

*Problemática clínica del tratamiento con levofloxacino en prostatitis bacteriana: Contribución de la variabilidad cinética y dinámica en su respuesta farmacológica e importancia de los efectos adversos*

**Oskar Jon Estradé Suárez**

**2024**



## **Agradecimientos**



En primer lugar, quiero nombrar a mis directores, los Profesores D. Carmelo Aguirre Gómez y Dña. M<sup>a</sup> Elena Suárez González, así como a mi tutor, el Profesor D. Ignacio Garcia-Alonso. Quiero dedicarles unas palabras de sincero agradecimiento por su dedicación, paciencia e ilusión. Gracias por compartir conmigo su experiencia. Gracias por enseñarme a pensar e investigar en este proyecto en el que me embarqué hace unos años. Es el primero y espero que sea el comienzo de un largo camino clínico investigador.

Gracias a la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea por darme la oportunidad de realizar este trabajo en el Programa de Doctorado de Medicina y Cirugía.

Gracias a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, por abrirme la puerta de la información de las reacciones adversas a levofloxacino y ciprofloxacino en pacientes con prostatitis bacteriana, así como por ayudarme a analizar los resultados de este proyecto de investigación que ha contado con la aprobación del Comité Ético del Hospital de Galdakao-Usánsolo.

Gracias al grupo de investigación "Farmacocinética-farmacodinámica aplicada" de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Gracias a todos y todas por ayudarme y permitirme la utilización de su modelo farmacocinético poblacional de levofloxacino para la simulación de Montecarlo en mi estudio en pacientes virtuales con prostatitis bacteriana.

Gracias a mis Jefes, Tutores y compañeros del Servicio de Urología del Hospital Universitario Cruces por acompañarme y animarme durante la realización de este trabajo. Gracias al Dr. Jose L. Barrios Andrés del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Cruces por aportarme información microbiológica de pacientes con prostatitis bacteriana analizados en este hospital.

Por último, quiero expresar mi agradecimiento a todo mi entorno más cercano, familiar y de amigos, que han estado conmigo durante la realización de este trabajo y otros muchos momentos de alegrías e incertidumbres que me ha tocado vivir como sanitario.

¡Muchas gracias a todos!



## **Abreviaturas**



ABP: Prostatitis bacteriana aguda

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

$AUC_{0-24h}$ : Área bajo la curva de concentraciones de fluoroquinolona en función del tiempo (0-24 h)

$AUC_{PL 0-24h}$ : Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de fluoroquinolona en función del tiempo (0-24 h)

$\overline{AUC}_{PL 0-24h}$ : Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas libres de fluoroquinolona en función del tiempo (0-24 h)

$AUC_{FRP 0-24h}$ : Área bajo la curva de concentraciones en fluido prostático de fluoroquinolona en función del tiempo (0-24 h)

BLEE:  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido

CBP: Prostatitis bacteriana crónica

CE: Comunidad europea

CL: Aclaramiento sistémico de un fármaco

CL/F: Aclaramiento aparente de un fármaco

$CL_{Cr}$ : Aclaramiento de creatinina

$Cl_{renal}$  = Aclaramiento renal

$CL_{hepático}$  = Aclaramiento hepático

CIM: concentración del antibiótico que inhibe el crecimiento de un microorganismo "in vitro"

CIPRO: ciprofloxacino

$C_{máx}$ : concentración plasmática máxima

CMP: concentración de antibiótico para la prevención de microorganismos mutantes

Cr: Creatinina plasmática

DS: desviación estándar

EAU: Asociación Europea de Urología

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

ECOFF: *Epidemiological cut-off* es el valor de CMI que define el límite superior de CMI de la población de microorganismos "wild type"

EMA: Agencia europea del medicamento

EUCAST: Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiano. Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.

EudraVigilance: Base de datos de farmacovigilancia de la Unión Europea

F: biodisponibilidad

F<sub>u</sub>: fracción de fármaco libre

FDA: Food and drug administration of EEUU

FC: Farmacocinética

FD: Farmacodinamia

Grupo TT: grupo de todos los casos para levofloxacino que presentan RAM-PT con ROR estadísticamente significativas comunicadas que afectan a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos, incluidas en los HLT "Trastornos tendinosos" y "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos"

Grupo SOC-TME y TC: grupo de todos los casos para levofloxacino que presentan RAM dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo"

HLT: Término de alto nivel dentro de la estructura jerárquica de la terminología de MedDRA®

IC: Intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

Índice FC-FD: índice farmacocinético-farmacodinámico

K<sub>a</sub>: constante de absorción

LEV: levofloxacinó

NIDDK/NIH: Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América

%PTA<sub>RESIS</sub>: probabilidad de alcanzar el índice FC-FD relacionado con la prevención de aparición de resistencia para una determinada pauta de dosificación

%PTA<sub>EFIC</sub>: probabilidad de alcanzar el índice FC-FD relacionado con la eficacia clínica para una determinada pauta de dosificación

RAM: reacción adversa a medicamento

RAM-PT: reacción adversa a medicamento comunicadas en forma de PT

ROR: cálculo de la razón de probabilidades de notificación o "*Reporting odds ratio*"

SOC: Término de clasificación de sistemas, órganos y otros dentro de la estructura jerárquica de la terminología de MedDRA®

SOC-TME y TC: grupo de todos los casos que presentan RAM del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo"

SOC TC: grupo de casos que presentan RAM-PT significativas comunicadas que afectan a lesiones traumáticas y trastornos tendinoso, incluidas en los HLT "Trastornos tendinosos" y "Lesiones traumáticas de músculos tendones y ligamentos"

PT: Término preferido dentro de la estructura jerárquica de la terminología de MedDRA®

T<sub>1/2</sub> (h): vida media de eliminación

URODose: herramienta para el ajuste de dosificación individualizado de levofloxacinó

Vd: Volumen de distribución de un fármaco



## **Índice**



## **Agradecimientos**

## **Abreviaturas**

## **Índice**

<b>Antecedentes .....</b>	<b>1</b>
1. Prostatitis bacteriana.....	3
1.1. Clínica y diagnóstico.....	4
1.2. Etiología: Gérmenes responsables y problemática de biopelículas bacterianas.....	6
1.3. Tratamiento farmacológico en la prostatitis bacteriana: aguda y crónica.....	13
2. Fluoroquinolonas: Relación dosis-respuesta clínica.....	19
2.1. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas .....	20
2.2. Índices farmacocinéticos-farmacodinámicos (FC-FD) relacionados con la eficacia clínica y la prevención de la aparición de resistencia antimicrobiana.....	30
2.3. Efectos adversos tras la administración continuada de fluoroquinolonas.....	38
3. Posibles factores responsables de fallos en el tratamiento antimicrobiano en la prostatitis bacteriana.....	44
3.1. Problemática actual de aparición de resistencias con fluoroquinolonas .....	45
3.2. Variabilidad interindividual farmacocinética responsable de inapropiada exposición de las fluoroquinolonas.....	51
3.3. Complicaciones de la aparición de efectos adversos .....	62
<b>Hipótesis y Objetivo.....</b>	<b>65</b>
<b>Parte 1. Papel de la variabilidad interindividual farmacocinética e interregional del CMI sobre la relación dosis-respuesta clínica de levofloxacinó.....</b>	<b>71</b>
<b>Metodología. Parte 1.....</b>	<b>73</b>
1. Microorganismos más frecuentes en prostatitis bacteriana.....	75
2. Régimen posológico empírico de levofloxacinó en prostatitis bacteriana .....	80
3. Exposición de levofloxacinó en plasma y fluido prostático.....	80
3.1. Exposición de levofloxacinó en plasma.....	82
3.1.1. Modelos farmacocinéticos y su aplicabilidad en la práctica clínica .....	82
3.1.2. Selección del modelo farmacocinético poblacional para el cálculo de la exposición de levofloxacinó en plasma.....	87
3.2. Exposición de levofloxacinó en fluido prostático: índice de distribución.....	91

4. Selección de los índices FC-FD relacionados con la eficacia antimicrobiana y con la prevención de aparición de resistencias: valor mínimo recomendado .....	94
5. Características de los pacientes virtuales y escenarios de simulación a las pautas posológicas de dosificación antimicrobiana en prostatitis bacteriana.....	96
6. Evaluación del régimen de dosificación de levofloxacino basado en el modelo farmacocinético poblacional y simulación de Montecarlo: probabilidad de alcanzar el índice FC-FD.....	98
7. Desarrollo de una herramienta con aplicabilidad en la práctica clínica.....	101
8. Análisis estadístico .....	102
9. Programas.....	103
<b>Resultados. Parte 1.....</b>	<b>105</b>
1. Variabilidad interindividual en el aclaramiento aparente de levofloxacino .....	107
2. Variabilidad interindividual en la exposición en fluido prostático de levofloxacino.....	109
3. Probabilidad de alcanzar el índice FC-FD relacionado con la prevención de aparición de resistencia antimicrobiana para diferentes regímenes de dosificación de levofloxacino según la variabilidad interindividual de los pacientes virtuales.....	111
3.1. Probabilidad de alcanzar el índice FC-FD relacionado con la prevención de aparición de resistencias para gérmenes Gram (-).....	111
3.1.1. Estudio en pacientes jóvenes .....	112
3.1.2. Estudio en pacientes adultos .....	114
3.1.3. Estudio en pacientes de edad avanzada .....	116
3.1.4. Estudio en pacientes ancianos.....	118
3.2 Probabilidad de alcanzar el índice FC-FD relacionado con la prevención de aparición de resistencias para gérmenes Gram (+).....	119
3.2.1 Estudio en pacientes jóvenes.....	120
3.2.2 Estudio en pacientes adultos.....	121
3.2.3 Estudio en pacientes de edad avanzada.....	123
3.2.4 Estudio en pacientes ancianos.....	125
4. Probabilidad de alcanzar el índice FC-FD relacionado con la eficacia antimicrobiana para diferentes regímenes de dosificación de levofloxacino según la variabilidad interindividual de los pacientes virtuales.....	127
4.1. Probabilidad de alcanzar el índice FC-FD relacionado con la eficacia antimicrobiana para gérmenes Gram (-).....	127
4.1.1. Estudio en pacientes jóvenes.....	128
4.1.2. Estudio en pacientes adultos.....	129

4.1.3. Estudio en pacientes de edad avanzada.....	131
4.1.4. Estudio en pacientes ancianos.....	133
4.2. Probabilidad de alcanzar el índice FC-FD relacionado con la eficacia antimicrobiana para gérmenes Gram (+).....	135
4.2.1. Estudio en pacientes jóvenes.....	136
4.2.2. Estudio en pacientes adultos.....	137
4.2.3. Estudio en pacientes de edad avanzada.....	139
4.2.4. Estudio en pacientes ancianos.....	141
5. Optimización de la dosificación de levofloxacin.....	142
<b>Parte 2. Papel de las fuentes de variabilidad interindividual del paciente con prostatitis bacteriana y su régimen de dosificación sobre los efectos adversos de levofloxacin a nivel del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo"</b> .....	151
<b>Metodología. Parte 2</b> .....	153
1. Extracción de los informes de casos individuales de reacciones adversas asociadas a Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo .....	155
1.1. Base de datos europea de farmacovigilancia, EudraVigilance Data Analysis System.....	155
1.2. Codificación de reacciones adversas a medicamentos.....	158
1.3. Estrategia de extracción de los informes de casos individuales.....	161
2. Análisis exploratorio de la información obtenida en los informes de casos individuales que presentan reacciones adversas a medicamentos.....	169
3. Método de detección de señales en farmacovigilancia: análisis de desproporcionalidad.....	171
4. Aprobación del estudio en el comité ético de investigación clínica .....	175
<b>Resultados. Parte 2</b> .....	177
1. Análisis del continente, país y año de la comunicación.....	179
2. Análisis de las características demográficas y fisiopatológicas del paciente .....	185
3. Reacciones adversas comunicadas en los casos recogidos de pacientes con prostatitis bacteriana tratados con levofloxacin o ciprofloxacino.....	198
3.1. Reacciones adversas globales según SOC .....	198
3.1.1. Análisis general del número de reacciones adversas agrupadas por SOC..	199
3.1.2. Análisis del tiempo de latencia de las reacciones adversas.....	206
3.1.3. Análisis de la gravedad asociada a las reacciones adversas .....	209
3.2. Reacciones adversas agrupadas según su HLT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" .....	212
3.2.1. Análisis de desproporcionalidad en la comunicación de casos asociados a distintos HLT.....	214
3.2.1.1. Análisis de desproporcionalidad para levofloxacin frente al resto de quinolonas en el tratamiento de la prostatitis bacteriana.....	214

3.2.1.2.	Análisis de desproporcionalidad para levofloxacino frente a todas las demás quinolonas usadas en el tratamiento de la pielonefritis bacteriana.....	216
3.2.1.3.	Análisis de desproporcionalidad para levofloxacino frente a todas las demás quinolonas usadas en el tratamiento de la neumonía bacteriana.....	218
3.2.1.4.	Análisis de desproporcionalidad para ciprofloxacino frente a todas las demás quinolonas usadas en el tratamiento de la prostatitis bacteriana.....	219
3.2.1.5.	Comparación de proporción de casos de reacciones adversas comunicados para levofloxacino en todos los grupos estudiados.....	222
3.3.	Reacciones adversas que afecten al HLT-lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos y al HLT-trastornos tendinosos.....	224
3.3.1.	Reacciones adversas que afecten al HLT-lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos y al HLT-trastornos tendinosos.....	224
3.3.2.	Tiempo de latencia de aparición de las reacciones adversas.....	228
4.	Análisis de factores fisiopatológicos del paciente sobre las reacciones adversas significativas comunicadas que afectan al HLT-lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos y al HLT-trastornos tendinosos .....	230
5.	Análisis de la medicación concomitante sobre la comunicación de reacciones adversas significativas comunicadas que afectan al HLT-lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos y al HLT-trastornos tendinosos.....	232
6.	Análisis del régimen de dosificación: dosis acumulada y duración del tratamiento con levofloxacino y ciprofloxacino en pacientes con prostatitis bacteriana.....	234
6.1.	Análisis para las reacciones adversas del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo".....	234
6.2.	Análisis para las reacciones adversas que afecten al HLT-lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos y al HLT-trastornos tendinosos.....	240
<b>Discusión</b> .....		<b>247</b>
<b>Conclusiones</b> .....		<b>279</b>
<b>Bibliografía</b> .....		<b>283</b>
<b>Anexos</b> .....		<b>303</b>

## **Antecedentes**



## **1. PROSTATITIS BACTERIANA**

La prostatitis es una enfermedad del tracto urinario manejada por el urólogo que, hoy en día, sigue presentando importantes problemas clínicos de resolución a pesar de los avances llevados a cabo hasta el momento en su tratamiento (Magri y cols., 2019; Xiong y cols., 2020).

Dentro de las patologías del tracto urinario masculino, la prostatitis presenta una incidencia similar a la del cáncer de próstata y la hiperplasia benigna de próstata. Según las estadísticas, casi el 50% de los hombres tienen antecedentes de prostatitis en alguno momento en sus vidas, y así, la prostatitis representa casi el 25% de las visitas al urólogo a nivel mundial (Khan y cols., 2017). Los pacientes con diagnósticos de prostatitis tienen mayores complicaciones desde el punto de vista urológico, ya que esta enfermedad aumenta el riesgo de hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata (Krieger y cols., 2008). Respecto a la edad de los pacientes, la prostatitis es el diagnóstico urológico más común en hombres de <50 años y es el tercer diagnóstico más común entre los de >50 años. Las tasas informadas de prostatitis son similares en América del Norte, Europa y Asia (Lipsky y cols., 2010).

Según la clasificación del Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK) del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América (NIH), se distinguen cuatro categorías de prostatitis cuyas características requieren un seguimiento específico por parte del urólogo (Bonkat y cols., 2023) (Tabla 1). Entre las más comunes se encuentra la categoría III, que afecta a casi el 90% de los pacientes diagnosticados de prostatitis.

Dentro de las cuatro categorías de prostatitis, las tasas de prevalencia de la prostatitis bacteriana I y II (aproximadamente el 10% de todos los casos de prostatitis) no son las más altas, pero ambos tipos de prostatitis tienen un elevado índice de morbilidad (Bonkat y cols., 2023). La prostatitis bacteriana aguda o prostatitis bacteriana categoría I conlleva un riesgo potencial de morbilidad crítica por absceso, sepsis y shock séptico, si no es gestionado adecuadamente, pudiendo ser una infección grave. Se requiere tratamiento hasta que se produzca la defervescencia y la normalización de los parámetros de infección.

La prostatitis bacteriana crónica o prostatitis bacteriana II es una patología que cursa con una disminución de la libido, disfunción eréctil y eyaculación precoz, todo lo cual puede afectar gravemente la calidad de la vida y la salud mental de los pacientes. Este trabajo de investigación va a centrar la atención en la Prostatitis bacteriana aguda (ABP) y la Prostatitis bacteriana crónica (CBP).

**Tabla 1.** Clasificación de la prostatitis y el CPPS según el NIDDK/NIH.

Tipo	Nombre y descripción
I	Prostatitis bacteriana aguda (ABP)
II	Prostatitis bacteriana crónica (CBP)
III	Prostatitis crónica no bacteriana – CPPS
IIIA	CPPS inflamatoria (glóbulos blancos en semen/EPS/VB3)
IIIB	CPPS no inflamatoria (sin glóbulos blancos en el semen/EPS/VB3)
IV	Prostatitis inflamatoria asintomática (prostatitis histológica)

*CPPS = síndrome de dolor pélvico crónico; EPS = secreción prostática exprimida; VB3 = orina de la vejiga evacuada 3 (orina obtenida después de un masaje prostático), NIDDK/NIH = Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América.*

### 1.1. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La prostatitis bacteriana se diagnostica a partir de complejos síntomas y signos clínicos relacionados con los procesos de inflamación e infección localizados en la próstata del paciente. Una sintomatología de más de 3 meses permite diferenciar la prostatitis bacteriana crónica (CBP) de la prostatitis bacteriana aguda (ABP), que, respectivamente, constituyen la prostatitis tipo II y tipo I según la clasificación sugerida por el NIDDK/NIH (Bonkat y cols., 2023).

La prostatitis bacteriana aguda (ABP), generalmente, se presenta abruptamente con síntomas como dolor en la pelvis, síntomas sistémicos (fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos), y síntomas miccionales (frecuencia, urgencia, odinuria, disuria, y retención urinaria en casos graves) (Xiong y cols., 2020). La biopsia transrectal de próstata aumenta el riesgo

## *Antecedentes*

de prostatitis a pesar de profilaxis antibiótica y procedimientos de prevención antiséptica (Derin y cols., 2020). La evaluación en el laboratorio de suero del paciente con ABP generalmente revela elevación de marcadores inflamatorios, como glóbulos blancos, neutrófilos, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular. El Test de Meares-Stamey o la prueba de cuatro vasos no se recomienda para hombres con probable ABP, porque el masaje prostático es agresivo, y, la palpación puede liberar bacterias y citoquinas inflamatorias, aumentando así el riesgo potencial de bacteriemia, y posteriormente, sepsis (Coker y Dierfeldt, 2016). Las pruebas de tira reactiva de orina para nitritos y leucocitos tienen un valor predictivo positivo de 95% y un valor predictivo negativo del 70%. El hemocultivo y el hemograma completo son útiles en la ABP. Los estudios de imágenes pueden detectar un presunto absceso prostático (Lipsky y cols., 2010). Aproximadamente el 10% de los hombres que sufren un episodio de ABP desarrollan un proceso de CPB (Wagenlehner y cols., 2014).

En la prostatitis bacteriana crónica (CBP), puede aparecer dolor de forma predominante en varias ubicaciones que incluyen el perineo, el escroto, el pene y la parte interna de la pierna, así como infecciones de orina recurrentes. La palpación de la próstata en pacientes con CBP detecta dolor a la palpación, ablandamiento ("turbidez"), endurecimiento firme o nodularidad (Lipsky y cols., 2010). La prevalencia de la CBP es muy baja, con solo el 5% -10% de todos los casos de prostatitis que padecen esta afección (Khan y cols., 2017). En pacientes con probable CPB, se recomiendan muestras biológicas (orina o fluido espermático), recogidas mediante el Test de Meares-Stamey o la prueba de cuatro vasos, para la realización de análisis microbiológico. La CBP puede presentar síntomas con persistencia y recaídas de hasta tres meses o más (Schaeffer, 1999; Krieger y cols., 2008). El Test de Meares-Stamey implica recolectar una muestra de 5 a 10 ml de orina inicialmente recogida en el primer vaso (VB1, uretral), una muestra de orina a mitad de chorro en el segundo vaso (VB2, muestra de vejiga), una muestra de secreción prostática recogida después del masaje de la próstata en el tercer vaso (EPS, muestra prostática) y una muestra de orina posteriormente recogida en el cuarto vaso (VB3, muestra prostática). La prostatitis bacteriana se diagnostica si se identifican patógenos en cultivos de muestras prostáticas (EPS y VB3) exclusivamente o en un nivel 10 veces mayor que en cultivos de muestras de uretra y vejiga (VB1 y VB2).

## *Antecedentes*

El antígeno prostático específico aumenta en aproximadamente el 60% y el 20% de los hombres con ABP y CBP, respectivamente. El nivel de PSA disminuye después de la terapia con antibióticos (aproximadamente el 40% de los pacientes) y se correlaciona con la mejoría clínica y microbiológica (Schaeffer y cols., 2005). No obstante, la medición del PSA libre y total no agrega información diagnóstica práctica en la prostatitis. El cultivo de semen no está recomendado por la Guía europea de urología debido a la posibilidad de contaminación de muestras por bacterias de piel y uretra (Bonkat y cols., 2023).

Los estudios más importantes en la evaluación de un paciente con prostatitis son los cultivos cuantitativos de localización bacteriológica y el examen microscópico de la orina segmentada y de la secreción prostática exprimida con arreglo a lo descrito por Meares y Stamey (Zegarra Montes y cols., 2008). El análisis microbiológico preciso de muestras del Meares y la prueba de Stamey también puede proporcionar información útil sobre la presencia de patógenos atípicos como *Chlamydia trachomatis*, *Treponema vaginalis* y *Ureaplasma urealyticum* (Skerk y cols., 2004).

La incidencia de estos procesos prostáticos bacterianos puede ser mayor entre pacientes de 20-49 años, pero, además, en el caso de la prostatitis bacteriana crónica constituye un diagnóstico importante en hombres mayores de 65 años asociados a síntomas de hiperplasia prostática benigna.

### 1.2. ETIOLOGÍA: GÉRMENES RESPONSABLES Y PROBLEMÁTICA DE BIOPELÍCULAS BACTERIANAS

#### Evolución de gérmenes responsables

La etiología en ambos tipos de prostatitis bacteriana puede tener un origen bacteriano donde cualquier microorganismo puede ser potencialmente causante. La infección bacteriana prostática se produce por ascensión a través de la uretra, conductos prostáticos debido a reflujo de orina, o directamente por inoculación del microorganismo durante un proceso de biopsia prostática (Magri y cols., 2019).

Los gérmenes de la familia de las *Enterobacterias*, en particular *Escherichia coli*, son los principales patógenos en ABP (Nagy y Kubej, 2012; Park y cols., 2016), mientras que el

## *Antecedentes*

espectro de especies bacterianas implicadas es más amplio y ha ido cambiando en CBP (Brundrik y cols., 2003; Magri y cols., 2011; Seo y Leo, 2013; Heras-Cañas y cols., 2016; Stamatiou y Pierris, 2017; Stamatiou y cols., 2019). Uno de los primeros microorganismos identificados en CPB fue *Escherichia coli*, microorganismo representante dentro del grupo de gérmenes Gram (-), pero, la identificación de los gérmenes responsables de la infección se ha ido ampliando con los años. Una investigación epidemiológica de los uropatógenos entre 6.221 pacientes italianos con CBP desde enero de 1997 a diciembre de 2008, mostró que la incidencia de las bacterias Gram (+) fue más alta que la de las bacterias Gram (-). Dentro del estudio, la prevalencia de *Enterococcus faecalis*, germen Gram (+), aumentó entre 2006 y 2008 de forma importante (Cai y cols., 2011). Además, la elevada prevalencia de *Enterococcus faecalis* también se ha informado en Norteamérica (Nickel y Xiang, 2008).

Coincidiendo con estos estudios anteriores, un estudio publicado en 2021 por Trinchieri con un total de 984 pacientes con prostatitis bacteriana aguda (n=60) y crónica (n=924), presentó una clara caracterización de los gérmenes más frecuentes responsables de la infección (Figura 1).

Los pacientes pertenecían a un amplio espectro de países como Baréin (n=50), Bulgaria (n=202), Grecia (n=184), Italia (n=409), Malí (n=36), Nigeria (n=30) y Qatar (n=73). *Escherichia coli* fue identificado en el 46% de los casos de ABP frente al 31% de CBP. *Klebsiella* fue más frecuente en ABP que en CBP (20% frente al 7% de casos). La aparición de *Proteus spp* (3% frente al 7% de casos), *Pseudomonas aeruginosa* (3% frente al 2%), otros *Enterobacteriaceae* (5% frente al 4%) y otras bacterias Gram (-) fue similar en ambos grupos. *Enterococcus faecalis* (10% frente a 21%), *Staphylococci* (3% frente al 13%), *Streptococcus* (3% frente al 5%) y otros gérmenes Gram (+) (0% frente al 2%) fueron menos frecuentes en ABP que en CBP. Sólo se aislaron gérmenes atípicos (6%) y hongos (0,1%) en CBP (Trinchieri y cols., 2021) (Figura 2).

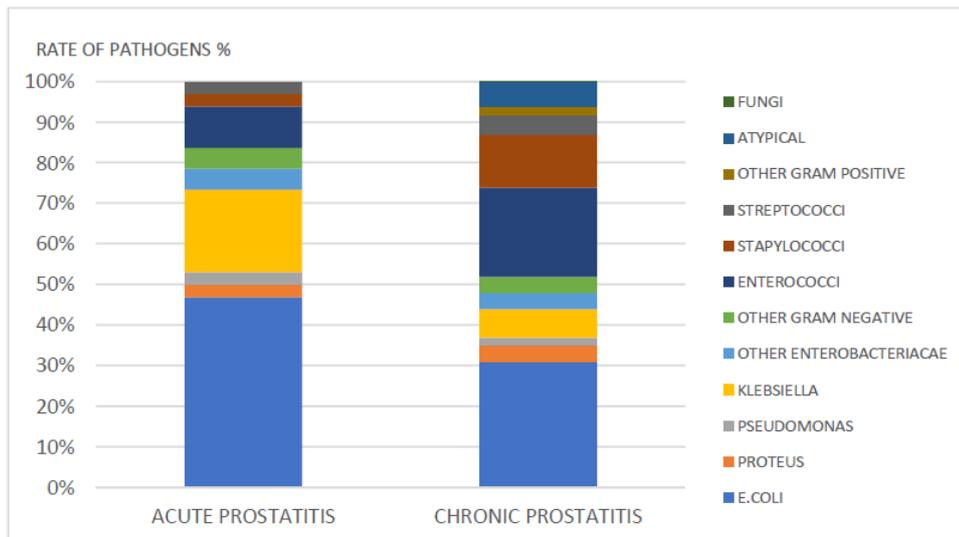


Figura 1. Patógenos en la prostatitis aguda y crónica. Tomada de Trinchieri y cols., 2021.

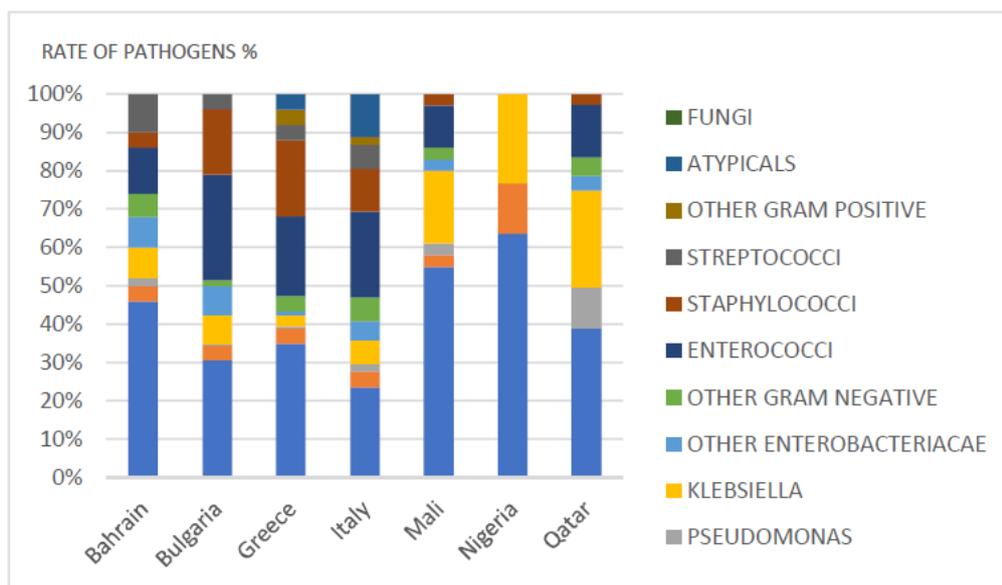


Figura 2. Espectro de patógenos en diferentes países. Tomada de Trinchieri y cols., 2021.

## *Antecedentes*

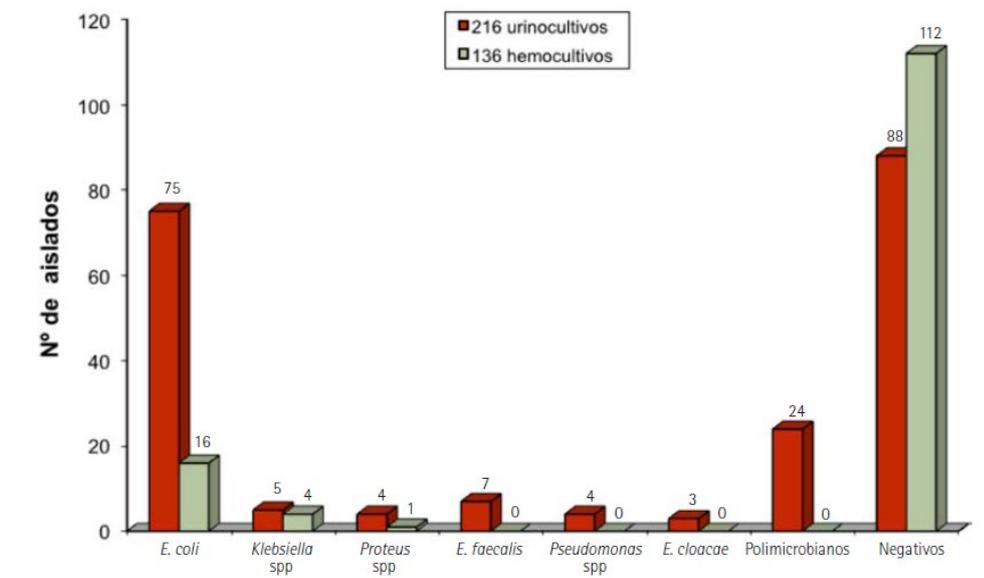
El microorganismo *Escherichia coli* fue común en Nigeria (63%), Malí (55%), Baréin (46%), Qatar (40%), Grecia (35%), Bulgaria (32%) e Italia (23%). *Proteus spp.* fueron menos frecuentes (3-4%), excepto en Nigeria (13%). *Pseudomonas aeruginosa* (0-2%) también fue menos frecuente, excepto en Qatar (11%). *Klebsiella spp.* osciló entre el 3% y el 8% en Baréin, Bulgaria, Grecia e Italia, pero se observaron porcentajes más altos en Qatar (26%), Nigeria (23%) y Malí (19%). Las *Enterobacterias* (1-8%) y otros patógenos Gram (-) (1,5-6%) presentaron baja incidencia en otros países. Las bacterias Gram (+) se aislaron con frecuencia en Grecia, Bulgaria e Italia (41-51%), siendo los *Enterococcus* el aislado más frecuente. Se observaron porcentajes más bajos de patógenos Gram (+) en Qatar (17%), Baréin (27%), Nigeria (0%) y Malí (14%) (Trinchieri y cols., 2021) (Figura 2). Estos resultados indican que el determinante etiológico predominante de la CBP se está transfiriendo gradualmente a *Enterococcus faecalis*, microorganismos Gram (+).

Además de estos, otros posibles gérmenes Gram (+) y Gram (-) pueden ser responsables de producir la infección en este tipo de patología, y puede incluir microorganismos atípicos como *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma genitalium*, así como *Treponema vaginalis* (Skerk y cols., 2009). La mayoría de los resultados publicados en los múltiples estudios nacionales e internacionales (Cai y cols., 2011; Magri y cols., 2011; Seo y Lee, 2013; Stamatiou y Karageorgopoulos, 2013; Park y cols., 2016; Heras-Cañas y cols., 2016 and 2017; Stamatiou y Pierris, 2017; Iovene y cols., 2018; Magri y cols., 2019; Stamatiou y cols., 2019; Trinchieri y cols., 2021; Mendoza-Rodriguez y cols., 2023) coinciden en identificar *Escherichia coli* y *Enterococcus* como los principales agentes de la infección. Estos gérmenes han sido claramente identificados en los fluidos prostáticos y orina de pacientes con CBP.

La evaluación de las características microbiológicas de cada paciente con CBP parece ser fundamental para realizar un programa de tratamiento correcto, adecuado y personalizado (Cai y cols., 2011). Por tanto, se ha propuesto limitar el uso de la terapia empírica para evitar consecuencias catastróficas en términos de quimiorresistencia y mala práctica clínica (Magri y cols., 2019).

Gérmenes productores de prostatitis bacteriana en España

En 2016, un estudio clínico y microbiológico de 241 casos de ABP en pacientes de 63 años del Hospital Universitari de Bellvitge registró que los gérmenes Gram (-) pertenecientes a la familia de las *Enterobacteriaceae* eran los más frecuentes. Dentro de ellos, *Escherichia coli* era el principal agente diagnosticado microbiológicamente, tanto en urocultivos (72% de las 104 muestras positivas) como hemocultivos (64% de las 24 muestras positivas) (Ferré y cols., 2016) (Figura 3).



**Figura 3.** Número de aislados de bacterias detectados en urocultivos y hemocultivos en pacientes con APB procedentes del Hospital Universitari de Bellvitge. Tomada de Ferré y cols., 2016.

En otro estudio clínico de 332 casos de CBP recogidos en el Servicio de Urología del Complejo Hospitalario de Granada (2016), se mostró que *Enterococcus faecalis* era el principal agente etiológico (37,7%), seguido de *Escherichia coli* (22,2%) (Heras-Cañas y cols., 2016) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Agentes etiológicos aislados en los pacientes con prostatitis crónica bacteriana. Tomada de Heras-Cañas y cols., 2016.

Microorganismos	Aislamientos (%)
<b>Cultivos con un solo microorganismo identificado</b>	56 (91,8)
<i>Gram negativos</i>	27 (44,3)
• <i>Escherichia coli</i>	16 (22,2)
• <i>Enterobacter</i> spp.	3 (4,9)
• <i>Klebsiella</i> spp.	3 (4,9)
• <i>Citrobacter</i> spp.	2 (3,3)
• <i>Morganella morganii</i>	2 (3,3)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1,6)
<i>Gram positivos</i>	26 (42,6)
• <i>Enterococcus faecalis</i>	23 (37,7)
• <i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (4,9)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	3 (4,9)
<b>Cultivos con varios microorganismos identificados</b>	5 (8,2)
<i>Escherichia coli</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	4 (6,55)
<i>Moraxella morganii</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1,65)

#### Problemática de la producción de biopelículas bacterianas

La adherencia bacteriana y el crecimiento de bacterias en superficies sólidas en forma de biopelículas son fenómenos que ocurren naturalmente. La formación de biopelículas juega un papel importante en urología. Las biopelículas pueden formarse en circunstancias naturales, por ejemplo, en el urotelio o en los cálculos prostáticos, pero también en presencia de cuerpos extraños como catéteres implantados de forma temporal o permanente (Zowawi y cols., 2015). La formación de una biopelícula generalmente se produce por una deposición de una película acondicionadora producida por el huésped (albúmina sérica, fibrinógeno, colágeno y fibronectina) sobre el tejido o cuerpo extraño. La adhesión inicial de los microorganismos a esta biopelícula es reversible e implica fuerzas hidrofóbicas y electrostáticas. Le sigue una unión irreversible proporcionada por

polisacáridos bacterianos que anclan los organismos a la superficie. En este entorno, los microorganismos crean microcolonias dentro de un microambiente protector contra muchos agentes antimicrobianos y mecanismos de defensa inmune del huésped (Tenke y cols., 2006).

La formación de biopelículas es un factor importante que afecta a las bacterias productoras de la prostatitis bacteriana en la práctica urológica y que puede influir negativamente sobre el resultado clínico del tratamiento aumentando la producción de resistencias bacterianas que llevan a frecuentes recaídas (Bartoletti y cols., 2014; Zowawi y cols., 2015). El tratamiento antimicrobiano en la prostatitis es más efectivo en la fase de infección aguda, fase inicial sin desarrollo de biopelículas. Algunos estudios apoyan la participación de bacterias formadoras de biopelículas en la patogénesis de CBP. Nickel y cols., 1990, utilizaron un modelo animal de prostatitis experimental y mostraron que los síntomas crónicos correlacionan con la presencia de microcolonias bacterianas encerradas en un glucocalix dentro de los conductos y acinos de la próstata (Nickel y cols., 1990). La aparición de microcolonias parecía estar asociada con una inflamación crónica de la glándula. En apoyo de esto, mediante estudios de microscopía electrónica de barrido de calcificaciones de próstata de pacientes con CBP, se mostraron estructuras que recuerdan a microcolonias bacterianas incrustadas en las calcificaciones.

La mayoría de *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus* (85% de todas las cepas) son bacterias medianas o fuertes productoras de biopelículas en todo el mundo. Sólo el 6% de las cepas de *Escherichia coli* y aproximadamente el 10% de todas las demás cepas Gram (-) no son productoras de biopelículas (Bartoletti y cols., 2014; Iovene y cols., 2018). Estas estructuras pueden proteger a este tipo de bacterias de la actividad destructora de los mecanismos de defensa del huésped y los antibióticos, al producir una matriz extracelular densa y crear un entorno en el que las bacterias pueden cooperar e interactuar (Vestby y cols., 2020).

### 1.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA PROSTATITIS BACTERIANA, AGUDA Y CRÓNICA

El éxito en la remisión de la prostatitis bacteriana se basa en la selección del procedimiento terapéutico apropiado, que depende de la gravedad de los síntomas, flora bacteriana, patrones locales de resistencia a los antibióticos y la concentración del fármaco en el líquido prostático (Xiong y cols., 2020). Los antibióticos se ha visto que salvan vidas en las ABP y son recomendados en CBP de acuerdo con unas pautas de dosificación que es importante seguir en la práctica clínica (Bonkat y cols., 2023).

#### Tratamiento en prostatitis bacteriana aguda (ABP)

En el tratamiento antimicrobiano, inicialmente, puede ser seleccionado un tratamiento empírico de acuerdo con la epidemiología local de la prostatitis (patógeno sospechoso), antes de obtener resultados del cultivo de sangre, orina y sensibilidad a los antibióticos (Bonkat y cols., 2023).

En la ABP con inflamación, los antibióticos (excepto nitrofurantoína) pueden penetrar el tejido prostático para lograr la suficiente concentración bactericida y por lo tanto eficaz (Nickel y cols., 1995). Gracias a ello, con la mayoría de los pacientes con ABP se consigue un efecto terapéutico satisfactorio inicialmente en la consulta ambulatoria y menos del 6% requiere hospitalización (Millán-Rodríguez y cols., 2006). Para pacientes no graves sin enfermedad sistémica y retención urinaria, una fluoroquinolona oral, una penicilina de amplio espectro o una cefalosporina de tercera generación suelen ser los antibióticos de primera opción terapia empírica en el paciente ambulatorio. Las fluoroquinolonas alcanzan concentraciones intraprostáticas tres a cuatro veces más altas que otros antibióticos, como los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (Goto y cols., 1998) (Figura 4).

En pacientes críticos con ABP asociada a sepsis o síndrome de inflamación sistémica, es necesaria la hospitalización del paciente y terapias parenterales. En este tipo de ABP complicadas, se necesitan altas dosis de antimicrobianos bactericidas con espectro antimicrobiano amplio: penicilinas, una cefalosporina de tercera generación o fluoroquinolonas. En una terapia inicial, cualquiera de estos antimicrobianos puede combinarse con un aminoglucósido (Figura 4).

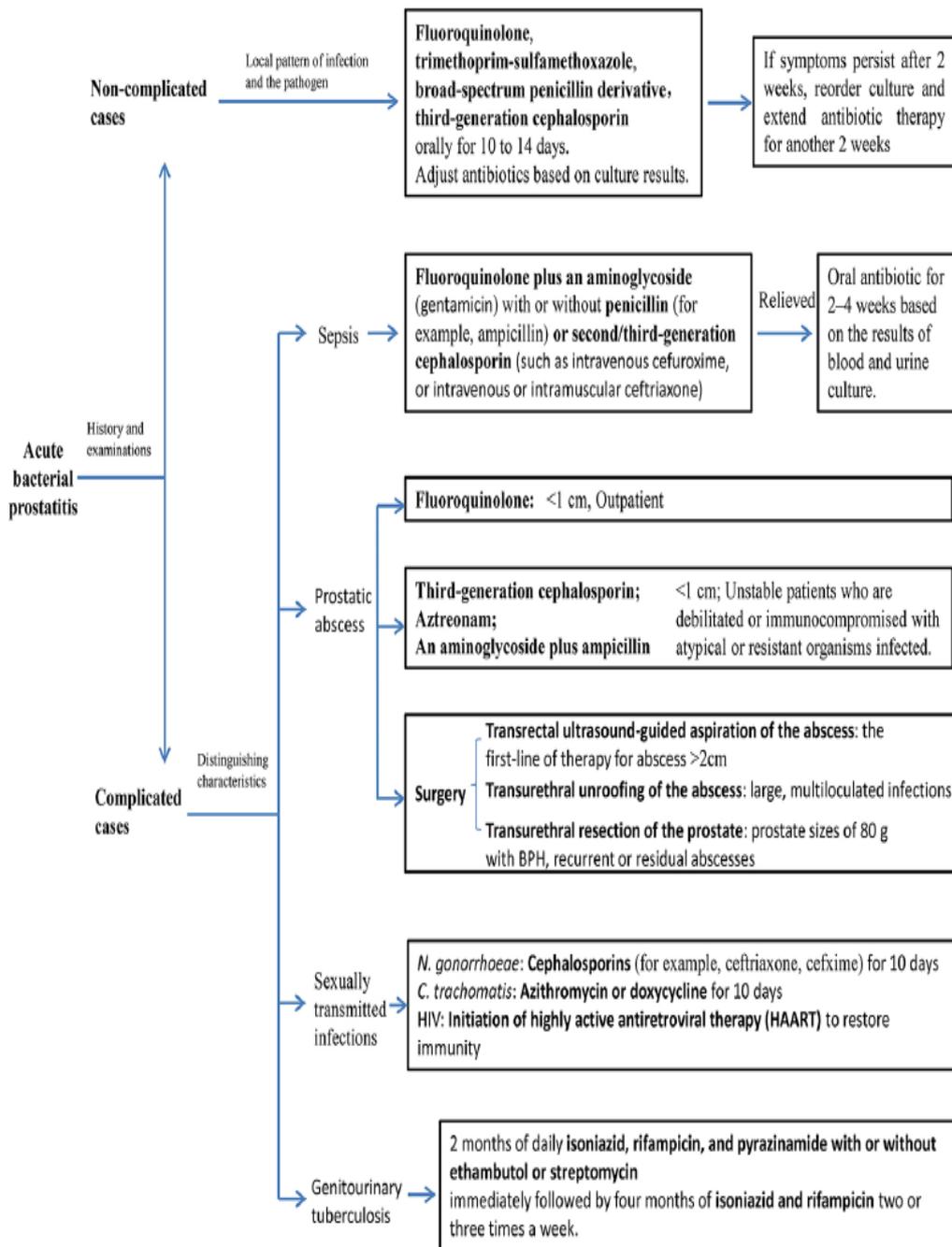


Figura 4. Recomendaciones farmacológicas para el tratamiento de la prostatitis bacteriana aguda, propuestas por Xiong y cols., 2020.

Como medidas complementarias, se incluyen la ingesta adecuada de líquidos y el drenaje de orina. Después de la normalización de los parámetros de infección, la terapia oral puede ser retirada o continuada durante dos a cuatro semanas (Wagenlehner y cols., 2013; Bonkat y cols., 2023). Si la ABP se resuelve lentamente o se mantienen los síntomas sistémicos con aparición de una masa fluctuante en la próstata, debe considerarse la posibilidad de un absceso prostático donde será necesario seguir usando antibióticos como fluoroquinolonas, aztreonam, cefalosporinas de tercera generación y otras medidas quirúrgicas.

### Tratamiento en prostatitis bacteriana crónica (CBP)

El tratamiento de la CBP es un desafío, porque sólo unos pocos antibióticos orales pueden penetrar en la próstata y lograr una concentración bactericida eficaz suficiente en el lugar de la infección (Lipsky y cols., 2010; Karaiskos y cols., 2019). Un modelo experimental de CBP en rata mostró que los espacios acinar e intersticial de la próstata son las partes más susceptibles de infección (Nickel y cols., 1991). Tanto la secreción prostática como los tejidos prostáticos deben exponerse a una concentración suficientemente alta de antibióticos para una terapia eficaz que inhibiría el crecimiento bacteriano o erradicaría los patógenos del sitio de infección (Wagenlehner y cols., 2005).

Para penetrar en el tejido prostático, el antibiótico debe tener elevada liposolubilidad, una unión mínima a las proteínas séricas y un tamaño de partícula y grado de ionización favorables para difundir a través de las membranas biológicas en presencia de un gradiente de pH entre el plasma y el tejido prostático (considerando que las moléculas ionizadas no atraviesan las membranas epiteliales). Los fármacos ácidos alcanzan mayores concentraciones en el plasma (pH 7,4) y los básicos en el líquido prostático ácido (pH 7-8). Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos tienen un pKa bajo y una baja liposolubilidad, por lo que penetran mal en el líquido prostático; los macrólidos, las tetraciclinas y el trimetoprim son bases que muestran excelente penetración en el líquido y tejido prostático. Las fluoroquinolonas son moléculas anfóteras y tienen un comportamiento más complejo que las lleva a actuar como moléculas neutras dependiendo del medio. La evaluación de concentraciones de fluoroquinolonas medidos en muestras, principalmente procedentes de resecciones endoscópicas de próstata después de la administración de antibióticos, confirma la buena penetración de las fluoroquinolonas en tejidos prostáticos (Magri y cols., 2019).

## *Antecedentes*

Como ya se ha comentado, una alta proporción de *Enterococcus faecalis* (bacterias Gram (+)) y de *Escherichia coli* (bacterias Gram (-)) se han aislado en fluidos prostáticos de pacientes con CBP, poniendo de manifiesto la necesidad de seleccionar agentes antibacterianos con actividad de amplio espectro. Las fluoroquinolonas se han considerado internacionalmente como la piedra angular para el tratamiento de la CBP, debido a sus propiedades antimicrobianas de amplio espectro y su farmacocinética ventajosa en el tejido prostático. La tasa general de respuestas microbiológicas y clínicas con fluoroquinolonas orales en la prostatitis con CBP es del 70% al 90% al final del tratamiento y del 60% después de medio año. En general, en el caso de la CBP producidas por *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis* sin problemas de resistencia, la tasa de erradicación bacteriana de las fluoroquinolonas es muy satisfactoria (Khan y cols., 2017).

Las fluoroquinolonas más empleadas en el tratamiento de CBP son levofloxacino y ciprofloxacino. Su eficacia clínica y seguridad en CBP se ha demostrado en distintos estudios. Así, Kurzer y Kaplan compararon 90 días de tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol con 14, 28 y 60 días de ciprofloxacino a 500 mg, obteniéndose que el ciprofloxacino 500 mg dos veces al día durante 28 días es el tratamiento más adecuado para la enfermedad (Kurzer y Kaplan, 2002). En otros estudios, se ha demostrado que levofloxacino 500 mg una vez al día por vía oral durante 28 días y el ciprofloxacino 500 mg dos veces al día durante 28 días son clínicamente y microbiológicamente eficaces en el tratamiento de la CBP causada por patógenos susceptibles sin complicaciones graves (Brundik y cols., 2003; Naber y cols., 2008). Por último, un estudio en 408 pacientes varones chinos con CBP comparó los efectos de la administración oral de levofloxacino (500 mg una vez al día) y ciprofloxacino (500 mg dos veces al día) administrados durante 4 semanas y demostraron que levofloxacino tiene ventajas sobre ciprofloxacino en términos de tasa de eliminación bacteriana, eficacia clínica, efectos adversos y recurrencia de la enfermedad (Zhang y cols., 2012). Una alternativa a levofloxacino/ciprofloxacino para el tratamiento de la CBP cuando el agente patógeno es resistente podría ser moxifloxacino que presenta también una buena penetración en tejido prostático (Hurtado y cols., 2014). El metaanálisis de Perletti y cols., 2013, publicado en la base de revisión Cochrane tomaron en consideración los artículos publicados entre 1966 y 2012 sobre fluoroquinolonas en el tratamiento de CBP. Los autores concluyeron que para el tratamiento de CPB, las diferentes fluoroquinolonas utilizadas tienen la misma eficacia microbiológica y clínica. La tasa de efectos adversos del tratamiento también parecía ser

equivalente. Esto se ha refrendado en otra reciente revisión comparando la eficacia clínica de levofloxacino y ciprofloxacino (Cao y cols., 2021), así como en la recomendación de la *European Urology Society* (Bonkat y cols., 2023).

Al contrario, en prostatitis por *Chlamydia trachomatis*, el tratamiento con antibióticos macrólidos parece ser más eficaz que con fluoroquinolonas, tanto microbiológicamente como clínicamente. No se observaron diferencias en eficacia microbiológica y clínica y efectos adversos entre macrólidos y tetraciclinas para el tratamiento de pacientes con CBP causada por patógenos intracelulares, como *Chlamydia* y *Mycoplasma*. Frente a patógenos atípicos como *Chlamydia trachomatis*, la azitromicina y la doxiciclina son también activas (Skerk y cols., 2003 y 2004). El tratamiento con metronidazol está indicado en pacientes con infecciones por *Trichomonas vaginalis* (Vickovic y cols., 2010).

Si la fuente de infección prostática no puede eliminarse, el uso a largo plazo de dosis bajas de los antibióticos, como trimetoprim, pueden reducir la recurrencia de los síntomas, pero se deben diseñar estudios futuros para demostrar este punto de vista (Perletti y cols., 2013).

Por último, el tratamiento antimicrobiano en CBP, puede llegar a necesitar ser administrado durante cuatro a seis semanas después del diagnóstico inicial, con una importante posibilidad de recaídas que llevan a la necesidad de seguir administrando antibióticos (Lipsky y cols., 2010; Bonkat y cols., 2023). En la Figura 5, se puede ver una propuesta de tratamiento antimicrobiano en CBP que recoge todas estas propuestas (Xiong y cols., 2020).

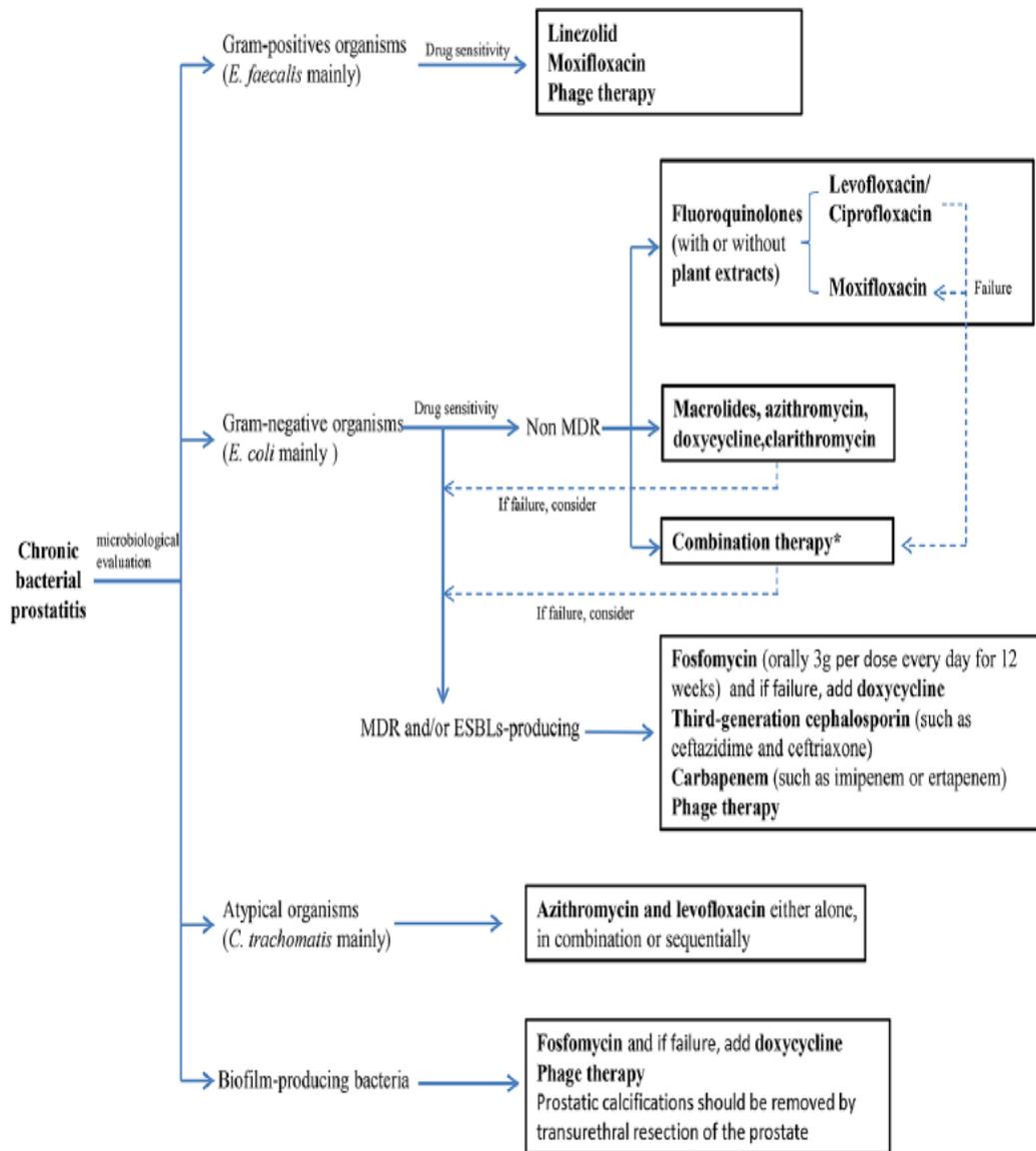
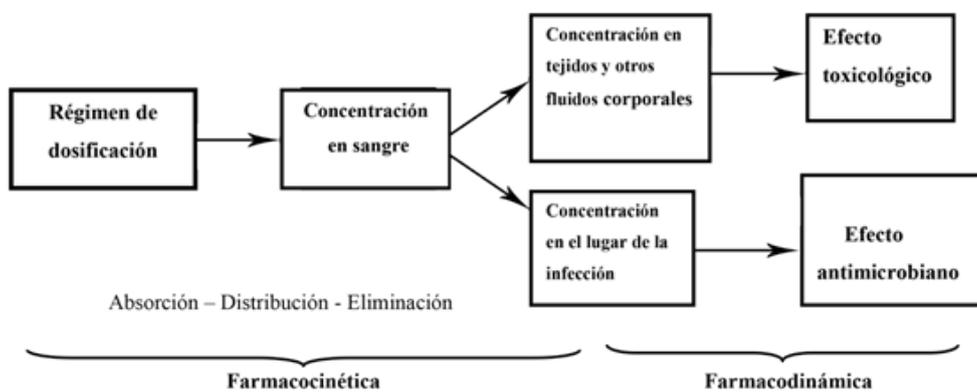


Figura 5. Recomendaciones farmacológicas para el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica propuestas por Xiong y cols., 2020.

