinasa, que no se asocia al fracaso clínico de las aminopenicilinas o las cefalosporinas de primera generación. Aun cuando los puntos de corte epidemiológicos no se emplean para atender a pacientes concretos, sí que tienen interés biomédico claro, pues permiten detectar cambios sutiles en el patrón de sensibilidad de los microorganismos y pueden ser de ayuda para medir el efecto de intervenciones para la contención de la resistencia.

En la figura 1 se recoge, a modo de ejemplo, la relación entre distribuciones de CMI de penicilina frente a *S. pneumoniae* y los correspondientes puntos de corte epidemiológicos y clínicos. En este caso, el ECOFF es  $\leq 0,064$  mg/l. Los aislados que se inhiben a esa concentración y por debajo de ella no tienen mutaciones en los genes que codifican PBP de alto peso molecular (1a/1b, 2a/2b, 2x) y muestran una afinidad elevada por la penicilina (fenotipo salvaje).

La eficacia clínica de un antimicrobiano en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias que puedan expresar bajo nivel de resistencia también se relaciona con ciertos parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD)<sup>10,11</sup>. En el caso de los betalactámicos (compuestos dependientes del tiempo), el índice PD de eficacia terapéutica es el tiempo durante el cual las concentraciones de antimicrobiano libre permanecen por encima de la CMI ( $\%T > CMI$ ). La relación entre este índice y la respuesta clínica al tratamiento permite definir la diana PD ("pharmacodynamic target", PDT), que es el valor mínimo del índice PK/PD que se debe conseguir con el tratamiento antibiótico. La determinación de la PDT está basada en estudios preclínicos de modelos in vitro y modelos animales, y (si están disponibles) en estudios clínicos. La PDT ideal es el valor del índice PK/PD que asegura una elevada probabilidad de éxito terapéutico. La probabilidad de éxito terapéutico para cada valor de CMI se calcula mediante una simulación de Montecarlo<sup>12</sup>, y se conoce como probabilidad de alcanzar la PDT ("probability of target attainment", PTA). Por convención, se consideran valores de PTA > 90% como indicativos de eficacia terapéutica. Tomando esta última referencia, puede definirse un punto de corte PK/PD como el valor de CMI que permite alcanzar un valor de PTA > 90% con un determinado régimen de dosificación<sup>13</sup>; ello implica que este punto de corte PK/PD puede variar con las diferentes pautas posológicas y es independiente de la especie bacteriana considerada. Tomando nuevamente el ejemplo citado de penicilina G y *S. pneumoniae*, se sabe que la probabilidad de alcanzar valores séricos > 30% del intervalo de dosificación ( $T > CMI > 30%$ , diana farmacodinámica para el caso que nos ocupa) con la dosificación habitual de penicilina G (2 MU/4 h) es del 95% para CMI elevadas (2 y 4 mg/l) y, por esta razón, existe un amplio acuerdo en que el punto de corte clínico para sensibilidad en infecciones no meníngeas para penicilina G y *S. pneumoniae* es de 2 mg/l.

Puede accederse a los puntos de corte PK/PD del European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) en el enlace: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)



**Figura 1.** Distribución de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de penicilina G frente a *Streptococcus pneumoniae*. Datos expresados como porcentajes de cepas inhibidas en cada concentración. Punto de corte epidemiológico para fenotipo salvaje: < 0,064 mg/l. Puntos de corte clínicos (infecciones no meníngeas): sensible: < 0,064 mg/l; resistente:  $\geq 2$  mg/l. Adaptada del European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): <http://mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=1021>

