



**Experiencia del uso de Ceftarolina en un hospital de cuarto nivel de Colombia :
Caracterización y desenlaces de la cohorte entre 2015-2020.**

Autor:

Henry Augusto Millán Prada

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Especialista en Infectología**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Medicina Interna
Universidad del Rosario**

Bogotá - Colombia

2021

Experiencia del uso de Ceftriaxona en un hospital de cuarto nivel de Colombia :
Caracterización y desenlaces de la cohorte entre 2015-2020.

Autor

Henry Augusto Millán Prada

Tutores

Álvaro Ignacio Arango Duque

Jairo Enrique Pérez Franco

Julián Naranjo Millán

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Medicina Interna
Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2021

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Experiencia del uso de Ceftriaxona en un hospital de cuarto nivel de Colombia : Caracterización y desenlaces de la cohorte entre 2015-2020.

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil

Tipo de investigación: Corte transversal

Investigador principal: Henry Augusto Millán Prada, Fellow de Infectología.

Asesor clínico o temático: Álvaro Ignacio Arango Duque, y Jairo Enrique Pérez Franco, Infectología, fundación Cardioinfantil.

Asesor metodológico: Julián Naranjo Millán, Internista, especialista en epidemiología.

Tipo de proyecto: Tesis de grado.

1 Contenido

1. Introducción	8
1.1 Planteamiento del problema	8
1.2 Justificación	8
2. Marco Teórico	9
3. Pregunta de investigación	12
4. Objetivos	12
4.1 Objetivo general	12
4.2 Objetivos específicos	12
5. Formulación de hipótesis	12
6. Metodología	13
6.1 Tipo y diseño de estudio	13
6.2 Población y muestra	13
6.3 Criterios de inclusión y exclusión	13
6.3.1 Criterios de inclusión:	13
6.3.2 Criterios de exclusión	13
6.4 Tamaño de muestra	14
6.5 Muestreo	14
6.6 Definición y operacionalización de variables	14
6.6.1 Definiciones:	14
- Operacionalización de variables:	14
6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	14
6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas	15
6.9 Plan análisis de datos	15
6.10 Alcances y límites de la investigación	16
7. Aspectos éticos	16
8. Administración del proyecto	17
8.1 Presupuesto	17
8.2 Cronograma	17
10. Discusión	21
11. Referencias	24
12. Anexos	27
Anexo 1.	27

<i>Tabla 1. Operacionalización de variables</i>	27
<i>Tabla 2. Presupuesto.</i>	30
<i>Tabla 3. Cronograma. El siguiente diagrama de Gantt, se planteo la realización de actividades considerando el primer año como 2020.</i>	31
Anexo 2.	31
<i>Cartas de aprobación del comité de investigaciones y ética de la fundación cardioinfantil.</i>	31

Introducción

Las infecciones por especies de *Staphylococcus* Resistente a la Meticilina (SAMR) son un problema importante en el contexto hospitalario y cada vez más frecuente en la comunidad. En la actualidad las alternativas para el manejo de dichas infecciones, tienen múltiples limitaciones. La *Ceftalorina-fosamil* es un nuevo tipo de cefalosporina, con actividad frente a especies SAMR y ha sido aprobada recientemente, en infecciones de piel y tejidos blandos, y en neumonía, constituyendo una alternativa para el manejo de las mismas. Este estudio pretende describir, y caracterizar la prescripción de *Ceftalorina-fosamil*, en una institución de cuarto nivel, generando evidencia que podrá ser usada para ampliar sus indicaciones, evaluar desenlaces y describir efectos adversos.

Metodología:

El presente estudio, es una descripción de los pacientes a quienes se les ha prescrito ceftarolina, es decir un estudio de casos, que se realizará de manera retrospectiva, incluyendo pacientes mayores de 18 años, tratados en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, en el período de enero de 2015 hasta enero de 2020.

Resultados: Se incluyeron en total 32 pacientes, el 69% correspondían al sexo masculino, con una media de edad de 56 años. Dentro de las comorbilidades mas frecuentemente encontradas, el 12.5% tenían antecedente de diabetes mellitus tipo 2, y el 9,4% cirrosis, y el 6,2% tenían síndrome de falla cardiaca. El servicio de pisos de hospitalización formulo mas frecuentemente *Ceftalorina-fosamil* en un 46.9%, seguido de urgencias 43.8%.

El 37% tenían el diagnóstico de neumonía, 31% con el diagnóstico de infección de tejidos blandos, y el 28% tenían otras indicaciones, de las cuales 25% fue bacteriemia, 37% endocarditis infecciosa izquierda, y 25% endocarditis infecciosa derecha.

El 78% de los pacientes que recibieron el antibiótico sobrevivieron al termino de la hospitalización. El 75% de las prescripciones, fueron de segunda línea, con una duración de 7 días, como duración mas frecuente, en un 80%. El aislamiento y tipificación del germen causante del proceso infeccioso, en el 34.4% *Staphylococcus aureus*, encontrándose la dosis prescrita mas frecuente en un 84,4% de 600mg endovenosos cada 12h, sin evidencia de efectos adversos relacionados con ceftarolina.

Discusión: A pesar de las limitaciones de este estudio, la *Ceftalorina-fosamil*, se asocio en nuestra cohorte, con una mayor supervivencia, efectividad, y seguridad, constituyéndose de

esta manera como una excelente opción, para neumonía adquirida en la comunidad, infecciones de piel y tejidos blandos. De la misma manera como se ha evidenciado en otros estudios, la *Ceftarolina-fosamil* debería tenerse en cuenta en otras indicaciones “*Off-label*”, con la misma la utilidad y el posible creciente uso, como alternativa ante la emergencia de gérmenes multiresistentes.