## 2. FLUOROQUINOLONAS: RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA CLÍNICA

Las fluoroquinolonas, como grupo de fármacos antimicrobianos, se consideran de importancia crítica (World Health Organization, 2018), y especialmente en la ABP y CBP donde son consideradas el pilar del tratamiento farmacológico (Bonkat y cols., 2023). Las fluoroquinolonas tienen un amplio espectro de actividad contra numerosas bacterias Gram (+) y Gram (-) y exhiben propiedades farmacocinéticas favorables que facilitan la disposición adecuada del fármaco en el sitio de infección. Debido a estas propiedades, las fluoroquinolonas se utilizan para tratar una variedad de infecciones urológicas, como pielonefritis, prostatitis bacteriana y uretritis (Bonkat y cols., 2023), tanto en el ámbito ambulatorio como hospitalario. Sin embargo, debido a la amplia gama de efectos adversos notificados asociados con ellas, su uso se ha limitado a situaciones estrictamente necesarias en la práctica clínica (FDA 2016; EMA 2018; Bonkat y Wagenlehner, 2019).

Las fluoroquinolonas más utilizadas en el tratamiento de la prostatitis bacteriana en los Estados Unidos de América y Europa son ciprofloxacino y levofloxacino (Almalki y cols., 2017; Morales y cols., 2018). Las dosis empíricas recomendadas son de 250 a 500 mg por vía oral y 400 mg por vía intravenosa para ciprofloxacino; 500 a 750 mg por vía oral e intravenosa para levofloxacino



**Figura 6.** Procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos responsables de la relación dosis-respuesta antimicrobiana. Tomada de Craig, 1998.

En general (Figura 6), la selección de una dosis, que garantice la eficacia antimicrobiana y disminuya la aparición de resistencias, minimizando su efecto tóxico medido como el riesgo de efectos adversos, debe basarse en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del antibiótico (Craig, 1998; Mouton y cols., 2005; Asin-Prieto y cols., 2015; Onufrak y cols., 2016; Sy y cols., 2016). Para las fluoroquinolonas, dichas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas se han descrito ampliamente en la literatura, como se va a explicar a continuación.

## 2.1. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS

La farmacocinética relaciona la dosis de un fármaco con la concentración que alcanza en plasma o tejidos (incluyendo lugar de infección). Así, las propiedades farmacocinéticas describen los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción del antibiótico (procesos ADME), y como resultado de estos procesos, "in vivo", tras la administración de una determinada dosis, se observa un perfil de evolución de las concentraciones plasmáticas del antibiótico en función del tiempo.

En el caso de las fluoroquinolonas, sus procesos farmacocinéticos han sido ampliamente estudiados desde su comercialización. Tras la administración del medicamento, el primer proceso es la absorción. Este proceso se refiere a la cantidad de medicamento que llega al torrente sanguíneo desde el sitio de administración. Las fluoroquinolonas se absorben bien después de la administración oral con valores de biodisponibilidad (F) del 70% para ciprofloxacino (Plaisance y cols., 1987) y 99% para levofloxacino (Chien y cols., 1997a).

Después de entrar en la circulación sistémica, la fluoroquinolona debe distribuirse a través del torrente sanguíneo a los distintos tejidos, incluyendo el lugar de la infección. El alcance de la distribución depende de múltiples factores, incluidos las propiedades fisicoquímicas de la fluoroquinolona, la tasa de flujo sanguíneo al tejido y la capacidad de la fluoroquinolona para unirse a las proteínas plasmáticas y al tejido. Dado que sólo el fármaco no unido o libre puede acceder al sitio de la infección (Gonzalez y cols., 2013), debe ser considerada la influencia de la unión a proteínas plasmáticas en la distribución de las fluoroquinolonas. El porcentaje de unión a proteínas plasmáticas para todas ellas es bajo,

del 30% para ciprofloxacino (Aminimanizani y cols., 2001) y el 31% para levofloxacino (Fish y cols., 1997). En cuanto a su distribución tisular, las propiedades fisicoquímicas de las fluoroquinolonas permiten una rápida penetración en sitios extravasculares e intracelulares, con un rápido equilibrio establecido entre compartimentos. Ciprofloxacino y levofloxacino están distribuidos ampliamente por todo el cuerpo y alcanzan altas concentraciones en una variedad de tejidos, incluidos pulmones (por ejemplo, líquido epitelial, macrófagos alveolares), senos paranasales, lesiones inflamadas, hueso (Kiang y cols., 2014; Drusano y cols., 2002; Gergs y cols., 2018) y tracto urinario (por ejemplo, orina, próstata) (Drusano y cols., 2000; Bulitta y cols., 2011). Gracias a ello, las fluoroquinolonas son efectivas en el tratamiento de muchos tipos de infecciones sistémicas, incluidas las infecciones urológicas, debido a su capacidad para lograr altas concentraciones en tejidos y fluidos corporales y su amplio espectro antibacteriano. Su volumen de distribución (Vd), parámetro farmacocinético que representa el grado en que una fluoroquinolona es capaz de distribuirse por todo el cuerpo y llegar a los tejidos (Derendorf y Schmidt., 2019), es muy elevado, variando en voluntarios sanos entre los 90 a 200 L, lo que garantiza su amplia distribución.

#### Importancia de la distribución de fluoroquinolonas en fluidos prostáticos

Parece claramente establecido que la mayoría de los gérmenes responsables de la prostatitis son gérmenes extracelulares, por lo que esta localización condiciona la idoneidad del lugar de toma de muestras para la cuantificación de la exposición al antibiótico en el lugar de la infección a nivel prostático (Nickel y cols., 1991; Wagenlehner y cols., 2005). Así, se han publicado algunos estudios en los que se cuantifica la concentración de levofloxacino en homogenizado de tejido prostático, procedente de biopsia de pacientes sometidos a resección de próstata, después de una dosis oral de 500 mg cada 24 horas (Drusano y cols., 2000). Se ha informado una relación media de concentración de tejido prostático/plasma de 2,96 para levofloxacino, pero los resultados de estos estudios son erróneos porque tienen una limitación importante, ya que obtuvieron utilizando un homogenizado de tejido prostático. En estos estudios, la cuantificación de fármaco puede conducir a sobreestimación de las concentraciones en el lugar de acción y por lo tanto su posible eficacia clínica, porque no distingue entre concentraciones de fármacos a nivel extra e intracelular en el tejido prostático. En cambio, las concentraciones de antibiótico en el fluido o secreción prostática

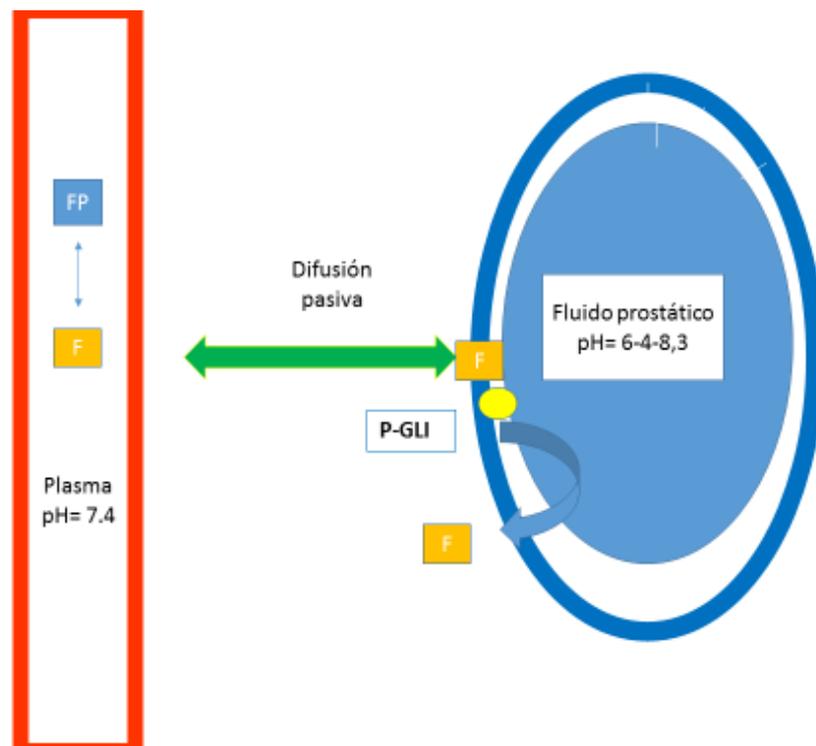
son consideradas como una medida más idónea de las concentraciones en el lugar de acción (Wagenlehner y cols., 2005) y debido a la baja concentración proteica de estos fluidos, puede asumirse que corresponde con la concentración libre de fármaco en el líquido intersticial prostático (Cao y cols., 2008).

Así, el paso del fármaco a través del epitelio prostático y la penetración en el tejido prostático se ve favorecida por las propiedades de las fluoroquinolonas. Son agentes terapéuticos: 1. Con baja unión a proteínas, 2. Alta solubilidad en lípidos, 3. Pequeñas moléculas solubles en agua (pequeñas moléculas solubles en agua que pueden atravesar membranas biológicas como parte de difusión de agua libre) y 4. Anfóteros (ni ácidos ni bases puros, pero tienen características de ambos) o fármacos de ion híbrido con dos grupos ionizantes y dos pKa (cargados positiva y negativamente).

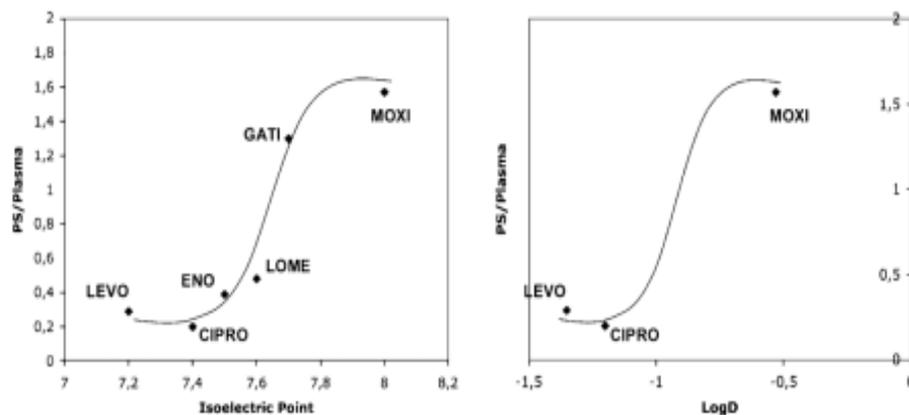
La penetración de la fluoroquinolona en la glándula prostática y, por lo tanto, su acceso al fluido prostático está sometida inicialmente a un proceso de difusión pasiva a través de membranas, que es impulsado por la lipofilia del fármaco y los mecanismos de captura de iones (Charalabopoulos y cols., 2003; Perletti y cols., 2009) (Figura 7). El primer paso se basa únicamente en la capacidad del fármaco de penetrar a través de las membranas celulares por difusión pasiva y es principalmente gobernado por el coeficiente de partición de la molécula ( $\log D$ ). En la figura 8, se ve la influencia que tiene este parámetro sobre el coeficiente de reparto fluido prostático/plasma de las distintas fluoroquinolonas.

Debido a esta característica de molécula anfótera de las fluoroquinolonas, la presencia de un gradiente de pH como el existente entre el plasma (pH: 7,4) y el tejido prostático (pH de la secreción prostática humana en condiciones normales es 7,4-8 y el pH de los hombres con infección prostática es 8,3) introduce el fenómeno de atrapamiento de iones, que se puede esperar con las fluoroquinolonas en el tejido prostático (Figura 8) (Perletti y cols., 2009). En un sistema estable, la fracción no cargada de un fármaco soluble en lípidos se equilibra en los dos lados de la membrana, pero la fracción cargada es mayor en un lado o en el otro, dependiendo de los valores de pH. La cantidad de fármaco cargado es mínima (punto isoelectrico) a un valor de pH entre los dos valores de pKa, mientras que es máxima a valores de pH más altos y también más bajos. Además, los medicamentos se transfieren al lado con un mayor grado de ionización. Por lo tanto, algunas fluoroquinolonas

con un punto isoeléctrico cercano al pH plasmático pueden concentrarse en fluidos con un valor de pH por encima y por debajo del pH plasmático, como la secreción prostática alcalina de hombres con prostatitis bacteriana y líquido seminal. Por tanto, la concentración de algunas fluoroquinolonas en el líquido seminal alcalino puede incluso superar a las del plasma (Naber y Sorgel, 2003; Wagenlehner y cols., 2005).



*Figura 7. Penetración de levofloxacino en la glándula prostática.*



**Figura 8.** Correlación de las relaciones de concentración plasmática de secreción prostática (PS/Plasma) con el punto isoeléctrico (izquierda) o el coeficiente de partición aparente  $\log D$  (pH 7,0) (derecha) de las fluoroquinolonas representativas. CIPRO, ciprofloxacino; ENO, enoxacino; GATI, gatifloxacino; LEVO, levofloxacino; MOXI, moxifloxacino. Tomado de Perletti y cols., 2009.

Sin embargo, a pesar de estas teorías, no hay diferencias farmacocinéticas en la distribución para el norfloxacino en situación de inflamación de próstata, lo que induce a pensar que el proceso de distribución a próstata de las fluoroquinolonas es más complejo (Nickel y cols., 1995; Naber y cols., 2003). Aunque los dos mecanismos descritos permitirían alcanzar concentraciones más altas de fármaco en la próstata, sin embargo, los datos experimentales indican que se observan concentraciones más bajas de fluoroquinolona libre. En este sentido, un tercer mecanismo puede ser responsable y se sugiere que las bombas de eflujo activas (P-glicoproteína) desempeñen un papel en la penetración de las fluoroquinolonas en próstata (Tamai y cols., 2000; Hurtado y cols., 2014).

Por lo tanto, es importante destacar que, en comparación con las concentraciones plasmáticas, los niveles de las fluoroquinolonas son generalmente más altos en orina y en muestras de tejido prostático homogenizado, similares en líquido seminal, y menor (aunque terapéutico) en el líquido prostático (Naber y Sorgel, 2003; Wagenlehner y cols., 2005; Lipsky y cols., 2010).

Por último, desde un punto de vista farmacocinético, las fluoroquinolonas se eliminan del organismo a través de dos mecanismos principales: la biotransformación, o metabolismo

hepático, y la excreción renal. Una vez que el antibiótico alcanza la circulación sistémica, estos procesos de eliminación funcionan para disminuir la concentración sanguínea de las fluoroquinolonas y, en consecuencia, disminuir la exposición a antibióticos en el sitio de la infección (Sy y cols., 2016; Rizk y cols., 2019). El parámetro farmacocinético, aclaramiento sistémico (CL), se define como el volumen de líquido corporal, generalmente plasma, del que se elimina completamente el fármaco por unidad de tiempo. Este parámetro farmacocinético refleja la tasa de eliminación del fármaco del cuerpo y es proporcional a la concentración sanguínea del fármaco. Para cada fármaco, cada órgano de eliminación tiene su propio aclaramiento (por ejemplo, aclaramiento hepático o aclaramiento renal). El aclaramiento sistémico total del fármaco es, por lo tanto, la suma de los aclaramientos de todos los órganos de eliminación ( $CL = CL_{\text{renal}} + CL_{\text{hepático}} + CL_{\text{otras vías}}$ ) (Derendorf y Schmidt, 2019). El aclaramiento sistémico es un parámetro farmacocinético muy importante ya que determina la concentración media de las fluoroquinolonas después de la infusión intravenosa continua. Sin embargo, después de la administración oral, esta concentración sanguínea se determina tanto por el aclaramiento sistémico como por la biodisponibilidad.

Considerando las dos fluoroquinolonas más importantes para el tratamiento de la prostatitis bacteriana, se pueden ver diferencias en su eliminación. Para ciprofloxacino, varios mecanismos pueden contribuir en su CL. Los mecanismos no renales de CL, principalmente el metabolismo hepático, representan aproximadamente un tercio de la eliminación de ciprofloxacino. Se han recuperado cuatro metabolitos de ciprofloxacino en orina y heces. Debido a los cambios en la estructura química, estos metabolitos tienen cierta actividad antibacteriana, pero menor que la del compuesto original (Aminimanizani y cols., 2001). Aproximadamente el 15% de una dosis intravenosa de 100 mg de ciprofloxacino se excreta en las heces probablemente debido a la eliminación directamente por excreción biliar. Los dos tercios restantes de la dosis de ciprofloxacino se eliminan a través de los riñones, debido a una combinación de filtración glomerular y secreción tubular. La eliminación del levofloxacino se realiza casi exclusivamente por vía renal. Aproximadamente el 83% del levofloxacino se excreta en la orina como fármaco inalterado, lo que indica que se somete principalmente a la eliminación renal (Chien y cols., 1997a; Pitman y cols., 2019).

Teniendo en cuenta estas propiedades farmacocinéticas explicadas, durante el tratamiento continuado con una fluoroquinolona en pacientes con prostatitis bacteriana, la realización de estudios farmacocinéticos (Figura 9) permite describir:

- Variables farmacocinéticas, como:

◆ C<sub>max</sub> o pico de concentración máxima de fluoroquinolona tras una determinada dosis.

◆ AUC<sub>0-24h</sub> → área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de fluoroquinolona en función del tiempo (0-24 h). Se trata de un índice de la exposición del antibiótico.

Estas variables farmacocinéticas tras una determinada dosis son la consecuencia de los procesos ADME, caracterizados por los parámetros farmacocinéticos del antimicrobiano. Dichos parámetros farmacocinéticos fueron cuantificados mediante la realización de estudios farmacocinéticos completos tras la administración del fármaco por vía intravenosa y oral en la fase preclínica y clínica del desarrollo de las fluoroquinolonas.

- Parámetros farmacocinéticos, como:

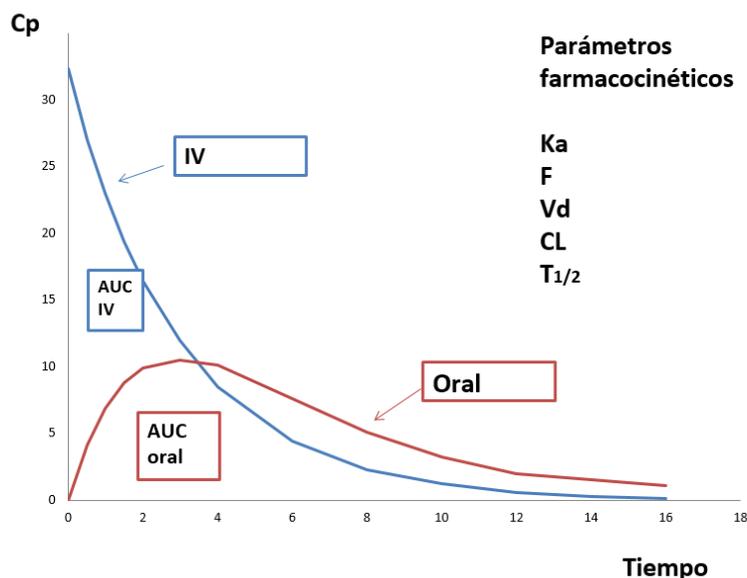
◆ K<sub>a</sub> y F → constante de absorción y biodisponibilidad tras la administración extravascular del fármaco. Para el cálculo del parámetro biodisponibilidad, se necesita la realización de estudios farmacocinéticos tras la administración intravenosa y extravascular del fármaco. La no disponibilidad de estudios tras la administración intravenosa tiene como consecuencia que los parámetros farmacocinéticos calculados tras administración del antimicrobiano por vía extravascular sean parámetros aparentes (CL/F, V/F).

◆ V<sub>d</sub> → volumen de distribución, como parámetro de distribución.

◆ Cl → aclaramiento sistémico total del fármaco, como parámetro de eliminación.

◆ T<sub>1/2</sub> → semivida de eliminación.

◆ f<sub>u</sub> → fracción del fármaco libre, no unido a proteínas plasmáticas, que puede acceder al foco de la infección. Se determina en estudios "in vitro" específicamente diseñados.

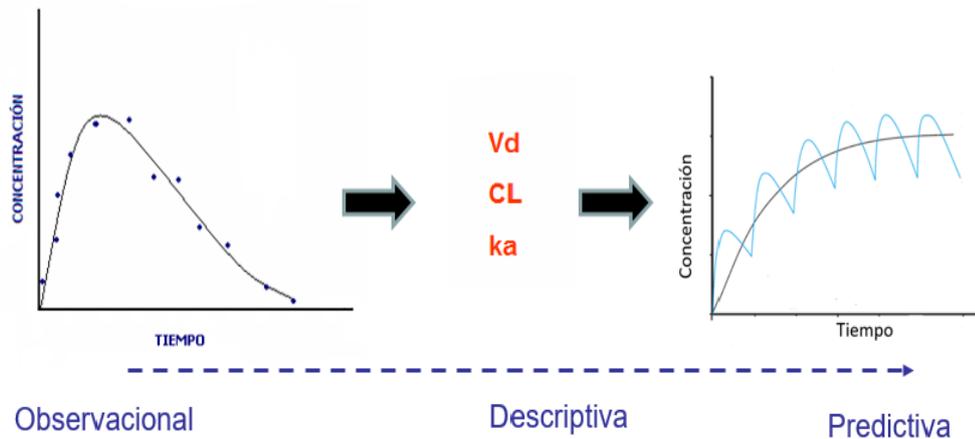


**Figura 9.** Evolución de las concentraciones plasmáticas de las fluoroquinolonas en función del tiempo obtenidos en los estudios farmacocinéticos realizados tras la administración por vía intravenosa y oral. Parámetros farmacocinéticos más importantes.

Además, las propiedades farmacocinéticas de las fluoroquinolonas juegan un papel determinante para que, utilizando la observación de los datos experimentales de concentraciones plasmáticas de fármaco en función del tiempo obtenidos en los estudios clínicos y tras su análisis mediante modelos matemáticos farmacocinéticos, se pueda describir las características del antibiótico mediante parámetros farmacocinéticos específicos para cada fluoroquinolona ( $F$ ,  $V_d$ ,  $CL$ ,  $T_{1/2}$ ) y predecir el comportamiento del fármaco en otro escenario de pacientes o régimen de dosificación (Figura 10).

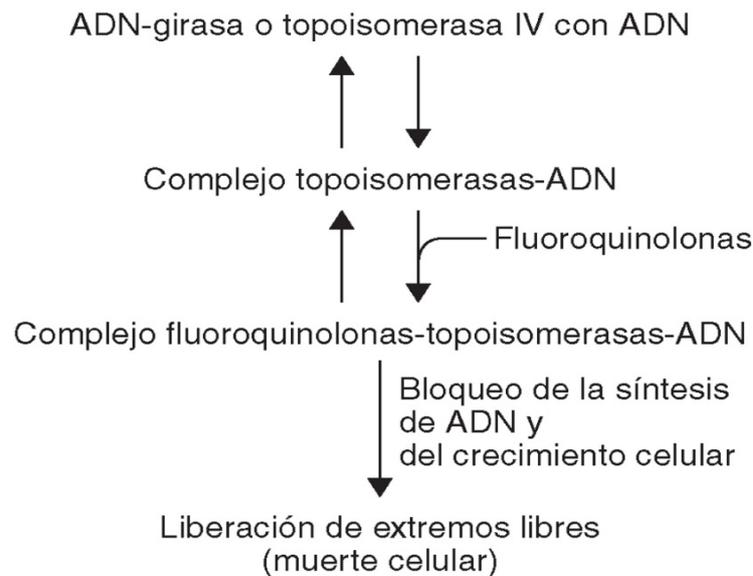
Por otro lado, la farmacodinamia de las fluoroquinolonas estudia los procesos por los que el antibiótico actúa sobre un microorganismo, mediante su mecanismo de acción, en el lugar de la infección, y como consecuencia de esto, su eficacia de erradicación bacteriana. El efecto antimicrobiano de las fluoroquinolonas, como antibióticos bactericidas, es consecuencia de un mecanismo de acción que consiste en la inhibición de las enzimas bacterianas, topoisomerasa tipo II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV (Zhanel y cols., 1999)

(Figura 11). Estos enzimas actúan sobre la ADN girasa, como enzimas esenciales que juegan un papel crucial en la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano.



**Figura 10.** Papel determinante de la farmacocinética para analizar la información de datos experimentales de concentraciones plasmáticas de fármaco en función del tiempo, describir las características de un fármaco mediante parámetros farmacocinéticos ( $V_d$ ,  $CL$ ,  $ka$ ), y predecir el comportamiento de ese fármaco en otro escenario de pacientes o régimen de dosificación.

Quando las fluoroquinolonas llegan al sitio de la infección a una concentración adecuada y permanecen allí durante el tiempo suficiente, interactúan con el microorganismo de acuerdo con su mecanismo de acción, dando como resultado un efecto antibacteriano (Figura 6). Este efecto antibacteriano está relacionado con el espectro específico de actividad de cada fluoroquinolona. Así, ciprofloxacino tiene la actividad más potente contra las bacterias Gram (-), incluidas la familia de Enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, y bacterias atípicas con poca o ninguna actividad contra las bacterias Gram (+). El levofloxacino mantiene la actividad antimicrobiana, similar a ciprofloxacino contra Gram (-) y bacterias atípicas, pero amplía la cobertura para incluir ciertas bacterias Gram (+) (Pitman y cols., 2019). Este amplio espectro de actividad hace que las fluoroquinolonas sean altamente efectivas contra una amplia variedad de infecciones bacterianas agudas y crónicas, incluidas las infecciones urológicas (Zhanel y Noreddin, 2001; Woodhead y cols., 2011; Pranger y cols., 2019; Pitman y cols., 2019; Metlay y cols., 2019; Bonkat y cols., 2023).



**Figura 11.** Mecanismo de acción de las fluoroquinolonas.

La CMI o MIC (siglas en inglés), concentración del antibiótico que inhibe el crecimiento de un microorganismo “*in vitro*”, es el parámetro farmacodinámico más relevante para definir la actividad inhibitoria potencial de un antimicrobiano contra un microorganismo. Las tasas de susceptibilidad a las fluoroquinolonas para diversos patógenos bacterianos están disponibles en las bases de datos del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiano (EUCAST) (Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas) (EUCAST, 2023), Instituto Americano de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) y otras bases de datos locales. Sin embargo, este índice tiene sus limitaciones inherentes (valor arbitrario y sujeto a error) y por sí solo, no describe la velocidad de muerte bacteriana o el efecto postantibiótico y tampoco describe el impacto del cambio de concentraciones en el lugar de infección a lo largo del tiempo. En definitiva, no permite por sí mismo predecir el resultado de un tratamiento para una infección dada.

Ni los procesos farmacocinéticos, ni los procesos farmacodinámicos de las fluoroquinolonas y sus parámetros, tomados aisladamente, nos sirven para predecir la respuesta de una fluoroquinolona tras una determinada dosis, pero sí en cambio la integración de ambos aspectos a la vez. Así, con el fin de facilitar el uso de ambos tipos de información y optimizar el uso de los antimicrobianos, asegurando que se administra el

antibiótico adecuado en la dosis e intervalos idóneos, y de evitar la aparición de cepas bacterianas resistentes, en los últimos años se han desarrollado diversos índices de eficacia farmacocinética/farmacodinámico, que integrando los dos tipos de procesos, buscan cuantificar "in vivo" la actividad del antibiótico y en definitiva, garantizar la eficacia terapéutica (Ambrose y cols., 2007; Onufrak y cols., 2016).

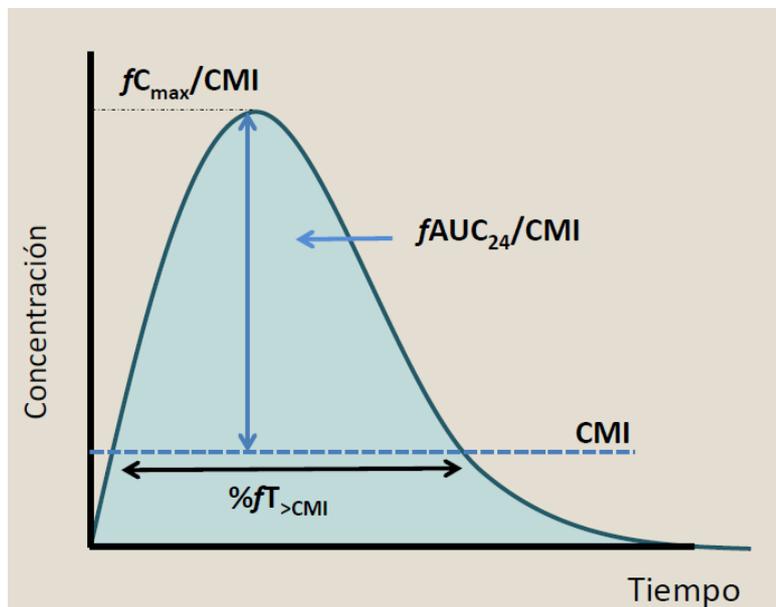
## 2.2. ÍNDICES FARMACOCINÉTICOS-FARMACODINÁMICOS (FC-FD) RELACIONADOS CON LA EFICACIA CLÍNICA Y LA APARICION DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

No se dispone de un criterio de valoración clínico objetivo y fácilmente evaluable, como los disponibles para otros fármacos (ejemplo, medida de la presión arterial para valorar la eficacia de los fármacos antihipertensivos), para guiar la dosificación de los antimicrobianos de manera eficaz en la resolución de la infección. Esta falta de criterio clínico ha llevado a la selección de Índices FC-FD relacionados con la respuesta clínica antimicrobiana, que deben estar avalados por estudios clínicos lo más completos posibles. Por lo tanto, para cada antibiótico y para cada tipo de gérmenes Gram (+) o Gram (-), estos índices pueden tener diferentes valores.

Los índices farmacocinéticos-farmacodinámicos (Índice FC-FD) relacionados con la eficacia antimicrobiana, asocian la relación dosis-concentración plasmática (relacionado con los procesos farmacocinéticos) con la relación concentración plasmática-efecto (relacionado con los procesos farmacodinámicos), facilitando la descripción y predicción de la probabilidad de alcanzar un éxito terapéutico antimicrobiano resultante de un determinado régimen de dosificación (Figura 12). Se pueden definir como (Mouton y cols., 2005):

- ▶ Cociente inhibitorio ( $fC_{max}/CMI$ ). Es el resultado de dividir la concentración sérica máxima libre (no unida a proteínas plasmáticas) ( $fC_{max}$ ) del antibiótico por la CMI del microorganismo.
- ▶ Área bajo la curva del antibiótico respecto al CIM ( $fAUC_{0-24h}/CIM$ ). Es el resultado de dividir el AUC libre en un período de 24 horas por el CIM del microorganismo.

► Tiempo por encima de la CMI ( $fT_{>CMI}$ ). Tiempo durante el cual la concentración libre del antibiótico supera la CMI del microorganismo.



*Figura 12. Índices farmacocinéticos-farmacodinámicos asociados a la respuesta clínica antimicrobiana (tomada de Asin-Prieto y cols., 2015).*

Se debe seleccionar no sólo un índice FC-FD adecuado, como índice subrogado de la eficacia, sino también la magnitud del índice que se requiere para la eficacia antimicrobiana.

Los fármacos antimicrobianos se pueden clasificar en tres grupos (Craig, 1998) de acuerdo con los siguientes índices farmacocinéticos-farmacodinámicos (Índice FC-FD) relacionados con la eficacia antimicrobiana:

1.- Antibióticos con actividad concentración dependiente y efecto postantibiótico persistente o prolongado.

Su eficacia antimicrobiana se relaciona con las concentraciones séricas produciendo un efecto persistente o prolongado. El efecto bactericida es mayor cuanto mayor sea la exposición en sangre. Para estos antibióticos, sus efectos persistentes o prolongados protegen contra el nuevo crecimiento de bacterias

cuando la concentración de fármaco activo cae por debajo del CMI o MIC (siglas en inglés). Este patrón se observa con un gran número de antimicrobianos incluyendo: aminoglucósidos, fluoroquinolonas, daptomicina, metronidazol. Para estos medicamentos, los índices relacionados con la eficacia antimicrobiana son  $fC_{max}/CMI$  y  $AUC_{0-24h}/CMI$ .

2.- Antibióticos con actividad tiempo dependiente y efecto postantibiótico escaso o nulo.

Su eficacia se relaciona con el tiempo en que sus concentraciones superan la concentración mínima inhibitoria (CMI). Precisan concentraciones plasmáticas libres mantenidas en el tiempo ligeramente superior a la CMI. En este grupo, el parámetro que mejor predice la erradicación bacteriana y la respuesta es el tiempo en que las concentraciones plasmáticas libres de antibiótico están por encima del CMI ( $T_{>CMI}$ ). Este parámetro es el tiempo de eficacia. Se suele expresar como el porcentaje del intervalo de dosificación. Ejemplo: macrólidos,  $\beta$ -lactámicos, tales como penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos.

3.- Antimicrobianos con actividad concentración independientes y con un efecto postantibiótico persistente y prolongado.

Al igual que en el primer caso, cuando la concentración de fármaco activo cae por debajo del CMI, la actividad antimicrobiana se mantiene debido al efecto prolongado y persistentes de inhibición del crecimiento. Ejemplo: tetraciclinas, tigeciclina, azitromicina, clindamicina, linezolid y otras oxazolidinonas, cloranfenicol, trimetoprim, sulfonamidas o vancomicina. Los mejores índices FC-FD para estos fármacos son  $fC_{max}/CMI$  y  $AUC_{0-24h}/CMI$ .

#### Eficacia clínica tras la dosificación de fluoroquinolonas: índice FC-FD como herramienta

Como se ha comentado, el índice FC-FD es el valor clave asociado con la eficacia antimicrobiana y varía según un criterio de valoración elegido, como la estasis, la muerte máxima o la supresión de la resistencia para estudios preclínicos, y la cura microbiológica o clínica para estudios clínicos (Ambrose y cols., 2007; Onufrak y cols., 2016; Asín-Prieto y

cols., 2015). Para lograr un índice FC-FD favorable, los patógenos deben tener una exposición antimicrobiana adecuada en función de su CMI. Esta exposición, medida como concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo durante un período de 24 horas ( $AUC_{0-24h}$ ), depende de la dosis utilizada y de las propiedades farmacocinéticas del fármaco. Sólo las concentraciones de fármacos no unidos a proteínas plasmáticas son microbiológicamente activas y, por lo tanto, el índice FC-FD relacionado con la eficacia clínica debe basarse en concentraciones de fármaco libre (Sy y cols., 2016).

Se ha realizado un número sustancial de estudios para identificar la relación del índice FC-FD asociada con la actividad bactericida y la eficacia clínica de las fluoroquinolonas. Múltiples datos clínicos y preclínicos sugieren que la relación entre el  $AUC_{0-24h}$  y el CMI ( $AUC_{0-24h}/CMI$ ) es el mejor índice FC-FD para vincular la exposición antimicrobiana, el valor CMI y la eficacia clínica de las fluoroquinolonas (Ambrose y cols., 2007; Bhavnani y cols., 2008; Drusano y cols., 2004). Si bien la relación  $C_{max}/CMI$  supera la relación  $AUC_{0-24h}/CMI$  como indicador de supresión de resistencia, existen menos estudios, que lo avalen, con el objetivo de identificar los índices asociados con la supresión de resistencia antimicrobiana (Sumi y cols., 2019).

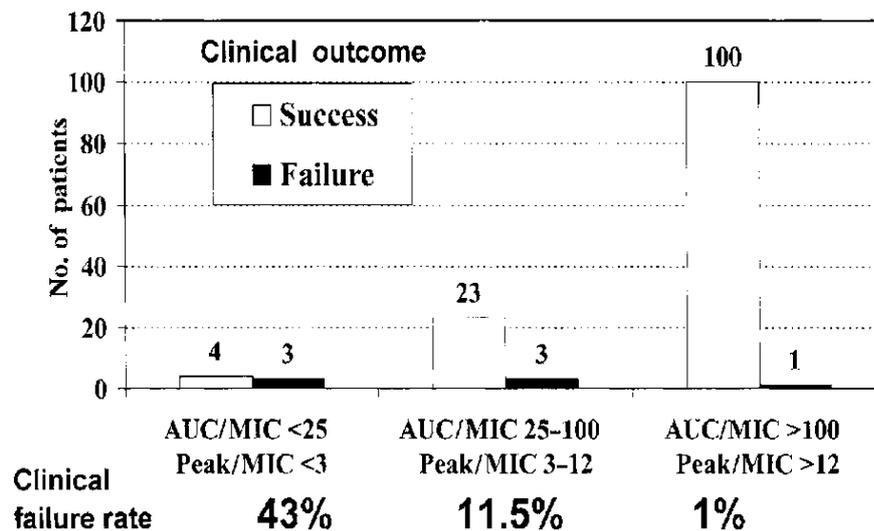
Sobre la base de los conceptos anteriores, se puede estimar matemáticamente la probabilidad de que una dosis de medicamento dada alcance un índice FC-FD predefinido (de Velde y cols., 2018; Sy y cols., 2016). La probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) se puede calcular para diferentes valores de CMI contra una variedad de patógenos. Por lo tanto, los índices FC-FD se pueden utilizar como una herramienta para seleccionar regímenes de dosificación con  $PTA > 90\%$  en la población estudiada, aumentando la probabilidad de seleccionar tratamientos clínicamente exitosos, identificando puntos de eficacia clínica y previniendo la aparición de resistencia (Asin-Prieto y cols., 2015; de Velde y cols., 2018).

Así, el uso de estas medidas es esencial para ajustar los regímenes de dosificación de las fluoroquinolonas en la práctica clínica sin olvidar que, además de los índices FC-FD, el estado individual del paciente y el organismo presuntamente infeccioso deben tenerse en cuenta en la toma de decisiones sobre la dosis. En un estudio basado en datos clínicos de pacientes, con neumonía adquirida en la comunidad asociada con *Streptococcus pneumoniae*, microorganismo Gram (+) y tratados con una dosis oral de 500 mg diaria de

## Antecedentes

levofloxacin, un  $\overline{AUC}_{0-24h}/CMI \leq 33,8$  resultó en un PTA del 67%, y un  $\overline{AUC}_{0-24h}/CMI > 33,8$  tuvo un PTA del 100% (Bhavnani y cols., 2008). Este valor relacionado con el éxito clínico. Para las infecciones debidas a bacterias Gram (-), el umbral de la relación  $AUC_{0-24h}/CMI$  requerida para el éxito del tratamiento es mayor que el requerido para las infecciones bacterianas Gram (+). En pacientes hospitalizados tratados con una dosis intravenosa de 400 mg de ciprofloxacino, se garantizó la eficacia antibacteriana en >90% de los pacientes cuando el valor de  $AUC_{0-24h}/CMI$  fue  $\geq 125$  para bacterias Gram (-) (Forrest y cols., 1993).

Así mismo, para gérmenes Gram (-), Jacobs, 2001 en un estudio realizado en 134 pacientes hospitalizados con patologías respiratorias, dermatológicas o infecciones complicadas del tracto urinario tratados con levofloxacin intravenoso 500 mg diario durante 5-14 días, pudo observar como cuando el valor de  $\overline{AUC}_{0-24h}/CMI$  es  $\geq 100$  para gérmenes Gram (-), la eficacia antimicrobiana fue superior al 90% (Figura 13).



**Figura 13.** Relación entre la probabilidad de fallo clínico con el tratamiento de fluoroquinolonas respecto al  $\overline{AUC}_{0-24h}/MIC$  en infecciones producidas por gérmenes Gram (-). MIC son las siglas en inglés de CMI. Figura tomada de Jacobs, 2001.

El informe del Comité de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana de los Estados Unidos de Norte América (USCAST) proporciona una extensa evaluación integradora de las pruebas de susceptibilidad *in vitro*, los puntos de ruptura FC-FD (es decir,  $AUC_{0-24h}/CMI$  y

$\overline{AUC}_{0-24h}/CMI$  ratio objetivos para *Enterococcus* spp., *Escherichia coli* y otras *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) y puntos de respuesta clínica por tipo de infección (Ambrose, 2018). Sin embargo, los estudios en pacientes con infecciones urológicas siguen siendo escasos.

Por otro lado, para la prevención de la aparición de resistencia antimicrobiana que llevaría a la pérdida de la eficacia clínica, los índices FC-FD convencionales también parecen tener su papel en la estrategia de ajuste de una dosificación adecuada. Aunque hacen falta todavía muchos estudios para demostrar esta relación como se va a explicar a continuación.

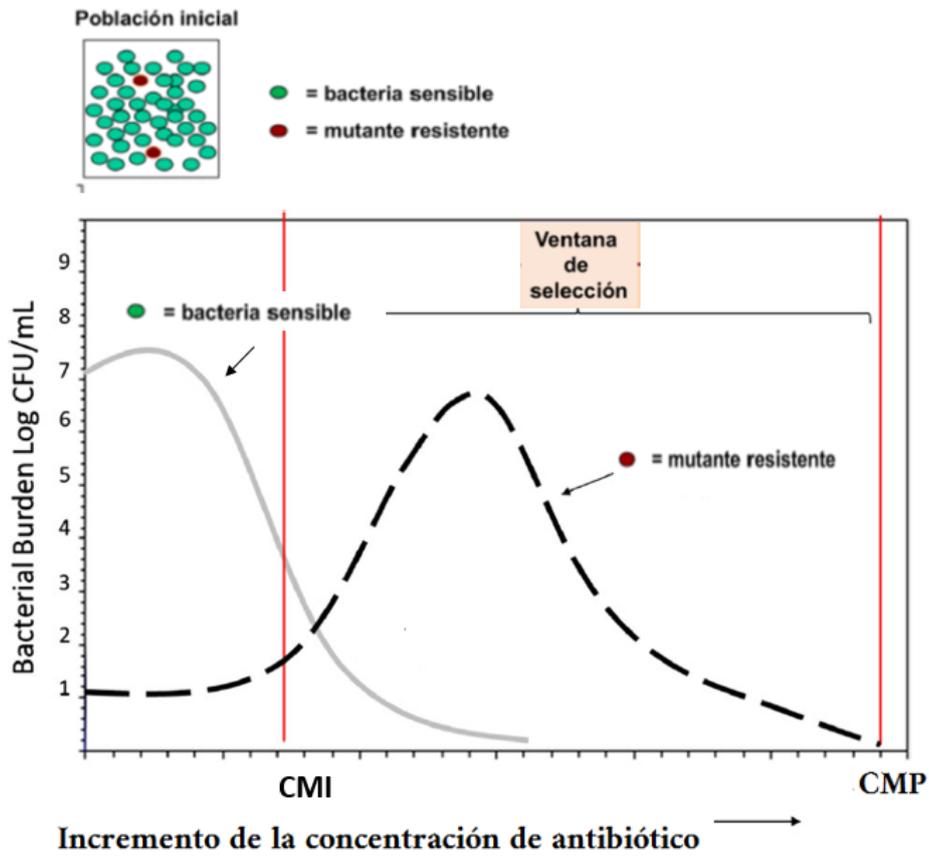
Algunos trabajos han sugerido que la dosificación destinada a suprimir la aparición de resistencia debe basarse, no en el CMI, sino preferentemente en la concentración de prevención de mutantes (CMP) (Hansen y cols., 2006). La CMP se deriva de la observación "in vitro" de que el crecimiento de organismos resistentes puede ocurrir a una concentración superior a la CMI, pero se inhibe a una concentración umbral definida como el CMP (Tam y cols., 2007; Firsov y cols., 2003). Según la definición de CMP, al menos una mutación es necesaria para que un microorganismo aislado crezca en presencia de un antibiótico a una concentración superior al CMI; sin embargo, se requieren dos o más mutaciones que confieren resistencia a los antibióticos para crecer a una concentración superior al CMP (Figura 14).

La aparición de resistencia a un antibiótico se describe típicamente por una forma de 'U' invertida, donde las concentraciones entre el CMI y el CPM, conocidas como la ventana de selección mutante, promueven el crecimiento de una subpoblación bacteriana resistente (Drusano y cols., 2000). Todo esto sugiere que el régimen de dosificación requerido para suprimir la aparición de resistencia a los antibióticos es mayor que el requerido para la curación clínica.

En vista de este concepto de ventana de selección de mutantes, se ha discutido si índices como el  $\overline{AUC}_{0-24h}/CPM$  podrían ser buenos predictores de la aparición de resistencias. Autores, como Firsov y cols., 2003, usando un modelo dinámico in vitro, estudiaron el efecto de diferentes exposiciones de ciprofloxacino dos veces al día durante 3 días sobre cuatro cepas de *Escherichia coli* con diferentes CPM/CMI. Estos autores encontraron que la resistencia de dichas cepas a ciprofloxacino aumentó con  $\overline{AUC}_{0-24h}/CPM$  de 1 a 10 ( $\overline{AUC}_{0-24h}/CMI$  de 60 a 360), pero no en niveles más bajos ni más altos de exposición. Los resultados

de este estudio apoyaron la hipótesis de la ventana de selección de mutantes (Firsov y cols., 2003). Múltiples investigaciones siguen apareciendo con estudios similares y si  $AUC_{0-24h}/CPM$  es superior  $AUC_{0-24h}/CMI$  como un potencial predictor de la aparición de resistencias aún es discutible y justifica una mayor investigación (Linder y cols., 2016; Abdelraouf y cols., 2017). Además, dado que el CPM, refleja la actividad del antibiótico contra las subpoblaciones resistentes existentes "in vitro" y no necesariamente contra los mecanismos de resistencia adquiridos in vivo, y además no se usa clínicamente de forma rutinaria, las relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas basadas en el CPM son difíciles de derivar de los estudios clínicos. Por lo tanto, en estos momentos, los índices FC-FD basados en el CPM requerido para suprimir la resistencia aún no están bien descritos, lo que dificulta su utilización como herramienta en el ajuste de dosificación antimicrobiana en la práctica clínica. No obstante, su utilidad potencial como guía para la individualización de la dosis para minimizar la resistencia merece más investigación (Abdelraouf y cols., 2017; Heffernan y cols., 2018; Sumi y cols., 2019).

En la práctica clínica, sin embargo, índices FC-FD como la relación  $AUC_{0-24h}/CMI$ , el porcentaje del intervalo de dosificación pasado dentro de la ventana de selección de mutantes (MSW) ( $fT_{MSW}$ ) y  $C_{max}/CMI$ , por su mayor disponibilidad, también pueden ser importantes para evitar la aparición de resistencia a las fluoroquinolonas. Para fluoroquinolonas, valores de  $AUC_{0-24h}/CMI > 285$  y  $fT_{MSW} > 20\%$  se asocian con la supresión de la aparición de resistencia (Heffernan y cols., 2018); en pacientes críticos, se pueden necesitar incluso valores de  $AUC_{0-24h}/CMI$  entre 300 y 1.400 (Adembri y cols., 2020). Para alcanzar estos índices, las exposiciones de antibiótico y, por lo tanto, las dosis necesarias requeridas para la supresión de la aparición de resistencia tienen que ser claramente superiores a las requeridas para la curación clínica. Así, por ejemplo, es poco probable que las dosis de 400 mg cada 12 horas intravenosas de ciprofloxacino clínicamente utilizadas para garantizar la eficacia clínica, prevengan la supresión de la aparición de resistencia. En cambio, el aumento de la dosis intravenosa de ciprofloxacino de 400 mg dos veces al día a 400 mg tres veces al día en pacientes en estado crítico puede ser suficiente para suprimir la aparición de resistencia a los aislados con un  $CMI \geq 0,25$  mg/l (Lipman y cols., 1998).



**Figura 14.** Emergencia de mutantes resistentes en las poblaciones bacterianas durante el tratamiento antimicrobiano. Se produce con mayor probabilidad cuando la concentración del antibiótico se encuentra por encima del valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI o MIC) y por debajo de la concentración preventiva de mutantes (CPM o MPC) (ventana de selección de mutantes) (B), siendo menor si se supera el valor de CPM (C). Cuando la concentración está por debajo de la CMI (A), el efecto de selección sería bajo al no ejercerse un efecto bactericida en la población sensible o en la resistente. Modificada de Heffernan y cols., 2018.

### 2.3. EFECTOS ADVERSOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN CONTINUADA DE FLUOROQUINOLONAS

La administración de fluoroquinolonas en prostatitis bacteriana y otros procesos infecciosos puede conllevar la aparición de efectos adversos de diferente gravedad en comparación con otros antibióticos (Mehlborn y cols., 2007; Liu, 2010; Stahlman y Lode, 2013; Tennyson y cols., 2017; Tandan y cols., 2018; Gatti y cols., 2020). La comunicación de dichos efectos adversos en su uso en múltiples patologías ha sido recogida y valorada a lo largo de estos últimos años por las principales agencias reguladoras de medicamentos internacionales, llegando a la conclusión de que, aunque su incidencia es rara, algunos son incapacitantes, de larga duración y potencialmente permanentes (Tanne, 2008; FDA Drug safety communication, 2016; EMA, Alerta 2018).

#### Efectos adversos por sistemas

Los efectos adversos que se pueden presentar tras la administración continuada de fluoroquinolonas pueden afectar a varios sistemas con distintas frecuencias en cada uno de ellos. Todos y cada uno de ellos pueden aparecer en el paciente con prostatitis bacteriana, aunque en esta patología su seguimiento no ha sido muy exhaustivo, y por lo tanto su conocimiento está asociado a la información recogida en las múltiples patologías infecciosas en las que se ha usado.

#### a. Efectos adversos a nivel del tracto gastrointestinal

Los efectos adversos a nivel del tracto gastrointestinal son los más frecuentes. El paciente puede presentar dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea. Las náuseas y vómitos pueden ser también de origen central por neurotoxicidad. Se pueden presentar elevaciones leves y transitorias de las transaminasas hepáticas por afectación hepática. La aparición de diarrea asociada a *Clostridium difficile* es también una complicación en el tratamiento con fluoroquinolonas (Slimings y Riley, 2014).

#### b. Efectos adversos a nivel del sistema nervioso periférico

Los efectos adversos neurológicos pueden aparecer a nivel del sistema nervioso periférico con una incidencia <1%. Puede presentarse hipoestesia, hiperestesia, paresia, alodinia, síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía periférica aguda (Douros y cols., 2015).

c. Efectos adversos a nivel del sistema nervioso central

A nivel del sistema nervioso central, la aparición de efectos adversos con una incidencia de 2% incluye: ansiedad, inquietud, nerviosismo, euforia, alucinaciones, delirio, manía, psicosis, encefalopatía, disquinesia orofacial, mioclonía, ataxia, disartria, corea, mareo y convulsiones (Douros y cols., 2015). Se ha descrito un posible mecanismo de acción del efecto proconvulsionante de las fluoroquinolonas, relacionado con su similitud estructural con el GABA, pudiendo comportarse como antagonistas del receptor GABA. Se ha propuesto otro mecanismo consistente en la elevación de los niveles cerebrales de glutamato y de óxido nítrico que aumenta el estrés oxidativo (Tomé y Filipe, 2011). Por último, no se descarta que pueda existir una predisposición genética en algunos pacientes.

d. Efectos adversos sobre la piel

Se asocian con la aparición de diferentes efectos adversos a nivel cutáneo, como eritemas, púrpura y pigmentaciones cutáneas, así como reacciones de fotosensibilidad. La probabilidad de aparición de fotosensibilidad para las distintas fluoroquinolonas es mayor para ciprofloxacino que levofloxacino y menor para moxifloxacino (Douros y cols., 2015; Liu, 2010).

e. Efectos adversos a nivel musculoesquelético

Varios pueden ser los efectos adversos a nivel musculoesquelético producida por las fluoroquinolonas. Desde 2008, se asoció con un aumento del riesgo de condropatía y tendinopatía (tendinitis y rotura tendinosa, sobre todo del tendón de Aquiles por parte de la FDA (*Food and Drug Administration. United States Government*). Se han implicado varios mecanismos en la producción de estos efectos, pero parece que la causa más importante es la alteración del colágeno (Yu y cols., 2019; Carino y cols., 2019). El colágeno supone el 70% de la composición de los tendones con predominio del tipo I (90%) sobre el tipo III (10%). La causa asociada al daño producido por las fluoroquinolonas parece estar relacionado con que alcanzan una gran concentración en el tejido conjuntivo y producen un incremento de la actividad proteolítica de un grupo de enzimas denominadas metalproteinasas dependientes del Zinc que de forma natural degradan el colágeno y la elastina (Carino y cols., 2019; Guzzardi y cols., 2019). Por otro lado, se han descubierto unas glucoproteínas transmembrana, llamadas b1 integrinas, localizadas en las células de

los cartílagos y tendones, dependientes del magnesio, encargadas de la comunicación intercelular, entre células y la matriz, y de la activación de la *mitogen-activated protein kinase*, que interviene en la diferenciación y supervivencia de los condrocitos. Las fluoroquinolonas, por su capacidad de fijar cationes divalentes con los que forman complejos, hace lo propio con el magnesio y consecuentemente alteran la función de estas integrinas b1, que favorece la destrucción tisular y la apoptosis de tenoblastos y tenocitos (Bolon y cols., 2017). Este déficit de magnesio es más notable en el cartílago y tendón que en otros tejidos ya que carecen de irrigación sanguínea y la compensación es más lenta. La adición de magnesio reduce este efecto deletéreo de las fluoroquinolonas (Sendzik y cols., 2005 y 2009; Shakibaei y cols., 2001).

La relación dosis-respuesta del daño a nivel del tejido neuromuscular no está clara, aunque, en investigaciones "in vitro" en condrocitos de origen animal y humano (Shakibaei y cols., 1995; Sheng y cols., 2007), así como "in vivo" en modelos animales (Stahlmann y cols., 1990; Kashida y Kato, 1997) describen una toxicidad dosis-dependiente (Bidell y cols., 2016; Bisaccia y cols., 2019). En múltiples estudios clínicos se debate la relación entre la aparición de efectos adversos a este nivel asociado a la dosis y duraciones de tratamiento prolongados de las fluoroquinolonas, existiendo datos a favor (Van Der Liden y cols., 2002; Stephenson y cols., 2013; Bidell y cols., 2016; Persson y cols., 2019). Este un punto muy importante a determinar por la repercusión que puede tener sobre el tratamiento con estos fármacos en una patología de larga duración como la prostatitis bacteriana (duración de tratamiento  $\geq 28$  días).

f. Efectos adversos a nivel cardiovascular

Estos efectos adversos, cuyo mecanismo puede estar asociado a las alteraciones de colágeno anteriormente explicadas, están siendo muy estudiados últimamente. En la aorta, el colágeno es un componente importante de la capa media (Carino y cols., 2019). Las fluoroquinolonas pueden producir un incremento del intervalo QTc y aumentan el riesgo de arritmias ventriculares como la "*Torsade de Pointes*", que puede conllevar un paro cardíaco e incluso la muerte. El riesgo del incremento del QTc varía según la fluoroquinolona (moxifloxacino > levofloxacino > ciprofloxacino) (Liu, 2010).

Varios estudios publicados en los últimos años, empleando diferentes métodos y poblaciones, y dos metaanálisis han mostrado una asociación significativa de las

fluoroquinolonas con los aneurismas de aorta torácicos y la disección aórtica, aunque la relación causal definitiva no está todavía probada (Yu y cols., 2019; Daneman y cols., 2015; Noman y cols., 2019). Se están describiendo múltiples factores de riesgo como el sexo femenino, cardiopatías previas, hipopotasemia, hipomagnesemia, dosis altas y prolongadas de fluoroquinolonas y administración concomitante con otros fármacos que también incrementan el intervalo QTc (Cornett y cols., 2017; Stahlmann y Lode, 2013; Daneman y cols., 2015).

g. Efectos adversos a nivel ocular

La relación entre las fluoroquinolonas y el desprendimiento de retina no es tan clara (Yu y cols., 2019; Alves y cols., 2016; Shin y cols., 2018). En esta falta de asociación podrían intervenir el predominio del colágeno de tipo II en la interfase vitroretiniana en vez del I y III y la ausencia de tensión a la que están sometidos los tendones y la aorta (Daneman y cols., 2015).

h. Otros efectos adversos

Las alteraciones de la glucemia, tanto por defecto como por exceso, también se han observado con el uso de las fluoroquinolonas, particularmente con moxifloxacino. La hipoglucemia parece ser debida al bloqueo de los canales de potasio en los islotes pancreáticos que libera insulina y la hiperglucemia a la vacuolización de las células beta pancreáticas que reducen su secreción de insulina y a la producción de epinefrina que es un regulador de la glucemia (Douros y cols., 2015).