Los puntos de corte clínicos intentan distinguir a los pacientes en los que es probable o improbable, respectivamente, una respuesta favorable al tratamiento antimicrobiano. Para ello se definen 3 categorías clínicas: sensible, intermedio y resistente. De acuerdo con EUCAST<sup>6</sup>, un microorganismo se define como clínicamente sensible por un nivel de actividad antimicrobiana asociada a una alta probabilidad de éxito terapéutico; se define como clínicamente intermedio por un nivel de actividad antimicrobiana asociado a un efecto terapéutico incierto (una infección causada por el mismo microorganismo puede ser tratada apropiadamente en localizaciones anatómicas en las que el antimicrobiano se concentre o cuando pueda usarse una alta dosis de este) y como clínicamente resistente por un nivel de actividad antimicrobiana asociada a una alta probabilidad de fracaso terapéutico. Por convención se aplica también la categoría clínica de intermedio a valores de CMI (diámetros de halo) que eviten ciertos detalles técnicos, pequeños pero difícilmente controlables, se traduzcan en discrepancias en la interpretación clínica de las pruebas de antibiograma.

Las 3 categorías referidas se definen como tales aplicando puntos de corte adecuados en una prueba fenotípica definida; dichos puntos de corte clínicos pueden cambiar en función del conocimiento disponible en cada momento. Históricamente se han seguido 2 aproximaciones para el establecimiento de puntos de corte clínicos: el modelo determinista y el modelo probabilístico<sup>14</sup>.

En el modelo determinista, el punto de corte se fija ajustando las medias de los parámetros farmacocinéticos que se obtienen de los voluntarios sanos a parámetros poblacionales que miden la sensibilidad de los potenciales patógenos microbianos (p. ej., la  $CMI_{90}$ ), considerando: a) la exposición del fármaco, condicionada por la PK del antibiótico in vivo y por el régimen de dosificación; b) la potencia del antibiótico in vitro (expresada en la distribución de CMI de la especie bacteriana), y c) los efectos del fármaco sobre el microorganismo (curación microbiológica) y sobre el huésped (curación clínica). La medida de la exposición más utilizada es el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo en un intervalo de 24 h ( $AUC_{24h}$ ). Para muchos antimicrobianos dependientes de la concentración, como las fluoroquinolonas, se correlaciona con la dosis de forma lineal y en los modelos animales se comprueba que, mientras con exposiciones bajas (AUC bajas) no se consigue efecto antimicrobiano, con AUC eleva-

das se consigue un efecto significativo. Esta relación se describe por una curva sigmoide. Ambrose et al<sup>15</sup> demostraron que la exposición que se requiere para la respuesta clínica en los estudios preclínicos en animales se correlaciona bien con la requerida para la curación en el ser humano. En los antibióticos dependientes del tiempo, como los betalactámicos, se acepta que el parámetro relacionado con la eficacia es el de  $\%T > CMI$ , pero también es cierto que el efecto bactericida máximo con dicho grupo de antimicrobianos se consigue a concentraciones 4 veces superiores a la CMI y que las tasas de muerte se relacionan con la concentración, describiendo también una curva sigmoide. No obstante, en este tipo de antibióticos hay que tener en cuenta que al fraccionar la dosis diaria, el  $T > CMI$  (y, por lo tanto, la eficacia terapéutica) se incrementa mientras que el valor de AUC permanece constante.

Hasta aproximadamente el año 2000, el National Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS, actualmente el CLSI) había venido publicando puntos de corte basados fundamentalmente en criterios microbiológicos, pero desde entonces se ha integrado todo el conocimiento de PK/PD sobre antimicrobianos que se habían gestado durante las décadas de los ochenta y noventa del siglo pasado, y los nuevos documentos de este comité, como también los que ha venido publicando EUCAST, conceden importancia creciente a los aspectos farmacológicos, llegando a no considerar en algunos casos la simple expresión de ciertos mecanismos de resistencia (como en el caso de la producción de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias). El impacto de esta nueva aproximación metodológica queda reflejado en la tabla 1, donde se recogen las discrepancias de sensibilidad de *S. pneumoniae* en función de los puntos de corte NCCLS pre-2000 y de los puntos de corte basados en PK/PD<sup>16</sup>. En España se ha estudiado la sensibilidad de patógenos respiratorios del proyecto SAUCE (Sensibilidad a los Antimicrobianos Usados en la Comunidad en España) por ambos criterios de puntos de corte (CLSI y PK/PD)<sup>17</sup> y en su último estudio publicado (SAUCE-4) se comprueban las discrepancias en la sensibilidad de *Haemophilus influenzae* para los macrólidos y el cefaclor. Mientras que por los puntos de corte CLSI, el 99,3% de los aislados serían sensibles a la claritromicina, este porcentaje disminuye dramáticamente al 5,1% al aplicar los puntos de corte PK/PD. Los estudios clínicos avalan los puntos de corte PK/PD, al haberse comprobado fracasos clínicos y bacteriológicos en casos de otitis media aguda por aislados de *H. influenzae* sensibles según el CLSI<sup>18</sup>.