Abstract : Multidrug-resistant pathogens, such as methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), are becoming more prevalent, with a high rate of mortality. Ceftarolina-fosamil, broad-spectrum cephalosporin exhibiting bactericidal activity against MRSA, becoming an alternative for treatment in community-acquired pneumonia, and skin infections. This study describes the indications for use Ceftarolina-fosamil, in a hospital of fourth level. Also described efficacy, safety, and other possible indications.

Palabras clave: *Ceftarolina-fosamil*, *Staphylococcus* Resistente a la Meticilina (SAMR), neumonía, infección de tejidos blandos.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

Las infecciones por especies de *Staphylococcus* Meticilino Resistente (SAMR) son un problema importante en el contexto hospitalario y cada vez más frecuente en la comunidad;(1) existen estudios poblacionales que demuestran el impacto significativo sobre la mortalidad en los pacientes afectados, dicho efecto se mantuvo después de ajustar factores de confusión.(2)

En la actualidad las alternativas para el manejo de infecciones por *Staphylococcus aureus* tienen múltiples limitaciones. La vancomicina tiene el potencial de producir lesión renal aguda incluso cuando las medidas de prevención son instauradas y su efectividad se ha visto disminuida en especies de SAMR.(3) La *daptomicina* no tiene indicación en neumonía, y hay reportes de emergencia de cepas resistentes a la misma.(4,5).

Ceftalorina-fosamil es un tipo de cefalosporina que tiene actividad contra especies SAMR y ha sido aprobada en infecciones de piel y tejidos blandos y en neumonía.(6,7) Dado el aumento en la resistencia a los antimicrobianos actuales principalmente especies *Staphylococcus aureus*, este tipo de antibióticos son alternativas útiles para el manejo de estas infecciones, su eficacia ha sido demostrada en neumonía adquirida en la comunidad, e infecciones de piel y tejidos blandos, sin embargo la necesidad de evaluar su efectividad en otros escenarios clínicos podría ampliar sus indicaciones (8).

1.2 Justificación

Ceftalorina-fosamil es un nuevo tipo de cefalosporina que tiene actividad contra especies SAMR, aprobada por el instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimento de Colombia (INVIMA), para infecciones de piel y tejidos blandos, y neumonía. En la actualidad no existen estudios, descriptivos en Colombia que permitan inferir desenlaces, efectos adversos, ni otras indicaciones de Ceftalorina-fosamil. Es por tal motivo que se pretende realizar este estudio para contribuir a subsanar esta ausencia de evidencia con

respecto a dicho antibiótico en nuestro país, considerándose una posible alternativa para el creciente problema de multiresistencia a nivel mundial, y local. (14)

2. Marco Teórico

Teniendo en cuenta el aumento de la prevalencia de resistencia antimicrobiana y la disminución en la eficacia de los antibióticos disponibles, los esfuerzos para producir nuevas alternativas en el manejo de infecciones por gérmenes multiresistentes, han aumentado considerablemente en los últimos años. Una de estos nuevos antibióticos, es la ceftarolina-fosamil, un antimicrobiano semisintético, derivado de la cefalosporina de cuarta generación cefozorpan, con una modificación; la adición de un anillo de 1,3-tiazol a la posición 3 del anillo de cefem, es una pro-droga, con un metabolito activo ceftarolina, actualmente catalogado como una cefalosporina de 5 generación (1).

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la biosíntesis de la pared bacteriana mediante la unión a las PBPs (Proteínas de unión a la penicilina). ceftarolina tiene alta afinidad para la unión a las PBPs de el *S. Pneumonie* (PBP-1a, -2b, y -2x) y *S. aureus* (PBP-1, -2, -2a, y -3)(2). *Kosowska* y colaboradores compararon la afinidad del ceftarolina versus ceftriaxona, cefotaxima y penicilina G, para la unión a todas las PBPs, encontrando 128 veces mas afinidad de la ceftarolina para la PBP-2a, en comparación con ceftriaxona, cefotaxima y penicilina G en cepas SAMR(3). Con respecto a su farmacocinética su unión a proteínas se encuentra entre el 15 y 28% tendiendo a disminuir a medida que las concentraciones del medicamento incrementan (4), tiene un metabolismo hepático mínimo, que no induce o inhibe enzimas tipo CYP (2), presentando un único metabolito biológicamente inerte que es un subproducto de la hidrólisis de ceftarolina (M- 1 metabolito) (4). La principal ruta de eliminación es renal, con evidencia en estudios observacionales del eliminación renal del 87.5 % y 5.95 % en heces. Ceftarolina tiene un efecto bactericida tiempo-dependiente por encima de la MIC, su efecto post-antibiótico es mas largo con *S. aureus* comparado con *Streptococcus pneumoniae* en promedio de 0,8 a 7 horas. La dosis recomendada en paciente con adecuada función renal es de 600 mg cada 12 horas por vía intravenosa, en un infusión de una hora. En pacientes con compromiso de función renal, se

sugiere ajuste de la siguiente manera; Tasa de filtración 30 a \leq 50 mL/min: 400 mg cada 12 horas, \geq 15 a \leq 30 mL/min: 300 mg cada 12 horas, $<$ 15 mL/min o Diálisis; 200 mg cada 12 horas. (4)

Hay poca información sobre ajuste de dosis en pacientes menores de 18 años o mayores de 65 años, disfunción hepática o uso medicamentos asociados.