Por otro lado, la inclusión de las fluoroquinolonas en la categoría C de la FDA sobre el uso de fármacos en el embarazo, indica que no está recomendado su uso bajo esta circunstancia si hay otra alternativa disponible. Sin embargo, el uso de fluoroquinolonas en el embarazo no siempre se ha seguido de un aumento de abortos y malformaciones congénitas (Padberg y cols., 2014).

Necesidad de vigilar la aparición de efectos adversos: EudraVigilance

Una vez que las fluoroquinolonas fueron comercializadas (levofloxacino en 1999 y ciprofloxacino en 1994 en la Unión Europea), el número de pacientes a los que se les han administrado superó amplísimamente al número de pacientes en los que fueron ensayados

en la fase II y III de precomercialización. Esto ha llevado a la aparición de efectos adversos que por su incidencia no habían sido detectados en ese el momento. La farmacovigilancia, como actividad de salud pública, permite identificar, cuantificar, evaluar y prevenir los riesgos asociados al uso de las fluoroquinolonas una vez autorizados. Lo que se facilita es conocer si en presencia del medicamento de interés aumenta la frecuencia de un acontecimiento con respecto a una situación comparable en la que no esté presente dicho medicamento. Esto permitirá saber si el medicamento actúa como un factor de riesgo y, en consecuencia, si el acontecimiento puede considerarse propiamente como una reacción adversa al mismo (Aguirre y col., 2023).

La farmacovigilancia evalúa la relación beneficio/riesgo de los medicamentos a lo largo de su ciclo de vida con diferentes metodologías. En definitiva, a través de la recopilación, evaluación y procesamiento de información sobre los efectos potencialmente asociados a un tratamiento por fármacos, ayuda a mejorar el conocimiento y uso de medicamentos en la práctica clínica. Por ello, es fundamental un sistema de recogida de datos relacionados con la seguridad de los productos farmacéuticos, obtenidos de diversas fuentes. La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos juega un papel particularmente importante y es una fuente de información para las actividades de farmacovigilancia, en donde se pueden identificar posibles señales de alerta sobre el uso de medicamentos disponibles en el mercado.

La farmacovigilancia involucra, a diferentes niveles, a toda la comunidad: pacientes, médicos, profesionales de la salud, empresas farmacéuticas e instituciones académicas, ya que la comunicación de una reacción adversa puede venir no sólo de las estructuras de salud sino también de los propios ciudadanos. Otras fuentes están representadas por informes periódicos generados por las empresas farmacéuticas y relacionados con los medicamentos que comercializan, a partir de estudios de farmacoepidemiología y literatura científica.

En España, las sospechas de reacciones adversas son notificadas a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas, donde las notificaciones son codificadas, evaluadas y remitidas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que, a su vez, las carga en la base de datos de farmacovigilancia de la Unión Europea (EudraVigilance). Además, la AEMPS las envía al

Centro Internacional de la OMS en Uppsala, cuyo objetivo principal es la detección precoz de las reacciones adversas nuevas de los nuevos medicamentos y vigilar las reacciones adversas graves y raras de todos los medicamentos, alertando a las autoridades sanitarias para que tomen medidas que las eviten. Las principales limitaciones de la notificación espontánea son la infranotificación y la dificultad para evaluar la relación de causalidad (Villegas y cols., 2006; García y cols., 2019; García y cols., 2021a).

Existen diversas bases de datos a nivel mundial para la recogida de notificaciones de posibles efectos adversos de los fármacos en la fase postcomercialización. Entre ellos, EudraVigilance es la base de la Unión Europea, bajo el auspicio de la Agencia Europea de Medicamentos, que actúa como un sistema diseñado para recopilar informes de presuntos efectos adversos. Estos informes se utilizan para evaluar los beneficios y los riesgos de los medicamentos durante su desarrollo y para vigilar su seguridad una vez han sido autorizados en el Espacio Económico Europeo. EudraVigilance comenzó a funcionar en diciembre de 2001, aunque hay casos incorporados desde 1995.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) puso en marcha en 2012 una web para proporcionar acceso público a los informes sobre presuntos efectos adversos. Estos informes son comunicados vía electrónica a EudraVigilance por las autoridades nacionales reguladoras de medicamentos y por los laboratorios farmacéuticos titulares de las autorizaciones de comercialización (licencias) de los medicamentos.

Una vez identificado y confirmado un efecto adverso, si se considera necesario, se adoptan las medidas administrativas de reducción del riesgo que conllevan, la comunicación a los profesionales sanitarios y a los pacientes la existencia del riesgo, así como el establecimiento de estrategias específicas para su prevención.

Dependiendo de si el riesgo es aceptable en las condiciones de uso autorizadas, de si es aceptable en ciertas situaciones o de si es inaceptable, se llevan a cabo medidas reguladoras que pueden consistir en la información sobre la reacción adversa y las medidas para prevenirla (si se conocen), la restricción de indicaciones, introducción de contraindicaciones, restricción a ciertos grupos de población, realización de pruebas clínicas o analíticas, restricción del ámbito de la prescripción (diagnóstico hospitalario, uso hospitalario, prescripción por especialista), restricción de ciertas presentaciones o la retirada

del medicamento. En este sentido, las agencias reguladoras han limitado la utilización de las fluoroquinolonas (FDA Drug Safety Communication, 2016; EMA Alerta 2018).

### **3. POSIBLES FACTORES RESPONSABLES DE FALLOS EN EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EN LA PROSTATITIS BACTERIANA**

Desafortunadamente a pesar de los avances en el tratamiento, existe un número significativo de fallos en el tratamiento antimicrobiano y recaídas en la prostatitis bacteriana. La tasa de recurrencia es del 6,7 % para ABP (Marquez-Algaba y cols., 2021) y varía del 25% al 50% para CBP, incluso con el tipo y la duración del tratamiento adecuados (Perletti y cols., 2013; Stamatiou y cols., 2017; Magri y cols., 2019; Marquez-Algaba y cols., 2022).

Es importante conocer los factores que en estos momentos están influyendo en este problema clínico para poder actuar en consecuencia porque la preocupación por este problema es mundial en el campo de la urología (Wagenlehner, 2020). Una alta incidencia de recurrencias en la CBP sugiere una incompleta erradicación bacteriana y se han considerado varios factores responsables, que sin estar totalmente claro cuál es el más importante, pueden contribuir al fallo terapéutico.

Por ejemplo, parece que gérmenes como *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis* están asociados a estos procesos de recaídas. Estas recaídas pueden estar asociadas a que durante el tratamiento antimicrobiano se hayan desarrollado biopelículas bacterianas y, además, puede contribuir la disminución de la funcionalidad del sistema inmunológico de algunos pacientes durante el desarrollo de la enfermedad (Stamatiou y Pierris, 2017). Una vez que la bacteria ha desarrollado el biofilm, la erradicación de la bacteria es difícil y ello contribuye al desarrollo de resistencias bacterianas (Bartoletti y cols., 2014; Zowawi y cols., 2015). Una dosificación adecuada y eficaz desde el primer momento podría contribuir a conseguir un éxito terapéutico más rápido y, por lo tanto, a disminuir la producción de biopelículas por parte de las bacterias.

Por otro lado, factores, como la variabilidad tiempo-dependiente e interregional en el espectro de actividad de las fluoroquinolonas frente a los microorganismos, asociada a la

aparición de bacterias resistentes (Zowaki y cols., 2015; Kandil y cols., 2016), una inapropiada exposición del antibiótico durante el tratamiento antimicrobiano debido a la variabilidad farmacocinética de los pacientes que lleve a una inadecuada concentración del antibiótico en los tejidos, en concreto el tejido prostático (Parker y cols., 2020; Mabilat y cols., 2020), o la complicación de los posibles efectos adversos (Bonkat y cols., 2019), pueden jugar un papel crítico.

Por lo tanto, existe un interés creciente en conocer en profundidad estos factores y de encontrar enfoques multidisciplinarios, que teniendo en cuenta estos factores, ayuden a la resolución de este problema clínico (Magri y cols., 2019, Li y Roberts, 2021). Esto ha sido objeto de una revisión por parte del grupo de investigación de Farmacocinética-farmacodinamia aplicada (Estradé y cols., 2022) que puede verse en el Anexo 1.

### 3.1. PROBLEMÁTICA ACTUAL DE APARICIÓN DE RESISTENCIAS CON FLUOROQUINOLONAS

#### Variabilidad tiempo-dependiente e interregional

Debido al elevado consumo de antibióticos en prostatitis bacteriana y a la prolongada duración del tratamiento, la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos es un problema actual. La consecuencia de la resistencia debida a este uso generalizado es la aparición de importantes fracasos terapéuticos con frecuentes recaídas con los antibióticos (Kandil y cols., 2016; Stamatiou y Pierris, 2017; Xiong y cols., 2020).

Se ha informado desde 2002 de la existencia de problemas de resistencia a las fluoroquinolonas entre los aislados clínicos de *Escherichia coli*. Existe un fuerte aumento en las infecciones urinarias y prostáticas debido a *Enterobacterias* Gram (-) multirresistentes a antibióticos (no susceptibilidad a al menos un agente en tres o más categorías de antimicrobianos) (MDR) a nivel mundial, incluso en la comunidad. Del mismo modo, la prevalencia de bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) invalidan las fluoroquinolonas (Zowawi y cols., 2015; Zhanel y cols., 2018). La BLEE diseminada a nivel mundial más común asociada con *Enterobacterias* uropatógenas es la BLEE tipo CTX-M. Se ha descubierto que aproximadamente el 97% de las cepas de

*Escherichia coli* productoras de BLEE encontradas en Europa y América del Norte producen BLEE de tipo CTX-M33 (van Duin y Paterson, 2021).

Para las fluoroquinolonas, la tasa de resistencia frente a los diferentes microorganismos uropatógenos es variable en función de las distintas regiones geográficas (Trinchieri y cols., 2021). Por ejemplo, se ha informado que la resistencia a las fluoroquinolonas frente a *Escherichia coli* urinaria de China, India y Vietnam es de hasta el 70%, y alrededor del 60% de las cepas expresan BLEE. Este hallazgo contrasta con la situación en países como Australia, donde las tasas de resistencia son significativamente más bajas; en una encuesta nacional de 2012, sólo el 6,9 % de *Escherichia coli* que causaba infecciones urológicas en la comunidad eran resistentes a las fluoroquinolonas. Incluso dentro de los países, la resistencia puede variar considerablemente dentro de unas regiones a otras (Zowawi y cols., 2015). A nivel europeo, la mayoría de la información sobre resistencias de microorganismos a las fluoroquinolonas esta publicada por el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) dependiente de la EMA (Figura 15).

Los estudios de vigilancia global demostraron que las tasas de resistencia a las fluoroquinolonas aumentaron en los últimos años en casi todas las especies bacterianas. Esto ha llevado al desarrollo de muchos programas de vigilancia antimicrobiana, como el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY (Fuhrmeister y Jones, 2019), el *National Healthcare Safety Network* de EEUU (CDC NHSN) (NHSN 2024) y la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (EARS-Net) (EARS-Net, 2024), que son esenciales en la lucha contra las resistencias emergentes. Estos programas proporcionan información sobre la frecuencia y distribución de microorganismos y las tendencias de resistencia a los antimicrobianos en diferentes regiones geográficas y en infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad utilizando información de centros médicos de todo el mundo mediante pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos en un laboratorio central. Esta información tiene el potencial de guiar los enfoques terapéuticos para las infecciones graves y puede tener valor en la prevención y el control de la infección (Fuhrmeister y Jones, 2019; Diekema y cols., 2019).

En la Figura 15, puede verse la información obtenida a partir de esta base de datos para *Escherichia coli*, cuyo índice de resistencias es muy variable de unos países a otros,

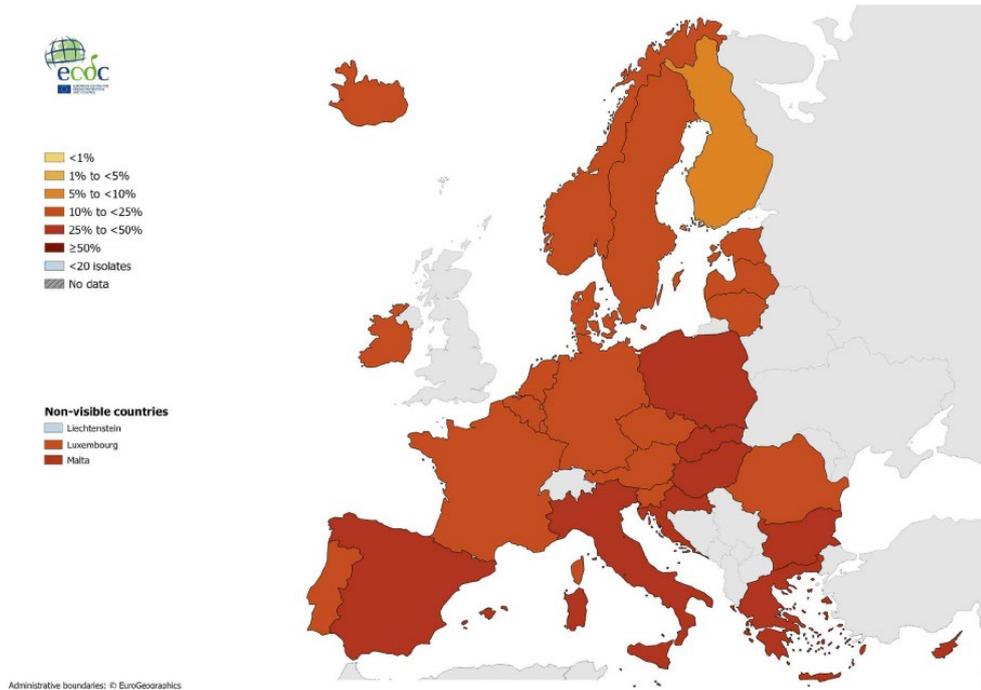
donde presenta diferencias importantes por grupos de edades de los pacientes y también una diferente evolución desde 2001 hasta 2022.

Por lo tanto, debido a la aparición continua de resistencia a los antibióticos, es fundamental tener en cuenta los valores locales de CMI y los patrones de susceptibilidad para diferentes microorganismos, y su evolución dependiente del tiempo, ya que son responsables de la variabilidad de la respuesta de las fluoroquinolonas. Un aumento en el uso de las fluoroquinolonas para el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* ha llevado a reducciones en las tasas de susceptibilidad por agente y por región geográfica con consecuencias en los resultados microbiológicos y clínicos. Las tasas de resistencia de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* a ciprofloxacino oscilaron entre el 23,2% en América del Norte, el 29,7% en Europa, el 17,8% en Asia-Pacífico y el 40,3% en América Latina entre 1997 y 2016 (Shortridge y cols., 2019).

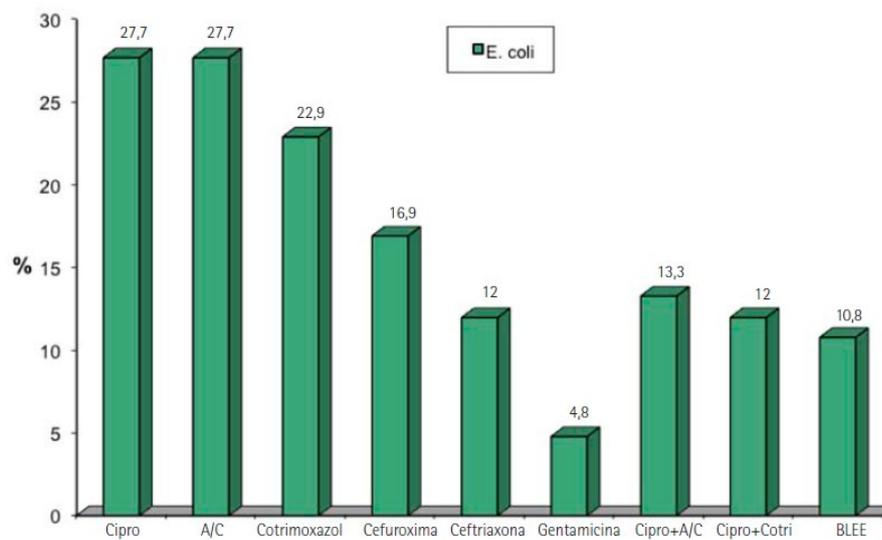
Las tasas de resistencia de *Enterobacteriaceae*. a ciprofloxacino y levofloxacino fueron 21.5% y 18.5%, respectivamente en pacientes con infecciones sistémicas sanguíneas procedentes de más de 200 centros médicos en 45 naciones entre 1997 y 2016 (Diekema y cols., 2019). Se esperan tasas más altas de resistencia a las fluoroquinolonas en las unidades de cuidados intensivos debido a los múltiples factores, como el uso frecuente de antibióticos de amplio espectro, la multitud de procedimientos invasivos y una mayor probabilidad de transmisión de patógenos multirresistentes. Para ciprofloxacino y levofloxacino, se demostró que, en estas unidades, los índices de resistencia a *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* y *P. aeruginosa* fueron 35%, 12%, 9% y 32%, respectivamente, en los Estados Unidos de Norte América y 24%, 25%, 24% y 39%, respectivamente, en Europa (Wagenlehner, 2020; Sader y cols., 2014; Thung y cols., 2016; de Kraker y cols., 2013).

### Incidencia de resistencia a las fluoroquinolonas en pacientes con prostatitis bacteriana en España

En España, el estudio clínico y microbiológico de 241 casos de ABP publicado por Ferrer y cols., en 2016, realizado en el Hospital Universitari de Bellvitge, muestra importantes resistencias a diversos antibióticos, con valores del 27,7% para ciprofloxacino (Figura 16).



**Figura 15.** Porcentaje de cepas de *Escherichia coli* resistentes a fluoroquinolonas en Europa según los datos de ECDS correspondientes a 2022. Tomado de European Centre for Disease Prevention and Control (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>)



**Figura 16.** Porcentajes de resistencia antimicrobiana frente a diversos gérmes en pacientes con prostatitis bacteriana crónica publicados por Ferrer y cols., 2016.

En la tabla 3, se presenta el estudio clínico y microbiológico de 241 casos de CBP publicado por Heras-Cañas y cols., en 2016, realizado en el Complejo Hospitalario de Granada. Este estudio muestra importantes resistencias a diversos antibióticos, con valores del 24,71% para el ciprofloxacino y 21,7% para el levofloxacino. No se identificó el agente responsable de la resistencia, pudiendo ser gérmenes Gram (+) y gérmenes Gram (-).

**Tabla 3.** Porcentajes de resistencia antimicrobiana frente a diversos gérmenes en pacientes con prostatitis bacteriana crónica publicados por Heras-Cañas y cols., 2016. S=sensible, R=resistente

Levofloxacino (n = 60)		Ciprofloxacino (n = 58)	
S	R	S	R
47	13	44	14
78,33 %	21,67 %	75,86 %	24,14 %

Prevención de aparición de resistencias: Importancia del índice FC-FD

Como ha sido ya comentado anteriormente, la resistencia bacteriana a los antibióticos es un claro factor responsable del fallo terapéutico en la prostatitis bacteriana (Magri y cols., 2019). Sin ignorar la individual farmacocinética del paciente, debido a que las tasas de susceptibilidad a las fluoroquinolonas pueden variar ampliamente para los diferentes patógenos bacterianos, esto puede afectar la capacidad de alcanzar los índices FC-FD necesarios para la curación clínica y microbiológica y la prevención de resistencias bacterianas después de una dosis de fármaco (Van y cols., 2019).

Rattanaumpawan y cols., en 2017, examinaron el impacto de la variabilidad farmacodinámica, asociada con el valor de la CMI, en los resultados clínicos de las fluoroquinolonas en pacientes adultos con infecciones complicadas del tracto urinario causadas por *Escherichia coli*. Se observaron tasas de fracaso del tratamiento del 0,8% y el 6,9% cuando compararon aislados con valores bajos y altos de CMI, respectivamente. Peloquin y cols., en 1989, constataron que la aparición de resistencia al ciprofloxacino ocurrió en pacientes después de tratar infecciones nosocomiales del tracto respiratorio

inferior causadas por bacterias Gram (-), como *Pseudomonas aeruginosa*. Los autores explicaron que la relación  $C_{max}/CMI$  fue mucho mayor con los aislados que fueron erradicados que con los que persistieron, atribuyendo la variabilidad en los valores de CMI como el factor determinante en la resolución del tratamiento. Para los pacientes diagnosticados con *Mycoplasma genitalium*, un patógeno transmitido a través del contacto sexual, el aumento del uso de 400 mg de moxifloxacino ha causado la aparición de casos con fracaso del tratamiento. La CMI de moxifloxacino en la cepa mutante aumentó 4 veces en comparación con el de la cepa madre (Li y cols., 2017). Varios análisis demostraron que una dosis intravenosa de 400 mg de ciprofloxacino administrada cada 12 horas a pacientes en estado crítico logró una probabilidad de alcanzar los índices FC-FD relacionados con la eficacia clínica superior al 90% para un  $AUC_{0-24h}/CMI \geq 125$  para aislados con una CMI de 0,25 mg/L. Sin embargo, esta probabilidad disminuyó a 50% y 10% a medida que las CMI aumentaron a 0.5 mg/L y 1 mg/L, respectivamente, para las bacterias Gram (-) (Forrest y cols., 1993). Otro estudio demostró tasas de fracaso del tratamiento con fluoroquinolonas del 0,8% para los aislados de *Escherichia coli* con una  $CMI \leq 0,12$  mg/L en comparación con el 6,9% para los aislados con un  $CMI > 0,12$  mg/L a  $\leq 2$  mg/L en pacientes adultas con infecciones del tracto urinario (Rattanaumpawan y cols., 2017).

Las diferencias en la distribución de CMI para un patógeno bacteriano específico, y por lo tanto su incidencia sobre la probabilidad de alcanzar los índices FC-FD relacionados con la eficacia clínica, tienen un papel clave en la respuesta clínica y microbiológica después de una dosis empírica estándar (Van y cols., 2019). Una probabilidad de alcanzar dichos índices inferior al 90% puede llevar a un claro fallo terapéutico tras un determinado régimen de dosificación y un aumento en la posibilidad de desarrollar resistencias (Asín-Prieto y cols., 2015). Por lo tanto, la selección de la terapia antibiótica empírica debe guiarse en función de la susceptibilidad local y los patrones de resistencia, existiendo una necesidad crítica de determinación de las tasas actuales de resistencia antibacteriana y su evolución dependiente del tiempo a escala local para las infecciones urológicas (Bonkat y Wagenlehner, 2018; Wagenlehner, 2020).

Es fundamental que la variabilidad interregional de la CMI del microorganismo causante de la infección, junto con la variabilidad farmacocinética, sean considerados durante el ajuste de la dosis en el tratamiento de la prostatitis bacteriana en el paciente urológico, ya que estas pueden influir el logro de resultados clínicos efectivos después de la

dosificación empírica y en la prevención de aparición de resistencias (Trang y cols., 2017; Rizk y cols., 2019).

Todo esto lleva a proponer que la dosificación de fluoroquinolonas, dirigida a garantizar la eficacia antimicrobiana y suprimir la aparición de resistencia a los antibióticos en el tratamiento de prostatitis bacteriana en el paciente urológico, debe estar individualizada. Aunque no hay que olvidar que los aumentos de dosis propuestos para prevenir la aparición de resistencias no se pueden ver separados de un análisis exhaustivo de la potencialidad de producir efectos adversos.

### 3.2. VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL FARMACOCINÉTICA RESPONSABLE DE INAPROPIADA EXPOSICIÓN DE LAS FLUOROQUINOLONAS

La mayoría de los regímenes de dosificación de antibióticos se ha definido en pacientes muy controlados en la fase de desarrollo del fármaco, en la que todavía no había ningún problema de resistencias antimicrobianas. Además, la falta de variabilidad en las características de los pacientes en esos estudios iniciales no es un buen índice de la amplitud de pacientes en los que estos fármacos serán utilizados y los niveles finales de exposición de dichos pacientes.

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos y la escasez de nuevos antibióticos han enfatizado la importancia de optimizar los regímenes de dosificación de los antibióticos nuevos y antiguos para mejorar los resultados clínicos de las infecciones (McAleenan y cols., 2020; Heffernan y cols., 2018; Sumi y cols., 2019; Chua y cols., 2021). El antibiótico debe alcanzar concentraciones suficientemente elevadas en el fluido prostático que le permitan la erradicación de los patógenos y así garantizar la respuesta terapéutica (Wagenlehner y cols., 2005). Seleccionar la dosis de antibiótico que tratará de manera óptima una infección al tiempo que minimiza los efectos adversos y el desarrollo de resistencia es un paso clave, y para conseguirlo, se deben considerar la variabilidad individual farmacocinética, asociada a las características del paciente, y la variabilidad farmacodinámica del medicamento (Onufrak y cols., 2016; Sy y cols., 2016). Como ha sido ampliamente estudiado, el conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos puede ayudar a optimizar los regímenes de dosificación (Asin-Prieto y cols., 2015; McAleenan y cols., 2020;

EMA Guidance, 2016). En este sentido, conocida la CMI y su variabilidad interregional, el resultado microbiológico y clínico del tratamiento antimicrobiano estará determinado por el perfil farmacocinético y su variabilidad interindividual que permitirá determinar la dosis más adecuada (Asin-Prieto y cols., 2016).

Los estudios farmacocinéticos-farmacodinámicos para facilitar la administración más adecuada de antimicrobianos en urología son limitados. Por lo que, hoy en día se necesitan esfuerzos continuos para identificar estrategias óptimas de dosificación de las fluoroquinolonas para uso clínico urológico (Kulchavenya, 2020). Un mejor conocimiento de la variabilidad en sus procesos farmacocinéticos, responsable de la exposición del antibiótico al microorganismo ( $AUC_{0-24h}$ ), podría ayudar a disminuir el fracaso clínico con fluoroquinolonas que puede llevar a un aumento de la aparición de resistencias bacterianas (Doi y cols., 2017; Estradé y cols., 2022).

La exposición al antimicrobiano, relacionada con la disposición del fármaco, está sujeta a la variabilidad interindividual en las propiedades farmacocinéticas, como la absorción, distribución y eliminación del fármaco. A continuación, se van a explicar los factores identificados como posibles fuentes de variabilidad a nivel farmacocinético de las fluoroquinolonas para cada uno de sus procesos. Adicionalmente, las Tablas 1 y 2 resumen información extraída de la literatura sobre los parámetros farmacocinéticos y su importante variabilidad interindividual para el ciprofloxacino y el levofloxacino, fluoroquinolonas urológicas, respectivamente en diferentes poblaciones de pacientes. Las fluoroquinolonas exhiben una farmacocinética independiente de la dosis, lo que significa que  $F$ ,  $CL$  y  $V_d$  son constantes en el rango de dosis encontradas clínicamente (Pitman y cols., 2019).

Por otro lado, es importante considerar que la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales para cada paciente permite la estimación de las exposiciones individuales al fármaco, por lo tanto, los estudios farmacocinéticos poblacionales, que se han recogido en las tablas 5 y 6, son esenciales para lograr este objetivo (Mehvar, 2006; de Velde y cols., 2018; Trang y cols., 2017; Rizk y cols., 2019).

Proceso de absorción: Papel de los alimentos y las sales

La administración oral de fluoroquinolonas concomitantemente con antiácidos que contengan cationes multivalentes, como suplementos de calcio, aluminio o magnesio, calcio o hierro y sucralfato, disminuyen la absorción de estas debido a la formación de quelatos catiónicos multivalentes insolubles en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, como consecuencia de ello, la biodisponibilidad (F) del ciprofloxacino disminuye al 15% con el uso concomitante de antiácidos de aluminio y magnesio dentro de los 5 a 10 minutos posteriores a la administración del ciprofloxacino (Nix y cols., 1989). Se han comunicado efectos similares con la administración de leche, otros productos lácteos y suplementos que contienen cationes multivalentes. El alcance de la interacción disminuye cuando el fármaco que interactúa se administra al menos 2 a 4 horas antes o de 6 a 8 horas después de las fluoroquinolonas (Pitman y cols., 2019). Como consecuencia, los cationes multivalentes presentes en alimentos, suplementos u otros productos farmacéuticos pueden conducir a interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con fluoroquinolonas, lo que contribuye a la variabilidad en la absorción de medicamentos, reduce la exposición general y aumenta el riesgo de fracaso terapéutico. Por el contrario, no se espera que los alimentos que no contengan cationes multivalentes modifiquen la absorción de las fluoroquinolonas (Pitman y cols., 2019).

De acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de la FDA, el ciprofloxacino se clasifica como clase III, aunque esto es algo controvertido, y algunos autores le clasifican como clase II/IV. La solubilidad del ciprofloxacino depende del pH, es altamente soluble a un pH ácido, sin embargo, a un pH intestinal de 6,8 a 7,5, su solubilidad es mucho menor (Olivera y cols., 2011). Cualquier comida o bebida capaz de afectar significativamente el pH puede afectar la biodisponibilidad oral del ciprofloxacino (Radwan y cols., 2017).

Proceso de distribución: papel de las características fisiopatológicas del paciente

Las fluoroquinolonas son efectivas en el tratamiento de muchos tipos de infecciones sistémicas, incluidas las infecciones urológicas, debido a su capacidad para lograr altas concentraciones en tejidos y fluidos corporales y su amplio espectro antibacteriano. Una

exposición adecuada del antibiótico al lugar de acción se produce gracias al proceso de distribución. Dado que, solo el fármaco no unido o libre puede acceder al sitio de la infección (Calvo y cols., 2006; González y cols., 2013), la influencia de la unión a proteínas plasmáticas en la distribución de las fluoroquinolonas debe ser considerada. Sin embargo, los artículos publicados no han establecido que la variabilidad en la unión a las proteínas plasmáticas tenga un impacto directo o indirecto significativo en la efectividad terapéutica de las fluoroquinolonas (Bergogne-Bérézin, 2002).

La variabilidad interindividual en la farmacocinética de las fluoroquinolonas, sin embargo, sí parece que podría alterar la penetración del fármaco en los tejidos, lo que podría dar lugar a concentraciones subterapéuticas en el sitio de la infección y la aparición de resistencia bacteriana. Para llegar al tejido prostático, las fluoroquinolonas se distribuyen mediante procesos de difusión pasiva, asociados a la liposolubilidad y grado de ionización del fármaco, pero también existe evidencia de la participación de transportadores de eflujo, principalmente glicoproteína P, en la penetración tisular de estos fármacos. Los resultados de Zimmermann y cols., en 2016, apoyan firmemente el papel de los transportadores de eflujo en la penetración del tejido prostático del levofloxacino (Zimmermann y cols., 2016), pero no del ciprofloxacino (Zimmermann y cols., 2019). La variabilidad interindividual en estos procesos de distribución, asociada al tratamiento con otros fármacos sustratos, variabilidad genética, cambios en el pH del tejido prostático, puede influir de forma importante en la exposición del antibiótico.

Los estudios farmacocinéticos de distribución, responsables de dicha exposición, se realizan utilizando las concentraciones sanguíneas/plasmáticas como reflejo subrogado de la distribución tisular, ya que son fácilmente accesibles para medir; el Volumen de distribución (Vd) como parámetro farmacocinético de dicho proceso de distribución, es cuantificado en estos estudios.

El peso corporal, la edad y la patología de los pacientes pueden explicar la variabilidad interindividual del volumen de distribución observada con las fluoroquinolonas. Así, cuando se infundió ciprofloxacino a un grupo de pacientes obesos, se encontró que el Vd era un 23% superior en el grupo de pacientes obesos frente a los no obesos. Sin embargo, cuando el Vd se ajustó por el peso corporal total, los individuos obesos exhibieron un Vd/kg más bajo que los no obesos. Estos hallazgos indican que el ciprofloxacino no está

altamente distribuido en el tejido adiposo (Allard y cols., 1993). Estudios adicionales de análisis de farmacocinética poblacional realizados en pacientes de edad avanzada (Cios y cols., 2014; Forrest y cols., 1993; Hirata y cols., 1989) y en pacientes adultos con shock séptico (Roberts y cols., 2019) revelaron que el peso corporal total es una covariable significativa en el Vd del ciprofloxacino. Respecto a otras posibles patologías asociadas al paciente en tratamiento con fluoroquinolonas, su repercusión en el Vd es muy variable. No se han encontrado cambios significativos en el Vd en pacientes con insuficiencia hepática o renal (Frost y cols., 1989; Drusano y cols., 1987; Gasser y cols., 1987). Sin embargo, si observó una alta variabilidad en este parámetro en pacientes críticos, pero no se determinaron que factores o covariables estaban asociadas con esta variabilidad debido a la complejidad de la patología (Forrest y cols., 1993; Roberts y cols., 2019; Abdulla y cols., 2020; Gieling y cols., 2020). Para levofloxacino, los factores específicos del paciente, como edad, sexo y raza (Eloy y cols., 2020; Preston y cols., 1998), pero no la obesidad, incluso considerando pacientes obesos y severamente mórbidos (Cook y cols., 2011; Pai y cols., 2014) contribuyeron a la variabilidad en el Vd.

#### Proceso de eliminación: Papel de la función renal y hepática

Diferentes factores contribuyen a la variabilidad interindividual en el CL de las fluoroquinolonas. Para el ciprofloxacino, la afectación de la función renal y/o hepática podrían ser responsables de la variabilidad interindividual en su CL, ya que es un fármaco que utiliza las dos vías para su eliminación. Las consecuencias pueden ser difíciles de predecir. La disfunción hepática parece tener un efecto mínimo en la eliminación del ciprofloxacino, sin que se encuentren cambios en CL en pacientes cirróticos (Frost y cols., 1989). Sin embargo, la función renal, medida como aclaramiento de creatinina ( $CL_{Cr}$ ), ha sido identificada en múltiples estudios poblacionales de farmacocinética como una de las principales covariables responsables de la variabilidad interindividual en el CL de ciprofloxacino. En pacientes con diversos grados de disfunción renal, se ha demostrado que su CL disminuye a medida que disminuye su aclaramiento de creatinina ( $CL_{Cr}$ ) (Cios y cols., 2014; Forrest y cols., 1993; Hirata y cols., 1989; Roberts y cols., 2019; Frost y cols., 1989; Drusano y cols., 1987; Gasser y cols., 1987). En consecuencia, la disminución de la función renal relacionada con la edad también podría conducir a una reducción de la eliminación de

ciprofloxacino en pacientes ancianos (Cios y cols., 2014; Forrest y cols., 1993; Hirata y cols., 1989). Además, se ha publicado un aumento de CL en pacientes obesos en comparación con pacientes de peso normal, lo que podría estar relacionado con el aumento de la filtración glomerular y la secreción tubular que se sabe que ocurre en adultos obesos (Allard y cols., 1993). Por último, los pacientes en estado crítico presentan una mayor variabilidad interindividual en CL asociada con cambios fisiopatológicos impulsados por la función renal alterada (Forrest y cols., 1993; Roberts y cols., 2019; Abdulla y cols., 2020; Gieling y cols., 2020; Roberts y cols., 2015; Roger y cols., 2016; Li y cols., 2019). Pero los mecanismos no renales, como el aclaramiento biliar, también pueden compensar eficazmente la reducción de CL debido a la función renal en estos pacientes, y podrían contribuir aún más al aumento de la variabilidad interindividual (Roberts y cols., 2019; Li y cols., 2019).

Aproximadamente el 83% del levofloxacino se excreta en la orina como fármaco inalterado, lo que indica que se somete principalmente a la eliminación renal (Chien y cols., 1997a; Pitman y cols., 2019). Se han realizado varios estudios farmacocinéticos, muchos de ellos poblacionales, en los que se encontró que  $Cl_{Cr}$  (Eloy y cols., 2020; Preston y cols., 1998; Peloquin y cols., 2008; Zhang y cols., 2009; Kiem y cols., 2016; Chien y cols., 1997b; Wada y cols., 2015; Gergs y cols., 2018;

Malone y cols., 2001), edad (Preston y cols., 1998) y raza (Preston y cols., 1998) eran covariables que influyeron en el CL del levofloxacino. En pacientes ancianos hospitalizados con diversos grados de función renal, se demostró nuevamente que  $Cl_{Cr}$  es la principal covariable asociada con la variabilidad interindividual en el CL para el levofloxacino (Cojutti y cols., 2017). Un estudio prospectivo de farmacocinética poblacional realizado en pacientes con infecciones óseas y articulares demostró que la edad y la tasa de filtración glomerular eran covariables relacionadas con la variabilidad interindividual del CL/F (Eloy y cols., 2020). La enfermedad crítica no fue una variable significativa en la alteración del CL del levofloxacino per se, la función renal alterada asociada a esta patología fue el factor determinante (Drusano y cols., 1986; Malone y cols., 2001; Guenter y cols., 2002; Hansen y cols., 2001; Czock y cols., 2006). Por último, la obesidad puede ser otro factor que afecta la variabilidad interindividual farmacocinética para el levofloxacino. Sin embargo, la mayoría de los estudios con el levofloxacino se han realizado en pacientes de peso normal y solo unos pocos estudios publicados se han realizado en pacientes con sobrepeso y obesidad. Uno de estos estudios publicó el CL más alto del levofloxacino en pacientes con obesidad

mórbida y sugirió que CL estaba relacionado con  $CL_G$  y el peso corporal ideal (Pai y cols., 2014).

Todos estos aspectos farmacocinéticos pueden verse resumidos en las tablas 5 y 6 tomadas de Estradé y cols., 2022.

Varios factores fisiopatológicos aquí descritos podrían influir en la variabilidad interindividual en la farmacocinética de las fluoroquinolonas y afectar potencialmente la respuesta clínica. Dado su elevado Vd y su capacidad de acumularse en los tejidos a niveles superiores respecto a las concentraciones séricas, su variabilidad interindividual en este parámetro farmacocinético podría afectar el grado en que las fluoroquinolonas son capaces de penetrar en el lugar de la infección. Esto es especialmente importante cuando se considera la distribución al tejido prostático, tan poco estudiada y sobre la que los estudios previos publicados pueden aportar información que debería ser tomada en cuenta (Bulitta y cols., 2011; Heras y cols., 2016). Por lo tanto, se necesitarían estudios adicionales de distribución tisular que podrían ayudar a comprender mejor las consecuencias clínicas de la variabilidad en el Vd de estos antibióticos. Sin embargo, la importancia del CL es mucho más evidente. Dada la actividad antibacteriana concentración-dependiente de esta familia de antibióticos, comprender la variabilidad interindividual del CL después de la administración intravenosa y la variabilidad de la F después de la administración oral, es crucial para garantizar que se logre mantener una exposición adecuada a las fluoroquinolonas al tratar infecciones urológicas. EL CL, especialmente para ciprofloxacino y levofloxacino, disminuye fundamentalmente con la disminución de la función renal. Esta disminución del CL se traduce en un AUC más alto en los pacientes, necesitando un ajuste de dosificación más individualizado que evite una mayor probabilidad de experimentar efectos adversos concentración-dependientes (Täubel y cols., 2020; Bidell y Lodise, 2016).

Se ha propuesto la aplicación futura de herramientas clínicas, como la monitorización terapéutica de antibióticos (tiene en cuenta la variabilidad interindividual en la farmacocinética y farmacodinámica a nivel interregional), para optimizar la dosificación de cada paciente, para mejorar la eficacia antibacteriana y reducir la toxicidad del uso de las fluoroquinolonas (de Velde y cols., 2018; Bulik y cols., 2017).

**Tabla 5.** *Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de ciprofloxacino en pacientes con diversas condiciones fisiopatológicas después de la administración intravenosa u oral (valores expresados como media (desviación estándar)). Tomada de Estradé y cols. 2022.*

<b>Características del estudio con Ciprofloxacino</b>	<b>Vd (L)</b>	<b>CL(L/h)</b>	<b>T ½ (h)</b>	<b>Referencias</b>
<b>Saludable, no obeso</b>				
Infusión 200 mg IV	199,1 (34,2)	26,8 (5,7)	4,2 (0,8)	Plaisance y cols., 1987
21-30 años	219,0 (35,8)	44,6 (7,2)	4,0 (0,3)	Allard y cols., 1993
	146,0 (27,4)	25,2 (5,8)	4,4 (0,9)	Drusano y cols., 1986
Oral 750 mg				
21-29 años	256,0 (80,0) <sup>1</sup>	29,5 (5,9) <sup>1</sup>	5,2 (0,7)	Plaisance y cols., 1987
46-68 años	217,0 (45,0) <sup>1</sup>	50,4 (14,4) <sup>1</sup>	3,7 (0,4)	Drusano y cols., 1986
<b>Saludable, obeso</b>				
Infusión 400 mg IV	269,1 (51,6)	53,8 (9,5)	4,3 (0,6)	Allard y cols., 1993
29 ± 7 años; IMC = 36 ± 4 Kg/m <sup>2</sup>				
<b>Pacientes con cirrosis</b>				
750 mg oral. 52 ± 6 años	218,1 (45,4) <sup>1</sup>	45,9 (14,1) <sup>1</sup>	3,7 (0,4)	Frost y cols., 1989
<b>Pacientes con enfermedad renal</b>				
Infusión 200 mg IV ;22-62 años				
CL <sub>cr</sub> ≥ 100 mL/min	191,7 (35,4)	26,8 (5,7)	4,3 (0,8)	Drusano y cols., 1987
CL <sub>cr</sub> = 86-60 mL/min	243,0 (97,1)	26,3 (10,3)	6,1 (1,6)	
CL <sub>cr</sub> = 11-57 mL/min	183,2 (47,7)	15,0 (3,8)	7,7 (1,2)	
CL <sub>cr</sub> = 0 mL/min	210,2 (70,8)	15,4 (4,3)	8,5 (3,3)	
500 mg oral				
48-90 años				
CL <sub>cr</sub> ≥ 50 mL/min	123,4 (46,5) <sup>1</sup>	60,1 (46,2) <sup>1</sup>	4,3 (2,5)	Gaser y cols., 1987
CL <sub>cr</sub> < 50 mL/min	136,6 (11,7) <sup>1</sup>	29,4 (6,4) <sup>1</sup>	7,1 (2,9)	
<b>Pacientes de edad avanzada</b>				
200 mg Infusión IV	100,8 (37,8)	16,6 (6,8)	5,8 (2,4)	Hirata y cols., 1989
78 ± 11 años				
CL <sub>cr</sub> = 45 ± 16 mL/min				
<b>Pacientes críticos</b>				
200-400 mg Infusión IV	111,0 (33,0)	17,0 (6,6)	ND	Forrest y cols., 1993
24-91 años				
Cl <sub>cr</sub> = 63 ± 30 mL/min				

## *Antecedentes*

400-1200 mg Infusión IV 56-71 años GFR= 32-101 mL/min	255,0 (51,0)	25,4 (67,8)	ND	Abdulla y cols., 2020
400 mg Infusión IV 23-79 años CL <sub>Cr</sub> =13-204 mL/min	107,5 (21,0)	18,6 (18,7)	ND	Li y cols., 2019
400-600 mg Infusión IV 24-89 años CL <sub>Cr</sub> = 7-204 mL/min	ND	15,2 (42,9)	ND	Roberts y cols., 2019
400 mg Infusión IV 55-77 años	160 (51,2)	10,7 (46,9)	ND	Roger y cols., 2016
200-400 mg Infusión IV 30-87 años GFR= 23-208 mL/min	ND	20,3 (51,2)	ND	Gieling y cols., 2020

*Vd: volumen de distribución en estado estacionario, CL: aclaramiento sistémico, T<sub>1/2</sub> (h): vida media de eliminación, IMC: índice de masa corporal [en kilogramos]/altura<sup>2</sup> [en metros], TFG: tasa de filtración glomerular (mL/min) por MDRD, CL<sub>Cr</sub>: aclaramiento de creatinina, ND: datos no publicados.*

<sup>1</sup>*valor del volumen aparente de distribución en estado estacionario (Vd/F) y aclaramiento aparente (Cl /F,) respectivamente*

**Tabla 6.** Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de levofloxacin en pacientes con diversas condiciones fisiopatológicas después de la administración intravenosa u oral (valores expresados como media (desviación estándar) o media (rango) cuando la desviación estándar no está publicada). Tomada de Estradé y cols. 2022.

Características del estudio con Levofloxacin	Vd (L)	CL (L/h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Referencia
<b>Jóvenes voluntarios sanos</b> 500 mg oral 22-36 años Cl <sub>cr</sub> = 90-117 mL/min	90,6 (11,9) <sup>1</sup>	9,5 (1,7) <sup>1</sup>	7,0 (0,8)	Chien y cols.,1997a
<b>Voluntarios ancianos sanos</b> 500 mg oral 66-80 años Cl <sub>cr</sub> = 47-80 mL/min	70,8 (8,4) <sup>1</sup>	7,3 (1,9) <sup>1</sup>	7,6 (2,0)	Chien y cols.,1997b
<b>Pacientes con infecciones respiratorias, y urinarias</b> 250-500 mg Infusión IV 47 ± 18 años Cl <sub>cr</sub> = 86,4 ± 31,3 mL/min	ND	9,3 (4,3)	ND	Preston y cols.,1998
<b>Pacientes adultos con tuberculosis pulmonar</b> 1000 mg oral 30- 54 años Cl <sub>cr</sub> = 51-125 mL/min	(33,5-114,5) <sup>1</sup>	7,6 (1,5-19,2) <sup>1</sup>	ND	Peloquin y cols., 2008
<b>Pacientes hospitalizados con infección de huesos y articulaciones</b> 750 mg oral; 57 ± 20 años Peso= 72 ± 16 Kg Cl <sub>cr</sub> = 120 ± 74,3 mL/min	90,6 (0,1)	6,10 (0,2) <sup>1</sup>	ND	Eloy y cols., 2020
<b>Pacientes obesos ambulatorios y hospitalizados</b> 750 mg Infusión IV 18-55 años IMC (kg/m <sup>2</sup> )= 49,3 ± 20,7 Cl <sub>cr</sub> =140,7± 64,4 mL/min	83,8 (21,6)	9,8 (4,2)	5,9 (3,4)	Cook y cols., 2011

<b>Pacientes ancianos hospitalizados de forma aguda con varios grados de función renal</b> 125-750 mg Oral 81 ± 28 años Cl <sub>Cr</sub> = 18,2-50,2 mL/min	ND	2,5 (1,5) <sup>1</sup>	ND	Cojutti y cols.,2017
<b>Unidad de Cuidados Intensivos</b> Pacientes UCI con insuficiencia renal aguda 500 mg IV infusión. 33-62 años	114,0 (74-155)	3,1 (2,9 -3,2)	34,5 (21,2-47,7)	Czock y cols.,2006
Pacientes UCI que reciben hemodiafiltración continua 500 mg IV infusión 59 ± 6 años Cl <sub>Cr</sub> =70 ± 67 mL/min	ND	3,6 (0,4)	ND	Wada y cols., 2015
Pacientes UCI durante la hemofiltración venovenosa continua 500 mg IV infusión 68±5 años	105,7 (36,4)	3,26 (1,4)	28,0 (4,5)	Guenther y cols., 2002
Pacientes UCI durante la hemofiltración venovenosa continua 250 mg IV infusión 23-70 años	ND	1,8-3,6	ND	Malone y cols., 2001
Pacientes UCI con insuficiencia renal aguda 33-62 años	82,8 (50,0)	2,5 (0,9)	21,8 (5,5)	Hansen y cols., 2001

*Vd: volumen de distribución en estado estacionario, CL: aclaramiento sistémico, BW: peso corporal (Kg), IMC: peso corporal [en kilogramos]/altura<sup>2</sup> [en metros], Cl<sub>Cr</sub> = aclaramiento de creatinina. ND: datos no publicados.*

<sup>1</sup>*Valor del volumen aparente de distribución en estado estacionario (Vd/F) y aclaramiento aparente (CL/F), respectivamente.*

### 3.3. COMPLICACIONES DE LA APARICIÓN DE EFECTOS ADVERSOS

Desde su aprobación, las fluoroquinolonas se asociaron con efectos adversos graves, como diarreas por *Clostridium difficile*, arritmia mortal por prolongación del intervalo QT, hepatotoxicidad, síndrome urémico hemolítico severo y disglucemia, que ha llevado a la retirada del mercado de algunos compuestos (temafloxacino, trovafloxacino, grepafloxacino y gatifloxacino) (Gatti y cols., 2020).

Durante la última década, principalmente, la FDA de los EE.UU. y la EMA han emitido una serie de advertencias para enfatizar los efectos adversos graves e incapacitantes asociados con el uso de fluoroquinolonas. Después de su primera advertencia en 2008, la FDA requirió cambios en el etiquetado de todas las fluoroquinolonas sistémicas para insistir en las advertencias sobre el riesgo de hipoglucemia grave y los efectos adversos asociados a la salud mental con su uso. El 5 de octubre de 2018, el *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA Alerta 2018) recomendó restringir el uso de las fluoroquinolonas y eliminar algunas de ellas del mercado debido a la posibilidad de efectos adversos persistentes. La decisión de dicho Comité se basó en una revisión de toda la evidencia sobre las reacciones adversas a medicamentos de larga duración, incapacitantes y potencialmente irreversibles asociadas con las fluoroquinolonas, incluido el balance beneficio-riesgo para sus indicaciones. Dicha revisión también incluyó una audiencia pública durante la cual se recogieron las experiencias de pacientes con fluoroquinolonas. La recomendación final del PRAC se envió al Comité de Medicamentos de Uso Humano, que apoyó las conclusiones de la revisión de este organismo. Por lo tanto, el 15 de noviembre de 2018, la EMA finalizó su revisión sobre los efectos adversos graves, incapacitantes y potencialmente permanentes asociados con la administración de fluoroquinolonas administradas por vía oral, inyectable o por inhalación. Esto finalmente llevó a la decisión legalmente vinculante adoptada por la Comisión Europea en marzo de 2019 para limitar el uso de estos antibióticos.

En sus recomendaciones, las agencias reguladoras expresaron su preocupación, entre otros, sobre el riesgo de trastornos relacionados con el colágeno y la EMA restringió su uso debido a los efectos adversos incapacitantes y potencialmente permanentes, que incluyen tendinitis, rotura de tendones, artralgia, neuropatías, que pueden ocurrir dentro de las 48 horas posteriores a la administración, pero que pueden causar daños después de

varios meses desde la suspensión del fármaco (EMA Alerta 2018). El estado fisiopatológico del paciente (mayores de 60 años, deportistas, insuficiencia renal, trasplantados) y la medicación concomitante (otros antibióticos, glucocorticoides) juegan también un papel determinante en la aparición de estos efectos adversos (Godoy-Santos y cols., 2018; Alves y cols., 2019; Yu y cols. 2019).

Aparte de la susceptibilidad de los pacientes, la dosis y la duración del tratamiento puede plantear diferentes niveles de riesgo en el desarrollo de reacciones adversas emergentes. Sin embargo, sólo un número limitado de estudios ha estudiado aspectos como la duración del tratamiento y escasos han investigado el impacto clínico de diferentes dosis y, aun así, los resultados que determinan son inconcluyentes y algunos de ellos contradictorios (Bidell y Lodise, 2016; Godoy-Santos y cols., 2018; Persson y Jick, 2019; Morales y cols., 2018; Gatti y cols., 2020).

A partir de esta problemática, desde la Sociedad Europea de Urología (Bonkat y cols., 2019 a y b), se han planteado preguntas como: “¿Es hora de un cambio de pautas en la utilización de las fluoroquinolonas?” “¿Deberían los urólogos dejar de recetar y usar fluoroquinolonas?”

Las directrices de la Asociación Europea de Urología (EAU) Panel de Infecciones Urológicas y Sección EAU de Infecciones en Urología creen que la respuesta es “NO” (Bonkat y cols., 2023). Las fluoroquinolonas tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas únicas que son ventajosas en el tratamiento de diversas infecciones: alta actividad bactericida, alto volumen de distribución y alta biodisponibilidad. Para ciertas infecciones, como la prostatitis bacteriana, son los agentes más apropiados para el tratamiento. Por tanto, seguirán siendo una clase de antibióticos eficaz en urología; sin embargo, es fundamental que los urólogos sigan estrictamente unas pautas adecuadas al prescribir fluoroquinolonas debido a sus posibles efectos adversos graves.

La directriz está marcada: “Recetar el antibiótico correcto en la dosis correcta para la duración correcta y en el momento adecuado ayuda a optimizar la atención al paciente y lucha contra la resistencia a los antimicrobianos” (Bonkat y cols., 2018). La decisión de prescribir fluoroquinolonas siempre debe basarse en una relación beneficio-daño discernible para el paciente.

### *Antecedentes*

Finalmente, los urólogos deben ser conscientes de los aspectos prácticos e implicaciones de la decisión de la CE al prescribir fluoroquinolonas. Conocer estos efectos adversos en pacientes que padecen una patología como la prostatitis crónica, que requiere tratamientos prolongados (+28 días) y que además los pacientes sufren frecuentes recaídas aumentando la duración de sus tratamientos, es una necesidad imperiosa. Este tema es especialmente importante para aquellos efectos adversos relacionados con el sistema neuromuscular sobre los que existe un importante debate sobre si son efectos concentración-dependientes y para los que quizás un ajuste individualizado en la dosificación podría hacer disminuir su incidencia de aparición.

## **Hipótesis y Objetivo**



Las razones que expliquen los problemas de fallos en la resolución clínica y recaídas especialmente en el caso de CBP pueden ser multifactoriales incluyendo los microorganismos involucrados y sus resistencias y factores relacionados con el tratamiento antimicrobiano sobre los que influyen las características fisiopatológicas del paciente (Lobel y Rodriguez, 2003; Wagenlehner, 2005; Krieger y cols., 2008; Stamatou y Pierris, 2017; Magri y cols., 2019). Si bien cada vez se sabe más sobre las bacterianas implicadas, hay un creciente interés sobre el tratamiento farmacológico.

Un tratamiento inadecuado por no selección de la pauta de dosificación y duración adecuada con una inadecuada exposición del antibiótico en el tejido prostático, el incremento de resistencias antimicrobianas, y el riesgo importante de aparición de efectos adversos durante el tratamiento han sido propuestos como los factores farmacológicos que pueden contribuir en mayor proporción al problema del fracaso terapéutico en esta patología (Sutcliffe y cols., 2005; Panagopoulos y cols., 2009; Schulze-Zur-Wiesch y cols., 2010; Seo y Lee, 2013).

En relación con la terapia farmacológica, la dosificación del antibiótico debe permitirle alcanzar unos índices FC/FD que garanticen la eficacia antimicrobiana, y en el mayor grado posible, prevenir la aparición de resistencias y desde luego, con la mínima incidencia de efectos adversos. La modelización y simulación FC/FD ha demostrado ser una herramienta predictiva muy útil para la optimización de la respuesta antimicrobiana en diferentes grupos de pacientes (Asín-Prieto y cols., 2015). Esto ha permitido abordar el gran reto de la predicción de una dosificación más personalizada, lo cual puede ayudar a controlar el problema de aparición de resistencias antimicrobianas (objetivo de la Comunidad Económica Europea y sus agencias del medicamento).

Para levofloxacin, como en general para el grupo de las fluoroquinolonas, existen datos en la literatura que describen una variabilidad interindividual importante en su distribución al tejido prostático asociada a su difusión al tejido y a ser sustrato de la P-glicoproteína, y así mismo, también se ha descrito una importante variabilidad interindividual asociada al proceso de eliminación sistémica del fármaco asociada al aclaramiento de creatinina y otros factores fisiológicos del paciente. Así mismo, se puede presentar variabilidad interregional en la sensibilidad microbiológica (CMI local). Por lo tanto, existe

## ***Hipótesis y objetivo***

una necesidad clínica de aportar conocimiento, a nivel de los procesos farmacocinéticos/farmacodinámicos, que ayude a explicar el problema de los fallos terapéuticos y recaídas clínicas durante el tratamiento antimicrobiano con fluoroquinolonas en la prostatitis bacteriana. La utilización de simulación basada en modelos farmacocinéticos poblacionales puede aportar una herramienta de optimización de la dosificación en el entorno actual de riesgo de aparición de resistencias antimicrobianas frente a fluoroquinolonas.

Por último, FDA y EMA recomiendan la vigilancia de aparición de efectos adversos, raros pero importantes, durante el tratamiento con fluoroquinolonas. Sin embargo, hay escasez de trabajos publicados sobre los efectos adversos producidos por distintas dosis de fluoroquinolonas en la prostatitis bacteriana, una patología que requiere un tratamiento de larga duración APB (14 días) y CPB (4 semanas) respecto a otras patologías (7 días). Para algunos ellos, como los producidos a nivel musculoesquelético, se plantea que puedan ser concentración-dependiente.