En el modelo probabilístico se consideran métodos estadísticos, como las simulaciones de Montecarlo<sup>12</sup>, para predecir la respuesta terapéutica con un régimen posológico determinado mediante el cálculo del grado de cobertura PD, basado en la relación entre los parámetros PK y la actividad in vitro del antibiótico. La simulación de Montecarlo (término del ámbito de la física teórica introducido por Ulam y Von Neumann durante la Segunda Guerra Mundial en el desarrollo de la bomba atómica, que hace referencia a la citada ciudad monegasca y su relación con el juego) es una técnica matemática computarizada que permite "expandir" el tamaño de una muestra permitiendo ver todos los resultados posibles y evaluar el riesgo en condiciones de incertidumbre. Aplicada al análisis PK/PD, la simulación de Montecarlo considera la variabilidad tanto de los parámetros PK como PD (tomando como referencia un valor microbiológico, la CMI). Cada grupo de parámetros se describe como una distribución de valores para los cuales se asocia una probabilidad de inhibir al microorganismo implicado. De esta manera podemos determinar la proporción de población en que se están alcanzando los índices requeridos para una CMI determinada. Como para cada microorganismo la distribución de valores de CMI es variable, el modelo implica que pueden ser necesarias diferentes dosis en función del agente considerado. A ello se añade la variabilidad en las concentraciones de antibiótico alcanzadas en el lugar de la infección y la variabilidad PK individual. La simulación de Montecarlo permite combinar estas variabilidades para diseñar regímenes de dosificación que permitan

**Tabla 1**

Discrepancias de sensibilidad (S) en 768 aislados europeos de *Streptococcus pneumoniae* en 1993 (Proyecto Alexander)

Antimicrobianos	Punto de corte del NCCLS previo a 2000	% S	Punto de corte según PK/PD	% S
Amoxicilina	S ≤ 0,06	75,9	S ≤ 2	97,5
Ceftriaxona	S ≤ 0,25	78,9	S ≤ 2	99,7
Cefaclor	S ≤ 8	80,7	S ≤ 0,5	56

NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards.

alcanzar una probabilidad de éxito determinada basada en índices PK/PD.

En el contexto de la dosificación de antibióticos, los principales elementos para llevar a cabo una simulación de Montecarlo son: a) un modelo PK robusto y bien definido con los correspondientes parámetros PK (distribución y varianza); b) un modelo de covariables que proporcione información sobre cómo cambian los parámetros PK en función de variables fisiopatológicas o variables demográficas, y c) un modelo PD con una relación definida entre los parámetros PK y PD. La simulación de Montecarlo permite calcular la probabilidad de que con un determinado tratamiento antimicrobiano el valor del índice de eficacia ( $AUC_{24h}/CMI$  o  $T > CMI$ ) alcance el valor antes indicado de PTA. Cuando no se conoce la sensibilidad del microorganismo responsable de la infección en un paciente concreto, la simulación de Montecarlo también permite calcular la fracción de respuesta acumulada (CFR, *cummulative fraction of response*) a partir de la distribución de valores de CMI. Este parámetro se calcula multiplicando la probabilidad de alcanzar el objetivo PK/PD para un determinado valor de CMI por el porcentaje de cepas que tienen ese valor de CMI y sumando todos los valores obtenidos. Este parámetro se asocia con la probabilidad de éxito del tratamiento antibiótico. Valores de PTA y CFR > 90% se consideran indicativos de eficacia terapéutica.