Dentro de los efectos adversos evidenciados en los estudios encontramos principalmente diarrea , cefalea , náuseas , erupción cutánea y el insomnio (5). El espectro de actividad bactericida in vitro de la ceftarolina es contra gérmenes, gram positivos y gram negativos, incluyendo *S. Pneumonie* *S. aureus*, *S. coagulasa negativo*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Escherichia coli*, *Moraxella catarrhalis*, y *Haemophilus influenzae*.

Ceftarolina también evidencia actividad contra *S.aureus* con susceptibilidad disminuida a la vancomicina (MIC 2 mg/dl). La actividad contra *Enterococcus faecalis* y bacilos gram negativos no fermentadores (*Pseudomonas auriginosa* y *Acinetobacter spp*) es limitada con MIC 4 y 8 mg/dl para los primeros y MIC $>$ 16 mg/dl para los bacilos gram negativos no los fermentadores, sin evidencia de actividad frente Enterobacteriales productoras de betalactamasas de espectro extendido o *AmpC*.

En el 2010 fue aprobada por la FDA para infección bacterianas agudas de piel y neumonía adquirida en la comunidad(6). Dentro de los ensayos clínicos que dieron su aprobación se encuentra el estudio CANVAS (CeftAroliNe Versus VAncomycin in Skin and Skin Structure Infections) 1 y 2, los cuales evaluaron la eficacia y seguridad del Ceftarolina-fosamil 600mg intravenosos (IV) cada 12 horas comparado con la combinación de vancomicina 1 gr IV mas aztreonam 1 gr IV cada 12 horas por 5-14 días para infecciones de piel y estructuras de piel asociadas. (kiang2015) Los dos estudios fueron desarrollados de manera similar, siendo estudios multinacionales y multicentricos, aleatorizados, doble ciegos, el objetivo primario fue determinar si la tasa de curación clínica de *Ceftarolina- fosamil* no fue inferior a la de la vancomicina más aztreonam en las poblaciones primarias modificadas por intención de tratar (MITT) y poblaciones clínicamente evaluables (CE), la mayoría de los pacientes eran varones de raza blanca con una edad media de 48 años con diagnostico de celulitis ,

abscesos grandes y heridas infectadas o úlceras, el patógeno más comúnmente aislado fue el *S. aureus*, encontrándose en los dos estudios, tasas similares de cura para los dos grupos, así mismo evidenciada en el análisis integrado de CANVAS 1 y 2, población CE (91.6% frente a 92.7%) y población MITT (85.9% frente a 85.5%).

Para el caso de neumonía adquirida en la comunidad el estudio FOCUS (ceftaroline Community-acquired pneumonia trial vs ceftriaxone in hospitalized patients) 1 y 2 evaluó la eficacia y seguridad de la *Ceftarolina-fosamil* 600mg intravenoso (IV) cada 12 horas comparado con ceftriaxona 1gr IV cada día por 5 a 7 días, para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requirieran hospitalización, estos estudios fueron multinacionales, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, El objetivo principal de los estudios era determinar si la tasa de curación clínica de Ceftarolina-fosamil no fue inferior a la de ceftriaxona en la eficacia por intención de tratar (MITT) y poblaciones clínicamente evaluables clínicamente (CE). La mayoría de los participantes eran varones de raza blanca mayores de 50 años de Europa oriental y occidental. Los patógenos más comunes aislados fueron *S. pneumoniae* (41,7 %) y *S. aureus* (16,5 %), seguido por organismos Gram negativos, de los cuales *H. influenzae* fue la más frecuente, (KING 2015) En los estudios se obtuvo como resultado que la Ceftarolina-fosamil se no es inferior a la ceftriaxona y mostró la superioridad dentro de la población de la CE en el estudio FOCUS 1 y las poblaciones MITT del FOCUS 2, así mismo no se encontraron diferencias significativas en las tasas de recaída para ninguno de los estudios, demostrando estos hallazgos que la Ceftarolina-fosamil como opción viable para los pacientes con NAC (PORT/PSI III y IV) que requieren hospitalización. (6–8).

Actualmente esta siendo investigado como alternativa de manejo para SAMR en osteomielitis, estudios retrospectivos como el del *Casapao* y colaboradores encontraron tasas de éxito de hasta el 94,4 % para infecciones de hueso por SAMR, Sin embargo este tipo de infecciones mostraba la tasa más común de readmisión, Haciendo falta ensayos controlados aleatorios, para confirmar dicho hallazgos clínicos(9). Así mismo para otros gérmenes como el *enterococcus faecium*, estudios han evidenciado actividad frente al mismo, faltan estudios futuros para evaluar su espectro contra las especies de *enterococcus*.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas, paraclínicas y desenlaces, en individuos a quienes se les prescribió *Ceftarolina-fosamil*, en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología en el periodo comprendido entre en el período de enero de 2015 hasta enero de 2020?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir las características clínicas, y microbiológicas los pacientes quienes recibieron prescripción de ceftarolina, incluyendo pacientes mayores de 18 años, en la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología durante el período de enero de 2015 hasta enero de 2020.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir los tipos de infecciones tratadas con *Ceftarolina-fosamil*, en pacientes mayores de 18 años en la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología durante el período de enero de 2015 hasta enero de 2020.
2. Describir las posibles reacciones adversas relacionadas a la administración de Ceftarolina-fosamil que ocurren durante la hospitalización, en pacientes mayores de 18 años en la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología durante el período de enero de 2015 hasta enero de 2020.
3. Describir los gérmenes relacionados a infecciones que son tratadas con Ceftarolina-fosamil, en pacientes mayores de 18 años en la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología durante el período de enero de 2015 hasta enero de 2020.