Por lo tanto, el objetivo general del presente trabajo es *analizar el papel de la variabilidad interindividual farmacocinética y farmacodinámica sobre la relación dosis-respuesta clínica antimicrobiana de levofloxacin y su posibilidad de aparición de efectos adversos para que ayude a comprender los fallos terapéuticos y las recaídas en el tratamiento con levofloxacin en el paciente con prostatitis bacteriana.*

Este objetivo general se puede desglosar en los siguientes objetivos específicos:

1. *Analizar la influencia de la variabilidad interindividual farmacocinética (a nivel de la distribución a tejido prostático y a nivel de la eliminación sistémica) y variabilidad farmacodinámica (diferencias locales en susceptibilidad antimicrobiana) sobre la relación dosis-respuesta clínica (eficacia antimicrobiana/ prevención de aparición de resistencias) de levofloxacin en pacientes con prostatitis bacteriana.*
2. *Identificar la dosificación más adecuada de levofloxacin para garantizar su eficacia clínica, como herramienta para la prevención de aparición de resistencias en el paciente con prostatitis bacteriana según su variabilidad interindividual farmacocinética y local farmacodinámica.*
3. *Identificar el papel de las fuentes de variabilidad interindividual, como la dosis, duración del tratamiento, tratamientos concomitantes y patologías asociadas del*

### ***Hipótesis y objetivo***

*paciente, sobre los efectos adversos a nivel del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", en el paciente con prostatitis bacteriana utilizando la base de datos de EudraVigilance, e investigar la base farmacológica subyacente.*

## *Hipótesis y objetivo*

## **Parte 1.**

**Papel de la variabilidad interindividual farmacocinética e interregional del CMI sobre la relación dosis-respuesta clínica de levofloxacino**



## **Parte 1. Metodología.**

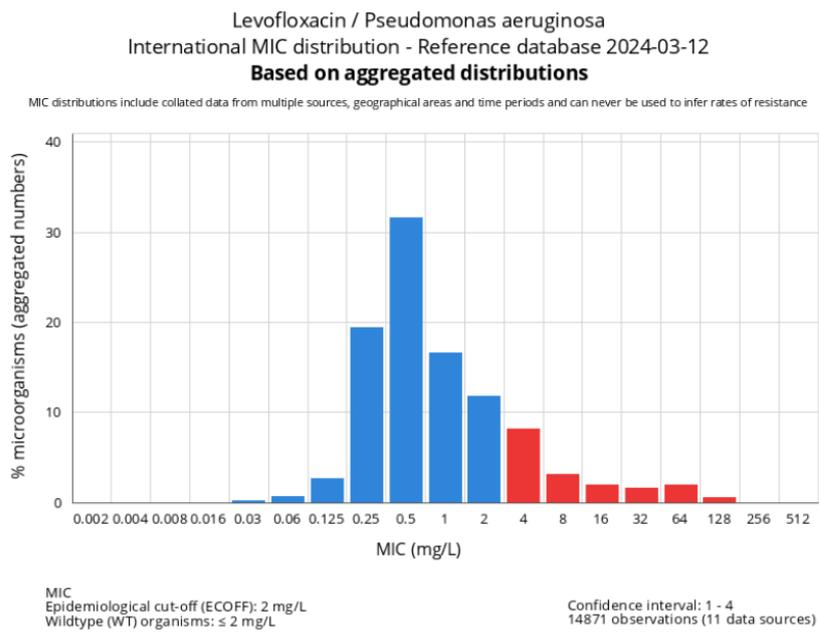
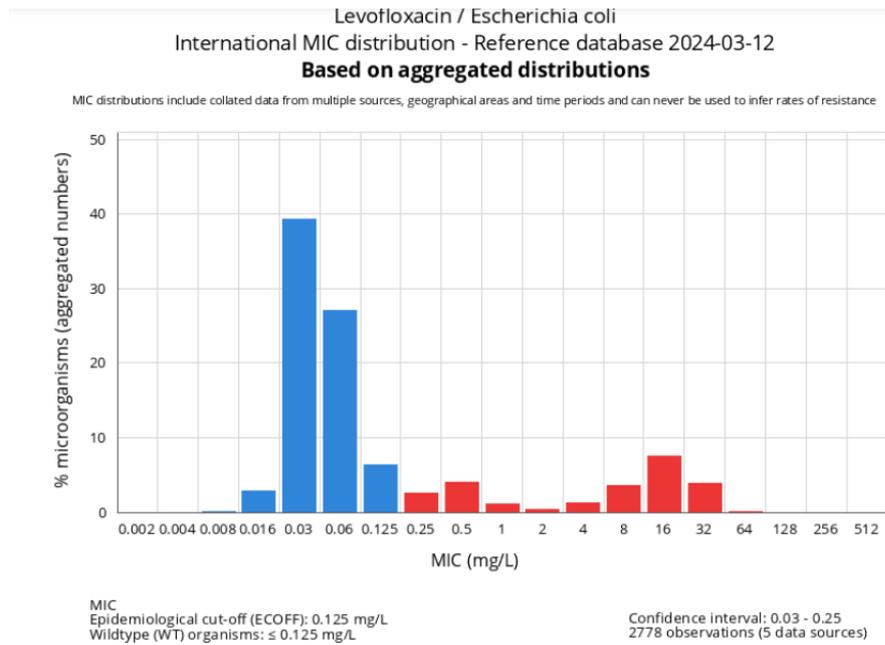


## **1. MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES EN PROSTATITIS BACTERIANA**

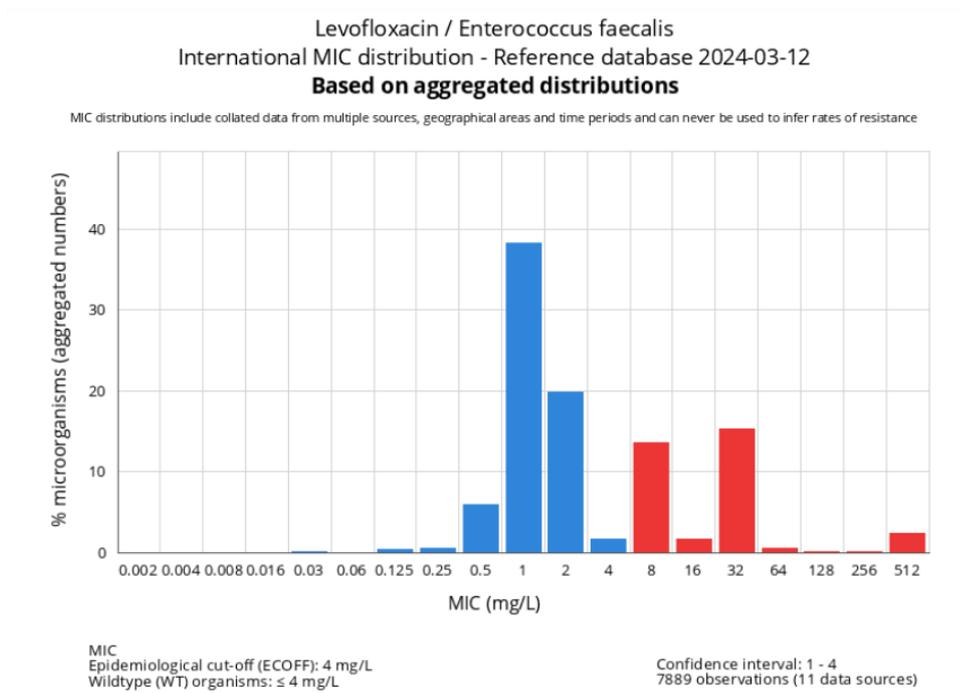
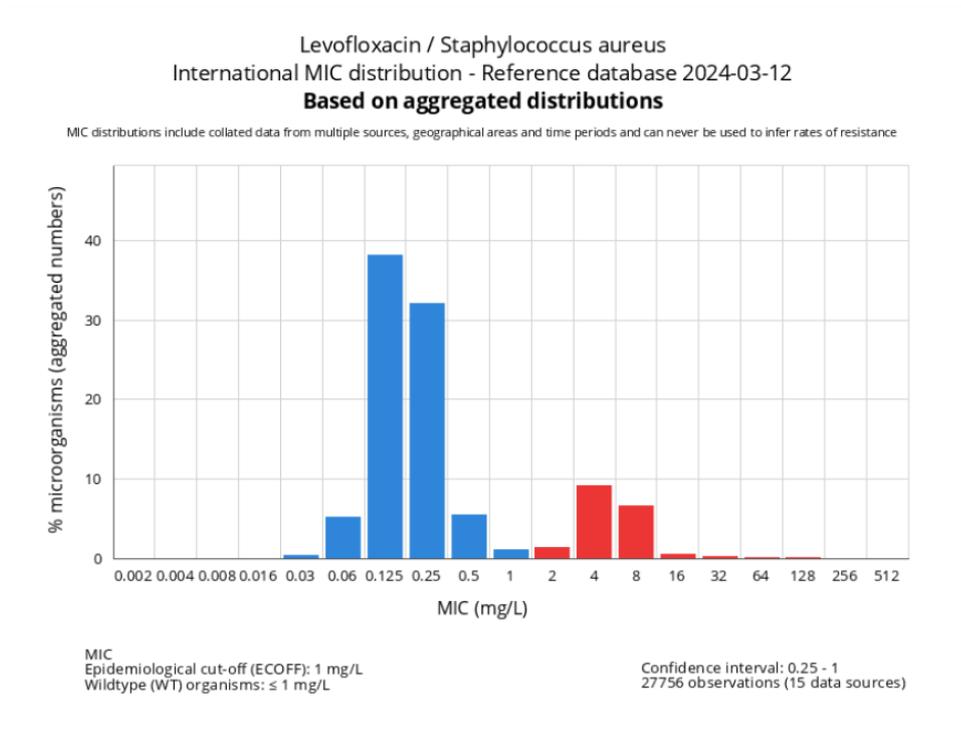
En ambos tipos de prostatitis bacteriana, aguda y crónica, el patógeno causante puede ser extracelular (p. ej., prostatitis aguda o crónica debida a *Escherichia coli*) o intracelular (p. ej., prostatitis crónica debida a *Chlamydia trachomatis*). Se han identificado múltiples gérmenes responsables de este tipo de infección urológica. Entre ellos se encuentran de forma más prevalente, gérmenes Gram (-) como *Escherichia coli*, pero cada vez se habla más de la presencia de gérmenes Gram (+) como *Enterococcus faecalis*. Estos gérmenes han sido identificados como responsables de la prostatitis bacteriana en múltiples estudios nacionales e internacionales (Bundrik y cols., 2003; Cai y cols., 2011; Magri y cols., 2011; Nagy y Kubej, 2012; Seo y Lee, 2013; Park y cols., 2016; Heras-Cañas y cols., 2016 y 2017; Stamatiou y cols., 2017; Magri y cols., 2019; Xiong y cols., 2020; Trinchieri y cols., 2021) a descritos en la tabla 2 y Figuras 1-3.

Para estos microorganismos causales, el valor de la CMI de levofloxacino está disponible a nivel europeo en la base de datos de EUCAST. EUCAST es un comité perteneciente a la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, constituido por expertos de las sociedades nacionales de microbiología clínica y/o enfermedades infecciosas y por comités nacionales, que establecen los diferentes puntos de corte microbiológicos para los gérmenes. En esta base, se dispone de la información de la distribución de las CMI de los diferentes patógenos a los antibióticos y en ella se recogen los diferentes puntos de corte de sensibilidad o resistencia establecidos mediante un procedimiento estandarizado.

Se recogen la distribución de la sensibilidad para gérmenes Gram (-) como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* (Figura 17a), y gérmenes Gram (+) como *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus* (Figura 17b), principales gérmenes productores de prostatitis bacteriana, frente a levofloxacino, expresada como porcentaje de cepas aisladas para cada CMI de acuerdo a la base de datos EUCAST.



**Figura 17a.** Distribución de la sensibilidad de *Enterococcus faecalis* y *Escherichia Coli* frente a levofloxacino, expresado como porcentaje de cepas aisladas para cada CMI (tomado de la base de datos EUCAST).



**Figura 17b.** Distribución de la sensibilidad de *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus* frente a levofloxacino, expresado como porcentaje de cepas aisladas para cada CMI (tomado de la base de datos EUCAST).

## ***Parte 1. Metodología***

En la Tabla 7, se resumen los valores de ECOFF y puntos de corte clínicos de los principales microorganismos causales de prostatitis bacteriana, de acuerdo con la información disponible en la base de datos de EUCAST (EUCAST, 2024). Se define ECOFF, *Epidemiological cut-off value*, como el valor de CMI que define el límite superior de CMI de la población de microorganismos "wild type". Un microorganismo se define como "wild type" cuando hay ausencia de mecanismos de resistencia adquirida o mutacional a un determinado antibiótico. Estos microorganismos pueden o no responder clínicamente a un tratamiento antimicrobiano. El valor del ECOFF puede ser más alto, el mismo o más bajo que el "CMI breakpoint o CMI punto de corte clínico" y se utilizan con fines de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (EUCAST, 2024).

Los CMI breakpoint o CMI punto de corte clínico son concentraciones antimicrobianas discriminatorias utilizadas en la interpretación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad para definir los aislamientos como susceptibles (S), intermedios (I) o resistentes (R). Para establecer los puntos de corte, son importantes y tenidas en cuenta las consideraciones clínicas del paciente, farmacológicas y microbiológicas. Estos valores son de uso diario en el laboratorio clínico para asesorar sobre la terapia del paciente al personal clínico (EUCAST, 2024).

EUCAST define las categorías de prueba de susceptibilidad S, I y R como según el CMI punto de corte clínico:

S - Un microorganismo se clasifica como "régimen de dosificación estándar susceptible" cuando existe una alta probabilidad de éxito terapéutico utilizando un régimen de dosificación estándar del agente.

I - Un microorganismo se clasifica como "Susceptible, exposición aumentada\*" cuando existe una alta probabilidad de éxito terapéutico si la exposición al agente aumenta ajustando el régimen de dosificación o por su concentración en el sitio de la infección.

R - Un microorganismo se clasifica como "Resistente" cuando existe una alta probabilidad de fracaso terapéutico incluso cuando existe una mayor exposición\*. \*La exposición es una función del modo de administración, régimen de dosificación, así como de la distribución y excreción del antibiótico

**Tabla 7.** Rango de valores del CMI (mg/l) para gérmenes "wild type", ECOFF y CMI puntos de corte clínicos para gérmenes Gram (+) y Gram (-) frente a levofloxacino. Datos obtenidos de la base de datos EUCAST.

MICROORGANISMO		Rango de CMI (mg/L) para gérmenes "wild type"	CMI ECOFF (mg/L)	CMI puntos de corte clínicos (mg/L)	
				Sensible ≤	Resistente >
Gram (+)	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,03 – 4	4	4	4
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0,03-1	1	0,001	1
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,06 – 2	2	0,001	2
Gram (-)	<i>Escherichia Coli</i>	0,008 – 0,125	0,125	0,5	1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,008 - 0,25	0,25	0,5	1
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Indefinido	Indefinido	0,5	1
	<i>Morganella Morganii</i>	0,016 – 0,125	0,125	0,5	1
	<i>Citrobacter freundii</i>	0,016 – 0,125	0,125	0,5	1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	0,016 – 0,125	0,125	0,5	1
	<i>Serratia marcensen</i>	0,03-0,5	0,5	0,5	1
	<i>Proteus mirabilis</i>	0,03-0,25	0,25	0,5	1
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	0,03-2	2	0,001	2

## **2. RÉGIMEN POSOLÓGICO EMPÍRICO DE LEVOFLOXACINO EN PROSTATIS BACTERIANA**

Como ya se ha comentado en el apartado de antecedentes, basándonos en la Guía europea para las infecciones urológicas y las revisiones más recientes (Bonkat 2023; Magri y cols., 2019; Xiong y cols., 2020), el levofloxacino es recomendado en el tratamiento de la prostatitis bacteriana aguda y crónica. No se esperan diferencias en la eficacia respecto de otras fluoroquinolonas (Perletti y cols., 2013). La pauta de dosificación diaria del levofloxacino debe cubrir los gérmenes responsables de la infección, aunque no siempre se puede identificar al microorganismo causal y además pueden existir problemas de resistencias en distintas áreas geográficas.

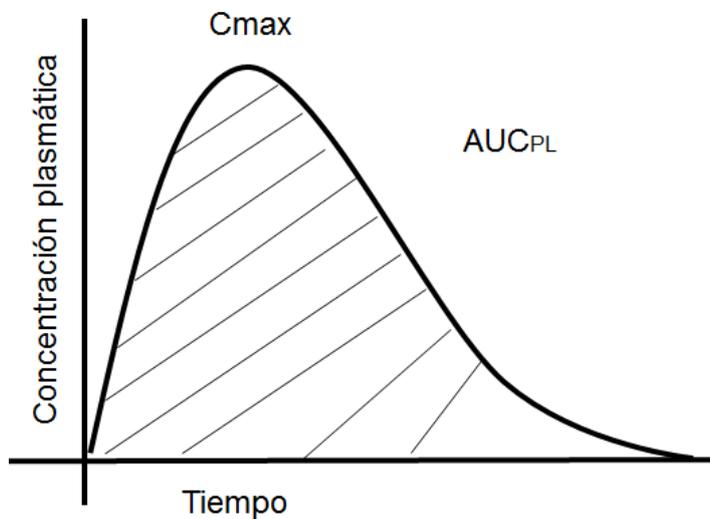
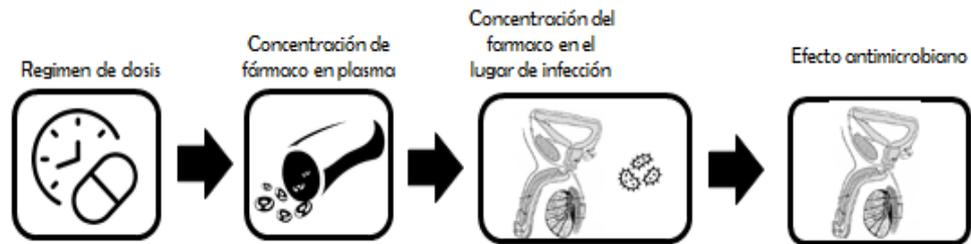
En la prostatitis bacteriana aguda, la terapia oral es una opción si el paciente no está gravemente enfermo, es capaz de tolerar la ingesta oral, no tiene retención urinaria, y se puede administrar de forma ambulatoria. La pauta de dosificación de levofloxacino es una dosis de 500 mg por día durante 14 días. El riesgo de bacteriemia puede estar incrementado debido a la obstrucción del tracto urinario y en muchas ocasiones se requiere un tratamiento con fluoroquinolonas por vía parenteral (Brede y Shoskes, 2011). En la prostatitis bacteriana crónica producida por gérmenes sensibles, la terapia se realiza por vía oral con una pauta de 500 mg de levofloxacino al día durante 4-6 semanas (Bonkat y cols., 2023; AEMPS, 2024).

## **3. EXPOSICIÓN DE LEVOFLOXACINO EN PLASMA Y FLUIDO PROSTÁTICO**

Desde un punto de vista farmacocinético, tras la administración oral del antibiótico en el paciente con prostatitis bacteriana, éste se ve sometido a los procesos cinéticos de absorción, distribución y eliminación, responsables de que en plasma y en el tejido prostático se alcancen diferentes concentraciones del fármaco en función del tiempo (Carral y cols., 2022).

La exposición de levofloxacino en plasma/tejidos es una medida de la disponibilidad del antibiótico responsable del desarrollo de su efecto antimicrobiano. El plasma es el fluido más utilizado para cuantificar esta exposición del antibiótico por su disponibilidad clínica. Sin embargo, en la prostatitis bacteriana, el verdadero lugar de acción o biofase donde el

fármaco ejerce su efecto antimicrobiano es el tejido prostático, siendo la determinación de la concentración de fármaco en el fluido prostático una buena medida de la concentración de fármaco libre alcanzado en este tejido (Nickel y cols., 1991; Wagenlehner y cols., 2005).



**Figura 18.** Relación dosis-respuesta antimicrobiana. Evolución de las concentraciones plasmáticas de fármaco con el tiempo tras la administración de una dosis extravascular de un antibiótico.  $AUC_{PL}$ : área bajo la curva de concentraciones plasmáticas.  $C_{max}$ : concentración máxima de fármaco.

El área bajo la curva de las concentraciones en el tiempo de 0-24 h ( $AUC_{0-24h}$ ) en plasma ( $AUC_{PL 0-24h}$ ) es la variable cinética más utilizada para expresar el valor de la exposición antimicrobiana en plasma, siendo también muy interesante considerar el cálculo del  $AUC_{0-24h}$  en el fluido prostático ( $AUC_{FPRO-24h}$ ) para caracterizar la exposición

antimicrobiana en tejido prostático. Ambas variables pueden verse influidas por factores asociados a la fisiopatología del paciente y, por lo tanto, presentar variabilidad interindividual. A continuación, se expone el procedimiento metodológico seguido.

### 3.1. EXPOSICION DE LEVOFLOXACINO EN PLASMA

#### 3.1.1. Modelos farmacocinéticos y su aplicabilidad en la práctica clínica

Para la interpretación y evaluación farmacocinética de las concentraciones de fármaco y sus exposiciones en el tiempo ( $AUC_{0-24h}$ ) observadas de forma experimental tras la administración de un fármaco, es necesario utilizar modelos. Los modelos farmacocinéticos permiten reproducir matemáticamente el comportamiento de un fármaco en el organismo, simplificando los procesos fisiológicos que tienen lugar en el mismo. Estos modelos son una aproximación a la realidad, que permiten predecir la evolución temporal de las concentraciones de un fármaco en plasma y tejidos tras distintos regímenes de administración (Carral, 2017).

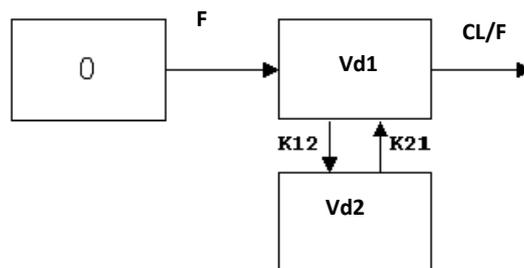
En los perfiles de la concentración plasmática del fármaco frente al tiempo, los niveles generalmente descienden de una manera mono o multiexponencial. Este comportamiento se define ajustando los datos mediante análisis compartimental a una ecuación exponencial, que se obtienen asumiendo que el cuerpo consiste en uno o más compartimentos en los que se distribuye el fármaco.

El modelo bicompartimental es el más utilizado en la literatura para describir la cinética del levofloxacin en plasma (Figura 19). Este modelo es aquel que supone que los fluidos y tejidos del organismo están divididos en dos compartimentos y define para ellos unos parámetros farmacocinéticos que permiten describir el comportamiento del fármaco:

- Volumen de distribución central ( $Vd1$ ) definido como aquel volumen de agua corporal al cual accede el fármaco tras su administración, y que está formado por el plasma y tejidos más irrigados.
- Volumen de distribución periférico ( $Vd2$ ), definido como aquel volumen de agua corporal al cual accede el fármaco y formado a su vez por los tejidos menos irrigados.

## Parte 1. Metodología

- Fracción libre ( $f_l$ ) definida como la fracción libre de fármaco, no unida a proteínas plasmáticas, disponible para acceder a la biofase o lugar de acción. En estudios farmacológicos realizados principalmente en modelos animales, la distribución al tejido prostático supone que el fármaco se puede encontrar de forma libre o unido a diversos tejidos prostáticos. Debido al contenido fisiológico del fluido prostático, se estima que la concentración de fármaco en fluido prostático es equivalente a la concentración libre de fármaco en el lugar de la infección (Nickel y cols., 1991; Wagenlehner y cols., 2005).
- $k_{12}$  y  $k_{21}$  representan las microconstantes de distribución entre los compartimentos 1 y 2 (central y periférico)
- Aclaramiento sistémico (CL) definido como el volumen de plasma que es depurado de fármaco por los órganos de eliminación por unidad de tiempo.
- Biodisponibilidad (F) es la fracción de la dosis administrada de un fármaco por una determinada vía de administración que está disponible en plasma para ejercer su efecto farmacológico.



**Figura 19.** Representación esquemática de un modelo farmacocinético bicompartimental tras administración de una dosis por vía oral de levofloxacino,  $F$  representa la biodisponibilidad del fármaco tras su administración por vía extravascular,  $Vd1$  representa el volumen del compartimento central,  $Vd2$  representa el volumen del compartimento periférico,  $k_{12}$  y  $k_{21}$  representan las microconstantes de distribución entre los compartimentos 1 y 2 (central y periférico),  $CL/F$  representa el aclaramiento aparente.

La obtención de parámetros farmacocinéticos para el levofloxacino permite describir con exactitud la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas, y posteriormente calcular su  $AUC_{0-24h}$ . El parámetro farmacocinético que gobierna el  $AUC_{0-24h}$  es el

## ***Parte 1. Metodología***

aclaramiento sistémico (CL) si se administra por vía intravenosa, y el aclaramiento y la biodisponibilidad (CL/F, aclaramiento aparente) si se administra por vía extravascular.

Para calcular el valor del  $AUC_{0-24h}$  es necesario tener en cuenta estas características farmacocinéticas del levofloxacin que van a condicionar su exposición en plasma y líquido prostático. Pero los diferentes individuos pueden presentar variabilidad interindividual en sus parámetros cinéticos (CL y F), asociada a su situación fisiopatológica, por ejemplo, a los diferentes valores de creatinina plasmática, edad, peso y esta debe ser definida mediante modelos más complejos denominados **Modelos farmacocinéticos poblacionales**.

El análisis farmacocinético poblacional y sus modelos son herramientas que permiten, por un lado, describir las observaciones e identificar su variabilidad inter e intraindividual, y por el otro predecir y explicar el comportamiento de los fármacos en una población determinada, para poder finalmente aplicar los resultados obtenidos para la población, a un determinado individuo. De modo, que cuando se aplican al cuidado directo del paciente, junto con la simulación farmacocinética-farmacodinámica (simulación de Monte Carlo), puede contribuir al establecimiento de mejores estrategias de dosificación de los antimicrobianos, por lo que han sido de interés en este trabajo de investigación (Asin y cols., 2015).

La farmacocinética poblacional permite (Mould y Upton, 2012 y 2013; Carral N, 2017; de Velde y cols., 2018):

- Cuantificar los parámetros farmacocinéticos del fármaco para una determinada población.
- Explicar y cuantificar las relaciones existentes entre los parámetros farmacocinéticos y las características individuales o covariables, si las hubiera, de los sujetos de la población (covariables demográficas, fisiopatológicas).
- Simular, mediante técnicas de simulación de Monte Carlo, la evolución de las concentraciones plasmáticas en diferentes poblaciones y su posterior análisis.

Si se utilizan los datos farmacocinéticos obtenidos en un estudio con pocos pacientes, puede que no se describa adecuadamente la variabilidad farmacocinética. Lo ideal sería disponer de estudios que incluyan a un gran número de pacientes; sin embargo, esto

no es fácil cuando se trata de pacientes especiales. En este sentido, la utilización de modelos farmacocinéticos poblacionales en la realización de simulaciones de Montecarlo es una herramienta básica ya que permite combinar datos heterogéneos publicados procedentes de varios ensayos clínicos y centros con diferentes matrices (sangre total y plasma), datos experimentales y de estudios observacionales. Con la combinación de estas informaciones heterogéneas, se puede conseguir incluso, incrementar la capacidad de identificación de modelos multicompartimentales o no lineales, incorporar covariables adicionales o aumentar la precisión de estimación del modelo (Mould y Upton, 2012).

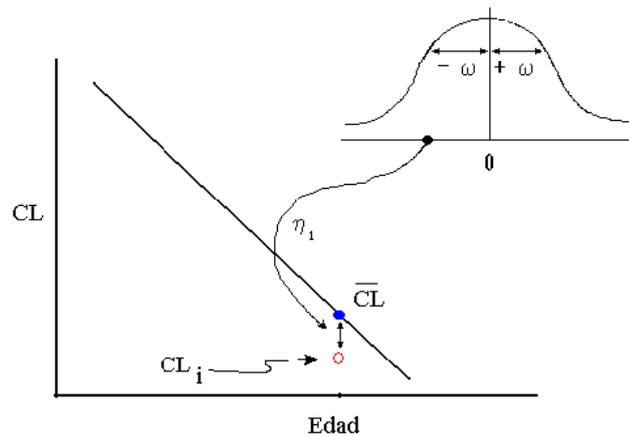
Se han desarrollado muchos métodos matemático-estadísticos para la construcción de modelos farmacocinéticos poblacionales susceptibles de ser posteriormente utilizados en la práctica clínica para la individualización de la posología. Así, los métodos paramétricos asumen una distribución normal o log-normal de los parámetros farmacocinéticos, mientras que los métodos no paramétricos no realizan ninguna asunción sobre la distribución de los datos.

Por tanto, en estos métodos de análisis, el modelo para la concentración plasmática de fármaco  $j$  del individuo  $i$  puede ser expresado de la siguiente forma:

$$C_{ij} = f(\theta_i, t_{ij}) + \varepsilon_{ij} \quad \text{Ec.1}$$

donde  $f$  es una función que representa el modelo estructural farmacocinético (por ejemplo, un modelo bicompartimental),  $\theta_i$  representa los parámetros del modelo (Vd y CL) y  $\varepsilon_{ij}$  representa el error residual del modelo a partir de los datos de concentraciones plasmáticas observadas frente al tiempo, asumiendo una distribución normal con una media de cero y varianza  $\sigma^2$ .

A su vez, los parámetros farmacocinéticos como el aclaramiento sistémico pueden presentar una variabilidad interindividual que representa la variabilidad natural entre los individuos de la población, debido a patologías, factores genéticos, estilo de vida, etc. Para el error interindividual se asume que su distribución es normal con una media de cero y con una varianza  $\omega^2$  (Figura 20).



**Figura 20.**  $\eta$  es la diferencia entre el parámetro para un individuo ( $\theta_i$ ;  $CL_i$ ) y el valor típico de este parámetro para la población ( $\bar{\theta}$ ,  $\bar{CL}$ ). La distribución de  $\eta$  para todos los individuos dentro de la población puede ser descrita por el valor medio (cero) y la varianza de la distribución  $\omega^2$ . Figura tomada de Grasela y Sheiner, 1991.

Las covariables que influyen y explican la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos son una medida de esta variabilidad interindividual, pudiendo clasificarse en:

- Continuas o cuantitativas: Son covariables cuyos valores además de ser distintos, se pueden ordenar (de mayor a menor). Ejemplos, el peso, la edad, aclaramiento de creatinina.
- Categorías, cualitativas o discretas: Son covariables de cuyos valores sólo se pueden decir que son distintos. Un ejemplo de estas covariables sería el sexo, raza.

La disponibilidad en la literatura de modelos farmacocinéticos poblacionales publicados, proporcionan una herramienta muy útil para su aplicación en la práctica clínica para la individualización posológica (Bulik y cols., 2017; de Velde y cols., 2018).

3.1.2. Selección del modelo farmacocinético poblacional para el cálculo de la exposición de levofloxacin en plasma

Existen múltiples artículos de modelos farmacocinéticos poblacionales para el levofloxacin (Tanigawara y cols., 1995; Preston y cols., 1998; Drusano y cols., 2002; Peloquin y cols., 2008; Kiem y cols., 2015; Kervezee y cols., 2016). En este trabajo, se ha seleccionado el modelo de Preston y cols., 1998 por ser uno de los más completos y referenciados. Estos autores publicaron un artículo con 272 pacientes con diversas infecciones respiratorias, dermatológicas y del tracto urinario, cuyas características demográficas están descritas en la Tabla 8 y que comprenden parte de la población en este estudio.

*Tabla 8. Características demográficas del grupo de pacientes utilizados en el estudio de Preston y cols., 1998.*

<b>Características</b>	<b>Grupo<sup>a</sup></b>
<b>Género</b>	(N (%))
Hombre	162 (59,6)
Mujer	110 (40,4)
<b>Raza</b>	(N (%))
Caucasiano	162 (59,6)
Negro	80 (29,4)
Hispano	28 (10,3)
Otros	2 (0,74)
<b>Edad (años)<sup>b</sup></b>	46,9 ± 18,6
<b>Peso (kg)<sup>b</sup></b>	77,5 ± 18,2
<b>CL<sub>cr</sub> (mL/min)<sup>b</sup></b>	86,4 ± 31,3
<b>Lugar de infección</b>	(N (%))
Pulmonar	189 (69,5)
Piel o tejido blando	52 (19,1)
Tracto urinario	31 (11,4)
<sup>a</sup> n = 272 <sup>b</sup> Representados como media ± desviación estándar	

A partir de los datos de concentraciones plasmáticas del levofloxacin a los diferentes tiempos obtenidas en los pacientes después de la administración de una dosis de levofloxacin de 500 mg por vía intravenosa, los autores calcularon los parámetros farmacocinéticos poblacionales de levofloxacin.

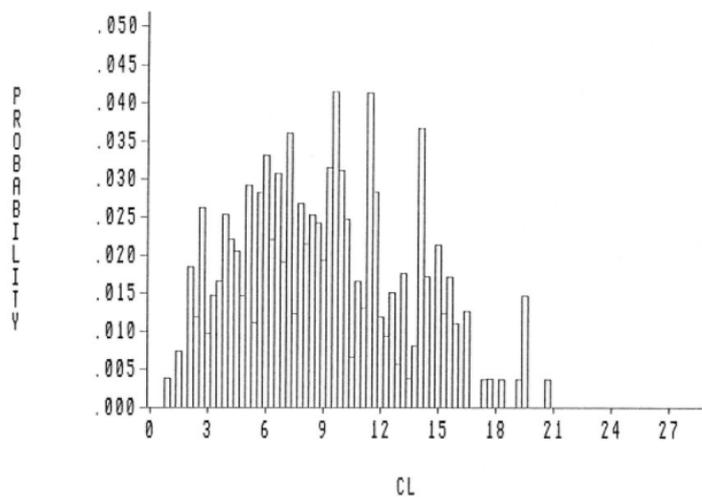
## Parte 1. Metodología

Para ello, ajustaron los datos de concentración a un modelo farmacocinético poblacional bicompartimental y se analizaron mediante una metodología de análisis farmacocinético poblacional no paramétrico. En este análisis, el modelo estructural y estadístico definido por los parámetros farmacocinéticos poblacionales ( $CL$ ,  $V_{d1}$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ) y su variabilidad interindividual definida por el valor medio y desviación estándar de los parámetros esta descrito en la tabla 9. La probabilidad de los individuos para alcanzar valores diversos para el parámetro CL se presenta en la Tabla 9 y Figura 21.

**Tabla 9.** Parámetros farmacocinéticos poblacionales de levofloxacin, obtenidos en el estudio de Preston y cols., 1998.

Valor	$K_{12}$ ( $h^{-1}$ )	$K_{21}$ ( $h^{-1}$ )	$V_{d1}$ (L/kg)	CL (L/h)
Media	0,487	0,647	0,836	9,27
Mediana	0,384	0,596	0,795	9,01
Desviación Estándar	0,378	0,391	0,429	4,31

<sup>a</sup> Los datos son para 272 pacientes



**Figura 21.** Probabilidad de los diferentes valores individuales de aclaramiento sistémico de levofloxacin en los pacientes del estudio de Preston y cols., 1998.

## **Parte 1. Metodología**

En este análisis farmacocinético poblacional de Preston y cols., 1998, se determinó la influencia de las diversas covariables de la población en estudio sobre los parámetros farmacocinéticos poblacionales. El parámetro CL se vio influenciado por covariables como la raza, edad y aclaramiento de creatinina (CL<sub>Cr</sub>). El parámetro V<sub>d1</sub> se vio influenciado por covariables como la raza, edad y sexo. Así, el CI para cada individuo se puede predecir de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$CL=5,945 + raza -0,032 \times edad+ 0.070 \times CL_{Cr} \quad \text{Ec.2}$$

El *coeficiente "raza"* tiene un valor de -1.486 para la raza caucasiana. El aclaramiento de creatinina (CL<sub>Cr</sub>) fue predicho por el método de Cockcroft and Gault.

Otros parámetros farmacocinéticos necesarios en este estudio han sido tomados de autores como Chien y cols., 1997 a y b, que describió una biodisponibilidad oral de un 99%. La fracción libre (no unida a proteínas plasmáticas) es de 0,69 (Fish y Chow, 1997).

En la Figura 22, se puede ver el fichero control del modelo final de Preston y cols., 1998 implementado en el programa NONMEM, cuyos resultados son posteriormente recogidos en un archivo Excel. Este fichero control se utilizó en este estudio gracias a su aportación y colaboración del Grupo de Investigación de "Farmacocinética-farmacodinamia aplicada" del Departamento de Farmacología de la UPV/EHU (Carral, 2017). En el fichero se describen las ecuaciones de los parámetros farmacocinéticos para levofloxacino y la influencia de las covariables. Como puede verse en el archivo, se ha dado variabilidad interindividual al peso y edad de los individuos y en consecuencia al CL<sub>Cr</sub> y por último al CL. No se ha trabajado con otra variabilidad interindividual asociada a los parámetros farmacocinéticos (Omega), ni variabilidad intraindividual (Sigma).

Basándose en este modelo poblacional final descrito, en este estudio se estimaron los valores individuales del parámetro aclaramiento aparente de levofloxacino (CL/F<sub>i</sub>) en los diferentes grupos de pacientes virtuales en los que se centró este trabajo (ver sección 5 de la metodología). Los valores de CL/F<sub>i</sub> fueron utilizados en el cálculo de exposición de la evolución de concentraciones plasmáticas-tiempo, medida como Área bajo la curva de los niveles plasmáticos en un periodo de 24 horas (AUC<sub>0-24h</sub>), tras dosis repetidas orales de levofloxacino para cada uno de los pacientes virtuales con prostatitis bacteriana.

$$AUC_{0-24h} = \text{Dosis diaria}/(CL/F_i) \quad \text{Ec.3}$$

## Parte 1. Metodología

```
1 ;LEVOFLOXACINO
.
3 $PROBLEM
4 $INPUT ID TIME AMT DV
5 $DATA LEVO- DIAS.csv IGNORE=I
6 $SUBROUTINES ADVAN4 TRANS 1
7 $PK
8 SIMIBW=70.11*EXP(ETA(1))
9 SIMAGE=45*EXP(ETA(2))
10 CLcr=((140-SIMAGE)*SIMIBW)/(0.9*72)
11 TVCL= THETA(2)-1.486+0.07*CLcr -0.032*SIMAGE
12 CL/F=TVCL

15 TVV2= THETA(3)-0.332*SIMAGE+16.51
16 V2/F=TVV2
17 S2=V2
18 K=CL/V2
19 TVK23= THETA(4)+ 0.083
20 K23=TVK23
21 TVK32= THETA(5)+ SIMAGE*0.005-0.066
22 K32=TVK32
23 KA=THETA(6)
24 S2=V2
25 REPI=IREP
26 $ERROR
27 IPRED=F
28 Y=F+F*EPS(1)
29 $THETA
30 0.7 ;THETA(1) blood creatine mean value
31 5.94 ;THETA(2) Constant for prediction of CL
32 72.096 ;THETA(3) Coeficiente regresion para V
33 0.308 ;THETA(4) Coeficiente regresion para K23
34 0.430 ;THETA(5) Coeficiente regresion para K32
35 2.38 ;THETA(6)Ka
36 $OMEGA .0003 .006
37 $SIGMA
38 $SIMUL (657326795) ONLYSIM SUBPROBLEMS=1000
39 $TABLE ID TIME IPRED REPI CL CLcr SIMAGE SIMIBW NOPRINT NOHEADER FILE=7DIASCONTROL.txt
40 ;$TABLE ID TIME IPRED REPI CL SIMCr SIMAGE NOPRINT ONEHEADER FILE=JOVEN
```

**Figura 22.** Fichero control del modelo final poblacional de levofloxacino. Departamento de Farmacología. Grupo Investigación Farmacocinética-farmacodinamia aplicada. EHU/UPV (Carral, 2017)

## **Parte 1. Metodología**

El Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas libres en un periodo de 24 h,  $fAUC_{0-24h}$ , responsable de la exposición de fármaco libre, se calculó

$$fAUC_{0-24h} = f_l \times AUC_{0-24h} \quad \text{Ec.4}$$

multiplicando el valor total del área bajo la curva de concentración plasmática por la fracción libre media ( $f_l$ ) 0,69 para levofloxacin para cada uno de los pacientes virtuales con prostatitis bacteriana.

### **3.2. EXPOSICIÓN DE LEVOFLOXACINO EN FLUIDO PROSTÁTICO: ÍNDICE DE DISTRIBUCIÓN**

Parece claramente establecido que la mayoría de los gérmenes responsables de la prostatitis son gérmenes extracelulares. Esta localización condiciona la idoneidad del lugar de toma de muestras para la cuantificación de la exposición al antibiótico en el lugar de la infección a nivel prostático (Nickel y cols., 1991; Wagenlehner y cols., 2005). En una consideración inicial, se ha revisado algunos estudios en los que se cuantifica la concentración de levofloxacin en homogenizado de tejido prostático procedente de biopsia de pacientes sometidos a resección de próstata después de una dosis oral de 500 mg cada 24 horas antes de la cirugía (Drusano y cols., 2000), en donde se informó un índice medio de concentración de tejido prostático/plasma de 2,96 para el levofloxacin. Pero los resultados de estos estudios tienen una limitación importante ya que se han obtenido utilizando homogenizado de tejido prostático, cuya cuantificación de fármaco puede conducir a sobreestimación de las concentraciones en el lugar de acción y por lo tanto su eficacia clínica, porque no distingue entre concentraciones de fármacos a nivel intersticial o intracelulares en el tejido prostático. Por lo tanto, este tipo de estudios se ha desestimado y otros autores han definido la idoneidad de que las concentraciones de antibiótico en el fluido o secreción prostático sean consideradas como una medida de las concentraciones en el lugar de acción. Debido a la baja concentración proteica de estos fluidos, se corresponden con la concentración libre de fármaco en el líquido intersticial prostático (Nickel y cols., 1991; Wagenlehner y cols., 2005; Cao y Hendrix, 2008).

La distribución de las fluoroquinolonas a nivel del tejido prostático se produce por mecanismos de difusión pasiva, aprovechando las características anfóteras de la molécula

## ***Parte 1. Metodología***

de fluoroquinolona. En teoría, debido al aumento del pH alcalino del fluido prostático en hombres con infección prostática (pH de 8,34) (Naber and Sorger, 2003) en comparación con el plasma (pH:7), fluoroquinolonas como el, con un punto isoeléctrico cercano al pH del plasma tiende a concentrarse hacia fluidos con un pH superior al pH plasmático (Naber y cols., 2003). Sin embargo, Nickel y cols., 1985 concluyen que no hay diferencias farmacocinéticas en la distribución para el norfloxacin en situación de inflamación de próstata, lo que induce a que el proceso de distribución a próstata de las fluoroquinolonas es más complejo.

Aunque el mecanismo descrito resultaría en concentraciones más altas de levofloxacin en la próstata, sin embargo, los datos experimentales indican que se observan concentraciones más bajas de levofloxacin libre. En este sentido, otro importante mecanismo puede estar involucrado en este proceso de distribución en el tejido prostático y se sugiere que las bombas de eflujo activas desempeñan un papel en la penetración de levofloxacin en próstata (Tamai y cols., 2000; Kruh y cols., 2003; Nobili y cols., 2012; Hurtado y cols., 2014).

En consecuencia, estos mecanismos responsables de la distribución de fármaco en el tejido prostático, el índice de distribución de fluoroquinolonas, índice de concentraciones en Fluido prostático/Plasma, es muy variable de unas moléculas a otras, incluso con diferencias entre jóvenes y ancianos y en general inferiores a uno, excepto para el moxifloxacin.

Se ha recogido de la literatura información de distintos artículos sobre el valor de este índice para las distintas fluoroquinolonas. En dichos estudios, el índice de concentraciones Fluido prostático/plasma (F/P) se calculó como el cociente entre las concentraciones de fármaco en fluido prostático (fármaco libre) y las concentraciones totales de fármaco en plasma a un determinado tiempo tras la administración de fluoroquinolonas (Tabla 10).

Este índice permitirá calcular el  $AUC_{0-24h}$  en el fluido prostático ( $AUC_{FPR 0-24h}$ ) tras la administración de la dosis de levofloxacin a partir de la información de la exposición del fármaco en plasma ( $AUC_{PL 0-24h}$ ), de acuerdo con la siguiente relación:

$$AUC_{\text{fluido prostático}} = AUC_{\text{plasma}} * \text{Indice Fluido prostático/plasma} \quad \text{Ec.5}$$

**Tabla 10.** Relación fluido prostático/plasma publicado para diversas fluoroquinolonas.

<b>Antibiótico</b>	<b>Pacientes y dosis</b>	<b>Tiempo de toma de muestra (h)</b>	<b>Nº de individuos</b>	<b>Relación FP/P</b>	<b>Referencia</b>
Norfloxacin	400 mg p.o.	1-4	7	0,10	Naber y cols., 2003
Ciprofloxacino	IV Jóvenes	4	8	0,20	Naber y cols., 2003
	IV. Ancianos. Resección de próstata	4	7	0,48	Naber y cols., 1999
Ofloxacin	Oral. Ancianos Resección de próstata	4	7	1,17 (0,75-1,76)	Naber y cols., 1987
	I.V Voluntarios sanos (22-33 años)	4	5	0,33	Naber y cols., 1993
	Oral. Resección de próstata	4	28	0,37	PNG y cols., 1997
	Oral. Hipertrofia prostática benigna (pH <sub>FP</sub> = 6,6-8,3). Edad (60-81 años)	2,5-3	18	0,89 (0,30-1,67)	Gotto y cols., 1998
Enoxacin	p.o	2-4	10	0,39	Naber y cols., 2003
Gatifloxacino	p.o	4	7	1,29	Naber y cols., 2003
Moxifloxacino	p.o Adultos 18-44 años	3-4	12	1,57	Wagenlehner y cols., 2008
Levofloxacino	p.o; voluntarios Jóvenes	*muestras recogidas en semen durante 4 semanas de tratamiento	5	0,50 (0,40-0,77)	Bulitta y cols., 2011
	p.o. Pacientes con prostatitis bacteriana crónica			1,09 (0,23-2,59)	Heras y cols., 2016

De acuerdo con esta información, para este estudio, se selecciona los índices de distribución líquido prostático/plasma para el levofloxacino (Tabla 11).

**Tabla 11.** Índices de distribución de fluido prostático/plasma para el levofloxacino

<b>Grupo de pacientes</b>	<b>Índice Fluido Prostático/plasma</b>
Jóvenes y Adultos	0,50 (0,4-0,77)
De edad avanzada y Ancianos	0,89 (0,30-1,67)

#### **4. SELECCIÓN DE LOS INDICES FC-FD RELACIONADOS CON LA EFICACIA ANTIMICROBIANA Y CON LA PREVENCIÓN DE APARICIÓN DE RESISTENCIAS: VALOR MÍNIMO RECOMENDADO**

Para que un antibiótico ejerza su actividad antimicrobiana, debe actuar en el lugar en el que se encuentre el microorganismo con una concentración determinada, durante un tiempo concreto y con una capacidad de erradicación bacteriana óptima. La eficacia terapéutica de un fármaco debe valorarse en la práctica clínica mediante ensayos clínicos que evalúen la evolución del paciente y la de los datos microbiológicos. La erradicación bacteriana, es decir la eficacia antimicrobiana, está relacionada con la posología óptima (Asin y cols., 2015).

Ante la imposibilidad de transformar la eficacia clínica de un antibiótico en una variable categórica que pueda ser utilizada como predictor del comportamiento antibacteriano de una determinada dosis antimicrobiana en la clínica, se desarrollaron variables subrogadas.

Una variable subrogada es una variable que se mide en lugar de la variable clínicamente relevante, generalmente porque es más fácil de medir o de identificar. La variable subrogada puede tener una relación directa, o sólo indirecta, con la variable clínicamente relevante.

Los índices farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC-FD) de los antibióticos se ha demostrado que se correlacionan con la eficacia bacteriológica y clínica de los antibióticos (Asin y cols., 2015). Por lo tanto, estos pueden utilizarse como variables subrogadas para

## Parte 1. Metodología

seleccionar antibióticos y pautas posológicas con la máxima capacidad de erradicación y el mínimo potencial para desarrollar resistencias. En el caso de las fluoroquinolonas, el índice FC-FD más relacionado con la eficacia clínica y con la prevención de aparición de resistencias es la relación entre el área bajo la curva de las concentraciones libres de antibiótico respecto del CMI en un periodo de 0-24h,  $\overline{AUC}_{0-24h}/CMI$  (Asín-Prieto y cols., 2015).

En la Tabla 12 se presenta un resumen de los índices FC-FD con los que se trabaja en este estudio de acuerdo con la literatura. Así, para las fluoroquinolonas, a partir de los estudios publicados se ha establecido que el antibiótico alcance unos índices FC-FD con un valor de  $\overline{AUC}_{0-24h}/CMI \geq 33,8$  para gérmenes Gram (+) en plasma (Ambrose y cols., 2001; Bhavnani y cols., 2008) para garantizar la eficacia clínica y microbiológica en un 90% de la población. Para gérmenes Gram (-), los estudios publicados exigen que el antibiótico alcance unos índices FC-FD con un valor de  $AUC_{0-24h}/CMI \geq 125$  en plasma (Ambrose y cols., 2001; Bhavnani y cols., 2008; Heffernan y cols., 2018) para garantizar la eficacia clínica y microbiológica en un 90% de la población.

**Tabla 12.** Índice FC-FD en Plasma y en Fluido prostático.

	<b>Grupo de microorganismos</b>	<b>Índice FC-FD en plasma</b>	<b>Índice FC-FD en fluido prostático</b>
<b>Eficacia antimicrobiana</b>	Gram (+)	$\overline{AUC}_{PL\ 0-24h}/CMI \geq 33,80$	$AUC_{FPR\ 0-24h}/CMI \geq 33,80$
	Gram (-)	$AUC_{PL\ 0-24h}/CMI \geq 125$	$AUC_{FPR\ 0-24h}/CMI \geq 86,25$
<b>Prevención de aparición de resistencias</b>	Gram (+)	$AUC_{PL\ 0-24h}/CMI \geq 143$ $\overline{AUC}_{PL\ 0-24h}/CMI \geq 98,67$	$AUC_{FPR\ 0-24h}/CMI \geq 98,67$
	Gram (-)	$AUC_{PL\ 0-24h}/CMI \geq 285$	$AUC_{FPR\ 0-24h}/CMI \geq 196,65$

Respecto a la capacidad de los antibióticos para prevenir la aparición de resistencias de microorganismos, estos índices se elevan significativamente, alcanzándose valores de  $AUC_{0-24h}/CMI \geq 143$  para gérmenes Gram (+) y  $AUC_{0-24h}/CMI \geq 285$  para gérmenes Gram (-) en plasma (Heffernan y cols., 2018; Sumi y cols., 2019). Para calcular los valores que deben

alcanzar en el fluido prostático, estos valores deben ser multiplicados por el factor de distribución fluido prostático/plasma y por la fracción libre de fármaco respectivamente.

## **5. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES VIRTUALES Y ESCENARIOS DE SIMULACIÓN A LAS PAUTAS POSOLÓGICAS DE DOSIFICACIÓN ANTIMICROBIANA EN PROSTATITIS BACTERIANA**

Se eligieron grupos de pacientes virtuales con prostatitis bacteriana, pertenecientes a poblaciones de raza caucásica y género masculino. Estos grupos de pacientes presentan características demográficas similares a los pacientes que acuden al Servicio de Urología del Hospital Universitario de Cruces.

Así, se seleccionaron 4 grupos en estudio en función de:

### **Edad:**

Se establecieron cuatro grupos de pacientes de acuerdo con su rango de edad, con un valor medio (rango de variabilidad):

- Grupo Jóvenes: 25 (19-33) años.
- Grupo Adultos: 45 (34-61) años.
- Grupo de Edad avanzada: 70 (64-76) años.
- Grupo Ancianos: 80 (77-88) años.

Para los grupos jóvenes, adultos y de edad avanzada, se consideró la misma altura y una media de peso de 70 kg, con un rango de variabilidad de 67 kg a 73 kg. Para el grupo de ancianos, se consideró un peso medio de 65 Kg, con un rango de variabilidad de 62 kg a 68 kg.

### **Nivel de creatinina plasmática y su correspondiente aclaramiento de creatinina:**

Para cada uno de los grupos de edad, se consideró 6 diferentes subgrupos en función de su creatinina plasmática que podía variar entre 0,6-1,3 mg/dL.

De acuerdo con estas características para los diferentes pacientes virtuales, cada uno de los subgrupos presentó diferente aclaramiento de creatinina plasmática ( $CL_{Cr}$ )

(calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault). Teniendo en cuenta dicha fórmula, el valor de  $CL_{Cr}$  se calculó como:

$$CL_{CR} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{Peso}}{72 \times CR_p} \quad \text{Ec.6}$$

**Tabla 13.** Valores de aclaramiento de creatinina (valor medio  $\pm$  desviación estándar (rango)) en pacientes virtuales de diferentes edades y valores de creatinina plasmática (Cr) (0,6-1,3 mg/dL).

Pacientes Virtuales	Aclaramiento de creatinina (mL/min) ( $CL_{Cr}$ )					
	Subgrupo $Cr_{0,6}$	Subgrupo $Cr_{0,7}$	Subgrupo $Cr_{0,8}$	Subgrupo $Cr_{0,9}$	Subgrupo $Cr_{1,0}$	Subgrupo $Cr_{1,3}$
Jóvenes	186,2 $\pm$ 3,6 (172,4-198,2)	159,6 $\pm$ 3,1 (147,8-169,9)	139,7 $\pm$ 2,7 (129,3-148,6)	124,2 $\pm$ 2,4 (115,0-132,1)	111,7 $\pm$ 2,1 (103,5-118,9)	86,0 $\pm$ 1,7 (79,6-91,5)
Adultos	153,7 $\pm$ 6,4 (128,0-173,8)	131,7 $\pm$ 5,5 (109,7-149,0)	115,3 $\pm$ 4,8 (96,0-130,4)	102,5 $\pm$ 4,3 (85,3-115,9)	92,2 $\pm$ 3,8 (76,8-104,3)	70,9 $\pm$ 3,0 (59,1-80,2)
De edad avanzada	113,4 $\pm$ 3,2 (101,8-124,6)	97,2 $\pm$ 2,8 (87,3-106,8)	85,0 $\pm$ 2,4 (76,3-93,5)	75,6 $\pm$ 2,2 (67,9-83,1)	68,0 $\pm$ 1,9 (61,1-74,8)	52,3 $\pm$ 1,5 (47,0-57,5)
Ancianos	90,2 $\pm$ 3,4 (78,1-101,7)	77,3 $\pm$ 2,9 (66,9-87,1)	67,7 $\pm$ 2,5 (58,6-76,3)	60,2 $\pm$ 2,2 (52,1-67,8)	54,1 $\pm$ 2,0 (46,8-61,0)	41,7 $\pm$ 1,6 (36,0-46,9)

Los valores de aclaramiento de creatinina plasmática (valor medio  $\pm$  desviación estándar (rango)) en pacientes virtuales de diferentes edades y valores de creatinina plasmática (0,6-1,3 mg/dL) (Cr) se presentan en la Tabla 13. Se seleccionan para el estudio aquellos subgrupos con  $CL_{Cr} \geq 50$  mL/min.

Para cada uno de los subgrupos de pacientes antes descritos, se simularon diferentes escenarios de pautas de dosificación antimicrobiana en el tratamiento de la prostatitis bacteriana para garantizar la eficacia antimicrobiana y prevenir la aparición de resistencias (Tabla 14).

**Tabla 14.** Escenarios de simulación a las pautas de dosificación antimicrobiana con levofloxacino en el tratamiento de pacientes con prostatitis bacteriana.