Los puntos de corte probabilísticos tienden a ser más bajos que los obtenidos por métodos deterministas<sup>14</sup>. Ello se explica porque estos últimos comparan la distribución de CMI con las concentraciones medias de antibiótico, mientras que en las simulaciones Montecarlo se elabora un modelo de todo el rango de exposiciones.

#### Aproximación probabilística para la definición de puntos de corte de ceftarolina

Para el cálculo de PTA y CFR mediante análisis PK/PD y simulación de Montecarlo se ha seguido el protocolo PNT-PKPD-02 del Procedimiento n.º 46 de la SEIMC<sup>19</sup>. El procedimiento implica: a) búsqueda de los parámetros PK de ceftarolina fosamil; b) perfil de actividad del antimicrobiano y valor del índice PK/PD relacionado con la eficacia; c) distribución de CMI de los microorganismos diana de ceftarolina; d) cálculo de la probabilidad de alcanzar la diana PK/PD (PTA); e) cálculo de la CFR. Se ha utilizado el programa informático Oracle® Crystal Ball.

Se han considerado los parámetros PK de ceftarolina fosamil (transformados a su forma logarítmica) de la tabla 2<sup>20,21</sup>. La dosis e intervalo de dosificación del compuesto, según ficha técnica, es de 600 mg/12 h administrados mediante perfusión intravenosa de 1 h de duración ( $C_{max}$  20 mg/l).

Los datos de sensibilidad microbiológica se han obtenido de la base de datos de EUCAST (*antimicrobial wild type distributions of microorganisms*), disponible en:

<http://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=683&Specium=-1>

La ceftarolina, como otros betalactámicos, es un antibiótico con actividad dependiente del tiempo, por lo que el parámetro que mejor

**Tabla 2**  
Parámetros farmacocinéticos de ceftarolina fosamil

Parámetro	Media	DE	Referencias
Cl (l/h)	8,10	1,536	Ricobene et al <sup>20</sup>
Vd (l)	20,39	4,867	
Fu	0,8	-	Poon et al <sup>21</sup>

CL: aclaramiento plasmático; DE: desviación estándar; Fu: fracción libre en plasma; Vd: volumen de distribución.

se correlaciona con la eficacia es %fT>CMI, que debe alcanzar un valor  $\geq 60\%$  del intervalo de dosificación. Se ha llevado a cabo una simulación de Montecarlo (10.000 sujetos) a partir de los parámetros PK poblacionales y su variabilidad y de la distribución de CMI, calculando para cada valor de CMI la probabilidad de que las concentraciones de fármaco libre en sangre estén por encima de la CMI durante al menos el 60% del intervalo de dosificación (PTA).

En la figura 2 se presentan los valores de PTA y CMI. Teniendo en cuenta que valores de PTA > 90% se consideran indicativos de eficacia, se podría considerar que la dosis de 600 mg de ceftarolina cada 12 h resultará eficaz cuando la sensibilidad del microorganismo responsable de la infección es  $\leq 0,5$  mg/l. En la figura 3 se recogen los valores de %fT>CMI en función de los valores de CMI. La línea central representa la media. Las líneas a ambos lados representan los intervalos de confianza del 95 y el 99%. Esta forma de presentar los resultados tiene la ventaja de que podemos seleccionar diferentes valores del objetivo PD (fT>CMI > 60% o cualquier otro valor).

La simulación de Montecarlo también permite calcular la CFR a partir de la distribución de valores de CMI, multiplicando la probabilidad de alcanzar el objetivo PK/PD para un determinado valor de CMI por el porcentaje de cepas que tienen ese valor de CMI y sumando todos los valores obtenidos. Este parámetro se asocia con la probabilidad de éxito del tratamiento antibiótico. Valores de CFR > 90% se consideran indicativos de eficacia terapéutica.