5. Formulación de hipótesis

H₀: El uso de *Ceftarolina-fosamil*, en pacientes mayores de 18 años, en la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología durante el período de enero de 2015 hasta enero de 2020, con las indicaciones aprobadas por la FDA y el INVIMA, (u otras indicaciones “off-

label”) fue similar a las descripciones actuales de la literatura, características clínicas, posibles reacciones adversas, tipos de infecciones tratadas, o gérmenes relacionados.

H₁: El uso de *Ceftarolina-fosamil*, en pacientes mayores de 18 años, en la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología durante el período de enero de 2015 hasta enero de 2020, con las indicaciones aprobadas por la FDA y el INVIMA, (u otras indicaciones “off-label”), tuvo diferencias a las descripciones actuales de la literatura características clínicas, posibles reacciones adversas, tipos de infecciones tratadas, o gérmenes relacionados.

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

El presente es una descripción de los pacientes a quienes se les ha prescrito ceftarolina, es decir un estudio de casos, que se realizará de manera retrospectiva, incluyendo pacientes mayores de 18 años, tratados en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, en el período de enero de 2015 hasta enero de 2020.

6.2 Población y muestra

Pacientes adultos mayores de 18 años, a quienes se les ha prescrito *Ceftarolina-fosamil* en la Fundación Cardioinfantil, a partir de enero de 2015 hasta enero de 2020.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayor de 18 años.
- Pacientes hospitalizados en Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, con diagnóstico de infección activa para las que se prescribe ceftarolina.

6.3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes de cuya historia clínica no se pueda recuperar más del 60% de los datos clínicos relevantes para el estudio.
- Pacientes remitidos de otra institución en la que se haya prescrito ceftarolina previo al ingreso a las instituciones mencionadas.

- Pacientes remitidos a otra institución antes de finalizar el tratamiento previsto.
- Pacientes que recibieron manejo en Plan de Hospitalización Domiciliaria, Extensión Hospitalaria, Hospital-Día o similares, y cuya historia clínica no incluya seguimiento durante su manejo.

6.4 Tamaño de muestra

Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia, en el cual se incluirá la totalidad de pacientes mayores de 18 años, a quienes se les ha prescrito *Ceftarolina-fosamil* en la Fundación Cardioinfantil, a partir de enero de 2015 hasta enero de 2020. De acuerdo con estadísticas del servicio, y de la Fundación Cardioinfantil, se espera obtener un aproximado de 35-45 pacientes en el estudio.

6.5 Muestreo

La selección de los pacientes se realizará por el autor principal del estudio. Dado que la búsqueda partirá de los registros en los servicios de epidemiología, farmacia y Control de Infecciones de la Fundación Cardioinfantil y posteriormente se encontraran los datos de cada uno de los pacientes en el sistema de historia clínica de la institución, y los sistemas de registro de microbiología para evaluar los datos clínicos y cultivos de interés.

6.6 Definición y operacionalización de variables

A continuación se realizara la descripción y operacionalización, de las variables, necesarias para el estudio. Dichas variables, fueron definidas por parte los autores, luego de consultar estudios similares realizados en Europa, y Estados Unidos, en bases de datos como *PubMed, Embase y Scopus*.

6.6.1 Definiciones:

- *Operacionalización de variables:*

A continuación serán detalladas las variables del estudio. (Anexo 1).

6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Los datos serán recolectados por el autor principal, a partir de historias clínicas de la Fundación Cardioinfantil de aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Dado que la búsqueda se realizará a partir de los registros en los servicios de epidemiología, farmacia y Control de Infecciones de la Fundación Cardioinfantil y posteriormente se encontrarán los datos de cada uno de los pacientes en el sistema de historia clínica de la institución, y los sistemas de registro de microbiología para evaluar los datos clínicos y cultivos de interés. No será necesario realizar recolectar los datos a partir de los códigos CIE-10 registrados en la historia clínica. Posteriormente, serán almacenados por los investigadores principales, durante el periodo comprendido de enero del 2020 a enero del 2021 en una única base de datos en formato Excel (Microsoft) en el computador de la oficina principal de infectología protegido bajo clave donde únicamente tendrán acceso los investigadores principales.

Se contará con un respaldo informático el cual será guardado en google drive bajo una cuenta de correo electrónico en el que únicamente tendrán acceso los investigadores principales. El responsable de la base de datos será investigador principal. Será guardada en formato Excel, solo se tendrá una copia de la misma por 2 años, y posteriormente será eliminada (junio de 2022).

6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas

La presente investigación no utilizó datos sensibles, ni muestras biológicas, se aseguró de que la recolección de datos y el análisis de resultados se realizó por el autor de forma independiente, sin que hubiera manipulación de las variables, ni de los datos analizados y consecuentemente de los resultados arrojados al final del estudio. La base de datos, información relacionada y cualquier producto de la tesis no salió de la institución hospitalaria ni de las plataformas electrónicas dispuestas y descritas en este protocolo.

6.9 Plan análisis de datos

Se diseñó una base para captura de los datos en el programa ACCES/ Office 2000, y los análisis estadísticos se realizarán en el programa STATA. Se obtendrán inicialmente las distribuciones de frecuencia simples que permitan identificar variables que pudiesen requerir transformación para su manejo paramétrico u otro tipo de análisis.