<b>Pauta de dosificación del antibiótico</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Creatinina plasmática (Cr) (mg/dL)</b>	<b>Germen</b>
500 mg/24 horas	Jóvenes (19-33)	70	0,6- 0,7-0,8-0,9-1 y 1,3	Gram (+) Gram (-)
	Adultos (33-61)	70	0,6- 0,7-0,8-0,9-1 y 1,3	Gram (+) Gram (-)
750 mg/24 horas	De edad avanzada (64-76)	70	0,6- 0,7-0,8-0,9-1 y 1,3	Gram (+) Gram (-)
1000 mg/24 horas				Gram (+) Gram (-)
14- 28 días	Ancianos (77-88)	65	0,6- 0,7-0,8-0,9-1 y 1,3	Gram (+) Gram (-)

## **6. EVALUACIÓN DEL RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN DE LEVOFLOXACINO BASADO EN EL MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL Y SIMULACIÓN DE MONTECARLO: PROBABILIDAD DE ALCANZAR EL ÍNDICE FC-FD**

En la práctica clínica, los médicos se enfrentan diariamente al dilema de si la dosis administrada al paciente le asegura la máxima probabilidad de resolución de la infección, minimizando la posibilidad de aparición de resistencias y con el mínimo número de efectos adversos posibles. Por ayudar en este problema, estrategias como la simulación de Montecarlo, son de gran valor para guiar en la práctica diaria para una correcta prescripción de la dosis de antibióticos, y para ajustar la terapia antibiótica a subpoblaciones especiales de pacientes (Bulik y cols., 2017).

La simulación de Montecarlo, que se va a utilizar en este estudio, es una herramienta de modelado estadístico que amplía el tamaño de una muestra en estudio, permitiendo ver

## ***Parte 1. Metodología***

todos los resultados posibles de las decisiones terapéuticas que se pretenden tomar y evaluar el impacto del riesgo, lo cual permite tomar mejores decisiones en condiciones de incertidumbre (Trang y cols., 2017), teniendo en cuenta la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica del fármaco en estudio.

Son numerosas las alteraciones patológicas que pueden modificar el comportamiento farmacocinético de los fármacos, y el número de pacientes que pueden incluirse en estudios para conocer mejor estos cambios es muy limitado. Por otro lado, el microorganismo causante de la infección en el paciente puede causar diferentes valores de CMI asociados a la distribución geográfica y tiempo-dependientes.

Aplicada al análisis FC-FD, por su metodología, la simulación de Montecarlo considera la variabilidad tanto de los parámetros farmacocinéticos como farmacodinámicos (Mould y Upton, 2012 y 2013). 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 se puede determinar la proporción de población en que se están alcanzando los índices requeridos para un CMI.

La simulación de Montecarlo permite combinar esta variabilidad interindividual FC-FD para diseñar regímenes de dosificación que permitan alcanzar una probabilidad de erradicación bacteriana superior al 90% que garantice la eficacia clínica antimicrobiana, basada en índices FC-FD específicos (Noreddin y cols., 2004 y 2005; Asín-Prieto y cols., 2015). Por ello se ha utilizado con distintos fines: comparar antibióticos, definir criterios de dosificación, o demostrar la validez de un antibiótico en una determinada situación (profilaxis, tratamiento empírico, insuficiencia renal, etc.) (Bulik y cols., 2017; Cattrall y cols., 2019; Cazaubon y cols., 2015).

Metodológicamente, se han descrito los principales requisitos para llevar a cabo la simulación de Monte Carlo (Mould y Upton, 2013):

1. Una fuente adecuada de datos de sensibilidad microbiana (CMI) para la población en la que se va a realizar la simulación, ya que esta puede variar entre zonas geográficas y ámbitos, como hospital, ambulatorios. Es importante considerar información actualizada sobre sensibilidad antimicrobiana como la proporcionada por bases de datos como EUCAST e información sobre incidencia de resistencias en

## Parte 1. Metodología

los diferentes países como la aportada por EDCE (*European Center for Disease Prevention and Control*).

2. Un modelo farmacocinético poblacional validado incluyendo el modelo estructural (que proporciona los parámetros farmacocinéticos de la población), un modelo de variabilidad (que proporciona la variabilidad interindividual) y un modelo de covariables (que estudia la influencia de las características de los pacientes en los parámetros farmacocinéticos).
3. Se debe disponer de información del comportamiento farmacocinético del antibiótico en una población similar a la de los pacientes que se desean tratar.

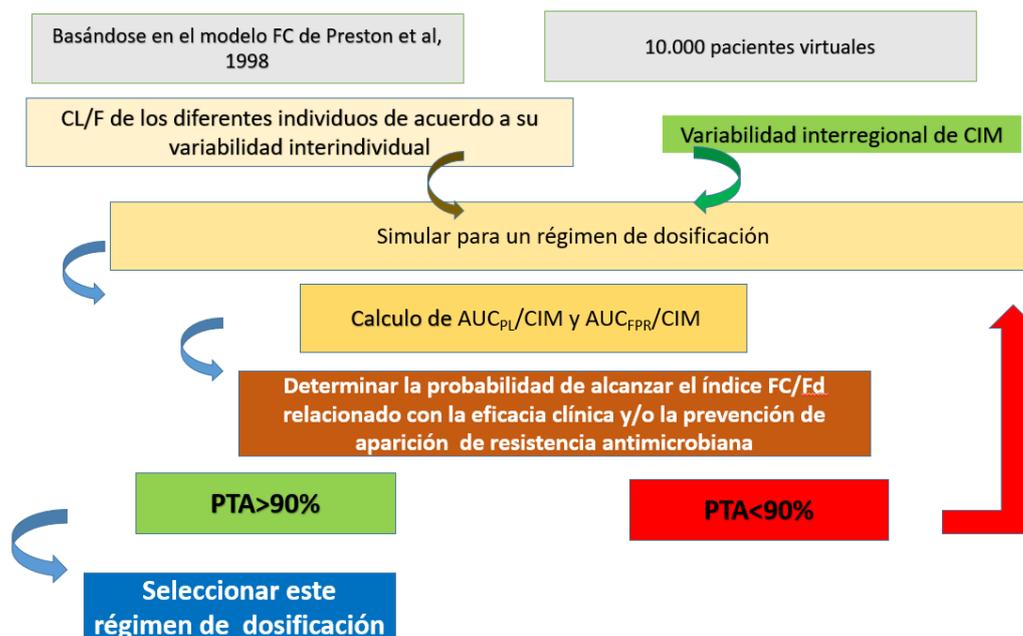
Para el levofloxacin, a partir del modelo farmacocinético poblacional seleccionado para cada uno de ellos y de las características del paciente virtual, se siguió un protocolo similar al descrito en la Figura 23. Así, como se ha explicado anteriormente, para cada escenario de pacientes virtuales se hicieron Simulaciones de Montecarlo mediante el programa farmacocinético NONMEM y el programa Excel, obteniendo sus parámetros farmacocinéticos individuales (10.000 pacientes por escenario).

A partir de éstos, se calcularon las áreas bajo la curva en plasma y en fluido prostático para cada régimen posológico en cada escenario.

Para cada uno de los 10.000 individuos, se realizó la estimación de la probabilidad de alcanzar el índice FC-FD relacionado con la eficacia clínica/ prevención de aparición de resistencia para una determinada pauta de dosificación (PTA). La PTA, expresada en %, es la probabilidad de que con un determinado régimen de dosificación de un antibiótico se alcance un valor previamente establecido para la variable subrogada de la respuesta o índice de eficacia para un determinado valor de CMI. De este modo, se ha considerado tratamientos con elevada probabilidad de éxito aquellos que permitan obtener para un valor dado de CMI, una PTA superior al 90% (Asin y cols., 2015).

$$\%PTA_{\text{eficacia}} = \frac{\text{numero de muestras con } \frac{AUC}{MIC} \text{ por encima del indice de eficacia} \cdot 100}{10000} \quad \text{Ec.7}$$

$$\%PTA_{\text{Prevención de resistencias}} = \frac{\text{numero de muestras con } \frac{AUC}{MIC} \text{ por encima del indice de prevención de resistencias} \cdot 100}{10000} \quad \text{Ec.8}$$



**Figura 23.** Protocolo de actuación para seleccionar un régimen de dosificación de un antibiótico con una probabilidad de eficacia clínica superior al 90%.

## 7. DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA CON APLICABILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Se plantea el desarrollo de una herramienta, que deberá ser perfeccionada para su aplicabilidad en la práctica clínica (URODose), que permita ser utilizada para el ajuste de dosificación individualizada de levofloxacino, de acuerdo con las características fisiológicas de los pacientes y la sensibilidad del germen responsable de la prostatitis bacteriana.

Para el desarrollo de URODose, inicialmente en este trabajo, se planifica el diseño de una hoja EXCEL que contenga la siguiente información:

1. Las ecuaciones del modelo farmacocinético poblacional de Preston y cols., 1998. Se implementarán para el cálculo del parámetro farmacocinético CL/F de cada individuo.
2. La ecuación de Cockcroft-Gault. Se implementará para el cálculo del aclaramiento de creatinina (CL<sub>Cri</sub>) de cada paciente. Se incluirán en

## *Parte 1. Metodología*

columnas las características de peso, edad y creatinina plasmática de cada paciente.

3. Se implementarán las ecuaciones necesarias para el cálculo del  $AUC_{PL0-24h}$  y  $AUC_{FPR 0-24h}$  basadas en los índices de distribución del levofloxacin entre fluido Prostático/Plasma para cada uno de los grupos de edad (jóvenes y adultos, de edad avanzada y ancianos).
4. Se implementará una columna para recoger la información microbiológica del cultivo del paciente (microorganismo responsable de la infección y valor de CMI frente a levofloxacin).

Para este estudio, gracias a la colaboración del Servicio de Microbiología Clínica del Hospital Universitario de Cruces, se pudo recoger información de gérmenes identificados en la población con prostatitis bacteriana del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Cruces durante el periodo 2017-2020. Esta información se disponía de forma informatizada, pero no contenía el valor del CMI para el organismo responsable de la infección.

Utilizando URODose, se planificó determinar cuál era la dosis más adecuada de levofloxacin para garantizar la eficacia clínica y prevenir la aparición de resistencias en los diferentes individuos de los grupos de pacientes virtuales (ejemplo de un paciente para cada grupo de pacientes virtuales) (Tabla 14) y de acuerdo con el germen responsable de la infección, utilizando los puntos de corte de sensibilidad para cada uno de los gérmenes (Tabla 7).

## **8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados obtenidos se han expresado como valores medios  $\pm$  la desviación estándar de la media.

La desviación estándar (SD) es una medida de la dispersión o variación de los valores de la variable aleatoria alrededor de la media. Si los valores de la variable tienden a concentrarse alrededor de la media, la desviación estándar es baja; mientras que, si los valores tienden a distribuirse lejos de la media, la desviación estándar será grande.

## ***Parte 1. Metodología***

El análisis estadístico de las diferencias entre las medias de los valores de las muestras se realizó mediante el test "t" de Student.

Se acepta para este análisis estadístico un nivel de probabilidad de error igual o inferior a 0,05 para un análisis de 2P.

### **9. PROGRAMAS**

Se utilizó el programa de análisis farmacocinético, NONMEM® (versión 7.3, Icon Plc, Dublin, Ireland) y la hoja de cálculo, EXCEL para hacer las simulaciones de Montecarlo en los distintos escenarios.

Se utilizó el programa GraphPad Prism® 5 para hacer el análisis estadístico tanto en la Parte 1 como Parte 2 del trabajo de investigación.



## **Parte 1. Resultados.**



## ***Parte 1. Resultados***

En primer lugar, en este estudio, se presentan los resultados del parámetro farmacocinético, aclaramiento aparente (CL/F) del levofloxacin que permitirá el cálculo de la exposición de levofloxacin en plasma ( $AUC_{PL0-24h}$ ), y teniendo en cuenta los índices de distribución fluido prostático/plasma, la exposición de levofloxacin en fluido prostático ( $AUC_{FPR 0-24h}$ ).

De acuerdo con estos resultados, para un rango de valores de CMI, se calculará la probabilidad de prevenir la aparición de resistencias (%  $PTA_{RESIS}$ ) del levofloxacin a la dosis de 500 mg teniendo en cuenta la variabilidad interindividual farmacocinética, asociada a las características de los pacientes. En aquellos grupos de pacientes, en los que dicha dosis de 500 mg no haya sido suficiente para prevenir la aparición de resistencias, se estudia las consecuencias de la administración de una dosis de 750 mg/día o la de 500 mg/12 h (dosis total diaria de 1.000 mg) sobre la %  $PTA_{RESIS}$ .

En segundo lugar, en base a las posibilidades de actuación multifactorial a nivel de la prevención de la aparición de resistencias, se presenta la opción de la individualización de la dosis para garantizar la eficacia clínica que ayude a prevenir la aparición de resistencias.

### **1. VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN EL ACLARAMIENTO APARENTE DE LEVOFLOXACINO**

El parámetro farmacocinético, aclaramiento aparente (CL/F), responsable de la exposición de fármaco tras una determinada dosis oral de levofloxacin, presenta los siguientes valores medios y rangos de variabilidad, descritos en la Tabla 15, para cada uno de los 6 subgrupos de pacientes virtuales estudiados. La importante variabilidad de este parámetro entre los diferentes individuos es función de su aclaramiento de creatinina que, como se ha explicado en su cálculo en la sección de metodología, a su vez varía de acuerdo con la edad, el peso y la creatinina plasmática del paciente. Existen diferencias estadísticamente significativas en dicho parámetro entre los diferentes grupos (\* $p < 0,05$ ).

**Parte 1. Resultados**

**Tabla 15.** Valores del parámetro farmacocinético, aclaramiento aparente (valor medio  $\pm$  desviación estándar y rango) de levofloxacino en los diferentes subgrupos de pacientes virtuales con creatinina plasmática (Cr) de 0,6-1,3 mg/dL.

Pacientes Virtuales	Aclaramiento aparente (Cl/F) (L/h)					
	Subgrupo Cr <sub>0,6</sub>	Subgrupo Cr <sub>0,7</sub>	Subgrupo Cr <sub>0,8</sub>	Subgrupo Cr <sub>0,9</sub>	Subgrupo Cr <sub>1,0</sub>	Subgrupo Cr <sub>1,3</sub>
Jóvenes	16,7 $\pm$ 0,3* (15,6-17,7)	14,8 $\pm$ 0,3* (13,8-15,7)	13,4 $\pm$ 0,2* (12,5-14,2)	12,3 $\pm$ 0,2* (11,5-13,1)	11,5 $\pm$ 0,2* (10,7-12,1)	9,7 $\pm$ 0,2 (9,0-10,2)
Adultos	13,8 $\pm$ 0,6* (11,5-15,5)	12,2 $\pm$ 0,5* (10,2-13,8)	11,1 $\pm$ 0,5 (9,2-12,5)	10,2 $\pm$ 0,4 (8,5-11,5)	9,5 $\pm$ 0,4 (7,9-10,7)	8,0 $\pm$ 0,3 (6,6-9,0)
De edad avanzada	10,2 $\pm$ 0,3 (9,1-11,1)	9,0 $\pm$ 0,3 (8,1-9,9)	8,2 $\pm$ 0,2 (7,3-8,9)	7,5 $\pm$ 0,2 (6,7-8,2)	7,0 $\pm$ 0,2* (6,3-7,6)	5,9 $\pm$ 0,2* (5,3-6,4)
Ancianos	8,2 $\pm$ 0,3 (7,1-9,2)	8,2 $\pm$ 0,3 (7,1-9,2)	6,6 $\pm$ 0,2* (5,7-7,4)	6,1 $\pm$ 0,2* (5,3-6,8)	5,7 $\pm$ 0,2* (4,9-6,4)	**
Población Global	9,6 $\pm$ 2,9 (4,9-17,7)					

\* $p < 0.05$ . Diferencias significativas en los distintos grupos de pacientes frente al grupo de población global

\*\* grupo de pacientes virtuales no incluido en el estudio por tener  $CL_{Cr} < 40$  mL/min

En la Tabla 16, se puede ver como el CL/F de la población virtual estudiada está comprendida dentro del rango de valores de CL/F publicados por Preston y cols., 2018.

**Tabla 16.** Valores del parámetro farmacocinético, aclaramiento aparente (valor medio  $\pm$  desviación estándar y rango) de levofloxacino en los diferentes subgrupos de pacientes virtuales y comparación con la población general cuyos valores son publicados por Preston y cols., 1998

Grupo de Pacientes Virtuales	CL/F (L/h)
Jóvenes	13,1 $\pm$ 2,5* (9,0-17,7)
Adultos	10,8 $\pm$ 2,1 (6,6-15,5)
De edad avanzada	8,0 $\pm$ 1,5 (5,3-11,1)
Ancianos	6,4 $\pm$ 1,2* (4,2-9,2)
Todos los pacientes virtuales	9,6 $\pm$ 2,9 (4,2-17,7)
Preston y col., 1998	9,3 $\pm$ 4,3 (1,5-19)

\* $p < 0.05$

Para Preston y cols., el valor de CL puede tomar valores  $<4$  L/h, ya que comprende la población de pacientes con  $Cl_{Cr} \leq 40$  mL/min. Esta población no está incluida en este estudio con pacientes virtuales ya que se consideró que requiere un tratamiento de dosificación específico.

## **2. VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN LA EXPOSICIÓN EN FLUIDO PROSTÁTICO DE LEVOFLOXACINO**

Tras la administración de levofloxacin, se presenta su exposición en fluido prostático, como una medida de la disponibilidad de fármaco en el lugar de acción, útil para el determinar la posibilidad de eficacia antimicrobiana y de prevención de aparición de resistencias. Esta exposición, medida a través de la variable  $AUC_{0-24h}$ , se ha calculado para cada dosis, mediante la técnica de simulación de Monte Carlo, de acuerdo con el aclaramiento aparente de levofloxacin y la relación de acceso del fármaco al fluido prostático en cada individuo de los subgrupos de pacientes virtuales estudiados.

Para la dosis de 500 mg de levofloxacin una vez al día, los valores medios y rangos de variabilidad del  $AUC_{0-24h}$  de levofloxacin en plasma ( $AUC_{PL\ 0-24h}$ ) y en el fluido prostático ( $AUC_{FPR\ 0-24h}$ ) se presentan en las Tablas 17 y 18 para cada uno de los 6 subgrupos estudiados.

Es importante destacar que el  $AUC_{PL\ 0-24h}$  (mg.h/L) en un paciente característico va a depender del CL/F y por lo tanto de las características fisiopatológicas del paciente determinadas por su edad y  $Cl_{Cr}$  de este paciente, así como de la dosis administrada. Sobre el  $AUC_{FPR\ 0-24h}$  (mg.h/L), el índice fluido prostático/plasma juega un papel importante ya que tiene diferente valor para los pacientes jóvenes y adultos respecto a los pacientes de edad avanzada y ancianos como se ha visto en la tabla 18.

Estos valores,  $AUC_{PL\ 0-24h}$  y  $AUC_{FPR\ 0-24h}$ , incrementan de forma directamente proporcional a la dosis, ya que el  $AUC_{0-24h}$  se calcula tras dividir la dosis por el CL/F. Así, para la dosis de 750 mg y 1.000 mg,  $AUC_{PL\ 0-24h}$  y  $AUC_{FPR\ 0-24h}$  tienen un valor superior al calculado para la dosis de 500 mg multiplicado por un coeficiente de 1,5 y 2,0 respectivamente (datos no presentados en tabla).

## Parte 1. Resultados

**Tabla 17.** Valores de la exposición de levofloxacin en plasma medidos como Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en el periodo 0-24 h ( $AUC_{PL\ 0-24h}$ ) (valor medio  $\pm$  desviación estándar y rango) tras la administración de un régimen de 500 mg/día en los diferentes subgrupos de pacientes virtuales con creatinina plasmática entre 0,6 y 1,3 mg/dL, frente a los valores medios estimados para la población global.

Pacientes Virtuales	$AUC_{PL\ 0-24h}$ (mg.h/L)					
	Subgrupo Cr <sub>0,6</sub> mg/L	Subgrupo Cr <sub>0,7</sub> mg/L	Subgrupo Cr <sub>0,8</sub> mg/L	Subgrupo Cr <sub>0,9</sub> mg/L	Subgrupo Cr <sub>1,0</sub> mg/L	Subgrupo Cr <sub>1,3</sub> mg/L
Jóvenes	30,0 $\pm$ 0,6* (28,3-32,1)	33,7 $\pm$ 0,6* (31,8-36,2)	37,3 $\pm$ 0,7* (35,2-39,9)	40,5 $\pm$ 0,7* (38,3-43,5)	43,6 $\pm$ 0,8* (41,2-46,7)	51,7 $\pm$ 0,9 (48,9-55,5)
Adultos	36,4 $\pm$ 1,5* (32,2-43,6)	41,0 $\pm$ 1,7* (36,3-49,1)	45,2 $\pm$ 1,9 (40,1-54,2)	49,2 $\pm$ 2,1 (43,6-59,0)	52,9 $\pm$ 2,2 (47,0-63,4)	62,8 $\pm$ 2,6 (55,8-75,3)
Edad avanzada	49,3 $\pm$ 1,4 (45,0-54,9)	55,5 $\pm$ 1,6 (50,7-61,7)	61,3 $\pm$ 1,7 (56,0-68,2)	66,7 $\pm$ 1,9 (60,9-74,2)	71,7 $\pm$ 2,0* (65,6-79,8)	85,2 $\pm$ 2,4* (77,9-94,7)
Ancianos	61,0 $\pm$ 2,3 (54,3-70,4)	68,5 $\pm$ 2,5 (61,0-79,1)	75,5 $\pm$ 2,8* (67,2-87,1)	82,0 $\pm$ 3,0* (73,1-94,7)	88,1 $\pm$ 3,2* (78,5-101,7)	
Población global	56,0 $\pm$ 1,8 (28,3-101,7)					

\*p<0,05

**Tabla 18.** Valores de la exposición del levofloxacin en fluido prostático, Área bajo la curva de concentraciones en el fluido prostático en el periodo 0-24 h ( $AUC_{FPR\ 0-24h}$ ) (valor medio  $\pm$  desviación estándar y rango) tras la administración de un régimen de 500 mg/día en los diferentes subgrupos de pacientes virtuales y creatinina plasmática (0,6-1,3 mg/dL).

Pacientes Virtuales	$AUC_{FPR\ 0-24h}$ (mg.h/L)					
	Subgrupo Cr <sub>0,6</sub> mg/L	Subgrupo Cr <sub>0,7</sub> mg/L	Subgrupo Cr <sub>0,8</sub> mg/L	Subgrupo Cr <sub>0,9</sub> mg/L	Subgrupo Cr <sub>1,0</sub> mg/L	Subgrupo Cr <sub>1,3</sub> mg/L
Jóvenes	15,0 $\pm$ 1,4* (10,0-20,6)	16,9 $\pm$ 1,6* (11,3-23,2)	18,7 $\pm$ 1,8* (12,4-25,6)	20,3 $\pm$ 1,9* (13,5-27,9)	21,9 $\pm$ 2,1* (14,5-30,0)	25,9 $\pm$ 2,5 (17,3-35,6)
Adultos	18,2 $\pm$ 1,9* (12,1-26,2)	20,5 $\pm$ 2,1* (13,6-29,5)	22,7 $\pm$ 2,3* (15,0-32,5)	24,7 $\pm$ 2,5 (16,3-35,4)	26,5 $\pm$ 2,7 (17,6-38,1)	31,5 $\pm$ 3,2 (20,9-45,2)
De edad avanzada	43,9 $\pm$ 7,3 (17,7-70,3)	49,5 $\pm$ 8,2 (19,9-79,2)	54,6 $\pm$ 9,1 (22,0-87,4)	59,4 $\pm$ 9,9 (24,0-95,1)	63,9 $\pm$ 10,6 (25,8-102,4)	75,9 $\pm$ 12,6* (30,6-121,5)
Ancianos	54,3 $\pm$ 9,1 (21,9-87,4)	61,1 $\pm$ 10,2 (24,7-98,2)	67,3 $\pm$ 11,3* (27,2-108,3)	73,1 $\pm$ 12,3* (29,5-117,6)	78,5 $\pm$ 13,2* (31,7-126,3)	
Población global	41,0 $\pm$ 6,1 (10,0-126,3)					

\*p<0.05

### **3. PROBABILIDAD DE ALCANZAR EL ÍNDICE FC-FD RELACIONADO CON LA PREVENCIÓN DE APARICIÓN DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA PARA DIFERENTES REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE LEVOFLOXACINO SEGÚN LA VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL DE LOS PACIENTES VIRTUALES**

En primer lugar, se presentan los resultados de la probabilidad de prevenir la aparición de resistencias (% PTA<sub>RESIS</sub>) de levofloxacino a la dosis de 500 mg una vez al día, teniendo en cuenta la variabilidad interindividual farmacocinética asociada a las características de los pacientes virtuales, con diferentes rangos de edad (jóvenes, adultos, de edad avanzada y ancianos) y con variabilidad interindividual a nivel de los niveles de creatinina plasmática (0,6 mg/dL-1,3 mg/dL). En aquellos grupos de pacientes en los que dicha dosis de 500 mg no haya sido suficiente para prevenir la aparición de resistencias, se estudia el efecto de la administración de una dosis de 750 mg/día o la de 500 mg/12 h (dosis total diaria de 1.000 mg) sobre la % PTA<sub>RESIS</sub>.

#### **3.1. PROBABILIDAD DE ALCANZAR EL ÍNDICE FC-FD RELACIONADO CON LA PREVENCIÓN DE APARICIÓN DE RESISTENCIAS PARA GÉRMENES GRAM (-)**

Para los diferentes subgrupos de pacientes, se presenta el valor de % PTA<sub>RESIS</sub> para gérmenes Gram (-) tras administración de la dosis de 500 mg. Para algunos pacientes, % PTA<sub>RESIS</sub>>90 parece haberse alcanzado basados en la exposición en plasma, pero se considera más importante su cálculo basándose en la exposición en fluido prostático, verdadero lugar de acción del levofloxacino. Se plantea la posibilidad de administrar dosis más altas de 750 y 1.000 mg para alcanzar este objetivo en los subgrupos de pacientes donde no se alcance el % PTA<sub>RESIS</sub>>90, basándose en la exposición en fluido prostático. Como se puede ver en los resultados, la administración de dosis de 750 mg o 1.000 mg (500 mg/12h) siguen sin permitir alcanzar una PTA<sub>RESIS</sub>>90 % para cualquier valor de la CMI de gérmenes Gram (-) y en cualquier subgrupo de pacientes con diferente Cr

**3.1.1. Estudio en pacientes jóvenes**

Para los pacientes jóvenes, cuando se considera la exposición del levofloxacin en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>RESIS</sub> es solo >90% para CMI=0,064 mg/L y nula para CMI≥0,125 mg/L (Tabla 19a). Las dosis de 750 mg o 1000 mg siguen sin permitir alcanzar una PTA<sub>RESIS</sub>>90 % para cualquier valor de CMI y en cualquier subgrupo de pacientes con diferente Cr. Con ninguna dosis se puede alcanzar una % PTA<sub>RESIS</sub>>90 % cuando el CMI≥0,25 mg/L, y para CMI=0,125 mg/L, la dosis necesaria depende de la creatinina plasmática (Tabla 19 b y c).

**Tabla 19.** Probabilidad de alcanzar el índice AUC<sub>0-24h</sub>/CMI relacionado con la prevención de aparición de resistencias bacterianas frente a Gérmenes Gram (-) (% PTA<sub>RESIS</sub>) tras la administración de dosis de 500 (a), 750 (b) a 1000 mg (c) de levofloxacin en la población de pacientes jóvenes, con diversos valores de creatinina plasmática (Cr), con prostatitis bacteriana. % PTA<sub>RESIS</sub> se calcula para la exposición (AUC<sub>0-24h</sub>) de plasma y en fluido prostático.

(a)

JÓVENES	% PTA <sub>RESIS</sub> (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		0,064	0,125	0,25	≥ 0,5
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	99,49	0,0	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	0,23	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	99,63	0,0	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	99,59	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	99,99	0,09	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	1,37	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	7,42	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	71,02	0,0	0,0

(b)

JÓVENES	% PTARESIS (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		0,064	0,125	0,25	≥ 0,5
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		17,01	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		62,73	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		90,17	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		97,89	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		97,89	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA		100,0	100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,56	0,0	0,0

(c)

JÓVENES	% PTARESIS (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)				
		0,064	0,125	0,25	0,5	≥ 1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		97,20	0,0	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	0,23	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,81	0,0	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA			99,59	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			0,09	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			1,37	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			9,21	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			71,02	0,0	0,0

3.1.2. Estudio en pacientes adultos

Para los pacientes adultos, cuando se considera la exposición del levofloxacin en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>RESIS</sub> es solo >90% para CMI=0,064 mg/L, y para CMI=0,125 mg/L en los pacientes con Cr=1,3 mg/dL (Tabla 20a).

% PTA<sub>RESIS</sub> es nula para otros pacientes cuyos cultivos tienen valores de CMI  $\geq 0,125$  mg/L (Tabla 20a). Con dosis de 750 y 1.000 mg, no se puede alcanzar una % PTA<sub>RESIS</sub>>90 % cuando el valor del CMI $\geq 0,25$  mg/L excepto para pacientes con Cr=1,3 mg/dL; y para CMI=0,125 mg/L, la dosis de 750 mg es adecuada (Tabla 20b y c).

**Tabla 20.** Probabilidad de alcanzar el índice  $AUC_{0-24h}/CMI$  relacionado con la prevención de aparición de resistencias bacterianas frente a Gérmenes Gram (-) (% PTA<sub>RESIS</sub>) tras la administración de un tratamiento de dosis de 500 a 1.000 mg de levofloxacin en la población de pacientes adultos, con diversos valores de creatinina plasmática (Cr), con prostatitis bacteriana.

(a)

ADULTOS	% PTA <sub>RESIS</sub> (500 mg)	VALORES CMI (µg/ml) GRAM (-)			
		0,064	0,125	0,25	$\geq 0,5$
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	67,41	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	99,96	0,12	0,00	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	2,99	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	20,12	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	50,35	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	76,54	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,38	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	98,59	0,0	0,0

(b)

ADULTOS	% PTA <sub>RESIS</sub> (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		0,064	0,125	0,25	≥ 0,5
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		84,02	0,00	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	0,07	0,0
	F. PROSTÁTICO		97,82	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		100,0	11,64	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,78	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA		100,0	79,74	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,99	0,22	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA		100,0	99,99	0,0
	F. PROSTÁTICO		100,0	1,24	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			33,38	0,0

(c)

ADULTOS	% PTA <sub>RESIS</sub> (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)				
		0,064	0,125	0,25	0,5	≥ 1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	67,41	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,98	0,12	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			2,99	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			20,12	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			50,35	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			76,54	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			100,0	0,38	0,0
	F. PROSTÁTICO			98,59	0,0	0,0

3.1.3. Estudio en pacientes de edad avanzada

Para los pacientes de edad avanzada, cuando se considera la exposición del levofloxacino en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>RESIS</sub> es solo >90% para el CMI≤0,125 mg/L, para los pacientes con Cr≥1 mg/dL cuyos cultivos tienen valores de CMI=0,25 mg/L. El % PTA<sub>RESIS</sub> es nula para otros pacientes cuyos cultivos tienen valores de CMI≥0,125 mg/L (Tabla 21a). Con las dosis más altas estudiadas, no se puede alcanzar una % PTA<sub>RESIS</sub>>90 % cuando el valor del CMI≥0,5 mg/L excepto para pacientes con Cr=1,3 mg/dL, y para CMI=0,25 mg/L, la dosis de 750 mg es adecuada (Tabla 21b y c).

**Tabla 21.** Probabilidad de alcanzar el índice AUC<sub>0-24h</sub>/CMI relacionado con la prevención de aparición de resistencias bacterianas frente a Gérmenes Gram (-) (% PTA<sub>RESIS</sub>) tras la administración de un tratamiento de dosis de 500 a 1.000 mg de levofloxacino en la población de pacientes de edad avanzada, con diversos valores de creatinina plasmática (Cr), con prostatitis bacteriana.

(a)

PACIENTES DE EDAD AVANZADA	% PTA <sub>RESIS</sub> (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)				
		0,064	0,125	0,25	0,5	≥ 1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,58	23,44	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,87	55,15	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,96	72,55	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	1,22	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	85,26	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	57,92	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	91,94	0,06	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	98,22	3,86	0,0

(b)

PACIENTES DE EDAD AVANZADA	% PTA <sub>RESIS</sub> (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		≤ 0,125	0,25	0,5	≥ 1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>		93,73	0,17	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>		97,90	2,69	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>		99,18	11,16	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>		99,60	26,38	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>		99,78	43,75	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>			79,32	0,0

(c)

PACIENTES DE EDAD AVANZADA	% PTA <sub>RESIS</sub> (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		≤ 0,125	0,25	0,5	1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA			0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>			23,44	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA			0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>			51,15	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA			0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>			72,55	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA			1,22	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>			85,26	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			57,92	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>			91,94	0,06
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>			98,22	3,86

3.1.4. Estudio en pacientes ancianos

Cuando se considera la exposición del levofloxacin en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>RESIS</sub> es solo >90% para el CMI ≤ 0,125 mg/L, y en este caso para los pacientes con Cr ≥ 0,8 mg/dL con cultivos de CMI = 0,25 mg/L. % PTA<sub>RESIS</sub> es nula para otros pacientes con cultivos de CMI ≥ 0,125 mg/L (Tabla 22a).

**Tabla 22.** Probabilidad de alcanzar el índice AUC<sub>0-24h</sub>/CMI relacionado con la prevención de aparición de resistencias bacterianas frente a Gérmenes Gram (-) (% PTA<sub>RESIS</sub>) tras la administración de dosis de 500 a 1000 mg de levofloxacin en la población de pacientes ancianos con prostatitis bacteriana y con diversos valores de creatinina plasmática (Cr).

(a)

ANCIANOS	% PTA <sub>RESIS</sub> (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)				
		0,064	0,125	0,25	0,5	≥ 1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,96	71,59	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	13,94	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	87,85	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	94,59	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	94,63	0,37	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	97,55	2,17	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	98,77	6,84	0,0

(b)

ANCIANOS	% PTA <sub>RESIS</sub> (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		≤ 0,125	0,25	0,5	≥ 1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,11	10,85	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,65	32,67	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,84	55,81	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,96	72,98	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA		100,0	2,47	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,99	83,96	0,0

(c)

ANCIANOS	% PTA <sub>RESIS</sub> (1000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		≤ 0,125	0,25	0,5	1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA			0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			71,59	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA			13,94	0,0
	F. PROSTÁTICO			87,85	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA			94,59	0,0
	F. PROSTÁTICO			94,63	0,37
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			97,55	2,17
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			98,77	6,84

### 3.2. PROBABILIDAD DE ALCANZAR EL ÍNDICE FC-FD RELACIONADO CON LA PREVENCIÓN DE APARICIÓN DE RESISTENCIAS PARA GÉRMENES GRAM (+)

Para los diferentes subgrupos de pacientes, basándonos en la exposición (AUC<sub>0-24h</sub>) de levofloxacinó alcanzada en plasma y fluido prostático, se presenta el valor de % PTA<sub>RESIS</sub> tras la administración de la dosis de 500 mg. Para algunos pacientes, el % PTA<sub>RESIS</sub>>90 parece haberse alcanzado basados en la exposición en plasma, pero se considera más importante el cálculo basándose en la exposición en fluido prostático del levofloxacinó.

Se plantea la posibilidad de administrar dosis más altas de 750 y 1.000 mg para alcanzar este objetivo en los subgrupos de pacientes donde no se alcance el % PTA<sub>RESIS</sub>>90 frente a Górmenes Gram (+), basándose en la exposición en fluido prostático, con la dosis de 500 mg. La administración de dosis de 750 mg o 1.000 mg (500 mg/12h) siguen sin permitir alcanzar una PTA<sub>RESIS</sub>>90 % para cualquier valor de CMI de Górmenes Gram (+) y en cualquier subgrupo de pacientes con diferente Cr.

3.2.1. Estudio en pacientes jóvenes

Para los pacientes jóvenes, se pueden ver los resultados en la tabla 23. Cuando se considera la exposición del levofloxacino en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>RESIS</sub> es solo superior al 90% para el CMI ≤ 0,125 y nula para CMI ≥ 0,25. Con ninguna dosis se puede alcanzar una % PTA<sub>RESIS</sub> > 90 % cuando el valor del CMI ≥ 0,5 mg/L, y para CMI = 0,25 mg/L, la dosis necesaria depende de la creatinina plasmática del paciente (Tabla 23b y c).

**Tabla 23.** Probabilidad de alcanzar el índice AUC<sub>0-24h</sub>/CMI relacionado con la prevención de aparición de resistencias bacterianas frente a Gérmenes Gram (+) (% PTA<sub>RESIS</sub>) tras la administración de un tratamiento de dosis de 500 a 1.000 mg de levofloxacino en la población de pacientes jóvenes con prostatitis bacteriana.

(a)

JÓVENES	% PTA <sub>RESIS</sub> (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)			
		0,064	0,125	0,25	≥ 0,5
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	97,01	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,50	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,79	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	82,13	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	0,06	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	1,24	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	8,68	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	69,81	0,0

(b)

JÓVENES	% PTARESIS (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)			
		≤ 0,125	0,25	0,5	≥ 1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		15,92	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		61,23	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		89,71	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		97,73	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA		100,0	0,02	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,52	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA		100,0	99,25	0,0
	F. PROSTÁTICO		100,0	0,31	0,0

(c)

JÓVENES	% PTARESIS (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)			
		≤ 0,125	0,25	0,5	≥ 1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		97,00	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	0,50	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,79	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		100,0	82,13	0,0
	F. PROSTÁTICO		100,0	0,06	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			1,24	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			8,68	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			69,81	0,0

### 3.2.2. Estudio en pacientes adultos

Para los pacientes adultos, cuando se considera la exposición del levofloxacino en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, la % PTARESIS es solo >90% para el CMI ≤ 0,125 mg/L y para pacientes con Cr = 1,3 mg/dL con un valor de CMI = 0,25 mg/L en su cultivo microbiológico. Este valor es nulo para otros subgrupos con CMI ≥ 0,25 mg/L (Tabla 24a). La dosis de 750 mg permite alcanzar % PTARESIS > 90% en todos los

## Parte 1. Resultados

subgrupos de pacientes restantes (límite para para pacientes con Cr=1,3 mg/dL) con un valor de CMI=0,25 mg/L en su cultivo microbiológico. Con ninguna dosis se puede alcanzar una % PTA<sub>RESIS</sub>>90 % cuando el valor del CMI≥0,5 mg/L, excepto la dosis de 1.000 mg para pacientes con Cr=1,3 mg/dL con un valor de CMI=0,5 mg/L en su cultivo microbiológico (Tabla 24b y c).

**Tabla 24.** Probabilidad de alcanzar el índice AUC<sub>0-24h</sub>/CMI relacionado con la prevención de aparición de resistencias bacterianas frente a Gérmenes Gram (+) (% PTA<sub>RESIS</sub>) tras la administración de un tratamiento de dosis de 500 a 1.000 mg de levofloxacin en la población de pacientes adultos con prostatitis bacteriana.

(a)

ADULTOS	% PTA <sub>RESIS</sub> (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)				
		0,064	0,125	0,25	0,5	≥ 1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	49,48	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,98	0,12	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	99,81	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	2,73	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	19,08	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	49,02	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	75,52	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,29	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	98,47	0,0	0,0

(b)

ADULTOS	% PTA <sub>RESIS</sub> (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)			
		≤ 0,125	0,25	0,5	≥ 1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		83,45	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	0,04	0,0
	F. PROSTÁTICO		97,68	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		100,0	7,85	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,76	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA		100,0	61,97	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,99	0,19	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA		100,0	97,85	0,0
	F. PROSTÁTICO		100,0	1,10	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			32,21	0,0

(c)

ADULTOS	% PTA <sub>RESIS</sub> (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)				
		≤ 0,125	0,25	0,5	1,0	≥ 2,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	49,48	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,98	0,12	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA			99,81	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			2,73	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			19,08	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			49,02	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			75,52	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			100,0	0,29	0,0
	F. PROSTÁTICO			98,47	0,0	0,0

### 3.2.3. Estudio en pacientes de edad avanzada

Para los pacientes de edad avanzada, cuando se considera la exposición del levofloxacin en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>RESIS</sub> es >90% para el CMI ≤ 0,125 mg/L, para pacientes con Cr ≥ 0,8 mg/dL con un valor de CMI = 0,25 mg/L y para pacientes con Cr = 1,3 mg/dL con un valor de CMI = 0,5 mg/L en su cultivo microbiológico. Este valor es nulo para otros subgrupos con CMI ≥ 0,25 mg/L (Tabla 25a). La dosis de 750 mg permite alcanzar % PTA<sub>RESIS</sub> > 90% en todos los subgrupos de pacientes restantes con un valor de CMI = 0,5 mg/L en su cultivo microbiológico. Con ninguna dosis se puede alcanzar una % PTA<sub>RESIS</sub> > 90 % cuando el valor del CMI ≥ 1 mg/L, excepto la dosis de 1.000 mg para pacientes con Cr ≥ 1 mg/dL con un valor de CMI = 1,0 mg/L (Tabla 25b y c).

**Tabla 25.** Probabilidad de alcanzar el índice  $AUC_{0-24h}/CMI$  relacionado con la prevención de aparición de resistencias bacterianas frente a Gérmenes Gram (+) (%  $PTA_{RESIS}$ ) tras la administración de un tratamiento de dosis de 500 a 1.000 mg de levofloxacino en la población de pacientes de edad avanzada con prostatitis bacteriana.

(a)

PACIENTES DE EDAD AVANZADA	% $PTA_{RESIS}$ (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)				
		≤ 0,125	0,25	0,5	1,0	≥ 2,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>	100,0	50,14	0,0	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>	100,0	87,81	0,0	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>	100,0	97,95	0,0	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,95	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>	100,0	99,67	0,0	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	36,19	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>	100,0	99,98	0,01	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>	100,0	100,0	98,18	3,71	0,0

(b)

PACIENTES DE EDAD AVANZADA	% $PTA_{RESIS}$ (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)				
		≤ 0,125	0,25	0,5	1,0	≥ 2,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	69,89	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>		100,0	93,58	0,16	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	100,0	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>		100,0	97,85	2,50	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>			99,16	10,70	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>			99,59	25,61	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>			99,78	42,97	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA				0,0	0,0
	<i>F. PROSTÁTICO</i>				78,66	0,0

(c)

PACIENTES DE EDAD AVANZADA	% PTA <sub>RESIS</sub> (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)					
		≤ 0,125	0,25	0,5	1,0	2,0	≥ 4,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			99,57	22,63	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA				0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				50,37	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA				0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				71,96	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA				0,95	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				84,70	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA				36,19	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				91,67	0,04	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA				100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				98,18	3,71	0,0

### 3.2.4. Estudio en pacientes ancianos

Para los pacientes ancianos, cuando se considera la exposición del levofloxacin en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, el % PTA<sub>RESIS</sub> es solo >90% para el CMI ≤ 0,25 mg/L y para pacientes con Cr ≥ 0,8 mg/dL con un valor de CMI = 0,5 mg/L en su cultivo microbiológico. Este valor es nulo para otros subgrupos con CMI ≥ 0,25 mg/L (Tabla 26a). La dosis de 750 mg permite alcanzar % PTA<sub>RESIS</sub> >90% en todos los subgrupos de pacientes restantes con un valor de CMI = 0,5 mg/L. Con ninguna dosis se puede alcanzar una % PTA<sub>RESIS</sub> >90 % cuando el valor del CMI ≥ 1 mg/L, excepto la dosis de 1.000 mg para pacientes con Cr ≥ 0,8 mg/dL con un valor de CMI = 1,0 mg/L (Tabla 26b y c).

Tras el análisis realizado, con el objetivo de disminuir la posibilidad de aparición de resistencias durante el tratamiento con levofloxacin en los diferentes subgrupos de pacientes, se propone optimizar la dosis de levofloxacin para que cada subgrupo de pacientes consiga alcanzar la máxima eficacia bacteriana desde las primeras dosis, disminuyendo la disposición inadecuada del antibiótico frente a la bacteria responsable de la prostatitis bacteriana, y disminuyendo así la probabilidad de aparición de resistencias antimicrobianas.

## Parte 1. Resultados

**Tabla 26.** Probabilidad de alcanzar el índice  $AUC_{0-24h}/CMI$  relacionado con la prevención de aparición de resistencias bacterianas frente a Gérmenes Gram (+) (%  $PTA_{RESIS}$ ) tras la administración de un tratamiento de dosis de 500 a 1.000 mg de levofloxacin en la población de pacientes ancianos con prostatitis bacteriana.

(a)

ANCIANOS ADULTOS	% $PTA_{RESIS}$ (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)				
		≤ 0,125	0,25	0,5	1,0	≥ 2,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,96	71,04	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	9,43	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,99	87,60	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	81,86	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	94,47	0,36	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	97,47	2,07	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	98,73	6,56	0,0

(b)

ANCIANOS	% $PTA_{RESIS}$ (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)				
		≤ 0,25	0,5	1,0	2,0	≥ 4,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,10	10,52	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,65	31,84	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,83	55,08	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA			0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			72,42	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			1,67	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			83,48	0,0	0,0

(c)

ANCIANOS	% $PTA_{RESIS}$ (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)				
		≤ 0,25	0,5	1,0	2,0	≥ 4,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA			0,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			71,04	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA			9,43	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			87,60	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA			81,86	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			94,47	0,36	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA			99,90	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			97,47	2,07	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			98,73	6,56	0,0

#### **4. PROBABILIDAD DE ALCANZAR EL ÍNDICE FC-FD RELACIONADO CON LA EFICACIA ANTIMICROBIANA PARA DIFERENTES REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE LEVOFLOXACINO SEGÚN LA VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL DE LOS PACIENTES VIRTUALES**

Para los distintos escenarios de pacientes virtuales descritos en la metodología, se presentan los resultados de la probabilidad de alcanzar los índices FC-FD relacionados con la eficacia antimicrobiana para diferentes regímenes de dosificación múltiple de levofloxacin (500, 750 y 1.000 mg) cada 24 horas en pacientes virtuales de raza caucasiana, de género masculino, diferentes rangos de edad (jóvenes, adultos y ancianos) con variabilidad interindividual a nivel de la creatinina plasmática (0,6 mg/dL a 1,3 mg/dL).

##### **4.1. PROBABILIDAD DE ALCANZAR EL ÍNDICE FC-FD RELACIONADO CON LA EFICACIA ANTIMICROBIANA PARA GÉRMESES GRAM (-)**

Para los diferentes subgrupos de pacientes, basándonos en la exposición ( $AUC_{0-24h}$ ) de levofloxacin alcanzada en plasma y fluido prostático, se presenta el valor de %  $PTA_{EFIC}$  tras la administración de la dosis de 500 mg. Para algunos pacientes, la %  $PTA_{EFIC} > 90$  parece haberse alcanzado basada en la exposición en plasma, pero no es así cuando se realiza el cálculo basado en la exposición en fluido prostático, verdadero lugar de acción del levofloxacin.

En segundo lugar, se plantea la posibilidad de administrar dosis más altas de 750 y 1.000 mg para alcanzar este objetivo en los subgrupos de pacientes donde no se alcance la %  $PTA_{EFIC} > 90$  con la dosis de 500 mg. La administración de dosis de 750 mg o 1.000 mg siguen sin permitir alcanzar una  $PTA_{EFIC} > 90$  % para cualquier valor de CMI de gérmenes Gram (-) y en cualquier subgrupo de pacientes con diferente Cr.

Para el rango de dosis de 500 a 1.000 mg estudiado, en las Tablas 27-30 se puede apreciar la probabilidad de alcanzar los índices FC-FD relacionados con la eficacia clínica frente a gérmenes Gram (-) en los diferentes grupos de pacientes virtuales. Se marca en verde el valor del "CMI punto de corte clínico o clinical breakpoint" y en amarillo el punto del "ECOFF" para *Enterobacterias sensibles*. Para *Pseudomona aeruginosa*, estos valores se pueden consultar en la tabla 7.

4.1.1. Estudio en pacientes jóvenes

Para los pacientes jóvenes, cuando se considera la exposición del levofloxacin en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>EFIC</sub> es sólo superior al 90% para la CMI ≤ 0,125 mg/L, así como, para pacientes con Cr = 1,3 mg/dL con un valor de CMI = 0,25 mg/L en su cultivo microbiológico. Este valor es nulo para el resto de los subgrupos de pacientes con CMI ≥ 0,125 mg/L (Tabla 27a).

**Tabla 27.** Probabilidad de alcanzar el índice AUC<sub>0-24h</sub>/CMI relacionado con la eficacia clínica frente a Górmes Gram (-) (% PTA<sub>EFIC</sub>) tras la administración de un tratamiento de dosis de 500 (a), 750 (b) a 1.000 mg (c) de levofloxacin en la población de pacientes jóvenes con prostatitis bacteriana.

(a)

JÓVENES	% PTA <sub>EFIC</sub> (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		≤ 0,125	0,25	0,5	≥ 1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	1,57	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	99,85	0,0	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	0,25	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	4,99	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	25,89	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	55,31	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	96,12	0,0	0,0

(b)

JÓVENES	% PTA <sub>EFIC</sub> (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		≤ 0,125	0,25	0,5	≥ 1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		67,64	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		94,11	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,18	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA		100,0	6,47	0,0
	F. PROSTÁTICO		100,0	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA		100,0	99,68	0,0
	F. PROSTÁTICO		100,0	0,09	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			12,55	0,0

(c)

JÓVENES	% PTA <sub>EFIC</sub> (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		≤ 0,125	0,25	0,5	≥ 1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	1,57	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,85	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			0,25	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			4,99	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			25,89	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			55,31	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			96,12	0,0

Para CMI=0,25 mg/L, la dosis necesaria depende de la creatinina plasmática del paciente. Con ninguna dosis se puede alcanzar una % PTA<sub>EFIC</sub>>90 % cuando el valor de la CMI≥0,5 mg/L excepto para pacientes con Cr=1,3 mg/dL con un valor de CMI= 0,5 mg/L con una dosis de 1.000 mg (Tabla 27b y c).

#### 4.1.2. Estudio en pacientes adultos

Para los pacientes adultos, cuando se considera la exposición del levofloxacinó en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>EFIC</sub> es solo superior al 90% para el CMI≤0,125 mg/L y para pacientes con Cr≥1 mg/dL con un valor de CMI=0,25 mg/L en su cultivo microbiológico. Este valor es nulo para el resto de los subgrupos de pacientes con CMI ≥0,25 mg/L (Tabla 28a). Para CMI=0,25 mg/L, la dosis de 750 mg es adecuada para los grupos de pacientes no cubiertos con la dosis de 500 mg. Con ninguna dosis se puede alcanzar una % PTA<sub>EFIC</sub>>90 % cuando el valor del CMI≥0,5 mg/L excepto para pacientes con Cr≥1 mg/dL con un valor de CMI=0,5 mg/L en su cultivo microbiológico con una dosis de 1.000 mg (Tabla 28b y c).

**Parte 1. Resultados**

**Tabla 28.** Probabilidad de alcanzar el índice  $AUC_{0-24h}/CMI$  relacionado con la eficacia clínica frente a Gérmenes Gram (-) (%  $PTA_{EFIC}$ ) tras la administración de un tratamiento de dosis de 500 (a), 750 (b) a 1.000 mg (c) de levofloxacino en la población de pacientes adultos con prostatitis bacteriana.

(a)

ADULTOS	% $PTA_{EFIC}$ (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		$\leq 0,125$	0,25	0,5	$\geq 1,0$
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	4,12	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	30,42	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	67,64	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	89,07	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,02	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	96,69	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	51,39	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,96	0,0	0,0

(b)

ADULTOS	% $PTA_{EFIC}$ (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		$\leq 0,125$	0,25	0,5	$\geq 1,0$
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	0,23	0,0
	F. PROSTÁTICO		98,29	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	31,20	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,93	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		100,0	98,39	0,0
	F. PROSTÁTICO		100,0	0,59	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA		100,0	100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		100,0	5,57	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			20,37	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			80,59	0,0

(c)

ADULTOS	% PTA <sub>EFIC</sub> (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		≤ 0,125	0,25	0,5	1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			4,12	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			30,42	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			67,64	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			89,07	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			100,0	0,02
	F. PROSTÁTICO			96,69	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			100,0	51,3 9
	F. PROSTÁTICO			99,96	0,07

#### 4.1.3. Estudio en pacientes de edad avanzada

Para los pacientes de edad avanzada, cuando se considera la exposición del levofloxacino en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>EFIC</sub> es superior al 90% para el CMI ≤ 0,25 mg/L y para pacientes con Cr ≥ 0,9 mg/dL con un valor de CMI = 0,5 mg/L en su cultivo microbiológico. Se recomienda una dosis de 250 mg para estos grupos. Este valor es nulo para el resto de los subgrupos de pacientes con CMI ≥ 0,5 mg/L en su cultivo microbiológico (Tabla 29a). La dosis de 750 mg es adecuada para los grupos de pacientes no cubiertos con la dosis de 500 mg para CMI = 0,5 mg/L y para pacientes con Cr = 1,3 mg/dL con un valor de CMI = 1 mg/L. Con ninguna dosis se puede alcanzar una % PTA<sub>EFIC</sub> > 90 % cuando el valor del CMI ≥ 1 mg/L excepto para pacientes con Cr ≥ 0,9 mg/dL con un valor de CMI = 1,0 mg/L con una dosis de 1.000 mg (Tabla 29b y c).

## Parte 1. Resultados

**Tabla 29.** Probabilidad de alcanzar el índice  $AUC_{0-24h}/CMI$  relacionado con la eficacia clínica frente a Gérmenes Gram (-) (%  $PTA_{EFC}$ ) tras la administración de un tratamiento de dosis de 500 (a), 750 (b) a 1.000 mg (c) de levofloxacin en la población de pacientes de edad avanzada con prostatitis bacteriana.

(a)

PACIENTES DE EDAD AVANZADA	% $PTA_{EFC}$ (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)			
		$\leq 0,125$	0,25	0,5	1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	99,98	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,83	54,39	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,97	77,61	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	89,89	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	95,07	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	97,52	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	99,51	20,18

(b)

PACIENTES DE EDAD AVANZADA	% $PTA_{EFC}$ (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)				
		$\leq 0,125$	0,25	0,5	1,0	>1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			98,08	3,33	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			99,42	15,90	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			99,71	37,40	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA				0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				57,69	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA				0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				72,73	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA				77,92	0,0
	F. PROSTÁTICO				92,97	0,0

(c)

PACIENTES DE EDAD AVANZADA	% PTA <sub>EFIC</sub> (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)				
		≤ 0,125	0,25	0,5	1,0	2,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA				0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				54,39	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA				0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				77,61	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA				22,93	0,0
	F. PROSTÁTICO				89,89	0,02
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA				99,24	0,0
	F. PROSTÁTICO				95,07	0,36
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA				100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				97,52	1,86
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA				100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				100,0	20,18

#### 4.1.4. Estudio en pacientes ancianos

Para los pacientes ancianos, cuando se considera la exposición del levofloxacin en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>EFIC</sub> es superior al 90% para el CMI ≤ 0,25 mg/L y al límite para todos los pacientes con un valor de CMI = 0,5 mg/L en su cultivo microbiológico. Se recomienda plantearse una dosis de 250 mg para estos pacientes. El % PTA<sub>EFIC</sub> es nulo para el resto de los subgrupos de pacientes con CMI ≥ 1,0 mg/L (Tabla 30a).

La dosis de 750 mg es adecuada para pacientes con C<sub>R</sub> ≥ 0,9 mg/dL con un valor de CMI = 1,0 mg/L en su cultivo microbiológico. Para pacientes con Cr de 0,7 y 0,8 mg/dL con un valor de CMI = 1,0 mg/L, la dosis adecuada es 1.000 mg. Con ninguna dosis se puede alcanzar una % PTA<sub>EFIC</sub> > 90 % cuando el valor del CMI ≥ 2 mg/L (Tabla 30b y c).

**Tabla 30.** Probabilidad de alcanzar el índice  $AUC_{0-24h}/CMI$  relacionado con la eficacia clínica frente a Gérmenes Gram (-) (%  $PTA_{EFIC}$ ) tras la administración de un tratamiento de dosis de 500 (a), 750 (b) a 1.000 mg (s) de levofloxacin en la población de pacientes ancianos con prostatitis bacteriana.