En la tabla 3 se recogen los valores de la CFR para algunos microorganismos. Podemos observar que el valor de CFR fue > 80% en todos los casos, y está por encima del 90% para todos los microorganismos excepto para *E. coli*, *Klebsiella oxytoca* y *K. pneumoniae*.

### Puntos de corte epidemiológicos de EUCAST para ceftarolina

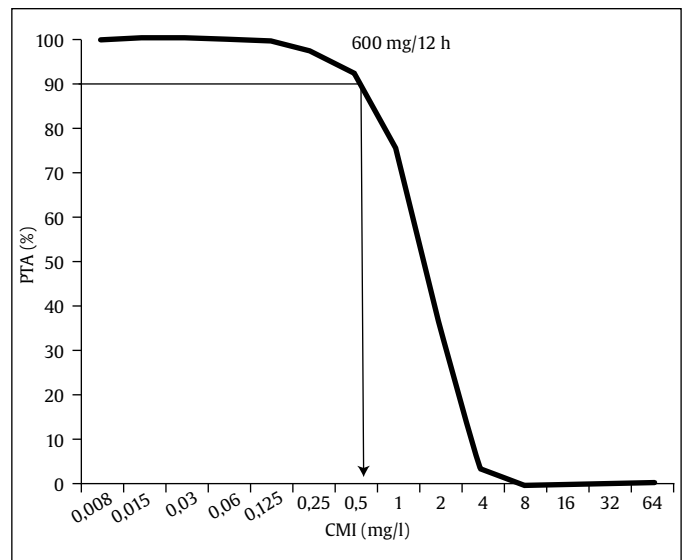
Tomando en consideración lo anteriormente expuesto sobre los ECOFF, la información disponible en la página de EUCAST sobre distribución de valores de CMI de ceftarolina para diferentes microorganismos ha permitido a este comité establecer los ECOFF que se detallan en la tabla 4.

**Tabla 3**

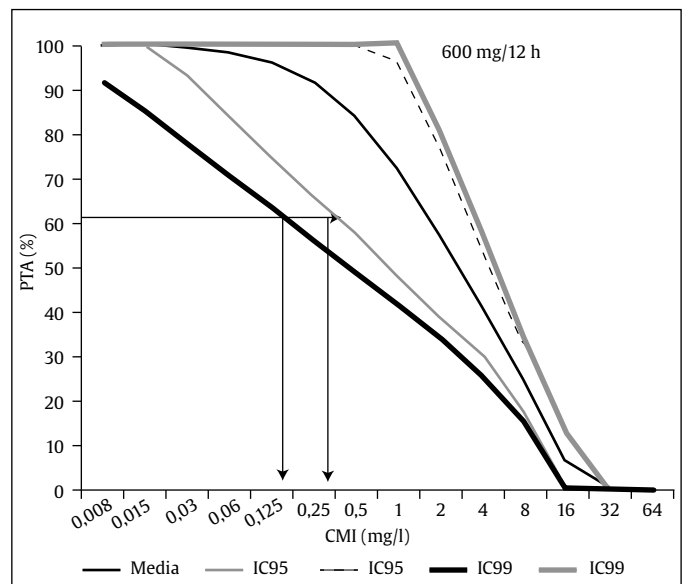
Valores de fracción de respuesta acumulada (CFR) de ceftarolina para los microorganismos indicados

Microorganismo	CFR (%)
<i>Escherichia coli</i>	87
<i>Haemophilus influenzae</i>	100
<i>Klebsiella oxytoca</i>	87
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	87
<i>Staphylococcus aureus</i>	91
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	91
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	99
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100

Con permiso de la profesora Alicia Rodríguez-Gascón. Grupo de Farmacocinética, Nanotecnología y Terapia Génica de la Facultad de Farmacia de la Universidad del País Vasco UPV/EHU en Vitoria-Gasteiz.