6.10 Alcances y límites de la investigación

La presente investigación, permitirá describir por primera vez en Colombia, los desenlaces y características de los pacientes a quienes se les ha prescrito *Ceftarolina-fosamil*, en la Fundación Cardioinfantil, en el período de enero de 2015 hasta enero de 2020. La construcción de evidencia propia, con pacientes de nuestra institución, desde el momento mismo en que se inicio el uso de este antibiótico (primera prescripción en enero de 2015), permitirá sin duda evaluar posibles indicaciones adicionales futuras, así como también la construcción de evidencia para ayudar en el control de infecciones graves por gérmenes multiresistentes.

Al ser el primer estudio de este tipo descrito en Colombia, y en nuestra institución, el tipo de estudio no permitirá en un primer análisis sacar conclusiones de otro tipo (como por ejemplo fármaco-económico), sin embargo determinará el inicio de futuras investigaciones en este campo y el uso de *Ceftarolina-fosamil*.

7. Aspectos éticos

Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos y animales.

Este protocolo se considera como investigación sin riesgo, cumpliendo con las normas científicas, técnicas y administrativas para la salud (resolución n008430 de 1993), dado que emplea y se fundamenta, en investigación documental retrospectiva, sin intervención o modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Se anonimizará la información, y la identidad de los pacientes generando un código para cada uno de ellos iniciando con el serial consecutivo **CTFCI001**, de esta manera no se utilizarán nombres, ni número de historia, ni número de cedula. El responsable de la base de datos será investigador principal. Será guardada en formato Excel, solo se tendrá una copia de la misma por 2 años, y posteriormente será eliminada (junio de 2022).

Esta investigación fue aprobada por el comité de ética de la Fundación Cardioinfantil por medio de carta con el siguiente consecutivo: **Acta 25-2020**.

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

Aspectos financieros, del proyecto de investigación el cual se llevara a cabo entre abril de 2020, y abril de 2021; los siguientes valores se refieren en pesos, dichos costos se asumirán por el investigador principal, sin aporte de la instituciones y/o patrocinio de terceros. (Ver anexo 1, tabla 2).

8.2 Cronograma

El siguiente diagrama de Gantt, se planteo la realización de actividades considerando el primer año como 2020. (Ver anexo 1, tabla 3)

9. Resultados

Se incluyeron en total 32 pacientes, luego de descartar 8 pacientes los cuales hacían parte del servicio de pediatría. Del total de pacientes analizados el 69% correspondían al sexo masculino, con una media de edad de los pacientes fue de 56 años. Dentro de las comorbilidades mas frecuentemente presentadas, el 12.5% tenían antecedente de diabetes mellitus tipo 2, el 9,4% cirrosis, y el 6,2% tenían síndrome de falla cardiaca, por el contrario, el 9,4% no tenían comorbilidad. El área del hospital que con mas frecuencia se dio inicio al tratamiento con *Ceftalorina-fosamil*, fue el servicio de pisos de hospitalización con un 46.9%, seguido de urgencias 43.8%. En relación con las indicaciones, el 37% de los pacientes les fue indicado el antibiótico con el diagnóstico de neumonía, 31% con el diagnóstico de

infección de tejidos blandos, y el 28% tenían otras indicaciones, de las cuales 25% fue bacteriemia, 37% endocarditis infecciosa izquierda, 25% endocarditis infecciosa derecha, y 13% bronquitis bacteriana (figura numero 1).

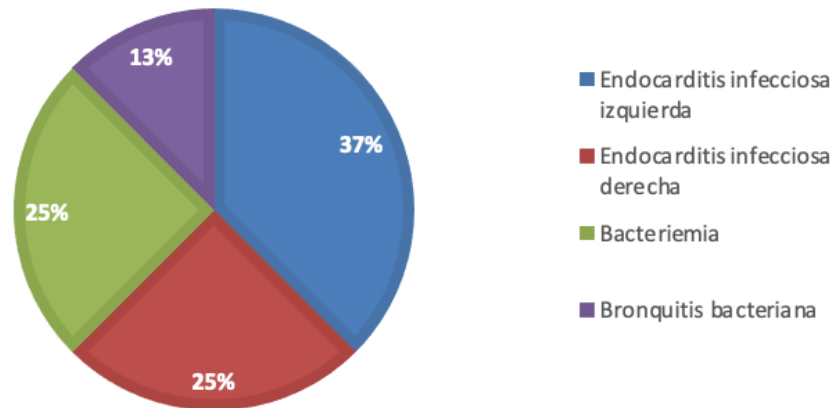


Figura numero 1.

Otras indicaciones de tratamiento, diferentes a neumonía e infección de tejidos blandos.

En relación al desenlace, con el uso de Ceftarolina-fosfamil, el 78% de los pacientes sobrevivieron al termino de la hospitalización, y el 22% falleció (figura numero 2). Adicionalmente se encontró que el 75% de las prescripciones de ceftarolina, fueron de segunda línea, luego de haber recibido otro antibiótico, con una duración de 7 días, como pauta de tratamiento mas frecuente, en un 80% de los casos.

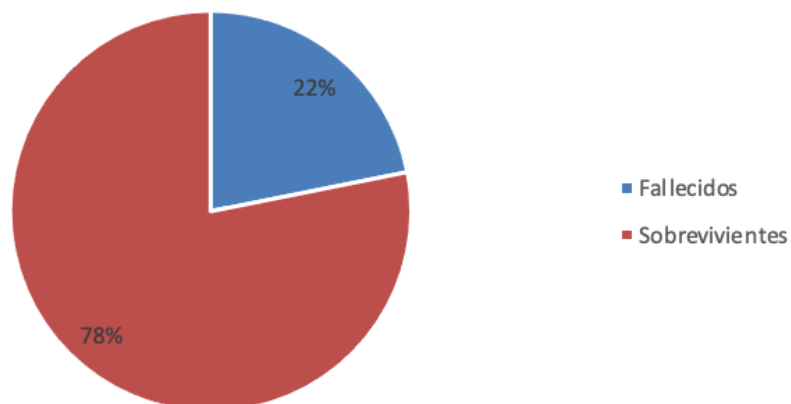


Figura numero 2.