(a)

ANCIANOS	% $PTA_{EFIC}$ (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)				
		$\leq 0,125$	0,25	0,5	1,0	>1,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	24,03	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	89,20	0,01	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	99,59	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	96,06	0,81	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	98,42	4,87	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	99,35	13,75	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	99,61	27,41	0,0

(b)

ANCIANOS	% $PTA_{EFIC}$ (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)				
		$\leq 0,125$	0,25	0,5	1,0	2,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			99,69	36,15	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA				0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				63,73	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA				0,61	0,0
	F. PROSTÁTICO				4,64	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA				31,53	0,0
	F. PROSTÁTICO				90,04	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA				93,85	0,0
	F. PROSTÁTICO				94,49	0,36

(c)

ANCIANOS	% PTA <sub>EFC</sub> (1000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (-)				
		≤ 0,125	0,25	0,5	1,0	>2,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA				24,03	0,0
	F. PROSTÁTICO				89,20	0,01
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA				99,59	0,0
	F. PROSTÁTICO				96,06	0,81
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA				100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				98,42	4,87
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA				100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO				100,0	13,75
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA					0,0
	F. PROSTÁTICO					27,41

#### 4.2. PROBABILIDAD DE ALCANZAR EL ÍNDICE FC-FD RELACIONADO CON LA EFICACIA ANTIMICROBIANA PARA GÉRMENES GRAM (+)

Para los diferentes subgrupos de pacientes, basándonos en la exposición (AUC<sub>0-24h</sub>) de levofloxacin alcanzada en plasma y fluido prostático en un periodo de 24 h, se presenta el valor de % PTA<sub>EFC</sub> tras la administración de la dosis de 500 mg. Para algunos pacientes, % PTA<sub>EFC</sub>>90 parece haberse alcanzado basado en la exposición en plasma, pero no es así cuando se realiza el cálculo basado en la exposición en fluido prostático que es el verdadero lugar de acción del levofloxacin.

En segundo lugar, se plantea la posibilidad de administrar dosis más altas de 750 y 1.000 mg para alcanzar este objetivo en los subgrupos de pacientes donde no se alcance el % PTA<sub>EFC</sub>>90 con la dosis de 500 mg. La administración de dosis de 750 mg o 1.000 mg siguen sin permitir alcanzar una PTA<sub>EFC</sub>>90 % para cualquier valor de CMI de gérmenes Gram (+) y en cualquier subgrupo de pacientes con diferente Cr. Se marca en verde el valor del "CMI punto de corte clínico o clinical breakpoint" para *Staphylococcus aureus* y en amarillo para *Enterococcus faecalis*. Para los valores de ECOFF, se pueden consultar en la tabla 7.

4.2.1. Estudio en pacientes jóvenes

Para los pacientes jóvenes, tras la administración de la dosis de 500 mg, los resultados se presentan en la tabla 31.

**Tabla 31.** Probabilidad de alcanzar el índice  $AUC_{0-24h}/CMI$  relacionado con la eficacia clínica (%  $PTA_{EFIC}$ ) frente a gérmenes Gram (+) tras la administración de un tratamiento de dosis de 500 (a), 750 (b) a 1.000 mg (c) de levofloxaco en la población de pacientes jóvenes con prostatitis bacteriana.

(a)

JÓVENES	% $PTA_{EFIC}$ (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)			
		$\leq 0,25$	0,5	1,0	$\geq 2,0$
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	9,3	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	49,98	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	84,20	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	96,09	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,14	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	91,77	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	0,12	0,0

(b)

JÓVENES	% $PTA_{EFIC}$ (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)			
		$\leq 0,25$	0,5	1,0	$\geq 2,0$
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,03	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,55	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	73,24	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,99	0,04	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	1,51	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0		100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0		12,41	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0		100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0		36,86	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0		100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0		91,63	0,0

(c)

JÓVENES	% PTA <sub>EFIC</sub> (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)			
		≤ 0,5	1,0	2,0	≥ 4,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	9,30	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	49,98	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	84,20	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	96,09	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,14	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0		91,77	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0		0,12	0,0

Para los pacientes jóvenes, cuando se considera la exposición del levofloxacin en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>EFIC</sub> es sólo superior al 90% para el CMI≤0,25 mg/L y para pacientes con Cr≥0,9 mg/dL con un valor de CMI=0,5 mg/L en su cultivo microbiológico. Este valor es nulo para el resto de los subgrupos de pacientes con CMI≥0,5 mg/L (Tabla 31a).

Para CMI=0,5 mg/L, la dosis necesaria (500-750 mg) depende de la creatinina plasmática del paciente. Para CMI=0,1 mg/L, la dosis necesaria (750-1000 mg) depende de la creatinina plasmática del paciente. Con ninguna dosis se puede alcanzar una % PTA<sub>EFIC</sub>>90 % cuando el valor del CMI≥2 mg/L (Tabla 31b y c)

#### 4.2.2. Estudio en pacientes adultos

Para los pacientes adultos, cuando se considera la exposición del levofloxacin en el fluido prostático, tras la administración de la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>EFIC</sub> es solo superior al 90% para el CMI≤0,25 mg/L y para pacientes con Cr≥0,7 mg/dL con un valor de CMI=0,5 mg/L en su cultivo microbiológico (Tabla 32a). Para CMI=1 mg/L, la dosis de 750-1000 mg es adecuada para todos los grupos de pacientes. Con ninguna dosis se puede alcanzar una % PTA<sub>EFIC</sub>>90 % cuando el valor del CMI≥2 mg/L (Tabla 32b y c).

**Parte 1. Resultados**

**Tabla 32.** Probabilidad de alcanzar el índice  $AUC_{0-24h}/CMI$  relacionado con la eficacia clínica (%  $PTA_{EFIC}$ ) frente a gérmenes Gram (+) tras la administración de un tratamiento de dosis de 500 (a), 750 (b) a 1.000 mg (c) de levofloxacin en la población de pacientes adultos con prostatitis bacteriana.

(a)

ADULTOS	% $PTA_{EFIC}$ (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)			
		≤ 0,25	0,5	1,0	≥ 2,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	76,54	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	95,75	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	2,78	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,48	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	38,42	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	0,07	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	91,28	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	0,52	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,92	23,18	0,0

(b)

ADULTOS	% $PTA_{EFIC}$ (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)				
		≤ 0,25	0,5	1,0	2,0	≥ 4,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	98,25	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		100,0	1,22	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			16,64	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			51,49	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			80,35	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			93,29	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			100,0	13,05	0,0
	F. PROSTÁTICO			99,84	0,01	0,0

(c)

ADULTOS	% PTA <sub>EFIC</sub> (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)			
		≤ 0,5	1,0	2,0	≥ 4,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		76,54	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		95,75	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		100,0	2,78	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,48	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA		100,0	38,42	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,96	0,07	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			91,28	0,0
	F. PROSTÁTICO			0,52	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			23,18	0,0

#### 4.2.3. Estudio en pacientes de edad avanzada

Para los pacientes edad avanzada, con la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>EFIC</sub> es >90% para el CMI ≤ 0,5 mg/L y para pacientes con Cr = 1,3 mg/dL con CMI = 1 mg/L. Este valor es nulo para el resto de los subgrupos con CMI ≥ 1 mg/L (Tabla 33a)

**Tabla 33.** Probabilidad de alcanzar el índice AUC<sub>0-24h</sub>/CMI relacionado con la eficacia clínica (% PTA<sub>EFIC</sub>) frente a gérmenes Gram (+) tras la administración de dosis de 500 (a), 750 (b) a 1.000 mg (c) de levofloxacin en pacientes de edad avanzada con prostatitis bacteriana.

(a)

PACIENTES DE EDAD AVANZADA	% PTA <sub>EFIC</sub> (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)				
		≤ 0,25	0,5	1,0	2,0	≥ 4,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	39,79	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,98	0,01	0,0	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	99,96	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	1,37	0,0	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	15,01	0,0	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	44,89	0,0	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	73,41	0,0	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	100,0	99,96	74,30	0,0

(b)

PACIENTES DE EDAD AVANZADA	% PTA <sub>EFIC</sub> (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)		
		≤ 1,0	2,0	4,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	43,69	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	70,56	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	1,44	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	85,57	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	55,12	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	92,94	0,09
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	98,87	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	96,32	0,80
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,29	12,43

(c)

PACIENTES DE EDAD AVANZADA	% PTA <sub>EFIC</sub> (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)			
		≤ 1,0	2,0	4,0	> 4,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		39,79	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		91,94	0,07	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		99,96	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		97,18	1,53	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		98,94	7,82	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,51	20,06	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA			0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			36,34	0,0
Cr 1,3 mg/dL	PLASMA			0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO			74,30	0,0

Para CMI=1 mg/L, la dosis de 750 mg es más adecuada. Con ninguna dosis se puede alcanzar una % PTA<sub>EFIC</sub>>90 % cuando la CMI≥2 mg/L, excepto para pacientes con Cr≥1 mg/dL y con una CMI=2 mg/L con una dosis de 1.000 mg (Tabla 33b y c).

4.2.4. Estudio en pacientes ancianos

Para los pacientes ancianos, cuando se considera la exposición del levofloxacin en el fluido prostático, con la dosis de 500 mg, la % PTA<sub>EFIC</sub> es > 90% para el CMI ≤ 1 mg/L. Este valor es nulo para el resto de los subgrupos de pacientes con CMI ≥ 1 mg/L con esta dosis (Tabla 34a).

**Tabla 34.** Probabilidad de alcanzar el índice AUC<sub>0-24h</sub>/CMI relacionado con la eficacia clínica (% PTA<sub>EFI</sub>) frente a gérmenes Gram (+) tras la administración de un tratamiento de dosis de 500 (a), 750 (b) a 1.000 mg (c) de levofloxacin en la población de pacientes ancianos con prostatitis bacteriana.

(a)

ANCIANOS	% PTA <sub>EFIC</sub> (500 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)			
		≤ 0,5	1,0	2,0	≥ 4,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	98,82	7,49	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,60	25,76	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,80	48,73	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,95	67,57	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA	100,0	100,0	0,35	0,0
	F. PROSTÁTICO	100,0	99,98	79,46	0,0

(b)

ANCIANOS	% PTA <sub>EFIC</sub> (750 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)		
		≤ 1,0	2,0	4,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		15,28	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		94,21	0,28
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		97,61	2,33
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA		0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		98,94	8,37
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA		0,07	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,50	18,58

(c)

ANCIANOS	% PTA <sub>EFIC</sub> (1.000 mg)	VALORES CMI (mg/L) GRAM (+)			
		≤ 1,0	2,0	4,0	>4,0
Cr 0,6 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		98,82	7,49	0,0
Cr 0,7 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,60	25,76	0,0
Cr 0,8 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,80	48,73	0,0
Cr 0,9 mg/dL	PLASMA		100,0	0,0	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,95	67,57	0,0
Cr 1,0 mg/dL	PLASMA		100,0	0,35	0,0
	F. PROSTÁTICO		99,98	79,46	0,0

Para CMI=2 mg/L, la dosis de 750 mg es adecuada para los grupos de pacientes con Cr≥0,8 mg/dL, siendo necesaria la dosis de 1000 mg para el resto de los grupos. Con ninguna dosis se puede alcanzar una % PTA<sub>EFIC</sub>>90 % cuando el valor del CMI>2 mg/L (Tabla 34b y c).

De acuerdo con los resultados presentados hasta el momento, se puede ver en las tablas 19-34, como para prevenir la aparición de resistencias se necesitan en la mayoría de los subgrupos de pacientes dosis superiores a 1.000 mg (500 mg dos veces al día) que en este momento no están permitidas en la práctica clínica. Los resultados de estas tablas son resumidos en el Anexo 1. Así mismo, es necesario individualizar la dosis en los distintos subgrupos de pacientes para garantizar una eficacia antimicrobiana como herramienta para prevenir la aparición de resistencias.

## 5.OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIFICACIÓN DE LEVOFLOXACINO

En la población de pacientes con prostatitis bacteriana (n=787 casos) del Servicio de Urología del Hospital de Cruces, durante el periodo 2017-2020, se encontró que el 64% de las infecciones son producidas por gérmenes Gram (-), principalmente *Escherichia Coli* (36%) y el 35,5 % por gérmenes Gram (+), principalmente *Enterococcus faecalis*,

## Parte 1. Resultados

información recogida en la base de datos del Servicio de Microbiología Clínica (Tabla 35). No se pudo disponer del valor de CMI medido para cada microorganismo en cada muestra analizada, por lo que no es posible utilizar este valor en URODose y se han utilizado los rangos normales de CMI para estos microorganismos.

**Tabla 35.** Gérmenes responsables de la prostatitis bacteriana en la población de pacientes recogida en el Hospital Universitario de Cruces entre el periodo 2017-2020.

Germen responsable de Prostatitis bacteriana		Incidencia (%) (n=787 casos)	Sensibilidad (número de casos) - CMI
<b>Gram (+)</b>	<i>Enterococcus faecalis</i>	261 casos (33%)	Resistente (103); Intermedio (1); Sensible (157)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	20 casos (2,5%)	No disponible
<b>Gram (-)</b>	<i>E. Coli</i>	287 casos (36%)	No disponible
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	40 casos (5,1%)	No disponible
	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	28 casos (3,5%)	No disponible
	<i>Morganella morganii</i>	62 casos (7,8%)	No disponible
	<i>Proteus mirabilis</i>	40 casos (5,1%)	No disponible
	<i>Citrobacter (varios tipos)</i>	20 casos (2,5%)	No disponible
	<i>Serratia (varios tipos)</i>	10 casos (1,2%)	No disponible
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 casos (2,4%)	Resistente CMI>4 mg/L (1); Intermedio (5) CMI; Sensible CMI≤1 mg/L (13)

Utilizando la herramienta diseñada, URODose, a partir del modelo farmacocinético de Preston y cols., 1998 y de los criterios FC-FD seleccionados relacionados con la eficacia clínica, se realizó una optimización de la dosificación de levofloxacino en pacientes virtuales similar a la población urológica. Para estos gérmenes identificados, Gram (+) y Gram (-), mediante URODose, se calculó la dosis "forma individualizada", más adecuada, que debería ser administrada en pacientes virtuales de acuerdo con sus diferentes características fisiopatológicas y a la exposición del levofloxacino en el fluido prostático (Tablas 36-43).

## Parte 1. Resultados

Así, cuando se identifican gérmenes Gram (-) en el grupo de pacientes jóvenes, las dosis de 500 mg a 1.000 mg al día son suficientes para garantizar la eficacia antimicrobiana cuando el valor de CMI recogido en los cultivos es  $\leq 0,25$  mg/L y CMI=0,5 mg/L si el valor de Cr del paciente es de 1,3 mg/dL (Tabla 36).

**Tabla 36.** Dosis calculada con URODose para alcanzar la probabilidad de garantizar la eficacia clínica superior al 90 % ( $PTA_{Efi} > 90\%$ ) en pacientes jóvenes con prostatitis bacteriana producida por gérmenes Gram (-), *Enterobacterias* y *Pseudomona aeruginosa* con distintos valores de CMI (mg/L).

JOVENES	Dosis calculada con URODose para $PTA_{Efi} > 90\%$ en prostatitis bacteriana por gérmenes Gram (-)			
	CMI $\leq 0,125$ mg/L incluye <i>E. Coli</i> * <i>Pseudomona aeruginosa</i> **	CMI=0,25 mg/L incluye <i>E. Coli</i> * <i>Pseudomona aeruginosa</i> **	CMI=0,5 mg/L incluye <i>E. Coli</i> * <i>Pseudomona aeruginosa</i> **	CMI $\geq 1$ mg/L incluye <i>Pseudomona aeruginosa</i> **
Cr 0,6 mg/dL	500	1000	>1000	>1000
Cr 0,7 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 0,8 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 0,9 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 1,0 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 1,3 mg/dL	500	500	1000	>1000

\*para *Escherichia Coli*, CMI  $\leq 0,125$  mg/L incluye el 92 %, CMI  $\leq 0,25$  mg/L incluye el 98 %, CMI  $\leq 0,5$  mg/L incluye el 100% respectivamente de los casos sensibles a levofloxacino recogidos en la base de datos de EUCAST

\*\* para *Pseudomonas aeruginosa*, CMI  $\leq 0,125$  mg/L incluye el 4 %, CMI  $\leq 0,25$  mg/L incluye el 27 %, CMI  $\leq 0,5$  mg/L incluye el 65 %, CMI  $\leq 1$  mg/L incluye el 100 % respectivamente de los casos sensibles a levofloxacino recogidos en la base de datos de EUCAST

Como puede verse, en el grupo de pacientes adultos, las dosis de 500 mg a 1.000 mg al día son suficientes para garantizar la eficacia antimicrobiana cuando el valor de CMI recogido en los cultivos es  $\geq 0,25$  mg/L y en pacientes con  $Cr \geq 1$  mg/dL para valores de CMI=0,5 mg/L en gérmenes Gram (-) (Tabla 37).

Para gérmenes Gram (-), en pacientes de edad avanzada, las dosis de 500 mg a 1.000 mg al día son suficientes para garantizar la eficacia antimicrobiana cuando el valor de CMI recogido en los cultivos es  $\geq 0,5$  mg/L y en pacientes con  $Cr \geq 0,9$  mg/dL para valores de CMI=1 mg/L (Tabla 38).

## Parte 1. Resultados

**Tabla 37.** Dosis calculada con URODose para alcanzar la probabilidad de garantizar la eficacia clínica superior al 90 % ( $PTA_{Efi} > 90\%$ ) en pacientes adultos con prostatitis bacteriana producida por gérmenes Gram (-) con distintos valores de CMI (mg/L).

ADULTOS	Dosis calculada con URODose para $PTA_{Efi} > 90\%$ en prostatitis bacteriana por gérmenes Gram (-)			
	CMI ≤ 0,125 mg/L incluye <i>E. Coli</i> * <i>Pseudomonas aeruginosa</i> **	CMI = 0,25 mg/L incluye <i>E. Coli</i> * <i>Pseudomonas aeruginosa</i> **	CMI = 0,5 mg/L incluye <i>E. Coli</i> * <i>Pseudomonas aeruginosa</i> **	CMI ≥ 1 mg/L incluye <i>Pseudomonas aeruginosa</i> **
Cr 0,6 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 0,7 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 0,8 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 0,9 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 1,0 mg/dL	500	500	1000	>1000
Cr 1,3 mg/dL	500	500	750	>1000

\*para *Escherichia Coli*, CMI ≤ 0,125 mg/L incluye el 92 %, CMI ≤ 0,25 mg/L incluye el 98 %, CMI ≤ 0,5 mg/L incluye el 100% respectivamente de los casos sensibles a levofloxacino recogidos en la base de datos de EUCAST

\*\* para *Pseudomonas aeruginosa*, CMI ≤ 0,125 mg/L incluye el 4 %, CMI ≤ 0,25 mg/L incluye el 27 %, CMI ≤ 0,5 mg/L incluye el 65 %, CMI ≤ 1 mg/L incluye el 100 % respectivamente de los casos sensibles a levofloxacino recogidos en la base de datos de EUCAST

**Tabla 38.** Dosis calculada con URODose para alcanzar la probabilidad de garantizar la eficacia clínica superior al 90 % ( $PTA_{Efi} > 90\%$ ) en pacientes de edad avanzada con prostatitis bacteriana producida por gérmenes Gram (-) con distintos valores de CMI (mg/L).

PACIENTES DE EDAD AVANZADA	Dosis calculada con URODose para $PTA_{Efi} > 90\%$ en prostatitis bacteriana por gérmenes Gram (-)			
	CMI ≤ 0,125 mg/L incluye <i>E. Coli</i> * <i>Pseudomonas aeruginosa</i> **	CMI = 0,25 mg/L incluye <i>E. Coli</i> * <i>Pseudomonas aeruginosa</i> **	CMI = 0,5 mg/L incluye <i>E. Coli</i> * <i>Pseudomonas aeruginosa</i> **	CMI ≥ 1 mg/L incluye <i>Pseudomonas aeruginosa</i> **
Cr 0,6 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 0,7 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 0,8 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 0,9 mg/dL	500	500	1000	>1000
Cr 1,0 mg/dL	500	500	1000	>1000
Cr 1,3 mg/dL	500	500	750	>1000

\*para *Escherichia Coli*, CMI ≤ 0,125 mg/L incluye el 92 %, CMI ≤ 0,25 mg/L incluye el 98 %, CMI ≤ 0,5 mg/L incluye el 100% respectivamente de los casos sensibles a levofloxacino recogidos en la base de datos de EUCAST

\*\* para *Pseudomonas aeruginosa*, CMI ≤ 0,125 mg/L incluye el 4 %, CMI ≤ 0,25 mg/L incluye el 27 %, CMI ≤ 0,5 mg/L incluye el 65 %, CMI ≤ 1 mg/L incluye el 100 % respectivamente de los casos sensibles a levofloxacino recogidos en la base de datos de EUCAST

## Parte 1. Resultados

Del mismo modo, para gérmenes Gram (-), en el grupo de pacientes de ancianos, las dosis de 500-1.000 mg al día son suficientes para garantizar la eficacia antimicrobiana cuando el valor de CMI recogido en los cultivos es  $\geq 0,5$  mg/L y en pacientes con  $Cr \geq 0,7$  mg/dL para valores de CMI=1 mg/L (Tabla 39)

**Tabla 39.** Dosis calculada con URODose para alcanzar la probabilidad de garantizar la eficacia clínica superior al 90 % ( $PTA_{Efi} > 90$  %) en pacientes ancianos con prostatitis bacteriana producida por gérmenes Gram (-) con distintos valores de CMI (mg/L).

ANCIANOS	Dosis calculada con URODose para $PTA_{Efi} > 90$ % en prostatitis bacteriana por gérmenes Gram (-)			
	CMI $\leq 0,125$ mg/L incluye <i>E. Coli</i> * <i>Pseudomonas aeruginosa</i> **	CMI = 0,25 mg/L incluye <i>E. Coli</i> * <i>Pseudomonas aeruginosa</i> **	CMI = 0,5 mg/L incluye <i>E. Coli</i> * <i>Pseudomonas aeruginosa</i> **	CMI $\geq 1$ mg/L incluye <i>Pseudomonas aeruginosa</i> **
Cr 0,6 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 0,7 mg/dL	500	500	1000	>1000
Cr 0,8 mg/dL	500	500	1000	>1000
Cr 0,9 mg/dL	500	500	750	>1000
Cr 1,0 mg/dL	500	500	750	>1000

\*para *Escherichia Coli*, CMI  $\leq 0,125$  mg/L incluye el 92 %, CMI  $\leq 0,25$  mg/L incluye el 98 %, CMI  $\leq 0,5$  mg/L incluye el 100% respectivamente de los casos sensibles a levofloxacino recogidos en la base de datos de EUCAST

\*\* para *Pseudomonas aeruginosa*, CMI  $\leq 0,125$  mg/L incluye el 4 %, CMI  $\leq 0,25$  mg/L incluye el 27 %, CMI  $\leq 0,5$  mg/L incluye el 65 %, CMI  $\leq 1$  mg/L incluye el 100 % respectivamente de los casos sensibles a levofloxacino recogidos en la base de datos de EUCAST

En la tabla 40, se presenta el caso de que el germen identificado sea Gram (+), en el grupo de pacientes jóvenes, las dosis de 500 mg a 1.000 mg al día solo son suficientes para garantizar la eficacia antimicrobiana cuando el valor de CMI recogido en los cultivos es  $\geq 0,5$  mg/L y en pacientes con  $Cr \geq 0,9$  mg/dL para valores de CMI=1 mg/L.

Como puede verse, en el grupo de pacientes adultos, las dosis de 500 mg a 1.000 mg al día son suficientes para garantizar la eficacia antimicrobiana cuando el valor de CMI recogido en los cultivos es  $\geq 1$  mg/L en gérmenes Gram (+) (Tabla 41).

## Parte 1. Resultados

**Tabla 40.** Dosis calculada con URODose para alcanzar la probabilidad de garantizar la eficacia clínica superior al 90 % ( $PTA_{Efi} > 90\%$ ) en pacientes jóvenes con prostatitis bacteriana producida por gérmenes Gram (+) con distintos valores de CMI (mg/L).

JOVENES	Dosis calculada con URODose para $PTA_{Efi} > 90\%$ en prostatitis bacteriana por gérmenes Gram (+)			
	CMI ≤ 0,25 mg/L incluye <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI = 0,5 mg/L incluye <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI = 1,0 mg/L incluye <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI ≥ 2,0 mg/L incluye <i>Enterococcus faecalis</i> **
Cr 0,6 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 0,7 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 0,8 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 0,9 mg/dL	500	500	1000	>1000
Cr 1,0 mg/dL	500	500	1000	>1000
Cr 1,3 mg/dL	500	500	750	>1000

\*para *Staphylococcus aureus*, CMI ≤ 0,25 mg/L incluye el 92 %, CMI ≤ 0,5 mg/L incluye el 98 %, CMI ≤ 1 mg/L incluye el 100% respectivamente de los casos sensibles a levofloxacinó recogidos en la base de datos de EUCAST

\*\* para *Enterococcus faecalis*, CMI ≤ 0,25 mg/L incluye el 1,3 %, CMI ≤ 0,5 mg/L incluye el 9,5 %, CMI ≤ 1 mg/L incluye el 67 %, CMI ≤ 2 mg/L incluye el 97 % respectivamente de los casos sensibles a levofloxacinó recogidos en la base de datos de EUCAST

**Tabla 41.** Dosis calculada con URODose para alcanzar la probabilidad de garantizar la eficacia clínica superior al 90 % ( $PTA_{Efi} > 90\%$ ) en pacientes adultos con prostatitis bacteriana producida por gérmenes Gram (+) con distintos valores de CMI (mg/L).

ADULTOS	Dosis calculada con URODose para $PTA_{Efi} > 90\%$ en prostatitis bacteriana por gérmenes Gram (+)			
	CMI ≤ 0,25 mg/L incluye <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI = 0,5 mg/L incluye <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI = 1,0 mg/L incluye <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI ≥ 2,0 mg/L incluye <i>Enterococcus faecalis</i> **
Cr 0,6 mg/dL	500	750	>1000	>1000
Cr 0,7 mg/dL	500	500	1000	>1000
Cr 0,8 mg/dL	500	500	1000	>1000
Cr 0,9 mg/dL	500	500	1000	>1000
Cr 1,0 mg/dL	500	500	750	>1000
Cr 1,3 mg/dL	500	500	750	>1000

\*para *Staphylococcus aureus*, CMI ≤ 0,25 mg/L incluye el 92 %, CMI ≤ 0,5 mg/L incluye el 98 %, CMI ≤ 1 mg/L incluye el 100% respectivamente de los casos sensibles a levofloxacinó recogidos en la base de datos de EUCAST

\*\* para *Enterococcus faecalis*, CMI ≤ 0,25 mg/L incluye el 1,3 %, CMI ≤ 0,5 mg/L incluye el 9,5 %, CMI ≤ 1 mg/L incluye el 67 %, CMI ≤ 2 mg/L incluye el 97 % respectivamente de los casos sensibles a levofloxacinó recogidos en la base de datos de EUCAST

## Parte 1. Resultados

En el grupo de pacientes de edad avanzada (Tabla 42), las dosis de 500 mg a 1.000 mg al día son suficientes para garantizar la eficacia antimicrobiana cuando el valor de CMI recogido en los cultivos es  $\geq 1$  y en pacientes con  $Cr \geq 0,7$  mg/dL para valores de CMI=1 mg/L en gérmenes Gram (+).

**Tabla 42.** Dosis calculada con URODose para  $PTA_{\text{EFI}} > 90\%$  en prostatitis bacteriana superior al 90 % ( $PTA_{\text{EFI}} > 90\%$ ) en pacientes de edad avanzada con prostatitis bacteriana producida por gérmenes Gram (+) con distintos valores de CMI (mg/L).

PACIENTE DE EDAD AVANZADA	Dosis calculada con URODose para $PTA_{\text{EFI}} > 90\%$ en prostatitis bacteriana por gérmenes Gram (+)				
	CMI $\leq 0,25$ mg/L incluye <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI=0,5mg/L incluye <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI=1,0 mg/L incluye <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI $\geq 2,0$ mg/L incluye <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI $> 2,0$ mg/L incluye <i>Enterococcus faecalis</i>
Cr 0,6 mg/dL	500	500	750	1000	>1000
Cr 0,7 mg/dL	500	500	750	1000	>1000
Cr 0,8 mg/dL	500	500	750	1000	>1000
Cr 0,9 mg/dL	500	500	750	750	>1000
Cr 1,0 mg/dL	500	500	750	750	>1000
Cr 1,3 mg/dL	500	500	500	750	>1000

\*para *Staphylococcus aureus*, CMI  $\leq 0,25$  mg/L incluye el 92 %, CMI  $\leq 0,5$  mg/L incluye el 98 %, CMI  $\leq 1$  mg/L incluye el 100% respectivamente de los casos sensibles a levofloxacinó recogidos en la base de datos de EUCAST

\*\* para *Enterococcus faecalis*, CMI  $\leq 0,25$  mg/L incluye el 1,3 %, CMI  $\leq 0,5$  mg/L incluye el 9,5 %, CMI  $\leq 1$  mg/L incluye el 67 %, CMI  $\leq 2$  mg/L incluye el 97 % respectivamente de los casos sensibles a levofloxacinó recogidos en la base de datos de EUCAST

En el grupo de pacientes ancianos (Tabla 43), las dosis de 500 mg a 1.000 mg al día son suficientes para garantizar la eficacia antimicrobiana cuando el valor de CMI recogido en los cultivos es  $\geq 2$  en gérmenes Gram (+).

**Parte 1. Resultados**

**Tabla 43.** Dosis calculada con URODose para alcanzar la probabilidad de garantizar la eficacia clínica superior al 90 % ( $PTA_{Efi} > 90\%$ ) en pacientes ancianos con prostatitis bacteriana producida por gérmenes Gram (+) con distintos valores de CMI (mg/L).

ANCIANO	Dosis calculada con URODose para $PTA_{Efi} > 90\%$ en prostatitis bacteriana por gérmenes Gram (+)				
	CMI ≤ 0,25 mg/L incluye <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI = 0,5 mg/L incluye <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI = 1,0 mg/L incluye <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI ≥ 2,0 mg/L incluye <i>Enterococcus faecalis</i> **	CMI > 2,0 mg/L incluye <i>Enterococcus faecalis</i>
Cr 0,6 mg/dL	500	500	500	1000	>1000
Cr 0,7 mg/dL	500	500	500	750	>1000
Cr 0,8 mg/dL	500	500	500	750	>1000
Cr 0,9 mg/dL	500	500	500	750	>1000
Cr 1,0 mg/dL	500	500	500	750	>1000

\*para *Staphylococcus aureus*, CMI ≤ 0,25 mg/L incluye el 92 %, CMI ≤ 0,5 mg/L incluye el 98 %, CMI ≤ 1 mg/L incluye el 100% respectivamente de los casos sensibles a levofloxacinó recogidos en la base de datos de EUCAST

\*\* para *Enterococcus faecalis*, CMI ≤ 0,25 mg/L incluye el 1,3 %, CMI ≤ 0,5 mg/L incluye el 9,5 %, CMI ≤ 1 mg/L incluye el 67 %, CMI ≤ 2 mg/L incluye el 97 % respectivamente de los casos sensibles a levofloxacinó recogidos en la base de datos de EUCAST



## **Parte 2.**

**Papel de las fuentes de variabilidad interindividual del paciente con prostatitis bacteriana y su régimen de dosificación sobre los efectos adversos de levofloxacino a nivel del SOC “Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo”**



## **Parte 2. Metodología.**



## **1. EXTRACCION DE LOS INFORMES DE CASOS INDIVIDUALES DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO**

Gracias al apoyo y participación en el estudio de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, ubicada en el Hospital de Galdakao-Usansolo, se han analizado todos los informes de casos individuales asociados a pacientes con prostatitis bacteriana en tratamiento con levofloxacino que presentaban reacciones adversas a este medicamento, asociadas al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", en adelante casos, registrados en la Base de datos europea de Farmacovigilancia (EudraVigilance) desde el 1 de enero de 1999 hasta 31 de diciembre de 2019.

Así mismo, se ha recogido información sobre informes disponibles de casos individuales de reacciones adversas, asociadas al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" de pacientes con otras patologías de interés, como pielonefritis bacteriana y neumonía bacteriana, en tratamiento con levofloxacino, para su comparación con la prostatitis bacteriana.

Se ha considerado también de interés la recogida de informes de casos individuales de reacciones adversas, dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" asociados a prostatitis bacteriana y ciprofloxacino, la otra fluoroquinolona más utilizada en el tratamiento de prostatitis bacteriana, para tener una visión más completa sobre las fluoroquinolonas.

### **1.1. BASE DE DATOS EUROPEA DE FARMACOVIGILANCIA, EUDRAVIGILANCE DATA ANALYSIS SYSTEM (EVDAS)**

EudraVigilance es el sistema para la recopilación, la gestión y el análisis de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de los medicamentos autorizados en el Espacio Económico Europeo (EudraVigilance, 2024a). Este sistema entró en funcionamiento en diciembre de 2001, aunque hay casos registrados anteriormente desde el 1 de enero de

## ***Parte 2. Metodología***

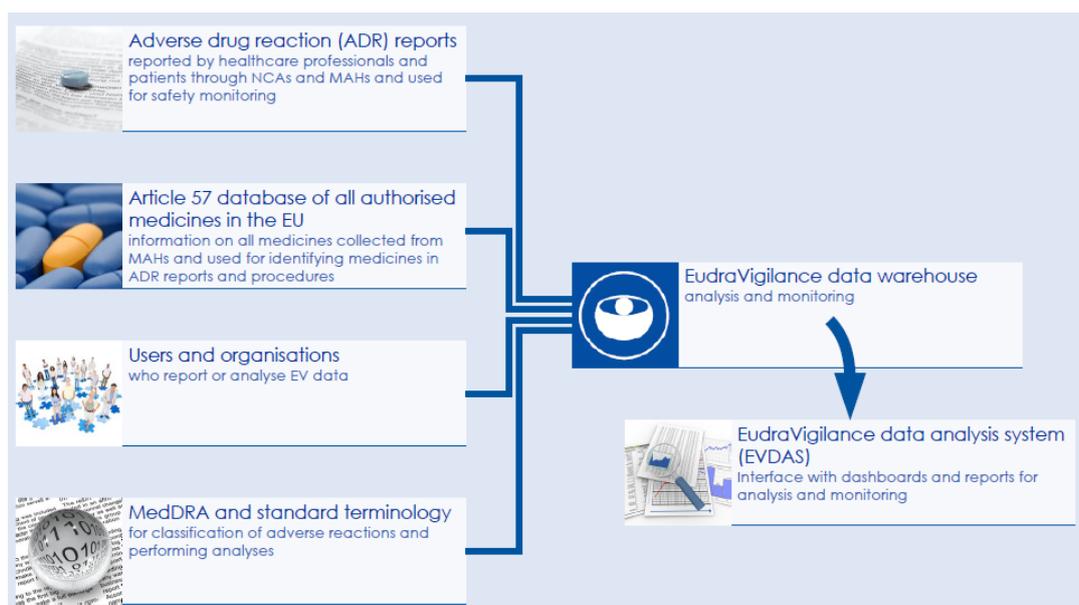
1995 (Postigo y cols., 2018). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) gestiona el sistema en nombre de la red reguladora de medicamentos de la Unión Europea.

Los casos se transmiten directamente a EudraVigilance electrónicamente por las autoridades reguladoras nacionales, por las empresas farmacéuticas titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos y/o por los promotores de ensayos clínicos. Dichos informes enviados a EudraVigilance incluyen sospechas de efectos adversos a medicamentos notificados durante las fases anterior y posterior a la autorización de la comercialización. El sistema permite detectar señales de sospechas de efectos adversos previamente desconocidos y de información nueva sobre efectos adversos ya conocidos.

EVDAS (*EudraVigilance data analysis system*) dentro de la base de datos de EudraVigilance (Figura 25) dispone de dos módulos para la recopilación de información de sospechas de casos:

1. Módulo "Ensayos clínicos" (*EudraVigilance Clinical Trial-EVCT*) que recopila casos de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas informadas por los promotores de ensayos clínicos.
2. Módulo de "post autorización" (*EudraVigilance Post Marketing-EVPM*) que recopila todos los casos de sospechas de reacciones adversas de:
  - notificación espontánea de profesionales sanitarios y pacientes;
  - estudios de post autorización (de no intervención);
  - bibliografía científica de todo el mundo (casos espontáneos, no intervencionales).

Los datos del sistema EudraVigilance sobre medicamentos autorizados se analizan con regularidad, con una frecuencia de dos o cuatro semanas. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, denominado PRAC por sus siglas en inglés, evalúa las señales de EudraVigilance y, una vez evaluadas, puede recomendar una medida reguladora (EudraVigilance, 2024a).



**Figura 25.** EudraVigilance Data Analysis System -EVDAST como fuente de información de recogida de casos individuales asociados a reacciones adversas de fármacos (tomado de EudraVigilance, 2024a).

El sistema de EudraVigilance es utilizado por las autoridades nacionales reguladoras de medicamentos del Espacio Económico Europeo, la Agencia Europea del Medicamento y los laboratorios farmacéuticos con autorizaciones de comercialización en el Espacio Económico Europeo (Países de la Unión Europea, Islandia, Noruega y Liechtenstein). Se incluyen casos de Reino Unido antes de su desconexión europea).

Las obligaciones de notificación de los diversos grupos interesados se definen en la legislación de la Unión Europea, en concreto en el Reglamento (CE) n.º 726/2004, la Directiva 2001/83/CE modificada, la Directiva 2001/20/CE y el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y el Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.

Los principales objetivos que guiaron la creación de EudraVigilance fueron:

1. Necesidad de intercambio de información entre autoridades competentes.
2. Posibilidad de compartir información simultáneamente.
3. Mayor posibilidad de identificación temprana de señales de advertencia.

### 4. Facilitar un seguimiento más eficaz de la seguridad de los medicamentos.

Además del uso de EudraVigilance por parte de la red de regulación de medicamentos de la Unión Europea, otros grupos como los profesionales de la salud y los pacientes pueden obtener información sobre los datos de sospechas de presuntas reacciones adversas a medicamentos a través de la "Base de datos europea de informes de presuntas sospechas de reacciones a medicamentos " (Figura 26).



**Figura 26.** Página web de la base de datos europea de presuntas reacciones adversas (<https://www.adrreports.eu/es/index.html> ). Consultado el 15-01-2024.

### 1.2. CODIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

EudraVigilance utiliza el diccionario estandarizado, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA® (MedDRA, 2024), para codificar las presuntas RAM, así como para garantizar la gestión y el análisis de datos de RAM eficaces y precisos.

La terminología MedDRA® es una terminología médica desarrollada bajo los auspicios del Comité Internacional para la Armonización de requisitos técnicos para productos farmacéuticos para uso humano (ICH en sus siglas en inglés). El propósito de la iniciativa era estandarizar la terminología médica internacional para la comunicación relacionada con la regulación. Esto incluía la comunicación en el registro, en la

## Parte 2. Metodología

documentación, en el seguimiento de la seguridad y toxicidad de los productos médicos que se utilizarán en las fases del proceso regulatorio previa y posterior a la comercialización.

La adopción de una terminología estandarizada única ofrece una serie de ventajas claras para los reguladores, la industria y otras partes interesadas, incluidos los profesionales de la salud, los pacientes y las organizaciones de investigación (MedDRA, 2024):

- Eliminación de la necesidad de convertir los datos de una terminología a otra evitando pérdida y/o distorsión de los datos y permitiendo ahorro de recursos;
- Mejoras en la facilidad, calidad y oportunidad de los datos disponibles para un análisis, intercambio y toma de decisiones efectivos;
- Coherencia de la terminología a lo largo de las diferentes etapas del desarrollo del medicamento que permita referencias cruzadas y análisis de datos efectivos;
- Facilitación del intercambio electrónico de datos de medicamentos

La clasificación jerárquica de la información recogida en EudraVigilance se realiza con MedDRA® a través del establecimiento de unos grados o niveles de superordenación y subordinación. La estructura de MedDRA® es muy lógica. Hay cinco niveles en la jerarquía de MedDRA®. A continuación, se van a explicar los distintos niveles establecidos, ordenados de muy específicos a muy generales (MedDRA Hierarchy, 2024) (Tabla 46).

**Tabla 46.** Estructura jerárquica de niveles de la terminología de MedDRA®

Estructura jerárquica de Niveles	Especificidad	Número de términos para cada nivel
 Término de clasificación de sistemas, órganos y otros (SOC) Ejemplo: "Gastrointestinal disorders"	+++++	27
Término de grupos de alto nivel (HLGT) Ejemplo: "Gastrointestinal signs and symptoms"	++++	> 300
Término de alto nivel (HLT) Ejemplo: "Nausea and vomiting symptoms"	+++	> 1.700
Término preferido (PT) Ejemplo: "Nausea"	++	> 20.000
Términos de más bajo nivel (LLT) Ejemplo: "Feeling queasy"	+	> 72.000

## ***Parte 2. Metodología***

### Nivel 1. Términos de más bajo nivel o *Lowest level term* (LLT)

Constituyen el nivel más bajo de la terminología. Estos términos LLT reflejan cómo se puede notificar una observación de una sospecha de RAM en la práctica. Las notificaciones en EudraVigilance para las RAM se registran con el código MedDRA® LLT, pero para su búsqueda y su descarga, el nivel más bajo posible es el Preferred Term (PT). La justificación de esto es una cuestión de número. Hay más de 72.000 términos LLT en MedDRA® y resultaría muy complejo trabajar con ellos. Esto no quita que cuando se obtiene información de un caso, se tenga disponibles sus LLT. Este nivel admite directamente la asignación de términos MedDRA® dentro de una base de datos de usuarios. Cada término LLT está vinculado a un solo término PT, por ejemplo: PT= artritis y su subordinado LLT= inflamación articular. Como los términos LLT pueden ser más específicos que los términos PT a los que están vinculados, los usuarios pueden recuperar datos en el nivel más específico de la terminología.

### Nivel 2. Término preferido o *Preferred Term* (PT)

Es un descriptor único para un síntoma, un signo, una enfermedad, un diagnóstico o una indicación terapéutica, investigación, procedimiento quirúrgico o médico y características de antecedentes médicos sociales o familiares. Cada PT tiene al menos un LLT (en sí mismo), así como sinónimos y variantes léxicas (por ejemplo, abreviaturas, orden de palabras diferente). Por ejemplo, en este nivel hay una variedad de términos para la rinitis y la meningitis como una entidad separados (por ejemplo, PT Rinitis perenne, PT Rinitis ulcerosa, PT Rinitis atrófica). No hay límite en el número de LLT que se pueden conectar a un PT, sin embargo, un PT debe tener al menos un LLT conectado a él. Los términos PT están subordinados a los términos HLT.

### Nivel 3. Término de alto nivel o *High Level Term* (HLT)

Es un descriptor superior para los términos de PT relacionados con él. Es una categoría inclusiva que vincula términos relacionados con PT por anatomía, patología, fisiología, etiología o función. Por ejemplo: PT= Dispepsia y HLT= Signos y síntomas dispépticos. Los términos HLT son para la recuperación de datos y con fines de presentación; son un nivel de agrupación y no pretenden ser un nivel de codificación. Los términos HLT están subordinados a los HLT.

## ***Parte 2. Metodología***

### Nivel 4. Término de grupos de alto nivel o *High Level GroupTerm* (HLGT)

Es un descriptor superior para uno o más términos asociados de HLT por anatomía, patología, fisiología, etiología o función. Por ejemplo: HLT= Signos y síntomas dispépticos y HLGT= Signos y síntomas gastrointestinales. Los términos HLGT sirven para la recuperación y presentación de datos. Los términos HLGT agrupan HLT para facilitar la recuperación de conceptos más amplios. Los términos HLGT están subordinados a los grupos SOC.

### Nivel 5. Término de clasificación de sistemas, órganos y otros o *System Organ Class* (SOC)

Éste representa el nivel más alto de la jerarquía que proporciona el concepto más amplio para la recuperación de datos. Los grupos SOC incluyen clasificaciones por: etiología (por ejemplo, SOC Infecciones e infestaciones), sitio de manifestación (p. ej., SOC Trastornos gastrointestinales), propósito (p. ej., SOC Procedimiento médico y quirúrgico). Por ej.: HLGT= Signos y síntomas gastrointestinales y SOC: Patologías gastrointestinales. Además, hay un SOC para contener cuestiones relacionadas con los productos y uno para contener las circunstancias sociales.

## 1.3. ESTRATEGIA DE EXTRACCIÓN DE LOS INFORMES DE CASOS INDIVIDUALES

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco extrajo todos los casos de presuntas reacciones adversas relacionados con los fármacos en estudio, levofloxacino o ciprofloxacino, registrados en EudraVigilance desde 01/01/1999 al 31/12/2019. Sobre ellos, se quiere analizar la posible relación entre la toma del fármaco y la comunicación de los efectos adversos que se presentaron.

### Selección de filtros

Para la extracción adecuada de los casos individuales que presentan sospechas de reacciones adversas a fluoroquinolonas, fue necesaria la selección de determinados filtros (Figuras 27-30). Los filtros definen las condiciones que los datos deben cumplir para ser

## Parte 2. Metodología

incluidos en el conjunto de resultados del trabajo. Seleccionar los filtros antes de la extracción de datos de los casos es un método para facilitar y limitar el análisis en base a los criterios de búsqueda establecidos. Como en este trabajo de investigación se trata de un estudio posterior a la autorización de fármaco y se va a limitar a una población de pacientes varones con prostatitis bacteriana, los filtros que se aplicaron fueron: módulo de "post autorización" (EudraVigilance Post Marketing-EVPM, selección del medicamento (*active substance*), selección de RAM, SOC: *Musculoskeletal and connective tissue disorders*, selección de MedDRA *preferred term* RAM-PT, indicación de la *active sustance* (*bacterial prostatitis*), sexo masculino, grupo de edad.

The screenshot displays the EudraVigilance search interface. At the top, a red box highlights the title "electronic Reaction Monitoring Report - 1 month" and the time run "30/03/2020 09:30:06". Below this, the selected reference period for defining "new" cases is "01/01/1999 to 31/12/2019".

The main filter section includes:

- Active Substance (High Level) VW is equal to **LEVOFLOXACIN**
- and none
- or reaction HLGT
- or reaction HLT
- or reaction PT
- or reaction SMQ Level 1 Broad
- or reaction SMQ Level 1 Narrow
- or '@{stdmandatoryfilter10}-{All}' is equal to / is in MedDRA reaction SOC
- and Reaction SOC is equal to **NEUROMUSCULAR disorders**
- and Fixed Period Id is equal to / is in 2

Each filter option has a "View" link to its right.

Below the filter section, the "MedDRA Reaction Terms for the Active Ingredient(s)" are listed with radio buttons:

- none
- MedDRA reaction PT (linked through E2B Field - B.2.i.1.b)
- MedDRA reaction HLT (linked through E2B Field - B.2.i.1.b)
- MedDRA reaction HLGT (linked through E2B Field - B.2.i.1.b)
- MedDRA reaction SOC (linked through E2B Field - B.2.i.1.b)
- MedDRA SMQ Level 1 (linked through E2B Field - B.2.i.1.b)

A red box highlights this list. Below it, the "Reaction PT" field is a dropdown menu with the value "--Select Value--" highlighted by a green box.

**Figura 27. A.** Selección de fármaco y reacción adversa. **B.** Selección por términos preferidos (PT). Tomado de Eudrovigilance Manual 2024b.

## ***Parte 2. Metodología***

Los filtros permiten seleccionar términos de MedDRA® de cualquier nivel para un determinado fármaco. Una vez seleccionado el nivel de interés, que en este caso es PT, se mostrará una barra (resaltada en verde en la Figura 27) donde será posible ingresar o seleccionar el plazo o los términos de interés. Los filtros que se utilizaron en este estudio fueron:

1. Tratamiento antimicrobiano con levofloxacino o ciprofloxacino durante el periodo 01-01-1999 al 31-12-2019.

2. Reacciones adversas a nivel del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo".

3. Patología en estudio:

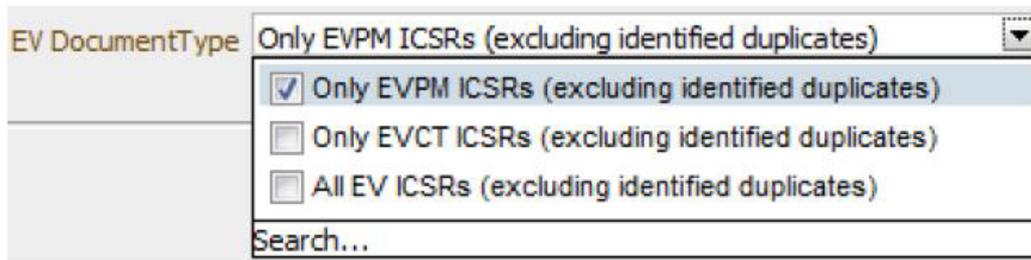
a) Prostatitis bacteriana, incluye aguda y crónica, no siendo posible su diferenciación.

b) Pielonefritis bacteriana, incluye pielonefritis bacteriana aguda, pielonefritis por *Escherichia Coli*.

c) Neumonía bacteriana, incluye neumonía bacteriana, bronquitis neumocócica, bacteriemia neumocócica, neumonía neumocócica, infección neumocócica.

La patología se introduce con el filtro "*Indication(s) PT of the drug of interest*" y permite limitar la búsqueda exclusivamente a los casos en los que está introducida dicha indicación. Esto tiene la ventaja de asegurar que todos los casos extraídos corresponden a la patología deseada, si bien tiene el inconveniente de que en la base de datos existen casos registrados en los que no se ha introducido la indicación y, por tanto, no van a ser seleccionados en la búsqueda.

Así, es posible rastrear una serie de efectos adversos para cada caso individual que están realmente vinculados a los términos que ha sido seleccionado en los filtros. Otro filtro seleccionado es EVPM (*EudraVigilance PostMarketing* o Autorización de Comercialización), por lo que la búsqueda se limita a los casos transmitidos al módulo de post autorización, es decir, a todos los casos que NO ocurren en el contexto de un ensayo clínico.



**Figura 28.** Selección del filtro de casos en EVPM (EudraVigilance Post Autorización de Comercialización). Tomado de EudroVigilance Manual 2024b.

Los filtros de edad y sexo permiten filtrar pacientes dentro de un rango de edad y sexo. El rango de edad sólo se puede ingresar en años. En este estudio se consideró una población con amplio rango de edad, luego el rango de la edad que se colocó en el filtro fue de 20 a 88 años. El sexo considerado en el estudio es masculino (Figura 29).



**Figura 29.** Filtro por edad y sexo del paciente. Tomado de EudroVigilance Manual 2024b.

En concreto, respecto a la gravedad resultante por las RAM descritas en los casos, se sigue el siguiente criterio para las diferentes categorías:

Gravedad (si/no): Indica si el estado clínico del paciente después de sufrir la RAM es grave o no.

Si se clasifica como Gravedad sí, además se puede subclasificar como un criterio de gravedad:

Gravedad de Muerte: indica si tras las RAM notificadas, se produjo la muerte del paciente.

Gravedad Incapacitante: indica si tras las RAM informadas, se dio como resultado incapacidades persistentes o significativas del paciente.

## ***Parte 2. Metodología***

Gravedad con Hospitalización: indica si tras las RAM notificadas, se requirió la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización existente.

Gravedad con Peligro la Vida: indica si tras las RAM informadas, se puso al paciente en riesgo de muerte en el momento de la reacción.

Gravedad con Anomalía Congénita: indica si la reacción adversa informada tiene como consecuencia una anomalía o un defecto congénito.

Otra Gravedad: indica si la RAM informada se consideró como una reacción médicamente significativa.

Todos los criterios de gravedad se aplican al caso en su conjunto y no deben confundirse con el desenlace de las reacciones/acontecimientos individuales que puede producir una única reacción adversa.

### Información disponible en los informes de los casos

La Tabla 47 muestra un ejemplo de un caso descargado y la información que contiene sobre el paciente, tratamiento y RAM, obtenido de EudraVigilance en el formato Excel.

Dentro de este Excel, la información sobre las patologías concomitantes de los pacientes se ha recogido de los apartados "*Concomitant/Not Administered Enhanced Reported Drug List (Drug Char-Indication PT -Action taken with drug - [Start Date-Duration-Dose-Route]*" y "*Narrative, reporter's comments and sender's comments*".

La información sobre los medicamentos concomitantes, además de levofloxacino o ciprofloxacino, de los pacientes se ha recogido en forma de principios activos en los apartados "*Recoded Drug List*" y "*Narrative, reporter's comments and sender's comments*".

El número de pacientes que declaran ser deportistas se ha recogido en la información del apartado "*Narrative, reporter's comments and sender's comments*".

Este documento permitió obtener la información completa y necesaria para investigar más a fondo las señales que presenta. Toda la información presentada en las

## Parte 2. Metodología

columnas de esta Tabla 47 fue analizada para cada uno de los casos de sospechas de RAM recogidos para levofloxacino (269) y para ciprofloxacino (394).

Es importante señalar que el análisis de la información presentado por cada caso en la columna "Narrative" ha permitido obtener información complementaria sobre este, no disponible en las columnas restantes y que ayudó a un análisis más completo (ej. RAM presentadas, pacientes deportistas o con patologías y tratamientos concomitantes).