**Figura 2.** Valores de PTA (probabilidad de alcanzar la diana farmacodinámica) en función de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Con permiso de la profesora Alicia Rodríguez-Gascón. Grupo de Farmacocinética, Nanotecnología y Terapia Génica de la Facultad de Farmacia de la Universidad del País Vasco UPV/EHU en Vitoria-Gasteiz.

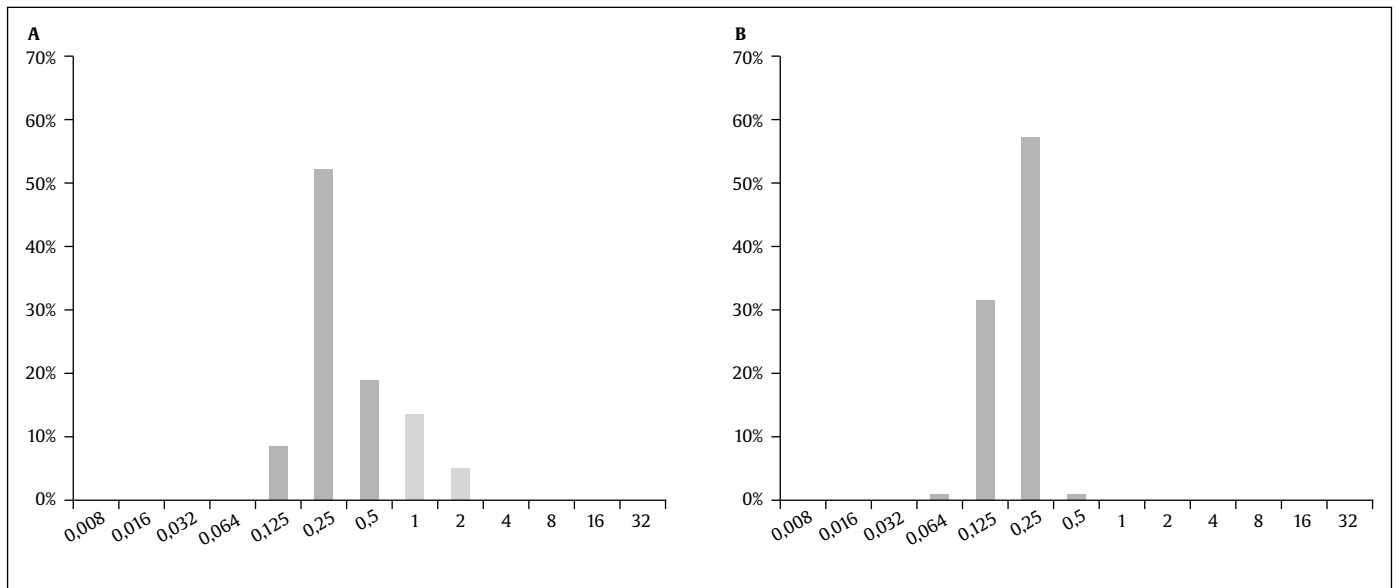


**Figura 3.** fT>CMI de ceftarolina en función de la concentración mínima inhibitoria (CMI). IC: intervalo de confianza. Con permiso de la profesora Alicia Rodríguez-Gascón. Grupo de Farmacocinética, Nanotecnología y Terapia Génica de la Facultad de Farmacia de la Universidad del País Vasco UPV/EHU en Vitoria-Gasteiz.

En este caso, al comparar los valores de ECOFF con los puntos de corte clínicos de sensibilidad que se presentan más adelante, se observa coincidencia en el caso de las 3 enterobacterias recogidas y de *H. influenzae*, pero no en el de *S. aureus* (una dilución inferior) ni en el de *S. pneumoniae* (3 diluciones inferiores), debido a la distribución de cepas con fenotipo salvaje en estos últimos casos, ilustrada para *S. aureus* en la figura 4.