Desenlace, al terminar la terapia con ceftarolina.

El aislamiento y tipificación del germen causante del proceso infeccioso, se encontró en un 36% al *Staphylococcus aureus* como agente mas frecuente, seguido de un 3% de *Staphylococcus coagulasa negativa*, y 61% sin aislamiento, encontrándose adicionalmente como mecanismo mas frecuente, en un 67%, la resistencia a la meticilina (figura numero 4a, y 4b).

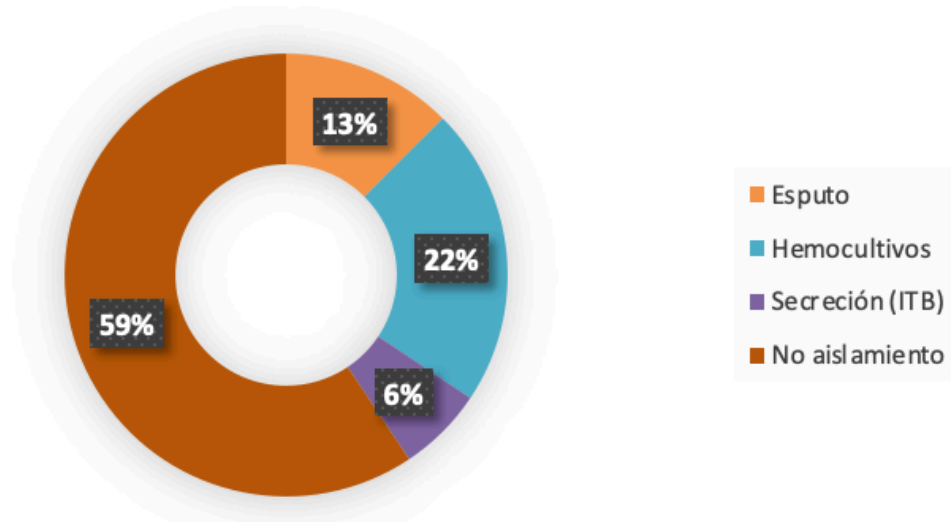


Figura numero 3.

Aislamiento del germen, durante el tratamiento con Ceftriaxone.

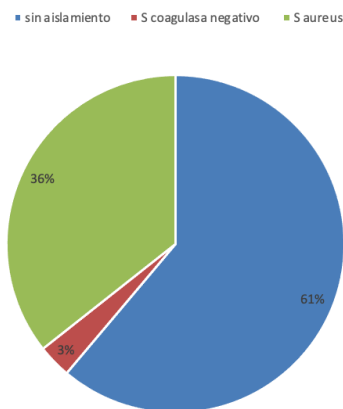


Figura numero 4a.

Germen identificado, durante el tratamiento con Ceftarolina. El 36% al *Staphylococcus aureus* como agente mas frecuente, seguido de 3% de *Staphylococcus coagulasa negativa*, y 61% no se logro aislamiento.

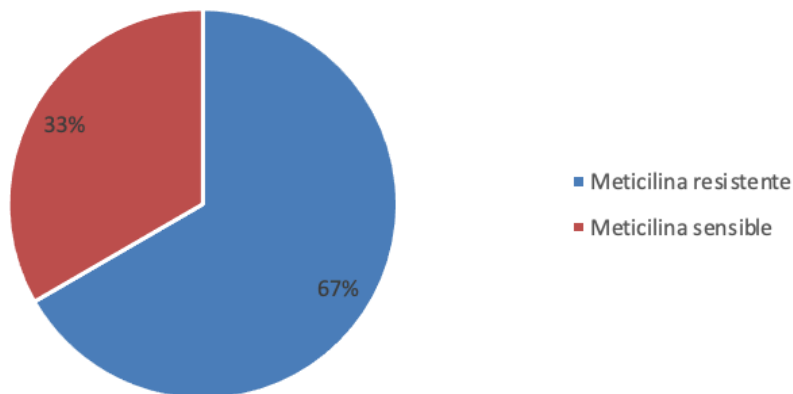


Figura numero 4b.

Mecanismo de resistencia identificado en *Staphylococcus*, durante el tratamiento con Ceftarolina.

Teniendo en cuenta las múltiples comorbilidades encontradas en esta cohorte de pacientes, además de la severidad del proceso infeccioso en curso, se encontró un promedio de estancia hospitalaria de 30.5 días.

Se encontró además, que la dosis prescrita en un 84,4% fue 600mg endovenosos cada 12h, requiriendo ajuste en un 15,6%, asociado a hipoalbuminemia en un 75%, y falla renal en un 25%.

Adicionalmente no se encontraron efectos adversos relacionados con el uso de Ceftarolina-fosamil, en el grupo de pacientes analizados.



Figura numero 5.

Mecanismo de resistencia identificado, durante el tratamiento con Ceftarolina.

Por ultimo encontramos que durante el año 2016, se realizaron el 37,5% del total de prescripciones a lo largo del seguimiento de enero de 2015 hasta enero de 2020.