*Tabla 47. Ejemplo de un caso recogido, con la información que contiene sobre el paciente, el tratamiento y la reacción adversa a medicamento, obtenido de EudraVigilance y presentado en formato Excel.*

COLUMNA DENTRO DEL CASO	EJEMPLO	CATEGORÍA
Select ICSR	CASO 1	Informe de caso individualizado de reacciones adversas a medicamentos
EV Safety Report Identifier	EU-EC-XXXXXX	Código de identificación del paciente
Case Report Number	PAÍS-YYYY-XXXXXXXXXX	Código del informe del paciente
Sender	FEDERAL INSTITUTE FOR DRUGS AND MEDICAL DEVICES	Remitente
Report Type	Spontaneous	Tipo de informe
EV Document Type	EVPM ICSR(s)	Tipo de documento EV
Country	Germany	País donde se realizó la comunicación del caso
Receive Date	28 May 2003	Fecha de recepción
Receipt Date	05 Jun 2003	Fecha de recepción del caso
Gateway Date	10 Jun 2003	Fecha de entrada de enlace en EudraVigilance
Initials/height/weight	I: RA H:178 W:87.6	Iniciales / altura / peso
Age	72	Edad (años)
Birth Date	29-NOV-1920	Fecha de nacimiento
Sex	Male	Sexo
Primary Source Qualification	Healthcare professional (Other health professional)	Clasificación de la fuente primaria que envía la

**Parte 2. Metodología**

		comunicación: Profesional sanitario u Otro
<b>Serious</b>	Sí	Gravedad: Sí/No/No disponible
<b>Seriousness Death</b>	NO OPCIONES: Sí/No/No disponible	Categoría de Gravedad I: Muerte por la gravedad.
<b>Seriousness Lifethreatening</b>	Sí OPCIONES: Sí/No/No disponible	Categoría de Gravedad II: Peligro de muerte
<b>Seriousness Hospitalisation</b>	Sí OPCIONES: Sí/No/No disponible	Categoría de Gravedad III: Hospitalización
<b>Seriousness Disabling</b>	NO OPCIONES: Sí/No/No disponible	Categoría de Gravedad IV: Incapacidad
<b>Seriousness Congenital Anomaly</b>	NO OPCIONES: Sí/No/No disponible	Categoría de Gravedad V: anomalía congénita
<b>Seriousness Other</b>	NO OPCIONES: Sí/No/No disponible	Categoría de Gravedad VI: Otro tipo de gravedad
<b>Parent/Child</b>	Sí/No	Padre / hijo
<b>Literature Reference</b>	No disponible en todos	Referencia bibliográfica
<b>Number of Literature Reference Documents</b>	0 (en todos)	Número de documentos de referencias bibliográficas
<b>Number of Documents Held by Sender</b>	0	Número de documentos retenidos por el remitente
<b>Recorded Drug List</b>	FURADANTINE [NITROFURANTOIN], LEVOTHYROX [LEVOTHYROXINE SODIUM], METFORMIN [METFORMIN, METFORMIN HYDROCHLORIDE, METFORMIN HYDROCHLORIDE BP], TAVANIC [LEVOFLOXACIN, LEVOFLOXACIN HEMIHYDRATE], TRANDATE [LABETALOL HYDROCHLORIDE], VALIUM [DIAZEPAM], ZYBAN [BUPROPION, BUPROPION HYDROCHLORIDE]	Lista de fármacos codificada
<b>Number of Suspect/Interacting Drugs</b>	0 a 5	Número de fármacos sospechosos por interacción con medicamento
<b>Suspect/Interacting Enhanced Reported Drug List (Drug Char - Indication PT - Action taken with drug - [Start Date - Duration - Dose - Route])</b>	FURADANTINE [NITROFURANTOIN] (S - Prostatitis - Drug withdrawn - [02/04/2003 - 20d - n/a - Oral]), METFORMIN [METFORMIN, METFORMIN HYDROCHLORIDE, METFORMIN HYDROCHLORIDE BP] (S - Diabetes mellitus - Drug withdrawn - [n/a - n/a - 500mg - Oral]), TAVANIC [LEVOFLOXACIN, LEVOFLOXACIN HEMIHYDRATE] (S - Prostatitis - Drug withdrawn - [09/04/2003 - 9d - 500mg - Oral]), ZYBAN [BUPROPION,	Lista de fármacos sospechosos por interacción -Indicación- Acción tomada con el medicamento [Fecha de inicio- Duración-Dosis-Vía de administración]

**Parte 2. Metodología**

	BUPROPION HYDROCHLORIDE] (S - Diabetes mellitus - Drug withdrawn - [n/a - n/a - 500mg - Oral])	
<b>Concomitant/Not Administered Enhanced Reported Drug List (Drug Char - Indication PT - Action taken with drug - [Start Date - Duration - Dose - Route])</b>	CEFAMEZIN [CEFAZOLIN, CEFAZOLIN SODIUM] (C - Prostatitis - n/a - [10/09/2005 - 2d - 2g - Intravenous (not otherwise specified)]),LEUPLIN [LEUPRORELIN ACETATE] (C - n/a - n/a - [20/09/2005 - 29d - 3.75mg - Subcutaneous]),MAGMITT [MAGNESIUM OXIDE] (C - Constipation - n/a - [01/11/2005 - 7d - 750mg - Oral]),MUCOSTA [REBAMIPIDE] (C - n/a - n/a - [20/09/2005 - 6d - 200mg - Oral]), SENNOSIDES [HYDROXYANTHRACENE GLYCOSIDES, SENNOSIDES] (C - Constipation - n/a - [18/10/2005 - 16d - 24mg - Oral]), VOLTAREN [DICLOFENAC, DICLOFENAC DIETHYLAMINE, DICLOFENAC EPOLAMINE, DICLOFENAC POTASSIUM, DICLOFENAC RESINATE, DICLOFENAC SODIUM] (C - Pyrexia - n/a - [10/09/2005 - n/a - 50mg - Rectal])	Lista de fármacos concomitante notificados (fármaco - Indicación - Acción tomada con el fármaco - [Fecha de inicio - Duración - Dosis - Vía de administración])
<b>Indication(s) PT of the drug of interest as reported in the ICSR</b>	CASODEX - Prostate cancer, CLINORIL - Prostatitis, CRAVIT - Prostatitis	Indicación del fármaco de interés
<b>Positive rechallenge for suspect/interacting drugs</b>	CIPROFLOXACIN[CIPROFLOXACIN] / Joint swelling,     CIPROFLOXACIN [CIPROFLOXACIN] / Tendon disorder,     CIPROFLOXACIN [CIPROFLOXACIN] / Tendon pain	Reexposición positiva a fármacos sospechosos o sospechosos por interacción
<b>Reaction List PT (Outcome - Date - Duration - Time to onset)</b>	Neuropathy peripheral (Recovered/Resolved - 01/01/2006 - n/a - - 1d)	Lista de reacciones (Desenlace - Fecha - Duración - Tiempo desde el inicio)
<b>Structured Medical History (Continuing - Text)</b>	Nervous system disorder (Not available - Relevant medical history)	Historial médico estructurado
<b>Narrative Present</b>	Yes (2604 chars)	Narrativa del caso
<b>Narrative, reporter's comments and sender's comments (first 3000 characters)</b>	Narrative - Not available  Reporter Comments- Not available  Sender Comments-   BfArM rates the causal relationship between the drug Cipro 500 mg-1A Pharma and reported ADRs possible  BfArM rates the causal relationship between the drug tavanic 500 and reported ADRs possible	Narrativa, comentarios del notificador y comentarios del remitente

Compromiso de protección de datos

La base de datos EudraVigilance contiene datos anonimizados. No obstante, el investigador se ha comprometido a respetar la protección de datos personales, de acuerdo con la política de acceso a la información de casos individuales de sospecha de reacciones adversas a medicamentos en EudraVigilance, y de conformidad con lo establecido en el documento de aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación del Hospital de Galdakao-Usansolo.

Además, toda la información se ha tratado de manera absolutamente confidencial, ajustándose a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, derecho a la información (artículos 13 y 14 del REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (RGPD).

**2. ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA EN LOS INFORMES DE CASOS INDIVIDUALES QUE PRESENTAN REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

De cada informe de caso individual comunicado, que presentó sospecha de reacciones adversas a levofloxacino o ciprofloxacino, se analizó la información sobre:

- país de procedencia y año de comunicación, teniendo en cuenta las alertas emitidas por la *Food and Drug Administration of EEUU* (FDA) y EMA (Tanne, 2008; FDA Drug safety communication 2016; EMA alerta, 2018).

- características demográficas y fisiopatológicas del paciente:

1. edad: subdivisión en grupos.

2. peso: subdivisión en grupos de acuerdo con el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC) a partir de la fórmula  $IMC = \text{peso [kg]} / \text{altura [m}^2\text{]}$ .

## ***Parte 2. Metodología***

3. enfermedades: clasificadas de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (*International Classification of Diseases*) (CIE-10 Diagnósticos 2024).

4. medicación concomitante: clasificadas de acuerdo con la posibilidad de presentar efectos adversos a nivel del SOC "Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo". Información obtenida por revisión de la ficha técnica de cada producto en la agencia española de medicamentos y productos sanitarios.

- la exposición al medicamento: datos de dosis, fecha de comienzo y final del tratamiento.
- reacciones adversas comunicadas: tipo, fecha de aparición, tiempo de latencia. El análisis de las reacciones adversas a medicamentos se ha realizado agrupándolas por PT, HLT y SOC codificado de acuerdo con el Diccionario médico para actividades de regulación de medicamentos (MedDRA®). Se han detectado algunos casos duplicados (3 para levofloxacino y 5 para ciprofloxacino), que han sido eliminados del análisis.
- gravedad del estado clínico del paciente.

### Cálculo del periodo de latencia de una reacción adversa a medicamento

El período de latencia se calculó para cada RAM como el tiempo entre la fecha de inicio de la toma del medicamento y la fecha de inicio de la reacción adversa. La latencia sólo se calculará para aquellas RAM que hayan mostrado desproporción en la base de datos según el cálculo del ROR (ver punto 3.2). Todos las demás, que no tienen mostrada una desproporción significativa en EudraVigilance, serán descartadas porque no haya sido posible establecer una probable asociación temporal entre la toma del fármaco y la aparición del efecto adverso.

Como se muestra en la Tabla 48, se recogieron las fechas de inicio de la toma del medicamento y el inicio (aparición) de la reacción adversa para cada RAM. Se consideró que un periodo de latencia para una RAM es temporalmente improbable si el período de exposición fue incompatible con el evento informado.

## Parte 2. Metodología

**Tabla 48.** Cálculo del periodo de latencia de aparición de una reacción adversa a medicamento (RAM) en los casos.

Nº	Fecha inicio de administración del medicamento	Código RAM	Fecha inicio de RAM	Periodo de latencia
Caso nº 1	DD/MM/YYYY	B10	DD/MM/YYYY	X días
Caso nº 2	DD/MM/YYYY	B101	DD/MM/YYYY	Z días

### 3. MÉTODO DE DETECCIÓN DE SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA: ANÁLISIS DE DESPROPORCIONALIDAD

La metodología de análisis de datos de RAM se realizará de acuerdo con las directrices de este tipo de estudios de Farmacovigilancia aprobada por la EMA (EMA, 2016) que propone la realización de estudios de desproporcionalidad.

Los estudios de desproporcionalidad son utilizados en farmacovigilancia para que, utilizando la información de sus bases de datos, se puedan identificar, validar y evaluar las RAM a medicamentos con las que establecer potenciales señales o alertas de seguridad (García y cols., 2019; García y cols., 2021a; García y cols., 2021b).

En este trabajo de investigación, se realizó un análisis de desproporcionalidad, de notificación mediante el análisis de los casos comunicados de sospechas de efectos adversos asociados al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" para:

a) Levofloxacino:

- Grupo de casos con prostatitis bacteriana expuestos a levofloxacino, fármaco específico objeto de análisis.
- Grupo control de todos los casos con prostatitis bacteriana expuestos a otras quinolonas
- Grupo de todos los casos con pielonefritis bacteriana expuestos a levofloxacino.
- Grupo de todos los casos con neumonía bacteriana expuestos a levofloxacino.

b) Ciprofloxacino:

- Grupo de casos con prostatitis bacteriana expuestos a ciprofloxacino.
- Grupo control de todos los casos con prostatitis bacteriana expuestos a otras quinolonas.

No es un estudio de casos y controles, sino de casos, en el que los controles son también casos, aunque al considerar que no tienen la reacción adversa de interés en el estudio (no-casos), en el análisis de desproporcionalidad de notificación se utilizan como sus controles (Faillie, 2019)

Se han propuesto y estudiado varios modelos para analizar la desproporción de reacciones adversas en las bases de datos, la relación entre las proporciones de notificación (PRR o *proportional reporting ratio*), la razón de probabilidades de notificación (ROR), el análisis de la red neuronal de propagación bayesiana del Centro de la OMS en Uppsala y otros (Rothman y cols., 2004). Sin embargo, todos se basan en el concepto de desproporcionalidad que informa o responde a la pregunta: ¿estamos observando un número de casos que excede al que hubiéramos esperado sobre la base de conocimientos previos? Se ha demostrado que el análisis de regresión logístico multivariable, mediante el cálculo de la razón de probabilidades de notificación proporciona información útil para identificar señales de desproporción y, por lo tanto, la EMA optó por incluir esta última herramienta de cálculo (EMA 2016).

#### Cálculo de la razón de probabilidades de notificación (ROR)

El análisis caso/no caso se realizó mediante un análisis de regresión logístico multivariable, obteniéndose el cálculo de la razón de probabilidades de notificación o "*Reporting odds ratio*" (ROR), con un intervalo de confianza (IC) del 95% (EMA/849944/2016). Con este motivo, se elaboró una tabla de 2 por 2 que posibilitó su cálculo (Tabla 49).

Si el resultado fuera mayor que 1, podríamos encontrarnos en presencia de una señal. En este caso será necesario verificar la existencia de significación estadística calculando el valor del Intervalo de confianza (IC) de 95%. Este IC proporciona información sobre la precisión de los valores obtenidos a través del estudio de una muestra. Por ejemplo,

## Parte 2. Metodología

un intervalo de confianza del 95% incluye un rango de valores que tiene en cuenta la variabilidad de la muestra, de modo que se pueda confiar en ella con un margen de certeza razonable (de hecho 95%). Este intervalo contiene el verdadero valor de la totalidad de la población que no se ha tenido la oportunidad de examinar.

**Tabla 49.** Cálculo de la razón de probabilidades de notificación (ROR).

Exposición al fármaco objeto de análisis	Número de casos con reacción adversa (R) objeto del análisis	Número de casos con otras reacciones adversas
Si	A	B
No	C	D
Total	A + C	B + D

• El valor "A" indica el número de casos expuestos al fármaco que se analiza con la reacción adversa R.

• El valor "B" indica el número de casos expuestos al fármaco en análisis para los cuales se han informado otras reacciones distintas a R.

• El valor "C" indica el número de casos sanos expuestos a un fármaco diferente al que se está analizando para los que se informó la reacción adversa R.

• El valor "D" indica el número de casos sanos expuestos a un fármaco diferente al que se está analizando para los que se han notificado otras reacciones distintas de R.

• A + C: casos.

• B + D: grupo de control (no casos).

El valor del ROR se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$ROR = \frac{A * D}{B * C} \quad \text{Ec.14}$$

Dada una cierta prevalencia (P) en una muestra N, el intervalo de confianza del 95% se obtiene calculando la fórmula (Ecuación 15), donde el signo +/- permite el cálculo de dos valores: el límite superior del intervalo (que sí se obtiene usando el "+") y el límite inferior (que se obtiene usando el "-") (Su y cols., 2022):

$$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/A + 1/B + 1/C + 1/D)^{0.5}} \quad \text{Ec.15}$$

## Parte 2. Metodología

El intervalo de confianza representa un parámetro de fundamental importancia especialmente en estudios epidemiológicos en los que la variabilidad de la muestra se debe tener en cuenta para la interpretación de los resultados.

Según las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), los criterios establecidos para la detección significativa de una señal de RAM en EudraVigilance son los siguientes:

1. ROR debe ser  $> 1$  para haber desproporcionalidad.
2. El número de casos (valor A) debe ser  $\geq 3$ .
3. El intervalo de confianza (IC) del 95% no debe incluir la unidad 1.
4. El límite inferior ROR (-) del 95% IC debe ser  $> 1$ .

Finalmente, para el cálculo de desproporción de notificaciones de levofloxacino o de ciprofloxacino se realizó un análisis de subgrupos introduciendo un filtro adicional como comparador, en este caso todas las quinolonas de la base de datos, de acuerdo con lo representado en la figura 30:

Filtering criteria for Subgroup analysis  
Filter the background data on which the ROR is calculated

3. Select a filtering condition from Medicinal Product hierarchy to filter the report results  
Choose objects from the list  
This prompt allows only one selection  
The Medicinal Product of interest selected above is automatically included in this filter

Medicinal Product Hierarchy

none  
 One or more Active Substances (High Level) as selected from the EVMPD Scientific Product Database  
 One or more Active Substances as selected from the EVMPD Scientific Product Database  
 One or more recorded Medicinal Products (High Level) as selected from the EVMPD Product Index  
 One or more recorded Medicinal Products as selected from the EVMPD Product Index  
 One or more reported Medicinal Products - Substance(s)  
 ATC code

Active Substance (High Level)

**Figura 30.** Quinolonas introducidas en la ventana Active Substance

Las quinolonas introducidas en la ventana Active Substance fueron: besifloxacino, cinofloxacino, delafloxacino, finafloxacino, enoxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, grepafloxacino; levofloxacino; lomefloxacino; moxifloxacino; norfloxacino; ofloxacino; ozenofloxacino; nadifloxacino; sparfloxacino; trovafloxacino; ácido nalidíxico.

#### **4. APROBACIÓN DEL ESTUDIO EN EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Se presentó la solicitud la aprobación del estudio en el Comité Ético de Investigación del Hospital de Galdakao-Usansolo, de la OSI Barrualde-Galdakao, centro donde se encuentra la Unidad de Farmacovigilancia del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Dicha solicitud obtuvo su aprobación el día 7 de enero de 2020 y su código fue 22/19 (ver Anexo 2

).

## **Parte 2. Resultados.**



Se ha realizado un análisis descriptivo de los informes de casos individuales de sospechas de reacciones adversas que afectaron al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" en pacientes con prostatitis bacteriana tratados con levofloxacin y ciprofloxacino, obtenidos de EudraVigilance durante el periodo 01/01/1999-31/12/2019.

Se han recogido 269 casos para levofloxacin y 394 casos para ciprofloxacino en pacientes con prostatitis bacteriana, aguda y crónica. Se presentan los resultados del análisis de acuerdo con las siguientes variables:

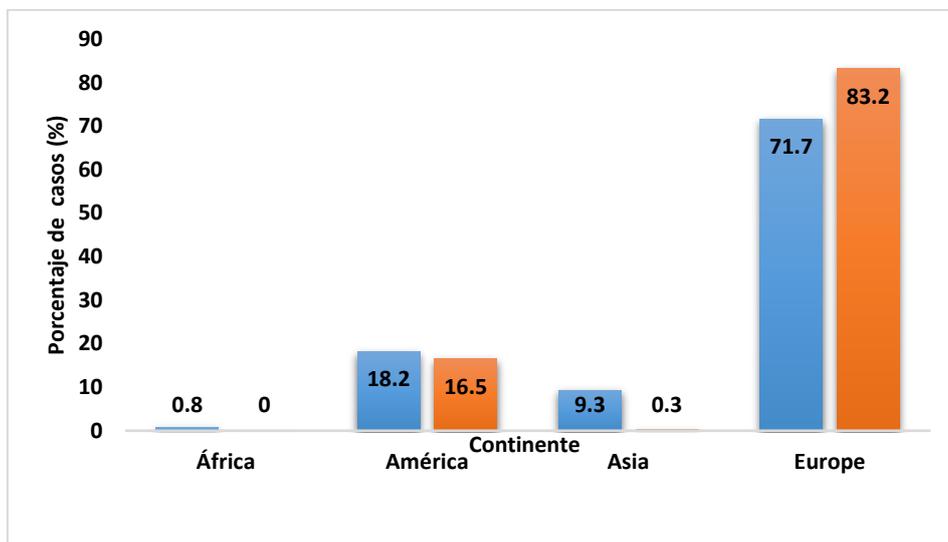
- Continente, país de procedencia de la comunicación y año.
- Características demográficas y fisiopatológicas del paciente (edad, altura, peso, obesidad, deportista o no, patologías concomitantes distintas de la prostatitis bacteriana, medicación concomitante).
- Dosis de fármaco administrado y duración del tratamiento: Dosis total acumulada.
- Reacción adversa comunicada: propias del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", así como otras, relacionadas con otros SOC, que se presentaban simultáneamente en dichos casos (clasificación, tiempo de latencia).
- Gravedad del paciente (estado clínico) después de presentar las reacciones adversas.

## **1. ANÁLISIS DEL CONTINENTE, PAÍS DE PROCEDENCIA Y AÑO DE LA COMUNICACIÓN EN LOS CASOS DE PACIENTES**

Existen importantes diferencias entre los continentes, y dentro de éstos, entre los países, a la hora de recoger comunicaciones de casos de sospechas de reacciones adversas.

### **CONTINENTE Y PAÍS DE PROCEDENCIA**

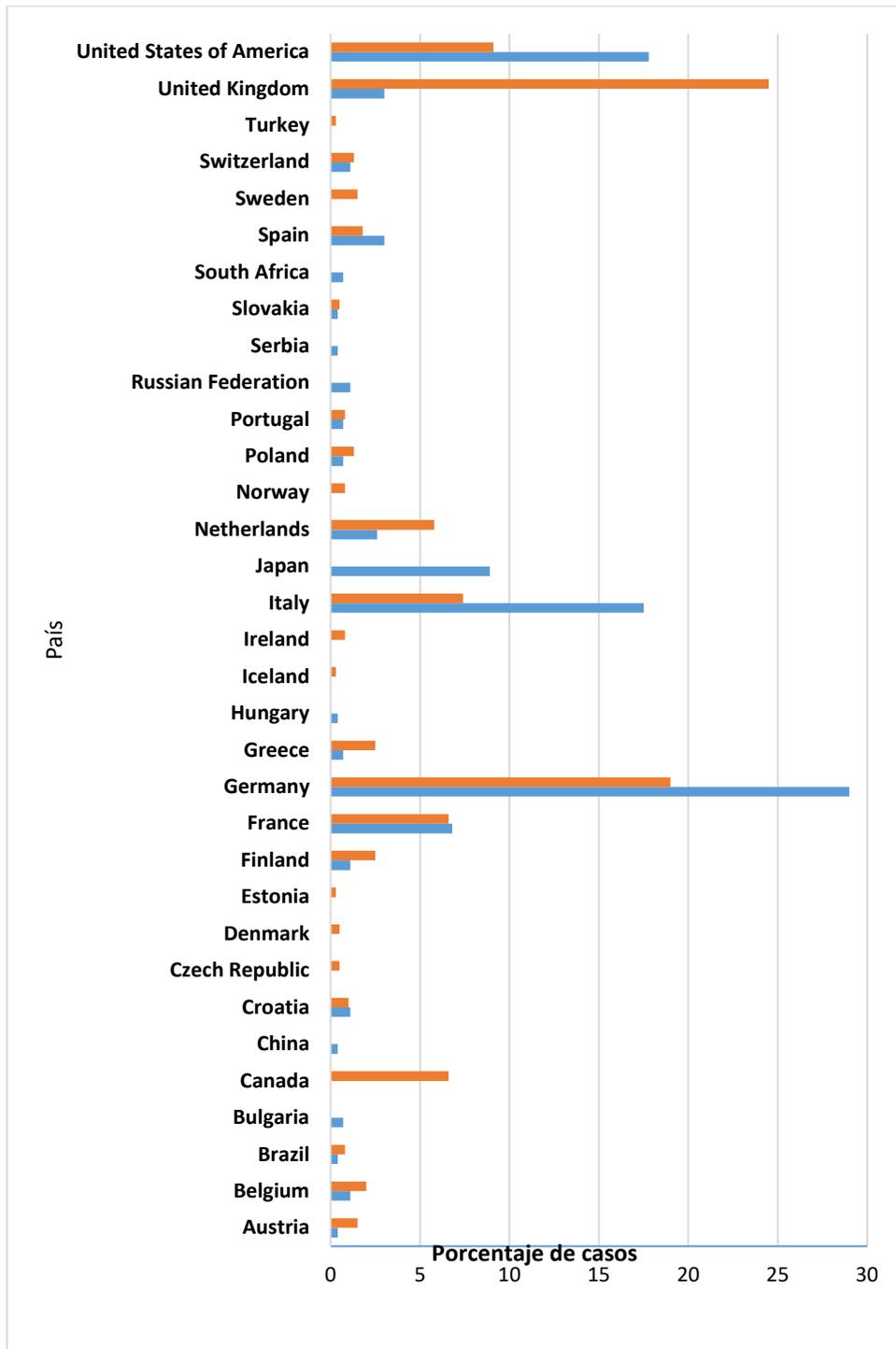
En la Figura 31 se representa el continente de procedencia de los casos recogidos. Para levofloxacin, el mayor porcentaje de casos se recogieron en Europa, en un valor cuatro veces superior a los de América y doble que en Asia. En el caso de ciprofloxacino, el porcentaje de los casos recogidos en Europa es cinco veces superior en número a los de América y éstos son sesenta y cinco veces superiores a los de Asia. Se aprecia que porcentualmente las notificaciones de casos recogidos en Europa con ciprofloxacino fueron superiores a los de levofloxacin (83,2 vs 71,7%), mientras que fueron superiores los del levofloxacin a los del ciprofloxacino en América (18,3 vs 16,5 %) y en Asia (9,3 vs 0,3 %). EL número de comunicaciones en África para ambos fármacos no superó el 0,8%.



**Figura 31.** Porcentaje de informes de casos individuales que presentan sospechas de reacciones adversas asociados a "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" recogidos para levofloxacin (■) y ciprofloxacino (■) en los distintos continentes, origen de la comunicación.

Si analizamos los 24 países origen de los casos para levofloxacin, Alemania, Italia y Estados Unidos de América por este orden son los que más casos comunican. Los casos de estos tres países representan el 64 % del global. Para ciprofloxacino, Reino Unido, Alemania y Estados Unidos de América por este orden, son los países con más casos de los 26 países origen. Estos tres países representan el 53 % de los casos comunicados (Figura

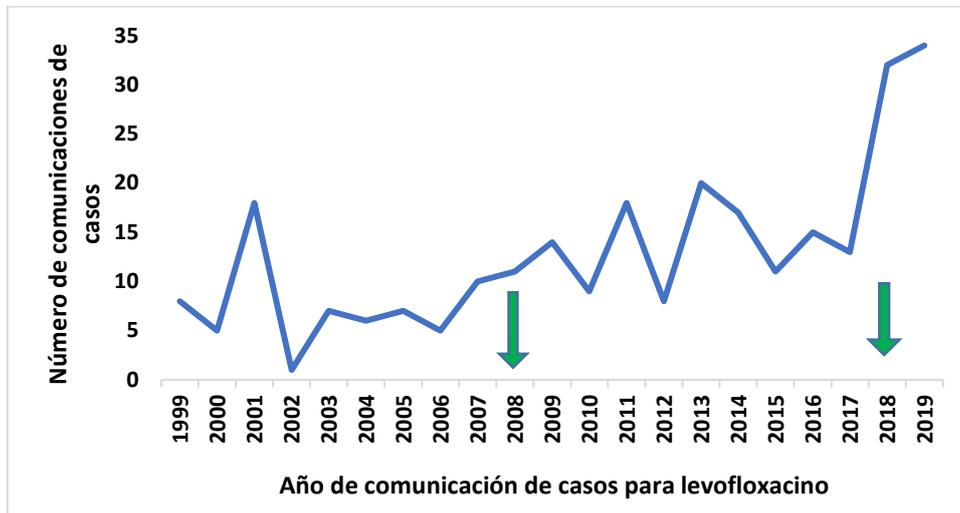
32). Así, analizando los países que aportan más casos, Alemania presenta el mayor número, 29% para levofloxacin y el 19% para ciprofloxacino.



**Figura 32.** Porcentaje de casos comunicados por países para levofloxacin (■) y ciprofloxacino (■) en la base EudraVigilance.

AÑO DE COMUNICACIÓN DEL CASO

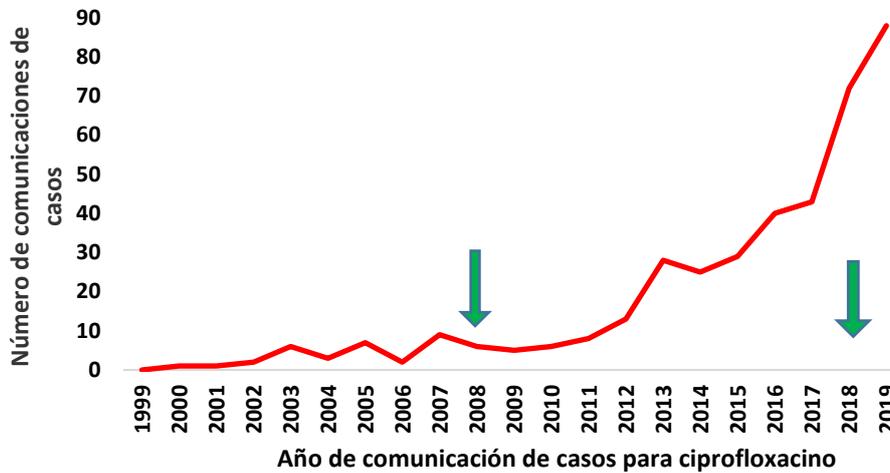
El número de comunicaciones de los casos recogidos durante los tratamientos con levofloxacin y ciprofloxacino en pacientes con prostatitis bacteriana ha incrementado progresivamente en los últimos años, teniendo en cuenta los hitos de las advertencias de la FDA (2008) y EMA (2018). Así, los casos comunicados desde el año 1999 al año 2019 en los pacientes varones con prostatitis bacteriana en tratamiento con levofloxacin presentan una evolución ascendente en la Figura 33. Como puede verse en dicha figura, si en el año 1999 se comunicaron 8 casos, en el año 2019 se comunicaron 34.



**Figura 33.** Evolución del número de informes de casos individuales que presentan reacciones adversas asociadas al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" para levofloxacin por años. 2008 y 2018 años de aparición de alertas a fluoroquinolonas por parte de la FDA y EMA respectivamente.

Si calculamos su evolución acumulativa en ese período 1999-2019, de 20 años, las comunicaciones de casos recogidos con levofloxacin fueron sólo el 3% del total del periodo en el año 1999, en el año 2008 ya se habían producido el 28%, en el año 2014 el 61% y en el año 2016 el 71% del total. En el año 2017 se acumularon el 76% y en el año 2018 el 87% del total de la muestra analizada. Los dos últimos años suman un 25% del total de los casos.

Analizando los 394 casos recogidos desde el año 1999 al año 2019 en el tratamiento con el ciprofloxacino de pacientes con prostatitis bacteriana, se aprecia que en el año 1999 no se notificó ningún caso. A partir del año 2000 se empezaron a detectar casos, que fueron aumentando hasta llegar al año 2019 donde se produjo el máximo con 88 (Figura 34).

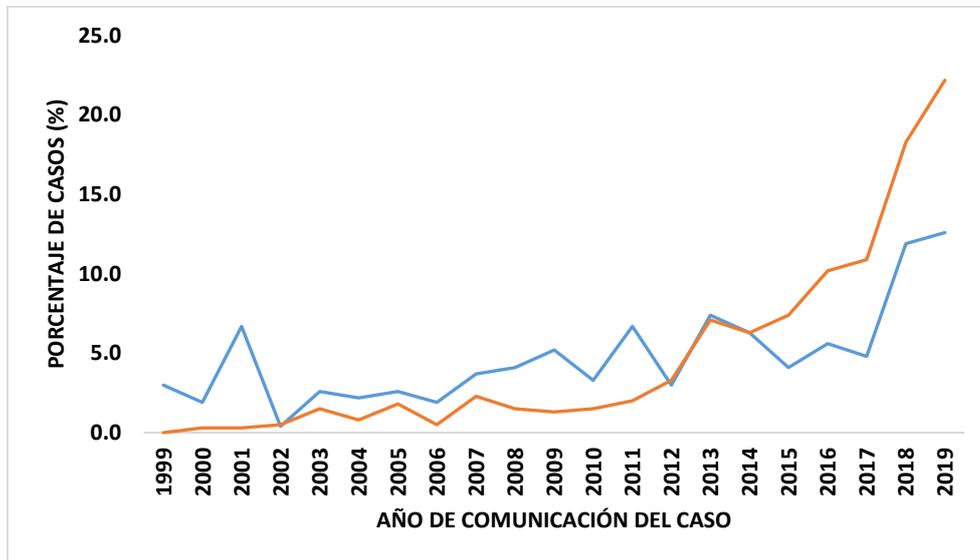


**Figura 34.** Evolución del número de informes de casos individuales que presentan reacciones adversas asociadas a trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo para ciprofloxacino por años. 2008 y 2018 años de aparición de alertas a fluoroquinolonas por parte de la FDA y EMA respectivamente.

De nuevo, si calculamos su evolución acumulativa en ese período 1999-2019, los casos recogidos sobre los pacientes con prostatitis bacteriana tratados con ciprofloxacino superaron sólo el 1% de las comunicaciones totales del periodo hasta el año 2002. Hasta el año 2009 se superaron el 8,9 % de las comunicaciones totales, hasta el año 2013 el 24%, hasta el año 2015 el 38%. Después de la comunicación de la FDA en 2008, aumenta exponencialmente el número de casos. Así, hasta el año 2016 se recogieron el 48% del total de las comunicaciones; el año 2017 superó el valor acumulativo del 59%, en el año 2018 el 77% del total de la muestra analizada, alcanzándose el 100% en 2019. Los dos últimos años suman un 41% del total de las comunicaciones (Figura 35).

Si comparamos la evolución de las comunicaciones de los casos antes y después de la primera comunicación de alerta de efectos adversos neuromusculares realizada por la FDA en el año 2008 en ambos tratamientos, la variación en ambas muestras es diferente, como se muestra en la Figura 35 y en la Tabla 50. En el periodo 1999-2008 se presentan 2,2 veces

más casos en los pacientes tratados con levofloxacinó que en los tratados con ciprofloxacino. Sin embargo, en el periodo 2009-2018 se presentan 1,7 veces más comunicaciones de casos en los pacientes tratados con ciprofloxacino que en los tratados con levofloxacinó. Este valor sigue la misma tendencia en 2019.



**Figura 35.** Porcentaje (%) de informes de casos individuales de sospechas de reacciones adversas asociadas a trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo por año para levofloxacinó (■) y ciprofloxacino (■)

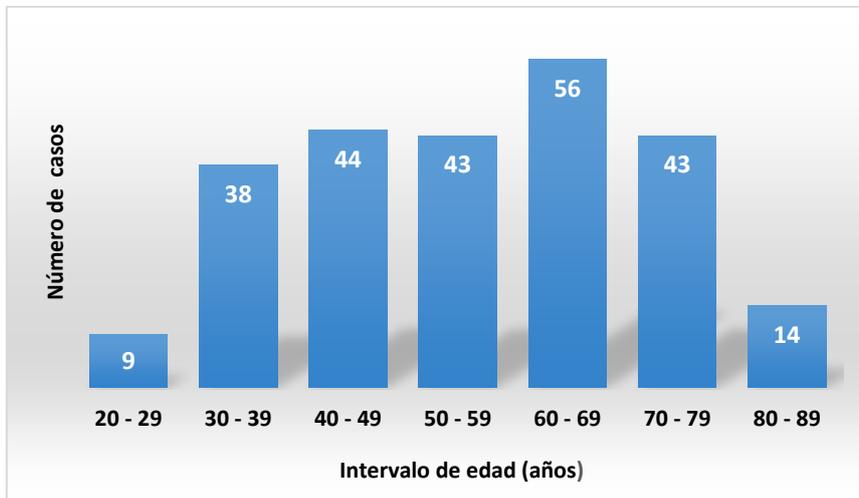
**Tabla 50.** Número de comunicaciones de casos entre 1999-2019 para levofloxacinó (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO) en pacientes con prostatitis bacteriana.

Año de la comunicación	Número (Porcentaje) de casos comunicados para LEV	Número (Porcentaje) de casos comunicados para CIPRO
1999-2008	78 (29,0%)	35 (8,9%)
2009-2018	157 (58,4%)	271 (68,8 %)
2019	34 (12,6 %)	88 (22,3%)

## 2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y FISIOPATOLÓGICAS DEL PACIENTE

### A. EDAD Y PESO

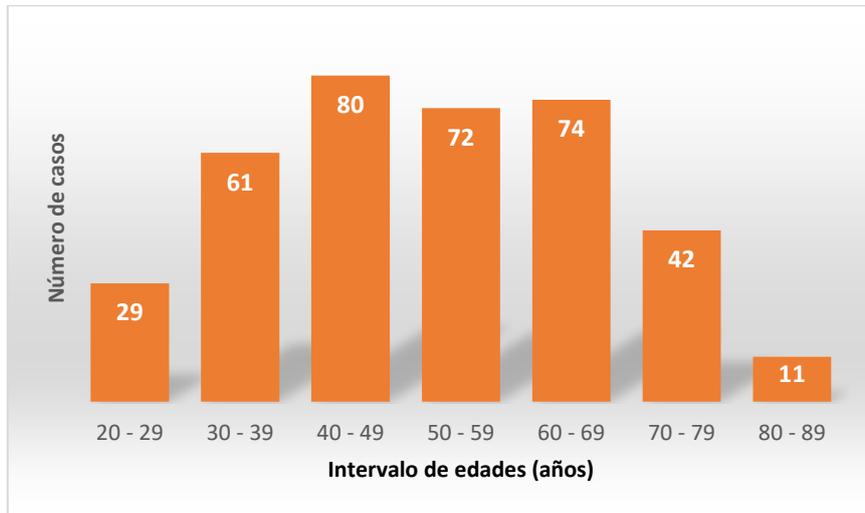
Dentro de los informes de casos de sospechas de reacciones adversas, la edad de los pacientes con prostatitis bacteriana tratados con levofloxacinó varió en un rango de 20 a 89 años (media  $\pm$  DS= 51  $\pm$  19 años); para ciprofloxacino, el rango de edad es similar, variando desde los 21 a los 84 años (media  $\pm$  DS= 49  $\pm$  18 años).



**Figura 36.** Número de informes de casos individuales que presentan reacciones adversas asociadas a trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo recogidos para los diferentes intervalos de edades de los pacientes con prostatitis bacteriana tratados con levofloxacinó.

Si se analizan los rangos de esas edades, se aprecia en las Figuras 36 y 37 que el rango de edad de mayor número de comunicaciones de casos es el de 60 a 69 años, en los pacientes tratados con levofloxacinó, mientras que en el caso de los pacientes con ciprofloxacino es en los rangos de 40 a 49 años. Para ambos antibióticos, los rangos de

edad con menos pacientes son los extremos inferior y superior, de 20 a 29 y de 80 a 89 años.



**Figura 37.** Número de informes de casos individuales que presentan reacciones adversas asociadas a trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo recogidos para los diferentes intervalos de edades de los pacientes con prostatitis bacteriana tratados con ciprofloxacino.

Según se aprecia en la Tabla 51, el número de pacientes entre 20 y 59 años y entre 60 y 89 años es un 20% superior en el caso de los pacientes con levofloxacino, mientras que los pacientes con ciprofloxacino entre 20 y 59 años son casi el doble de los pacientes entre 60 y 89 años. De forma global, en la prostatitis bacteriana, el rango de 20 a 59 años es el que tiene más pacientes con comunicaciones de los casos. No se tuvo información de la edad de 22 pacientes en el grupo de levofloxacino y de 25 en el grupo de ciprofloxacino.

**Tabla 51.** Comparación del número de pacientes en tratamientos con levofloxacino (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO) en los distintos grupos de edad (media  $\pm$  desviación estandar (DS)).

EDAD (años)	Tratamiento con LEV	Tratamiento con CIPRO
	N (media $\pm$ DS)	N (media $\pm$ DS)
20-59	33,5 $\pm$ 16,5 (n=134)	60,5 $\pm$ 22,4 (n=242)
60-89	37,6 $\pm$ 21,0 (n=113)	42,3 $\pm$ 31,5 (n=127)

- No hay diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad para levofloxacino ni ciprofloxacino.

## Parte 2. Resultados

Si analizamos el peso de los pacientes en función de la edad, obtenemos los resultados de la Tabla 52, con un valor medio similar en las fluoroquinolonas analizadas, no existiendo diferencias significativas entre los grupos de edad.

**Tabla 52.** Peso de los pacientes con tratamiento con levofloxacin (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO) (media  $\pm$  desviación estandar (DS)) en función de su edad.

Edad (años)	LEV	CIPRO
	Peso (media $\pm$ DS)	Peso (media $\pm$ DS)
20-59	83 $\pm$ 14	83 $\pm$ 19
60-89	84 $\pm$ 16	84 $\pm$ 17
20-89	84 $\pm$ 15	83 $\pm$ 18

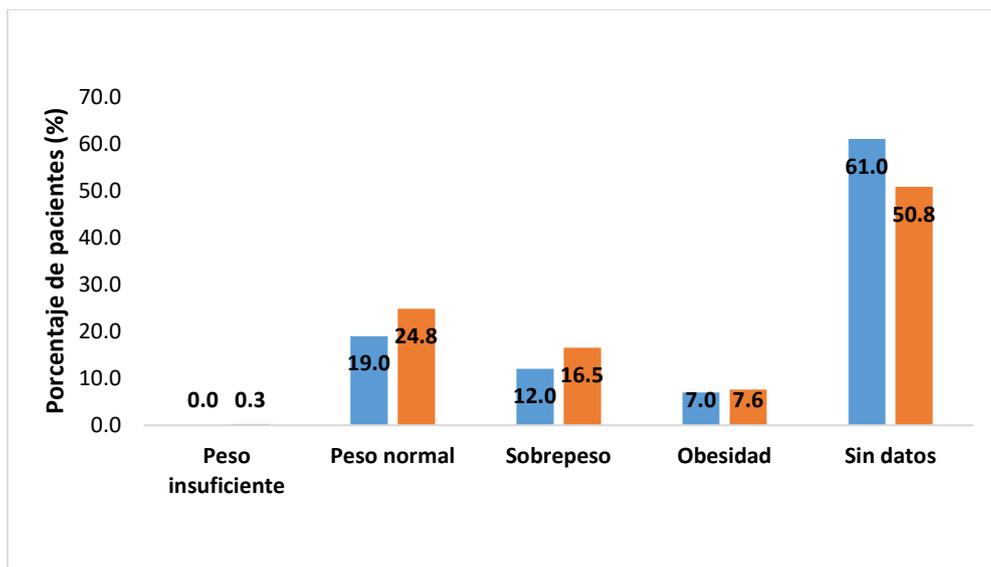
- No hay diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Los pacientes tratados con las fluoroquinolonas estudiadas, presentan en algunos casos problemas de sobrepeso y obesidad. Para estudiar esto, a partir de los datos de altura y peso de cada paciente, se han clasificado de acuerdo con su IMC (Tabla 53), considerando sobrepeso un IMC>25 y obesidad un IMC>30.

**Tabla 53.** Clasificación de los pacientes tratados con levofloxacin (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO) de acuerdo con su grado de obesidad calculado por el Índice de Masa Corporal (IMC).

IMC	Clasificación	LEV	CIPRO
		Número de pacientes	Número de pacientes
< 18,5	Peso insuficiente	0	1
18,5-24,9	Peso normal	52	98
25-26,9	Sobrepeso grado I	16	36
27-29,9	Sobrepeso grado II	17	29
30-34,9	Obesidad tipo I	16	24
35-39,9	Obesidad tipo II	3	2
40-49,9	Obesidad tipo III (mórbida)	0	2
>50	Obesidad tipo IV (extrema)	0	2
No disponible	-	165	200

Así, en la Figura 38, de acuerdo con el IMC, se muestran los porcentajes de pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad que toman levofloxacino y ciprofloxacino. Para levofloxacino, de los pacientes para los que se dispone de datos (sólo hubo datos del 39% de la población analizada), un 19% de los pacientes tiene peso normal, pero un 12% tiene sobrepeso y un 7% tiene obesidad, mientras que no hay pacientes con peso inferior al normal ni con obesidad mórbida ni extrema. Para ciprofloxacino, de los pacientes para los que se dispone de datos (sólo 49% de la población analizada), un 24,8% de los pacientes tiene peso normal, pero un 16,5% tiene sobrepeso y un 7,6% tiene obesidad.



**Figura 38:** Porcentaje (%) de pacientes según su peso en tratamiento con levofloxacino (■) y ciprofloxacino (■)

Si analizamos la edad de los pacientes tratados con levofloxacino que tienen sobrepeso y obesidad, se aprecia que el mayor número de pacientes con sobrepeso se encuentran en el rango de edad de 60-69 años, siguiéndoles en la misma proporción los de los rangos contiguos de 50-59 años y 70-79 años. En el caso de los pacientes con obesidad, son los pacientes de 60-69 y 70-79 en la misma proporción los de mayor número, estando en tercer lugar los de 40-49 años. Si analizamos la edad de los pacientes tratados con ciprofloxacino con sobrepeso y obesidad, se aprecia una similar distribución de pacientes. El mayor número de pacientes con sobrepeso se encuentran en el rango de edad de 40-49

años, siguiéndoles los del rango contiguo de 50-59 años. En el caso de los pacientes con obesidad, son los pacientes de 50-59 y 60-69 en la misma proporción los de mayor número, estando en tercer lugar los de 40-49 años (Figura 39).

Los pacientes tratados con levofloxacin y ciprofloxacino que presentan problemas de sobrepeso y obesidad se dan en mayor medida en unos países más que en otros. En el caso del levofloxacin se presentan en mayor número en Alemania, Estados Unidos de América e Italia por este orden con sobrepeso. En el caso de obesidad son esos mismos países cambiando el orden: Alemania, Italia y Estados Unidos de América. En el caso del ciprofloxacino cambian los países con mayor número de casos. Así son: Reino Unido, Alemania, Francia y Países Bajos por este orden.

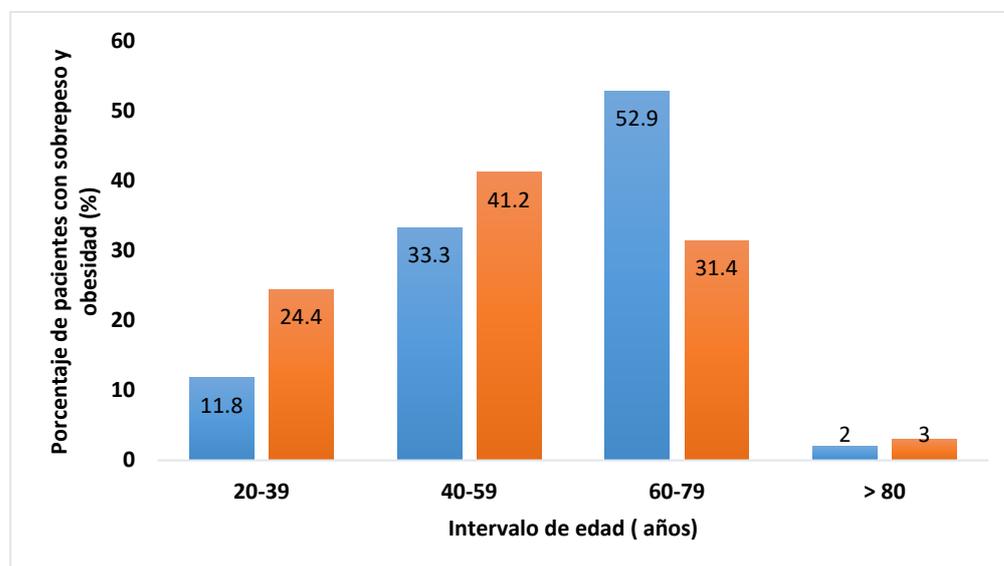


Figura 39. Porcentaje (%) de pacientes con sobrepeso y obesidad por edades en tratamiento con levofloxacin (■) y ciprofloxacino (■)

## B. DEPORTISTAS

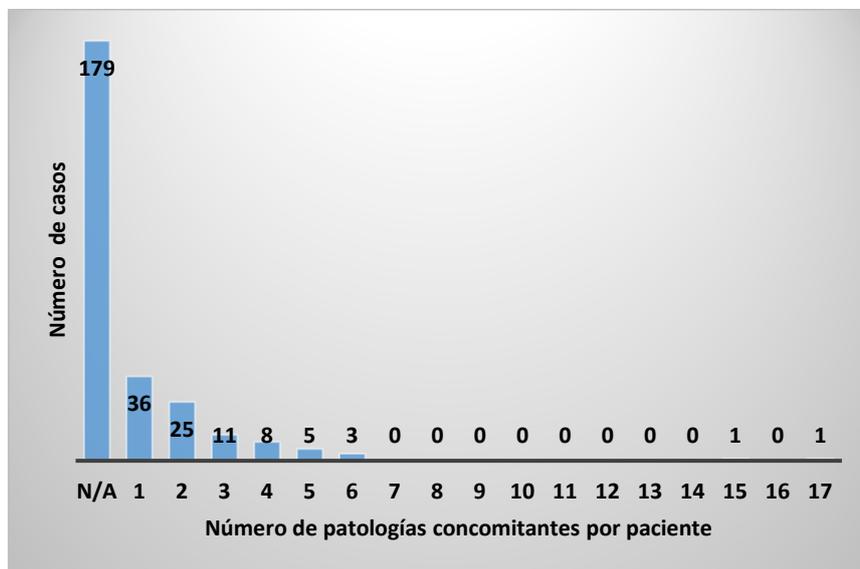
En la Tabla 54, se presentan el número y porcentaje de pacientes que declaran ser deportistas en los casos correspondientes a las fluoroquinolonas estudiadas. Como puede verse, este porcentaje es superior para levofloxacin que para ciprofloxacino, aunque en general en todos los casos de prostatitis bacteriana, no es superior al 10%.

**Tabla 54.** Número y porcentaje de pacientes que declara ser deportista en los casos recogidos para levofloxacino (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO).

Pacientes	LEV n (%)	CIPRO n (%)
Deportistas	26 (9,3%)	16 (4,1%)
No deportistas	243 (90,7%)	378 (95,9%)

C. PATOLOGÍAS CONCOMITANTES A LA PROSTATITIS BACTERIANA

En los casos recogidos, para levofloxacino se encontraron hasta 87 patologías concomitantes diferentes a la prostatitis bacteriana con diferente frecuencia de aparición. No se dispone de datos de otras patologías asociadas de 179 pacientes de un total de 269. La mayoría de los pacientes presentan 1 patología concomitante y excepcionalmente hay 1 paciente con 15 patologías y 1 con 17 (Figura 40).



**Figura 40.** Número de pacientes que tiene un determinado número de patologías concomitantes durante el tratamiento con levofloxacino

Para ciprofloxacino, se han recogido hasta 78 patologías concomitantes diferentes, pero comunes en su mayoría con las presentadas en el grupo de levofloxacino. En los casos recogidos, no se dispone de datos de otras patologías concomitantes en 240 pacientes de un total de 394. La mayoría de los pacientes presentan otra patología concomitante además de la prostatitis bacteriana. A partir de ese valor van disminuyendo progresivamente hasta

las 6 patologías. Excepcionalmente hay 2 pacientes con 8 patologías y 1 paciente con 12 (Figura 41).



*Figura 41. Número de pacientes que tiene un determinado número de patologías concomitantes durante el tratamiento con ciprofloxacino*

Si analizamos las enfermedades concomitantes además de la prostatitis bacteriana en la información recogida para el total de casos recogidos (663 pacientes), se pueden desglosar en:

- Hipertensión arterial (n=71),
- Trastornos gastrointestinales (incluyendo Trastorno gástrico, Dispepsia, Síndrome del intestino irritable, Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Gastritis crónica, Úlcera gástrica, Diverticulitis, Estreñimiento y Colitis) (n=63),
- Hiperplasia prostática benigna (n=60),
- Trastornos cardiacos (incluyendo Profilaxis de eventos cardiovasculares, Fibrilación auricular, Enfermedad de la arteria coronaria, Arteriosclerosis, Edema, Miocardiopatía, Isquemia de miocardio, Arritmia, Trastorno sinusal e Insuficiencia cardíaca) (n=45),
- Hipercolesterolemias y otros trastornos lipídicos (incluyendo Hipercolesterolemia, Hiperlipidemia, Trastorno del metabolismo lipídico y Dislipidemia) (n=44),

**Tabla 55.** Patologías concomitantes con prostatitis bacteriana comunicadas en los informes de los casos recogidos para levofloxacino (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO).

Patologías concomitantes con prostatitis bacteriana	Casos para grupo LEV		Casos para grupo CIPRO	
	n	%	n	%
Hipertensión arterial	30	15,2	41	12,4
Trastornos gastrointestinales	14	7,1	49	14,8
Hiperplasia prostática benigna	20	10,2	40	12,1
Otros trastornos cardíacos	21	10,7	24	7,3
Hipercolesterolemias	19	9,6	25	7,6
Dolor	12	6,1	31	9,4
Depresión	8	4,1	16	4,8
Asma	6	3,0	15	4,5
Diabetes	9	4,6	13	3,9
Otras Infecciones	5	2,5	13	3,9
Inflamación	3	1,5	12	3,6
Otros trastornos urológicos	8	4,1	5	1,5
Alergias	4	2,0	7	2,1
Ansiedad	3	1,5	5	1,5
Otros trastornos musculoesqueléticos	6	3,0	2	0,6
Otros trastornos respiratorios	4	2,0	3	0,9
EPOC	1	0,5	7	2,1
Trastornos del sueño	3	1,5	4	1,2
Trastornos tiroideos	2	1,0	5	1,5
Artritis	3	1,5	3	0,9
Neuropatías	5	2,5	1	0,3
Insuficiencia renal	4	2,0	1	0,3
Trastornos tendinosos previos	1	0,5	2	0,6
Cáncer	1	0,5	2	0,6
Artralgias	3	1,5	0	0,0
Otros trastornos del SNC	1	0,5	1	0,3
Glaucoma	1	0,5	1	0,3
Otros trastornos	0	0,0	2	0,6
Trastornos de la piel	0	0,0	1	0,3
SUMA	197	100,0	331	100,0

- Dolor (n=43),
- Depresión (n=24),
- Asma (n=21),
- Diabetes (n=22),
- Otras infecciones (n=18),
- Otros trastornos urológicos (incluyendo Trastorno del tracto urinario, Dolor testicular, Trastorno de la micción, Trastorno prostático, Deficiencia de andrógenos, Infección del tracto urinario, Disfunción eréctil y Uretritis) (n=15)

D. FÁRMACOS CONCOMITANTES

En la información recogida en la Figura 42, se presenta el número de fármacos concomitantes con levofloxacino utilizados en el tratamiento de los pacientes con prostatitis bacteriana.

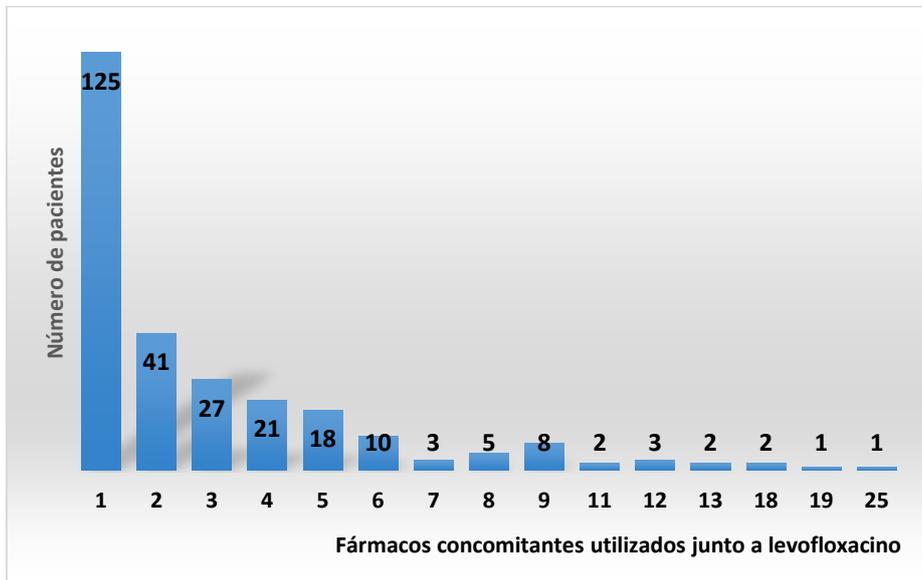


Figura 42. Número de pacientes que están en tratamiento con un determinado número de fármacos concomitantes durante el tratamiento con levofloxacino

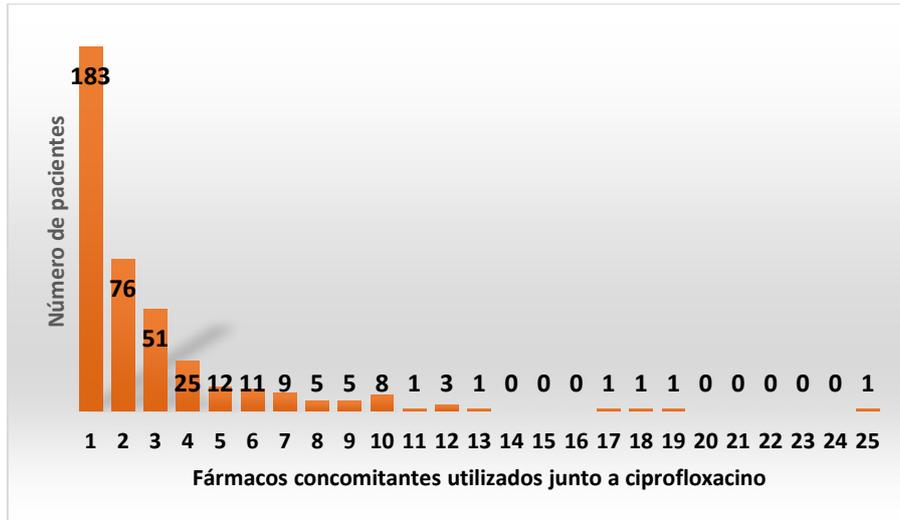
Todos los pacientes están tratados con el medicamento específico elegido para el tratamiento de la prostatitis bacteriana. No obstante, hay pacientes tratados con 2 a 9 fármacos, llegando a un máximo de 25 para un paciente (Figura 42). Los principales fármacos utilizados con el tratamiento con levofloxacino se muestran en la Tabla 56. Lógicamente todos los pacientes (269) son tratados con levofloxacino. Es de resaltar que

hay 32 pacientes en los que aparece tratamientos con levofloxacin y ciprofloxacino a la vez. Luego le siguen el tratamiento con ácido acetilsalicílico, tamsulosina, ibuprofeno, prednisona, atenolol, paracetamol y otros que se muestran en la Tabla 56. El número total de medicamentos diferentes a levofloxacin contabilizados fue de 187.

**Tabla 56.** Lista de fármacos más frecuentes administrados concomitantemente con levofloxacin (LEV).

Fármacos concomitantes a LEV	Número de pacientes para LEV
Ciprofloxacino	31
Ácido acetilsalicílico	25
Tamsulosina	17
Ibuprofeno	14
Prednisona	12
Atenolol	11
Paracetamol	11
Atorvastatina	10
Metformina	9
Ramipril	8
Prednisolona	7
Otros (n=176)	7>X≥1

De una forma similar, en los casos recogidos con ciprofloxacino, todos están tratados con este antibiótico. No obstante, hay pacientes tratados con 1 a 12 fármacos diferentes, llegando a un máximo de 25 para un paciente (Figura 43). El número total de fármacos diferentes concomitantes al ciprofloxacino contabilizados fue de 255.