### Puntos de corte de ceftarolina definidos por EUCAST y CLSI

Los 2 principales comités para la definición de puntos de corte, EUCAST y CLSI, han establecido puntos de corte para la categoriza-



**Figura 4.** Distribución de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de ceftarolina frente a *Staphylococcus aureus*: A) Cepas resistentes a meticilina. B) Cepas sensibles a meticilina. Datos expresados como porcentajes de cepas inhibidas en cada concentración. Punto de corte epidemiológico para fenotipo salvaje: < 0,5 mg/l. Puntos de corte clínicos: sensible: < 1 mg/l; resistente: > 1 mg/l. Adaptada del European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): <http://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=683&Specium=-1>

**Tabla 4**

Puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) de ceftarolina

Microorganismo	ECOFF < (mg/l)
<i>Escherichia coli</i>	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,032
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,032

Tomada del European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): <http://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=683&Specium=-1>

ción clínica de los datos de sensibilidad in vitro de ceftarolina, que se recogen en las tablas 5 y 6, respectivamente.

EUCAST ha definido puntos de corte más elevados para *S. aureus* que para enterobacterias, tomando en consideración los resultados clínicos en pacientes con infecciones por cepas resistentes a meticilina con CMI de ceftarolina de 1 mg/l. En ausencia de datos clínicos para *H. influenzae*, este comité ha mantenido una posición conservadora de establecer el punto de corte clínico de sensibilidad en el mismo valor que el ECOFF.

Debe observarse que para EUCAST, la categoría clínica de sensible se aplica tomando como referencia un valor “≤” (CMI) o “≥” (diámetro de halo) del correspondiente punto de corte, mientras que la de resistencia corresponde a un valor “>” (CMI) o “<” (diámetro de halo). Lógicamente, la categoría de intermedio corresponde a los valores entre las otras 2, pero no se recoge explícitamente en las tablas el-

**Tabla 5**

Puntos de corte clínicos del European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) para ceftarolina<sup>a</sup>

	CMI (mg/l)		Halo de inhibición (mm), disco de 5 µg	
	S	R	S	R
Enterobacterias	≤ 0,5	> 0,5	≥ 23	< 23
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 1	> 1	≥ 20 <sup>b</sup>	< 20
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,03	> 0,03	En preparación	En preparación
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,25	Inferir empleando discos de oxacilina (1 µg) <sup>c</sup>	
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G	Inferir la sensibilidad a partir de los datos de bencilpenicilina			
PK/PD <sup>d</sup>	≤ 0,5	> 0,5		

CMI: concentración mínima inhibitoria; PK/PD: farmacocinética/farmacodinámica; R: resistente; S: sensible.

<sup>a</sup>No se recomienda determinar la sensibilidad (y no se define punto de corte) para: *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* grupo viridans, *Moraxella catharralis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, anaerobios grampositivos, anaerobios gramnegativos. No hay mención del compuesto en la información disponible para: *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, *Corynebacterium* spp.

<sup>b</sup>Las cepas sensibles a meticilina pueden informarse como sensibles a ceftarolina, sin necesidad de estudio de sensibilidad adicional.

<sup>c</sup>Sensible: ≥ 8 mm; resistente: definir en función de la CMI de ceftarolina para cepas con halo de inhibición < 8 mm.

<sup>d</sup>Basados en una diana PK/PD para organismos gramnegativos. Los puntos de corte solo son aplicables para una administración diaria intravenosa en perfusión de 1 h de 600 mg/12 h.