10. Discusión

La emergencia de resistencia bacteriana, es un problema cuya dinámica esta determinada por la interacción de varios factores, entre los cuales el uso irracional de antibióticos, condiciones socio-económicas (14), e incluso el cambio climático (15), están directamente asociadas. La evolución de tratamientos y estrategias para el control de estas resistencias, permitirían disminuir las comorbilidades y consecuencias directamente asociadas.

El uso de estos nuevos antibióticos, como la *Ceftarolina-fosamil*, aprobada por la FDA en el año 2010, y posteriormente fue introducida en nuestro país y aprobada por el instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimento de Colombia (INVIMA) en el año 2011, como tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, además de neumonía adquirida en la comunidad (16).

Pese a que dicha aprobación cumple mas de 10 años, en nuestro país no existe ningún estudio que describa las características, desenlaces y otros aspectos con el uso de *Ceftarolina-fosamil*, en nuestra población, como si existen narrativas en la literatura científica, que

describen el uso de otros antibióticos (17). Este estudio pretende generar evidencia, y ampliar datos del uso de *Ceftarolina-fosamil*, con la ventaja de describirlos por primera oportunidad en nuestra población.

La actual investigación encontró, que el 37% de los pacientes les fue indicado *Ceftarolina-fosamil* con el diagnóstico de neumonía, y 31% con el diagnóstico de infección de tejidos blandos, reflejando un cumplimiento con las indicaciones del INVIMA (16), vigentes a la fecha, y consecuentemente se encontró que el 28%, tenían otras indicaciones diferentes (figura numero 1), que reflejan la individualización del paciente, y muy probablemente la severidad y los escenarios inciertos, que obligan al clínico a salir de la indicaciones de los organismos de control (*Off-label*). Evidencia similar a otros autores *Pani et al* (18), refiere otras indicaciones “*Off-label*” frecuentes como lo son bacteriemia en 42%, infección ósea 23%, y neumonía nosocomial por *S. aureus* en 19%; En nuestro estudio se encontraron como indicaciones “*Off-label*” frecuentes en un 25% bacteriemia, 37% en endocarditis infecciosa izquierda, 25% en endocarditis infecciosa derecha, y 13% en bronquitis bacteriana (figura numero 1).

En relación al desenlace, con el uso de *Ceftarolina-fosamil*, el 78% de los pacientes sobrevivieron al termino de la hospitalización, y el 22% falleció (figura numero 2). Adicionalmente se encontró que el 75% de las prescripciones de ceftarolina, fueron de segunda línea, luego de haber recibido otro antibiótico, con una duración de 7 días, como pauta de tratamiento mas frecuente, en un 80% de los casos.

Considerando que el grupo de pacientes que recibió la *Ceftarolina-fosamil*, en su mayoría tenían comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, cirrosis, y síndrome de falla cardiaca, entre otras (anexo1) que a priori podían haber repercutido en un aumento en la mortalidad, y efectos adversos, similar a autores recientes *Bassetti et al* (19), encontramos una sobrevivencia del 78%, adicionalmente cabe recalcar la ausencia de efectos adversos relacionados con el uso de *Ceftarolina-fosamil*, en el grupo de pacientes descritos esto generando evidencia no descrita previamente en cohortes similares a la nuestra (19).

Pese a lo anterior en la mayoría de los casos, la *Ceftarolina-fosamil* fue prescrita como una estrategia terapéutica de segunda línea, en el servicio de hospitalización, esto muy

probablemente asociado al desconocimiento de la misma como opción terapéutica, que como se ha mencionado previamente, tiene un cubrimiento frente a gérmenes específicos, entre los cuales por ejemplo se encuentra el *SAMR*, capaz de generar una morbi-mortalidad importante en nuestro entorno y que como sabemos, a la fecha se ha convertido en un problema de salud pública (20). Considerando además la importancia e implicaciones que podría tener la realización de programas de optimización y control de antibióticos.

A pesar de las limitaciones de este estudio, se puede inferir que la *Ceftarolina-fosamil*, se asoció en nuestra cohorte, con una mayor supervivencia, efectividad, y seguridad, constituyéndose de esta manera como una excelente opción, para neumonía adquirida en la comunidad, infecciones de piel y tejidos blandos, vinculadas o no a *SAMR*, o *enterococcus spp.* Así como también como se ha evidenciado en diversos estudios (18) la utilidad y el creciente uso de *Ceftarolina-fosamil* en indicaciones “Off-label”, con excelentes resultados.

11. Referencias

1. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(6):492-500
2. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG, Hellmich M, Hopkins S, et al. Staphylococcus aureus bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect.* 2014;68(3):242–51
3. Moise PA, Schentag JJ: Vancomycin treatment failures in Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;16 Suppl 1:S31-4
4. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact: *J. Infect. Dis.* 2005;191(12):2149-52
5. Mariani PG, Sader HS, Jones RN: Development of decreased susceptibility to daptomycin and vancomycin in a Staphylococcus aureus strain during prolonged therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006;58(2):481–83
6. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin Infect Dis.* 2010;15(6):641–50
7. Zhong NS, Sun T, D’Souza G, Lee SH, Lan NH, Chiang CH, et al. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(2):161-71
8. J Horcajada et al. Ceftaroline, a new broad-spectrum cephalosporin in the era of multiresistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(Supl 2):1-7.
9. Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T, Gaynes R; National Nosocomial Infections. Surveillance System. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in intensive care units in US hospitals,