**Tabla 6**

Puntos de corte clínicos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para ceftarolina\*

	CMI (mg/l)			Halo de inhibición (mm), disco de 30 µg		
	S	I	R	S	I	R
Enterobacterias	≤ 0,5	1	≥ 2	≥ 23	20-22	≤ 19
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluyendo SARM)	≤ 1	2	≥ 4	≥ 24	21-23	≤ 20
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5	-	-	≥	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (no meningitis)	≤ 0,5	-	-	≥	-	-
<i>Streptococcus beta-hemolíticos</i>	≤ 0,5	-	-	≥	-	-

CMI: concentración mínima inhibitoria; I: intermedio; R: resistente; S: sensible; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

\*Criterios basados en una dosificación de 600 mg/12 h. No se indica punto de corte en las tablas elaboradas para: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, otros bacilos gramnegativos no fermentadores, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* grupo viridans, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, anaerobios.

boradas por este comité. Los criterios son similares para el CLSI<sup>22</sup>, excepto que en este caso la resistencia se define como “≥” (CMI) o “≤” (diámetro de halo), y sí se definen concretamente los valores de la categoría de intermedio.

### Conflicto de intereses

A. Canut declara no tener ningún conflicto de intereses.

L. Martínez-Martínez ha participado en conferencias patrocinadas por Wyeth, GSK, MSD y AstraZeneca, y ha recibido ayudas de investigación de GSK, MSD, AstraZeneca, Jansen-Cilag y Pfizer.

### Bibliografía

- Garrison MW, Kawamura NM, Wen MM. Ceftaroline fosamil: a new cephalosporin active against resistant Gram-positive organisms including MRSA. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10:1087-103.
- File TM Jr, Wilcox MH, Stein GE. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 3:S173-80.
- Moisan H, Pruneau M, Malouin F. Binding of ceftaroline to penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:713-6.
- Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Spectrum and potency of ceftaroline tested against leading pathogens causing skin and soft-tissue infections in Europe (2010). *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41:337-42.
- Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN, Sader HS. Spectrum and potency of ceftaroline

- tested against leading pathogens causing community-acquired respiratory tract infections in Europe (2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75:86-8.
- EUCAST definitions of antimicrobial susceptibility and resistance in relation to “clinical breakpoints” and “epidemiological cut-off values”. Disponible en: <http://www.srga.org/Eucastwt/eucastdefinitions.htm>
- Turnidge J, Kahlmeter G, Kronvall G. Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:418-25.
- Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med*. 1995;333:474-80.
- Chambers HF. Penicillin-binding protein-mediated resistance in Pneumococci and Staphylococci. *J Infect Dis*. 1999;179 Suppl 2:S353-9.
- Mouton JW, Ambrose PG, Cantón R, Drusano GL, Harbarth S, MacGowan A, et al. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamics perspective. *Drug Resistance Updates*. 2011;14:107-17.
- 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*. 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.023>
- Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:227-31.
- Aguilar L, Granizo JJ. Aproximaciones farmacodinámicas para la evaluación de la cobertura de un antibiótico como tratamiento empírico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:165-6.
- Dalhoff A, Ambrose PG, Mouton JW. A long journey from minimum inhibitory concentration testing to clinically predictive breakpoints: deterministic and probabilistic approaches in deriving breakpoints. *Infection*. 2009;37:296-305.
- Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: It's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis*. 2007;44:79-86.
- Felmingham D, Gruneberg RN; and The Alexander Project Group. A multicenter collaborative study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired, lower respiratory tract pathogens 1992-1993: The Alexander Project. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38 Suppl A:1-57.
- Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2953-9.
- Dagan R, Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:593-604.
- Canut Blasco A, Aguilar Alfaro L, Cobo Reinoso J, Giménez Mestre MJ, Rodríguez-Gascón A. Cálculo de PTAs y CFRs mediante análisis PK/PD y simulación de Montecarlo. PNT-PK/PD-02. En: Cercenado E, Cantón R, editores. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. Procedimiento n.º 46. 2013. En: Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/prc>
- Riccobene TA, Su SF, Rank D. Single- and multiple-dose study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ceftaroline fosamil in combination with avibactam in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1496-504.
- Poon H, Chang MH, Fung HB. Ceftaroline fosamil: a cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Ther*. 2012;34:743-65.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement. M100-S23. Wayne, Pennsylvania USA: CLSI; 2013.