- 1992-2003. *Clin Infect Dis*. 2006;42(3):389-91
10. Burton DC, Edwards JR, Horan TC, Jernigan JA, Fridkin SK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1997-2007. *JAMA*. 2009;301(7):727-36
 11. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;5(5):275-86
 12. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9(8):978-84.
 13. Casadevall A. Fungal virulence, vertebrate endothermy, and dinosaur extinction: is there a connection? *Fungal Genetics and Biology*. 2005;42(2):98–106.
 14. McKinnell JA, Bartsch SM, Lee BY, Huang SS, Miller LG. Cost-benefit analysis from the hospital perspective of universal active screening followed by contact precautions for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(1):2–13.
 15. Burnett YJ, Echevarria K, Traugott KA. Ceftaroline as Salvage Monotherapy for Persistent MRSA Bacteremia. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016;50(12):1051–1059.
 16. 2011 Sesión extraordinaria presencial 15 de noviembre. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA; Comisión revisora sala especializada de medicamentos y productos biológicos, Acta 53. 2011.
 17. Hernández F. Cost-effectiveness of ceftolozane/ tazobactam for the treatment of complicated intraabdominal and urinary tract infections in Colombia. *Infectio*. 2020;24(1).
 18. Pani A, Colombo F, Agnelli F, Frantellizzi V, Baratta F, Pastori D, et al. Off-label use of ceftaroline fosamil: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(5):562–71.
 19. Bassetti M, Russo A, Cilloniz C, Giacobbe DR, Vena A, Amaro R, et al. Ceftaroline for severe community-acquired pneumonia: A real-world two-centre experience in Italy and Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105921.

20. Soliman MS, Soliman NS, El-Manakhly AR, ElBanna SA, Aziz RK, El-Kholy AA. Genomic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by high-throughput sequencing in a tertiary care hospital. *Genes (Basel)*. 2020;11(10):1219.

12. Anexos

Anexo 1.

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Genero	Condición hombre o mujer	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Hombre; 2: Mujer.
Edad	Años cumplidos por el paciente en el momento de la valoración.	Cuantitativa	Razón	Años
Agente infeccioso	Identificación de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> otros.	Cualitativa	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
Indicación de tratamiento	Infección de tejidos blandos (ITB), Neumonía (N), otras indicaciones.	Cualitativa	Nominal	1: ITB, 2: N, 3: Otras.
Comorbilidades	Presencia de Hipertensión arterial, Diabetes mellitus,	Cualitativa	Nominal	Pregunta abierta (presencia o no de las comorbilidades)

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	<p>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica,</p> <p>Obesidad,</p> <p>Cirrosis,</p> <p>Enfermedad coronaria,</p> <p>Falla cardiaca,</p> <p>Traslante renal,</p> <p>Neoplasia,</p> <p>Reemplazo valvular tricuspideo,</p> <p>Trasplante cardiaco,</p> <p>Enfermedad renal crónica y hemodialisis,</p> <p>Postoperatorio de cambio de aorta toracica,</p>			

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	<p>Leucemia mieloide aguda,</p> <p>Trauma craneoencefalico,</p> <p>Demencia alzheimer,</p> <p>Cancer de tiroides,</p> <p>mieloma multiple,</p> <p>Lupus eritematoso sitemico.</p>			
Tratamiento empírico o inicio como segunda línea.	Nombre de antibiótico	Cualitativa	Nominal	1: Primera línea, 2: Segunda línea.
Desenlace	Estado al culminar el tratamiento	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Fallecido o 2: vivo.
Duración de tratamiento.	Días de tratamiento con Ceftarolina.	Cuantitativa	Razón	Días

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Efectos adversos presentados, durante el uso del antibiótico.	Presencia de Diarrea, Transaminitis, flebitis, Anemia, leucopenia, anafilaxia.	Cualitativa	Nominal	Pregunta abierta (presencia o no de las comorbilidades)
Ajuste de dosis	Ajuste por hipoalbuminemia, o ajuste por falla renal.	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 0 No
Estancia hospitalaria	Días de duración de estancia hospitalaria.	Cuantitativa	Razón	Días

Tabla 2. Presupuesto.

Rubros / Fuentes	Cantidad	Descripción	Valor Individual	Valor Total	Otras
Personal					
Investigador principal	1 persona	Construcción del Protocolo, digitación de la información	-----	-----	-----
Papelería					
Lapiceros	10	_____	1000	10.000	_____
Papel carta	10 Redmas	_____	5000	50.000	_____
Folders	5	_____	1000	5000	_____
CD's, y USB	1	_____	2500	2500	_____
Sellos	3	_____	20.000	60.000	_____
Tinta de impresora	3 Cartuchos	_____	15.000	45.000	_____
Marcadores	3	_____	1500	4500	_____
Clips	1 Caja	_____	5000	5000	_____

Fotocopias	100		50	5000	
Total de Papelería				187.000	
% de improvisos				500.000	
TOTAL GENERAL				687.000	

Tabla 3. Cronograma. El siguiente diagrama de Gantt, se planteo la realización de actividades considerando el primer año como 2020.

Meses 2020 - 2021	Abr	Ma	Jun	Jul	Ago	Se p	Oct	Nov	Dic	May
Actividades										
Planteamiento de la pregunta de investigación										
Revisión sistemática de la literatura										
Construcción del protocolo de investigación										
Sometimiento del protocolo a comités										
Recolección de los datos										
Análisis de base de datos										
Análisis estadístico de datos										
Informe final y conclusiones										
Publicación de los resultados del trabajo										

Anexo 2.

Cartas de aprobación del comité de investigaciones y ética de la fundación cardiointantil.