**Figura 43.** Número de pacientes que están en tratamiento con un determinado número de fármacos concomitantes durante el tratamiento con ciprofloxacino.

De nuevo, en la información recogida en los casos recogidos para ciprofloxacino, se aprecia que el segundo fármaco más utilizado es la hidrocortisona. Vuelve a aparecer un grupo de 29 pacientes que son tratados con ciprofloxacino y levofloxacino a la vez. Luego le siguen fármacos como tamsulosina, ibuprofeno, omeprazol, trimetoprim, doxiciclina, paracetamol, ácido acetilsalicílico, simvastatina, amlodipino y otros que se muestran en la Tabla 57.

Dentro de estos fármacos concomitantes presentados, que hay que recordar no aparecen en la columna Excel de fármacos sospechosos de la reacción adversa, sin embargo, algunos de ellos algunos de ellos pueden ser responsables de producir en sí mismos Trastornos neuromusculares que pueden potenciar los efectos adversos de las fluoroquinolonas (consultada la ficha técnica del fármaco en la AEMPS) (Tabla 58) y por lo tanto pueden potenciar los efectos adversos de estos antibióticos.

**Tabla 57.** Lista de fármacos más frecuentes administrados concomitantemente con ciprofloxacino (CIPRO).

<b>Fármacos concomitantes a CIPRO</b>	<b>Número de pacientes para CIPRO</b>
Hidrocortisona	44
Levofloxacino	29
Tamsulosina	27
Ibuprofeno	24
Omeprazol	18
Trimetoprim	16
Doxiciclina	12
Paracetamol	10
Ácido acetilsalicílico	10
Simvastatina	9
Amlodipino	9
Salbutamol	8
Pantoprazol	8
Metoprolol	8
Metformina	8
Fluticasona	8
Budesonida	8
Alfuzosina	8
Otros (n=237)	8>X≥1

**Tabla 58.** Fármacos administrados conjuntamente con levofloxacino y ciprofloxacino, que pueden ser responsables de producir por sí mismos trastornos neuromusculares que pueden potenciar los efectos adversos de las fluoroquinolonas (información en AEMPS).

Fármaco	Efectos adversos: Trastornos neuromusculares
<b>Inmunosupresores</b> Ácido micofenólico Ciclosporina	Muy frecuentes artralgias. Frecuentes Mialgias. Muy frecuente: Polineuropatía motora, mialgia, calambres musculares. Rara: Debilidad muscular, miopatía.
<b>Glucocorticoides</b> Budesonida Beclometasona Cortisona Prednisolona Prednisona Hidrocortisona Mometasona Fluticasona	Muy frecuente: Osteoporosis, fracturas de compresión vertebral, fracturas de huesos largos, miopatía, osteonecrosis, rotura tendinosa, tendinopatía.
<b>Estatinas</b> Atorvastatina Fluvastatina Rosuvastatina Pravastatina Simvastatina	Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda. Raras: miopatía (incluyendo miositis), rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal. aguda, mialgia, calambres musculares. Muy raras: rotura muscular.
<b>Fluoroquinolonas</b> Ciprofloxacino Norfloxacino Ofloxacino Levofloxacino Moxifloxacino Prulifloxacino	Potenciación de las RAM de la fluoroquinolona prescrita como fármaco principal para el tratamiento de la prostatitis bacteriana.
<b>Otros fármacos</b> Doxazosina Escitalopram Metilfenidato Neridronato Olmesartan Perindopril Sertralina Moxonidina Carvedilol Risedronato Pioglitazona Formeterol Citalopram Quinapril Amlodipino Mirtazapina Pregabalina	Frecuente: Dolor de espalda, mialgia. Poco frecuente: artralgia. Muy raro: Calambres musculares, debilidad muscular. Frecuente Artralgia, mialgia. Frecuente: Artralgia, tensión muscular, espasmos musculares, mialgia. Frecuente: Artralgias y mialgias. Frecuente: Artritis, dolor de espalda, dolor óseo. Frecuente: Calambres musculares. Poco frecuente: artralgia, mialgia. Frecuente: Dolor de espalda, artralgia, mialgia. Poco frecuente: Artrosis, calambres musculares, pérdida de fuerza muscular. Frecuente: Dolor de espalda. Poco frecuente: dolor de cuello. Frecuente: Dolor en las extremidades. Poco frecuente: Espasmos musculares. Frecuente: Dolor musculoesquelético. Frecuente: Fracturas óseas. Frecuente: Mialgia, Espasmos musculares. Frecuente: Mialgia, artralgia. Frecuente: Mialgia, dolor de espalda. Frecuente: Hinchazón de tobillos, calambres musculares. Poco frecuente: Artralgia, mialgia, dolor de espalda. Frecuentes: Artralgia, mialgia, dolor de espalda. Frecuentes: Calambres musculares, artralgia, dolor extremidad. Poco frecuente: Hinchazón articular, rigidez muscular.

Salmeterol	Frecuentes: Calambres musculares. Muy rara: artralgia.
Irbesartan	Frecuentes: Dolor musculoesquelético.
Alendronato	Frecuencia desconocida: Artralgia, mialgia, calambres musculares.
Danazol	Frecuentes: Dolor musculoesquelético (óseo, muscular, articular).
Ramipril	Frecuentes: Dorsalgias, calambres musculares, dolor en las extremidades, dolor y tumefacción articulares.
Gabapentina	Frecuentes: Espasmos musculares, mialgias. Poco frecuentes: Artralgias.
	Frecuentes: Artralgia, mialgia, dolor de espalda, espasmos.

Un análisis globalizado puede verse en la Tabla 59. El mayor número de otros medicamentos concomitantes que se han administrado en estos pacientes con prostatitis bacteriana son los glucocorticoides, pero es también muy importante señalar que 61 pacientes de un total de 663 pacientes han tomado más de una fluoroquinolona durante su tratamiento de prostatitis bacteriana, asociado a las reinfecciones propias de la prostatitis bacteriana.

*Tabla 59. Número de fármacos concomitantes, agrupados por grupo farmacológico, administrados concomitantemente con levofloxacin (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO).*

Grupos farmacológicos administrados concomitantemente	Nº casos LEV	Nº casos CIPRO
Inmunosupresores	7	2
Glucocorticoides	30	61
Estatinas	19	10
Otras fluoroquinolonas	31	30
Otros fármacos con frecuentes RAM musculoesqueléticas	33	23

### **3. REACCIONES ADVERSAS COMUNICADAS EN LOS CASOS RECOGIDOS DE PACIENTES CON PROSTATITIS BACTERIANA TRATADOS CON LEVOFLOXACINO O CIPROFLOXACINO**

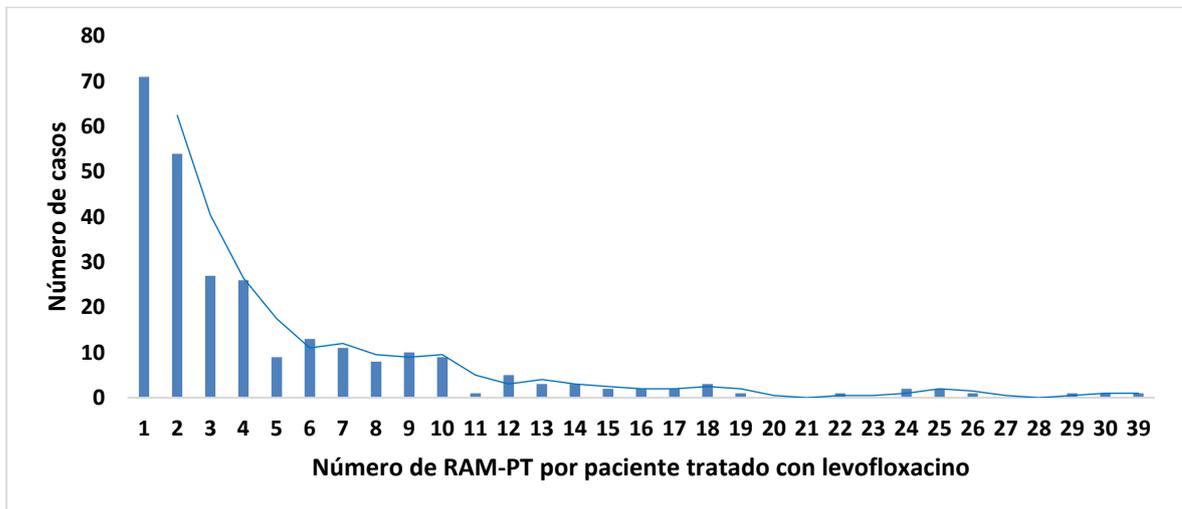
#### **3.1. REACCIONES ADVERSAS GLOBALES SEGÚN SOC**

Se ha analizado la información de todas las reacciones adversas a medicamentos (RAM) comunicadas en forma de PT y así denominadas RAM-PT, según la nomenclatura del diccionario MedDRA®, en los 269 y 394 casos para levofloxacin y ciprofloxacino

respectivamente, extraídos de EudraVigilance. Dichas RAM incluyen las RAM asociadas al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" (SOC elegido como criterio de selección de los casos), así como otras RAM, asociadas a otros SOC, que se presentaron simultáneamente en estos pacientes.

3.1.1. Análisis general del número de reacciones adversas agrupadas por SOC

En el tratamiento con levofloxacino, el número total de RAM-PT diferentes fue de 342, que se repitieron en los diferentes casos hasta sumar un total de 1.369 RAM-PT comunicadas en los 269 casos. (Figura 44). Dichas RAM-PT se agrupan en diversas subclasificaciones de HLT dentro de sus respectivos SOC. Se presentaron un valor medio de 5 RAM-PT por caso con una alta desviación estándar de 6, como puede verse por la gran dispersión (1 a 39 RAM-PT).



**Figura 44.** Número de casos de acuerdo con el número de RAM-PT globales por paciente en el grupo tratado con levofloxacino.

Las RAM-PT recogidas en los casos en tratamiento con ciprofloxacino varían de 1 a 58 por paciente, con una media de 7 y una desviación estándar de 9, como se muestra en la Figura 45. Hay hasta un total de 535 RAM-PT diferentes que se repiten hasta sumar un total de 2.729 RAM-PT en los 394 casos recogidos con ciprofloxacino.

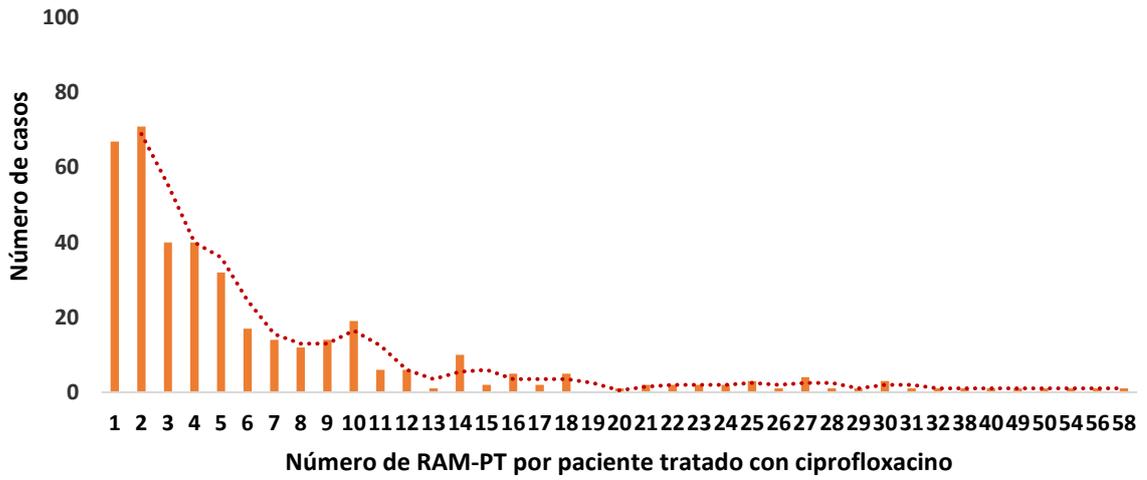


Figura 45. Número de casos de acuerdo con el número de RAM-PT globales por paciente en el grupo tratado con ciprofloxacino.

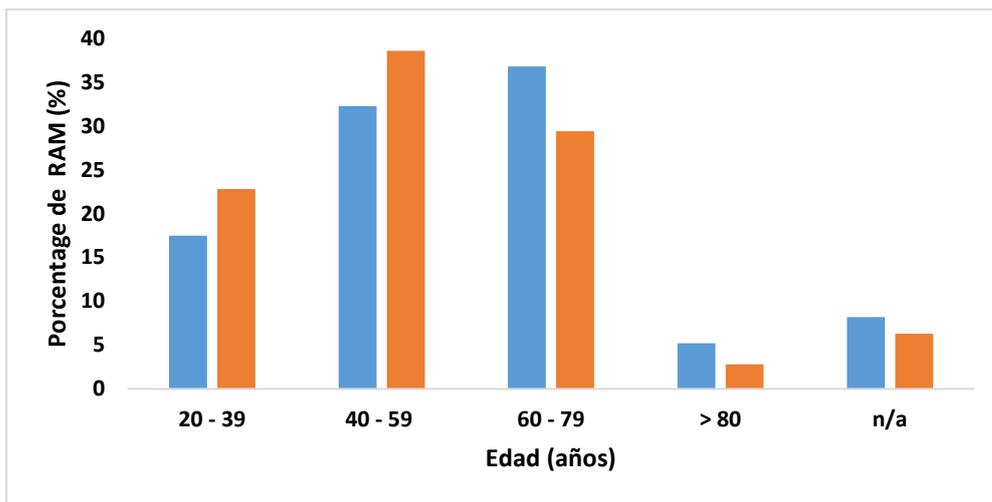


Figura 46. Porcentaje (%) de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en los casos recogidos para levofloxacino (■) y ciprofloxacino (■) según los distintos grupos de edad.

Si analizamos la tendencia de las RAM-PT globales en ambos tratamientos, la respuesta es similar en ambas muestras. Así, se puede ver que en el 26% de los pacientes tratados con levofloxacino y el 17% de los tratados con ciprofloxacino se comunica 1 sola

RAM-PT. El 20% de los pacientes tratados con levofloxacino y el 18% de los pacientes tratados con ciprofloxacino presentan 2 RAM-PT. El 10% de los pacientes presentan 3 o 4 RAM-PT en ambos tratamientos. El 8% de los pacientes con ciprofloxacino tienen 5 RAM-PT. El porcentaje de pacientes no supera el 5% en ningún otro caso. Para ambos fármacos, estas reacciones son más frecuentes en los grupos de edad entre 40-80 años (Figura 46).

Si se agrupan las RAM-PT por los distintos SOC, se puede ver que, además del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" utilizado como filtro en este estudio, otros SOC están afectados por las fluoroquinolonas en su tratamiento en pacientes con prostatitis bacteriana (Tabla 60 y Figura 47). Para el levofloxacino, se comunicaron 1.369 RAM-PT que se han subclasificado de acuerdo al SOC, presentando 621 RAM-PT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo"; pero, también, se comunica un número importante de RAM-PT dentro de los SOC "Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración", "Trastornos del sistema nervioso", "Trastornos psiquiátricos" y "Trastornos gastrointestinales". Para el ciprofloxacino aparecen 2.729 RAM-PT que se han subclasificado de acuerdo al SOC, presentando 991 relacionadas con el SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo"; pero a su vez aparecen un número importante de RAM-PT asociados a estos mismos SOC comunicados para el levofloxacino (Tabla 60).

Dentro de la información recogida para estos SOC en los casos, las RAM-PT comunicadas (recogidos en la columna de "Reexposición positiva a fármacos sospechosos o sospechosos por interacción" y en la columna "Narrativa del caso") se han subclasificado de acuerdo con la clasificación de HLT (MedDRA®) y destacan en número las siguientes HLT asociadas a diferentes SOC:

- SOC Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: HLT-Trastornos tendinosos (incluye Molestias de tendón-PT, Trastorno de tendón-PT, Dolor de tendón-PT, Tendinitis-PT, Tenosinovitis-PT, fascitis plantar-PT, entesopatía-PT), Lesiones musculares, tendones y ligamentos (incluye Ruptura de tendón-PT), Síntomas y signos relacionados con las articulaciones, Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo, Dolores musculares, Trastornos por debilidad muscular y Síntomas y signos relacionados con los músculos.
- SOC Trastornos del sistema nervioso: HLT-Parestesias y disestesias, Dolores de cabeza NCOC, Neuropatías periféricas NCOC, Signos y síntomas neurológicos NCOC, Temblor (excepto congénito) y Anomalías sensoriales NCOC.

- SOC Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: HLT-Condiciones asténicas, Dolor y molestias NCOC, Alteraciones de la marcha, Sentimientos y sensaciones, Signos y síntomas generales NCOC y Edema NCOC.
- SOC Trastornos psiquiátricos: HLT-Síntomas de ansiedad, Alteraciones para iniciar y mantener el sueño, Trastornos y alteraciones del estado de ánimo depresivo, Trastornos del sueño NCOC, Ataques y trastornos de pánico y Trastornos y alteraciones cognitivas y de la atención NCOC.
- SOC Trastornos gastrointestinales: HLT-Diarrea (excepto infecciosa), Síntomas de náuseas y vómitos, Dolores gastrointestinales y abdominales (excepto bucales y de garganta), Signos y síntomas dispépticos, Sequedad oral y saliva alterada y Signos y síntomas gastrointestinales NCOC.
- SOC Trastornos oculares: HLT-Trastornos visuales NCOC, Trastornos de lagrimeo, Deficiencia visual y ceguera (excepto daltonismo), Trastornos oculares NCOC, Degeneración, depósito y cambio estructural coroidal y vítreo y Trastornos de la sensación ocular.
- SOC Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: HLT-Prurito NCOC, Sarpullidos, erupciones y exantemas NCOC, Eritemas, Trastornos dérmicos y epidérmicos NCOC, Condiciones de fotosensibilidad y fotodermatosis y Alopecias.
- SOC Trastornos cardíacos: HLT-Signos y trastornos cardíacos NCOC, Trastornos de la frecuencia y el ritmo, Exploraciones complementarias de frecuencia cardíaca y pulso, Trastornos isquémicos de las arterias coronarias, Edema NCOC y Trastornos cardíacos NCOC.
- SOC Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento: HLT-Lesiones cutáneas NCOC, Lesiones nerviosas NCOC, Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos, Lesiones no específicas del sitio NCOC, Usos fuera de etiqueta y Envenenamiento y toxicidad.
- SOC Exploraciones complementarias: HLT-Procedimientos de examen físico y estado del sistema de órganos, Exploraciones complementarias NCOC, Análisis de la función hepática y Análisis de la función renal.
- SOC Trastornos del oído y del laberinto: HLT-Signos y síntomas del oído interno, Hiperacusia, Trastornos del oído NCOC, Trastornos auditivos NCOC y Pérdidas auditivas.
- SOC Trastornos vasculares: HLT-Vasoconstricción periférica, necrosis e insuficiencia vascular, Pruebas vasculares NCOC (incluida la presión arterial), Vasculitis NCOC, Trastornos vasculares hipertensivos NCOC, Vasoconstricción periférica, necrosis e insuficiencia vascular y Hemorragias NCOC.
- SOC Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: HLT-Anomalías respiratorias, Signos y síntomas del tracto respiratorio superior, Trastornos nasales NCOC, Anomalías respiratorias, Congestión e inflamaciones nasales y Signos y síntomas respiratorios NCOC.

## ***Parte 2. Resultados***

- SOC Trastornos del metabolismo y de la nutrición: HLT-Trastornos del apetito, Síndromes de intolerancia y malabsorción de alimentos (excluida la intolerancia al azúcar), Trastornos nutricionales generales NCOC, Complicaciones diabéticas neurológicas y Trastornos metabólicos NCOC.
- SOC Circunstancias sociales: HLT-Problemas de discapacidad, Problemas de empleo y Problemas sociales NCOC.
- SOC Trastornos renales y urinarios: HLT-Anomalías urinarias, Infecciones e inflamaciones del tracto genitourinario NCOC, Insuficiencia y deterioro renal, Litiasis renal, Signos y síntomas del tracto urinario NCOC y Síntomas de vejiga y uretra.
- SOC Trastornos del sistema inmunológico: HLT-Condiciones alérgicas NCOC, Condiciones inmunes y asociadas NCOC, Alergias a alimentos, aditivos alimentarios, medicamentos y otros productos químicos y Urticarias.
- SOC Trastornos del aparato reproductor y de la mama: HLT-Infecciones e inflamaciones de próstata y vesículas seminales, Signos y síntomas del tracto reproductivo, Trastornos testiculares y epididimitis NCOC, Condiciones y trastornos de la erección y la eyaculación, y Trastornos del pene NCOC (excepto erección y eyaculación).
- SOC Trastornos de la sangre y del sistema linfático: HLT-Trastornos del sistema linfático NS.
- SOC Infecciones e infestaciones: HLT-Infecciones por hongos NCOC, Infecciones por *Candida* e Infecciones del tracto urinario.
- SOC Trastornos hepatobiliares: HLT-Trastornos hepáticos y hepatobiliares NCOC.
- SOC Trastornos endocrinos: HLT-Diabetes mellitus (subtipos incluidos) y Trastornos metabólicos óseos.
- SOC Procedimientos quirúrgicos y médicos: HLT-Procedimientos terapéuticos de vías biliares y de vesícula biliar.
- SOC Neoplasias benignas, malignas y no específicas: HLT-Neoplasias renales benignas.
- SOC Trastornos congénitos, familiares y genéticos: HLT-Trastornos musculares no específicos congénitos.
- SOC Errores de medicación y otros errores y problemas con el uso de productos: HLT-Errores y problemas de administración de productos.

**Tabla 60.** Número total de reacciones adversas en formato PT (RAM-PT) agrupadas por SOC descritas en los casos recogidos para levofloxacino (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO).

Clasificación según el SOC	Nº RAM-PT para LEV	Nº RAM-PT para CIPRO
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	621	991
Trastornos del sistema nervioso	156	414
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	162	307
Trastornos psiquiátricos	125	284
Trastornos gastrointestinales	37	139
Trastornos oculares	32	105
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	22	75
Trastornos cardíacos	27	61
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	27	51
Exploraciones complementarias	26	34
Trastornos del oído y del laberinto	16	42
Trastornos vasculares	13	42
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	13	35
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	12	25
Circunstancias sociales	7	29
Trastornos renales y urinarios	12	24
Trastornos del sistema inmunológico	8	26
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	12	18
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	11	8
Infecciones e infestaciones	11	7
Trastornos hepatobiliares	6	4
Trastornos endocrinos	8	2
Procedimientos quirúrgicos y médicos	2	4
Neoplasias benignas, malignas y no específicas	3	0
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0	1
Errores de medicación y otros errores y problemas con el uso de productos	0	1
SUMA	1.369	2.729

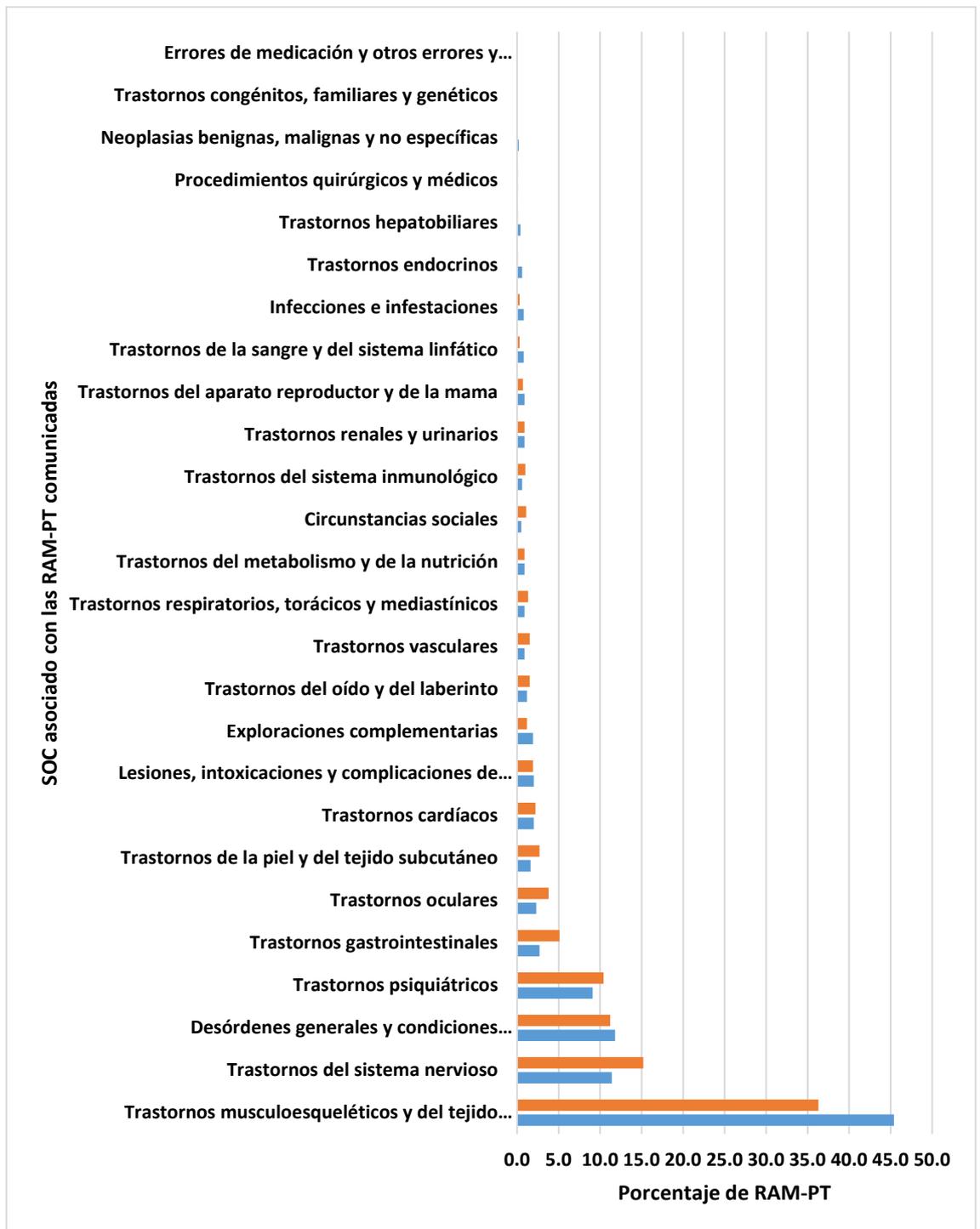


Figura 47. Porcentajes de RAM-PT de acuerdo con el SOC afectado para levofloxacino (■) y ciprofloxacino (■)

Como puede verse, a pesar de que el SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" ha sido el seleccionado en este estudio, los casos han presentado una amplia variedad de RAM-PT asociadas a otros sistemas afectados. Así se puede comprobar que, para el levofloxacino, el 45% del total de RAM-PT se presentan a nivel del SOC primariamente seleccionado, pero el 55 % son comunicadas en otros SOC simultáneamente. En los pacientes tratados con ciprofloxacino el porcentaje de RAM comunicadas en otros SOC ha sido del 64 %. (Figura 47).

Así, es de destacar que el 11% de las RAM-PT de los pacientes con levofloxacino y el 15% de las de los pacientes con ciprofloxacino se comunican para los SOC "Trastornos del sistema nervioso" y "Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración". El 12% de las RAM-PT de los pacientes con levofloxacino y el 11% con ciprofloxacino se comunican para el SOC "Trastornos psiquiátricos".

### 3.1.2. Análisis del tiempo de latencia de las reacciones adversas

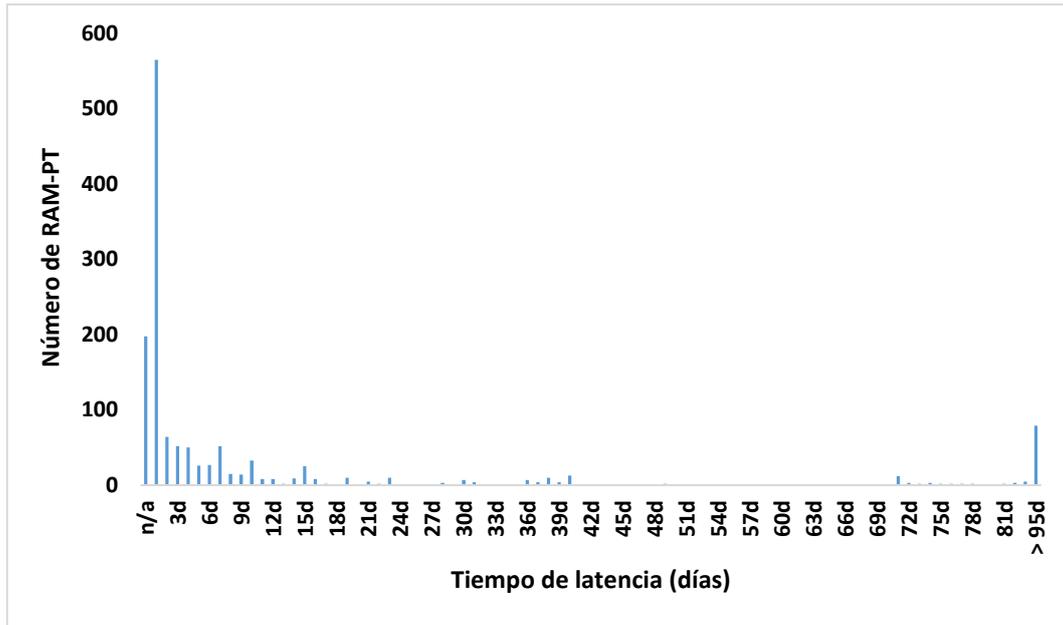
Con la información aportada en los casos recogidos para levofloxacino y ciprofloxacino, se ha podido calcular los tiempos de latencia de aparición de las RAM-PT producidas, medido como diferencia entre el día de aparición de la RAM y el día de comienzo del tratamiento, que afectan a los múltiples SOC descritos en la Tabla 60.

Del total de 1.369 RAM-PT presentadas en los 269 pacientes tratados con levofloxacino, se conocen 1.171 tiempos de latencia, que suponen un 86% del total. Los tiempos de latencia recogidos en los casos con levofloxacino van de 1 día a 6.940 días. En la Figura 48, se aprecia que un gran número de RAM-PT (n=565; 48% del total) se producen en el primer día de tratamiento. Hay 64 RAM-PT que se presentan al cabo de 2 días, 52 RAM-PT a los 3 días, 50 RAM-PT a los 4 días, 26 RAM-PT a los 5 días, 27 RAM a los 6 días y 52 RAM a los 7 días de iniciar el tratamiento. Además, se producen 79 RAM con tiempos de latencia desde 95 días a 6.940 días, periodo a veces claramente alejado de la administración del antibiótico.

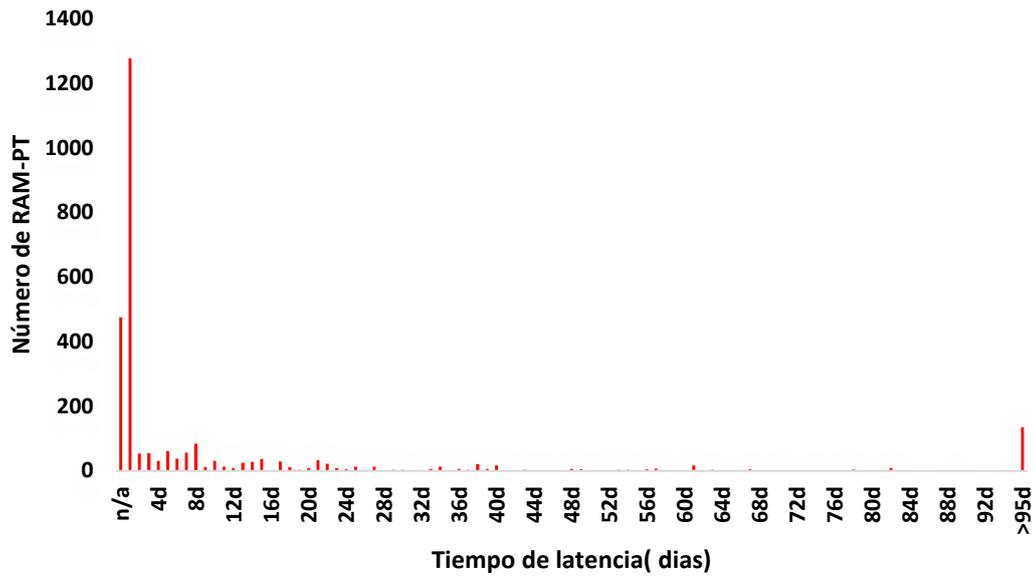
En los casos recogidos para ciprofloxacino, se conocen 2.275 tiempos de latencia de un total de 2.729 RAM-PT presentadas en los 394 pacientes tratados, lo que supone un 83% del total de los datos de la muestra. Los tiempos de latencia de las RAM-PT recogidas con

## Parte 2. Resultados

ciprofloxacino también varían de 1 día a 6.940 días (Figura 49). Se aprecia que también un gran número de RAM-PT (1.278) se producen en el primer día de tratamiento, un 55% de los tiempos de latencia conocidos. Hay 54 RAM-PT que se producen al cabo de 2 días, 55 RAM-PT a los 3 días, 31 RAM-PT a los 4 días, 62 RAM-PT a los 5 días, 38 RAM-PT a los 6 días, 57 RAM-PT a los 7 días y 84 RAM-PT a los 8 días de iniciar el tratamiento. También se informan 135 RAM-PT con tiempos de inicio desde 95 días a 6.940 días (Figura 49).



**Figura 48.** Tiempo de latencia de las reacciones adversas (RAM-PT) en los casos comunicados para el levofloxacino.



**Figura 49.** Tiempo de latencia de las reacciones adversas (RAM-PT) de los casos comunicados para el ciprofloxacino.

Si analizamos conjuntamente la tendencia de los tiempos de latencia de las RAM-PT en ambos tratamientos, el 48% de las reacciones adversas de los pacientes tratados con levofloxacino y el 56% de las reacciones adversas de los tratados con ciprofloxacino aparecen en el primer día de tratamiento. El 6% de las reacciones adversas con levofloxacino y el 2% con ciprofloxacino aparecen al cabo de 2 días de tratamiento. A partir de esos días, el porcentaje de reacciones adversas que aparecen en los pacientes no supera sustancialmente esos valores, salvo para el intervalo de 96 a 6.940 días de tratamiento, en el que aparece el 7% con levofloxacino y el 6% con ciprofloxacino (Figura 50).

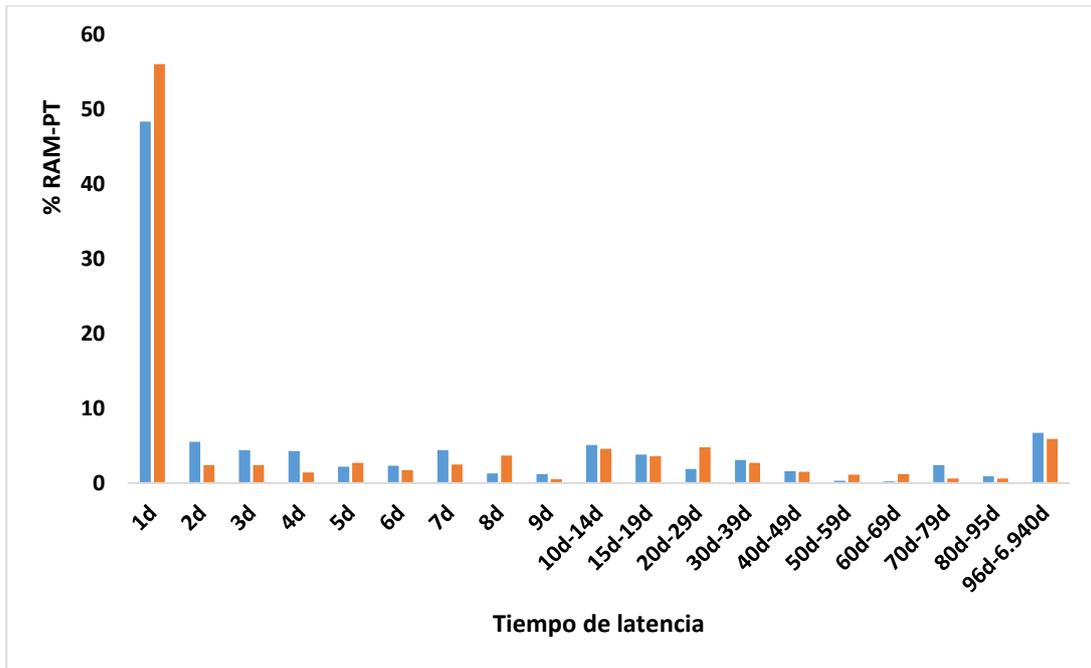


Figura 50. Porcentaje (%) de reacciones adversas (RAM –PT) que presentan diferentes tiempos de latencia de aparición en pacientes de los tratamientos con levofloxacin (■) y ciprofloxacin (■)

### 3.1.3. Análisis de la gravedad asociada a las reacciones adversas

#### Análisis del criterio de gravedad del caso

Los tipos de gravedad, de los cuadros clínicos de los pacientes durante los tratamientos con levofloxacin y ciprofloxacin, se deben a las reacciones adversas producidas por el fármaco en estudio, pero condicionadas por la situación fisiopatológica del paciente. Dichos criterios de gravedad se han clasificado y analizado a continuación en la Figura 51.

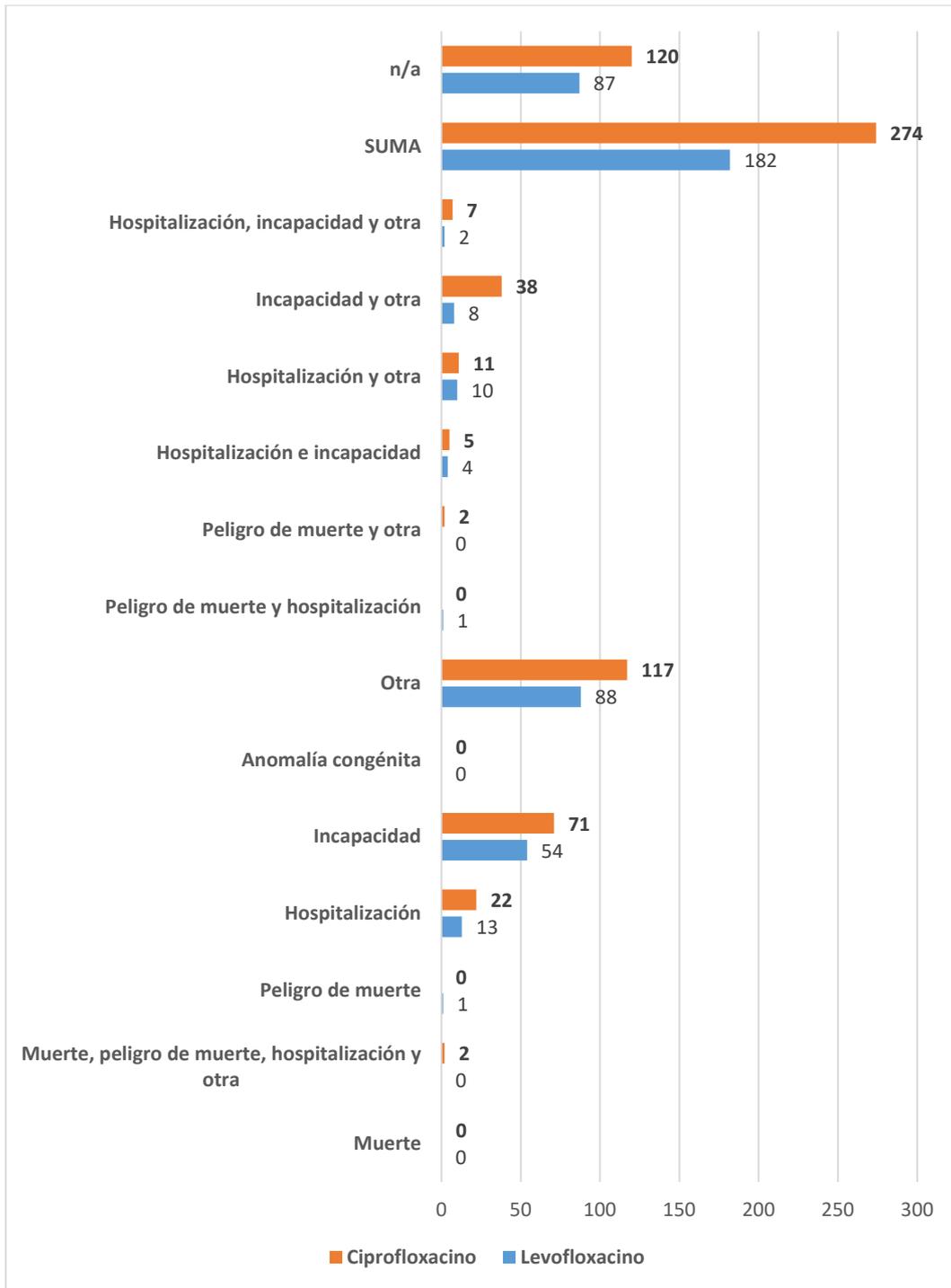


Figura 51. Criterio de gravedad en los casos tratados con levofloxacino (■) y ciprofloxacino (■)

## Parte 2. Resultados

En cuanto al criterio de gravedad se clasifica en varios tipos: Muerte, Peligro de muerte, Hospitalización, Incapacidad, Anomalía congénita y Otras medicamente significativas. En ambos tratamientos, el tipo de "Otras medicamente significativas" se da en el mayor número de ellos (54% para levofloxacino y 50% para ciprofloxacino), le sigue la "Incapacidad" (37% para levofloxacino y 35% para ciprofloxacino) y la "Hospitalización" (9% para levofloxacino y 13% para ciprofloxacino) por este orden. El criterio de "peligro de muerte" es excepcional (2 casos con levofloxacino y 4 con ciprofloxacino). El criterio de "anomalía congénita" no se da en ninguno de los dos tratamientos (Figura 51).

### Análisis del número de RAM-PT con distintos criterios de gravedad asociadas a los distintos SOC en los pacientes

En la tabla 61, se observa que el número de RAM-PT comunicadas en los casos tratados con levofloxacino y ciprofloxacino, es mayor de forma estadísticamente significativa en el grupo con la clasificación de "Graves" respecto al Grupo "no Graves. Es de destacar que los casos con el criterio de "no gravedad" tienen sólo 3 reacciones adversas de media. Sin embargo, los casos con el criterio de "gravedad" presentan 6 y 9 reacciones adversas para dichos fármacos, levofloxacino y ciprofloxacino respectivamente (Tabla 61).

**Tabla 61.** Número de reacciones adversas asociadas a los diferentes SOC por caso con distintos criterios de gravedad tratados con levofloxacino y ciprofloxacino. Valores presentados como Media  $\pm$  Desviación estándar (DS) y Rango (Mínimo-Máximo).

Criterio de gravedad	Nº RAM-PT LEV Media $\pm$ DS (Rango)	Nº RAM-PT CIPRO Media $\pm$ DS (Rango)
Muerte	0	0
Muerte, Peligro de muerte, hospitalización y otras	0	56 (n=1)
Peligro de muerte	6 (n=1)	0
Hospitalización	4 $\pm$ 3 (1-10)	6 $\pm$ 5 (1-21)
Incapacidad	4 $\pm$ 4 (1-18)	6 $\pm$ 8 (1-54)
Anomalía congénita	0	0
Otras	5 $\pm$ 5 (1-26)	7 $\pm$ 7 (1-38)
Peligro de muerte y hospitalización	2 (n=1)	0
Peligro de muerte y otras	0	32 $\pm$ 35 (14-50)
Hospitalización e incapacidad	16 $\pm$ 12 (2-29)	18 $\pm$ 16 (1-40)
Hospitalización y otras	15 $\pm$ 12 (2-39)	19 $\pm$ 15 (7-58)
Incapacidad y otras	13 $\pm$ 10 (2-30)	12 $\pm$ 12 (1-49)
Hospitalización, incapacidad y otras	8 $\pm$ 2 (6-9)	9 $\pm$ 8 (2-23)
GRAVES	6 $\pm$ 6 (1-39) * (n= 182)	9 $\pm$ 10 (1-58) * (n= 274)
NO GRAVES	3 $\pm$ 3 (1-17) (n= 87)	3 $\pm$ 3 (1-17) (n= 120)

n= número de pacientes; \*P<0,05; \*\* un caso puede tener >1 criterio de gravedad

Para ambos tipos de tratamientos, dentro de estos casos con criterio de gravedad, si comparamos el valor de la media del número de las reacciones adversas asociadas a los múltiples SOC se ve una variabilidad importante. En el tratamiento con ambos antibióticos, destacan los casos clasificados con los criterios "Hospitalización e incapacidad", "Hospitalización y otras medicamente significativas" e "Incapacidad y otros" presentando hasta el triple de la media de RAM-PT que la muestra general de caso. Es de destacar que a un caso y sus respectivas RAM-PT le pueden haber sido asignados varios criterios de gravedad dependiendo de cada RAM-PT.

### 3.2. REACCIONES ADVERSAS AGRUPADAS SEGÚN SU HLT DENTRO DEL SOC "TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO"

Dentro de la información recogida para el nivel de SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" en los casos recogidos para levofloxacino y ciprofloxacino, las RAM-PT comunicadas (recogidas en la columna de "*Reaction List PT (Outcome-date-duration-time to onset*" y en la columna "Narrativa del caso") se han clasificado también de acuerdo con su HLT (MedDRA®) (Tabla 62). Se recuerda que cada caso puede presentar varias RAM-PT y que a su vez cada RAM-PT se agrupa en un término de jerarquía superior HLT-RAM de MedDRA®.

En los casos recogidos para levofloxacino, se han comunicado 621 RAM-PT, donde destacan las RAM-PT asociadas a los HLT "Trastornos tendinosos", "Lesiones musculares, tendones y ligamentos (incluye ruptura de tendón)", "Síntomas y signos relacionados con las articulaciones", "Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo", "Dolores musculares", y "Trastornos por debilidad muscular".

En los casos recogidos para ciprofloxacino se han comunicado 991 reacciones adversas, donde destacan las RAM-PT asociadas a los HLT "Trastornos tendinosos", "Lesiones musculares, tendones y ligamentos (incluye ruptura de tendón)", "Síntomas y signos relacionados con las articulaciones", "Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo", "Dolores musculares", y "Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC (Tabla 62).

**Tabla 62.** Número de RAM-PT agrupadas en las subclasificaciones de HLT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" en los casos recogidos con levofloxacin (LEV) y con ciprofloxacino (CIPRO).

Subclasificación HLT	Nº RAM-PT *LEV	Nº RAM-PT *CIPRO
Trastornos tendinosos ( no incluye rotura de tendón)	209	278
Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	94	173
Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos	74	63
Dolores musculares	72	120
Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo	51	110
Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC	36	70
Trastornos por debilidad muscular	21	40
Miopatías	12	7
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NCOC	10	39
Artropatías NCOC	10	16
Trastornos relacionados con las articulaciones NCOC	7	11
Síntomas y signos relacionados con los huesos	5	21
Osteoartropatías	5	3
Trastornos de discos intervertebrales NCOC	4	3
Trastornos de tejidos blandos NCOC	1	5
Trastornos cartilagosos	1	5
Trastornos ligamentosos	1	5
Infecciones e inflamaciones musculares	1	4
Trastornos del tejido conectivo NCOC	0	5
Anormalidades del tono muscular	1	3
Trastornos sinoviales	1	1
Trastornos óseos NCOC	1	2
Otros trastornos	4	7

\*RAM-PT recogidas en la sección de "Reaction List PT (Outcome-date-duration-time to onset) y "narrativa"

3.2.1. Análisis de desproporcionalidad en la comunicación de casos asociados a distintos HLT

Se ha realizado un análisis de desproporcionalidad (ROR) en la comunicación de casos asociados a distintos HLT y dentro de estos, a distintos RAM-PT durante el tratamiento con levofloxacino a tres niveles de la base de datos EudraVigilance:

- levofloxacino frente a todas las demás quinolonas en el tratamiento de prostatitis bacteriana
- levofloxacino frente a todas las demás quinolonas de la base de datos en el tratamiento de la pielonefritis bacteriana
- levofloxacino frente a todas las demás quinolonas de la base de datos en el tratamiento de la neumonía bacteriana

En cada caso, se han comunicado distintas RAM-PT asociadas a varios HLT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo. En esta parte del estudio se han analizado las RAM-PT recogidas en la sección de "*Reaction List PT (Outcome-date-duration-time to onset)*". De acuerdo con los criterios previamente indicados en la metodología, para el cálculo de ROR se han considerado solo los casos  $\geq 3$ , por tanto, algunas de las HLT y PT no son analizadas.

3.2.1.1. Análisis de desproporcionalidad para levofloxacino frente al resto de quinolonas en el tratamiento de la prostatitis bacteriana

Se ha analizado la desproporcionalidad en la comunicación de casos para cada una de las subclasificaciones de HLT y sus RAM-PT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" para el levofloxacino en pacientes con prostatitis bacteriana frente a todas las demás quinolonas utilizadas en el tratamiento de la prostatitis bacteriana de la base de datos (EudraVigilance) (incluidas en la columna de "Reexposición positiva a fármacos sospechosos o sospechosos por interacción") (Tabla 63). Se subrayan en amarillo las ROR estadísticamente significativas (límite inferior del intervalo de confianza  $>1$ ).

**Tabla 63.** Análisis de desproporcionalidad de levofloxacino frente al resto de quinolonas en prostatitis bacteriana para cada una de las subclasificaciones de HLT y sus RAM-PT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo"

Subclasificación HLT - RAM-PT	A	B	C	D	ROR (95% IC)
HLT-Trastornos tendinosos (sin incluir Tendón ruptura) (ver análisis de las RAM-PT significativas en sección 3.3)	184	392	255	1856	2,84 (2,26-3,57)
HLT-Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	74	471	175	1.936	1,74 (1,30-2,32)
- PT. Artralgia	71	474	161	1.950	1,81 (1,35-2,44)
- PT. Inflamación de articulación	11	534	11	2.100	3,93 (1,70-9,12)
HLT- Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos	74	471	74	2.037	4,32 (3,09-6,06)
- PT. Lesión de tendón	5	540	5	2.106	3,90 (1,12-13,52)
- PT. Ruptura de tendón	62	483	50	2-061	5,29 (3,60-7,78)
HLT- Dolores musculares	66	479	124	1.987	2,21 (1,61-3,03)
- Mialgias	65	480	119	1.992	2,27 (1,65-3,12)
HLT- Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo	51	494	132	1.979	1,55 (1,10-2,17)
- PT. Dolor en extremidad	34	511	88	2.023	1,53 (1,02-2,30)
HLT- Síntomas y signos relacionados con músculos NCOC	36	509	78	2.033	1,84 (1,23-2,77)
- PT. Espasmo muscular	23	522	37	2.074	2,47 (1,45-4,19)
HLT- Trastornos por debilidad muscular	19	526	41	2.070	1,82 (1,05-3,17)
- PT. Debilidad muscular	19	526	41	2.070	1,82 (1,05-3,17)
HLT- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NCOC	10	535	35	2.076	1,11 (0,55-2,25)
- 0 PT					
HLT- Artropatías NCOC	9	536	15	2.096	2,35 (1,02-5,39)
- PT. Artritis	6	539	6	2.105	3,91 (1,02-5,39)
HLT- Trastornos relacionados con las articulaciones NCOC	4	541	7	2104	2,22 (0,65-7,62)
- 0 PT					
HLT- Síntomas y signos relacionados con los huesos	5	540	23	2088	0,84 (0,32-2,22)
- 0 PT					
HLT- Miopatías	12	533	11	2.100	4,30 (1,89-9,79)
- PT. Rabdomiólisis	9	536	7	2.104	5,05 (1,87-13,61)
HLT- Osteoartropatías	4	541	4	2107	3,89 (0,78-19,32)
- 0 PT					

ROR= ratio de desproporcionalidad; IC= intervalo de confianza del ROR; A= número de casos expuestos a levofloxacino para los que se ha informado la HLT E; B= número de casos expuestos a levofloxacino para los que se ha informado otras HLT diferentes de E; C= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado la HLT E; D= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado otra HLT diferente de E.

Para levofloxacino, los resultados obtenidos indican una desproporción en el número de casos comunicados dentro de los HLT: "Trastornos tendinosos" (se analiza más detenidamente en el apartado 3.3), "Síntomas y signos relacionados con las articulaciones" (asociado a Artralgia e Inflamación de articulación), "Dolor y molestias músculo esqueléticas y del tejido conectivo" (asociado a Dolor en extremidad), "Dolores musculares" (asociado a Mialgia), "Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC" (asociado a Espasmo muscular), "Trastornos por debilidad muscular" (asociado a Debilidad muscular), "Artropatías" (asociado a Artritis), "Miopatías" (asociado a Rabdomiólisis), "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" (asociado a Lesión de tendón y ruptura de tendón), y por último, "Trastornos relacionados con las articulaciones NCOC", "Síntomas y signos relacionados con huesos" y "Osteoartropatías" (no asociados a ningún RAM-PT concreto) .

Para estas HLT, esto confirma una desproporción de comunicación estadísticamente significativa relacionada con la exposición a levofloxacino en comparación con todas las demás quinolonas en el tratamiento de prostatitis bacteriana de la base de datos. Para otros HLT relacionados con el SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", no existe una desproporción de notificaciones en EudraVigilance. En consecuencia, no será posible establecer una asociación causal-temporal probable entre la exposición a levofloxacino y la manifestación de efectos adversos asociados a otros HLT en la prostatitis bacteriana.

#### 3.2.1.2. Análisis de desproporcionalidad para levofloxacino frente a todas las demás quinolonas usadas en el tratamiento de la pielonefritis bacteriana

Se ha analizado la desproporción en la comunicación del número de casos para cada una de las subclasificaciones de HLT y sus RAM-PT significativas dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" para el levofloxacino en pacientes con pielonefritis bacteriana (patología que requiere un tratamiento antimicrobiano de 7 días) frente al resto de las quinolonas utilizadas en el tratamiento de la pielonefritis bacteriana en EudraVigilance (Tabla 64).

**Tabla 64.** Análisis de desproporcionalidad de levofloxacinó frente al resto de todas las quinolonas en pielonefritis bacteriana para cada una de las subclasificaciones de HLT y sus RAM-PT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo".

Subclasificación HLT - RAM-PT	A	B	C	D	ROR (95% IC)
HLT- Trastornos tendinosos (no incluye ruptura de tendón) (ver análisis de las RAM-PT significativas en sección 3.3)	7	46	16	475	4,35 (1,70 - 11,11)
HLT- Dolores musculares - PT. Mialgia	4 4	49 49	3 3	470 470	12,79 (2,78 - 58,80) 12,79 (2,78 - 58,80)
HLT- Síntomas y signos relacionados con las articulaciones - 0 PT.	2	51	8	465	2,28 (0,47 - 11,03)
HLT- Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos - (incluye Ruptura de tendón) PT.	2	51	8	465	2,28 (0,47 - 11,03)

ROR= ratio de desproporcionalidad; IC= intervalo de confianza del ROR; A= número de casos expuestos a levofloxacinó para los que se ha informado la HLT E; B= número de casos expuestos a levofloxacinó para los que se ha informado otras HLT diferentes de E; C= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado la HLT E; D= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado otra HLT diferente de E.

Para levofloxacinó, los resultados obtenidos indican una desproporción estadísticamente significativa en el número de casos comunicados dentro de las HLT "Trastornos tendinosos" (asociado al PT Tendinitis; no incluye ninguna comunicación de "Ruptura de tendón") y "Dolores musculares" (asociado al PT Mialgia) con la exposición a levofloxacinó usado en el tratamiento de prostatitis bacteriana en comparación con todas las demás quinolonas de la base de datos. Se recogen solo 2 comunicaciones de tendón ruptura-PT, asociados dentro del HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos".

Para las RAM-HLT "Trastornos tendinosos" y "Dolores musculares", esto confirma una detección estadísticamente significativa de desproporción de comunicación relacionada con la exposición a levofloxacinó en comparación con todas las demás quinolonas usadas en el tratamiento de pielonefritis bacteriana. Para las otras HLT relacionadas con el SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", no existe una desproporción de notificaciones en la base de datos. En consecuencia, no será posible establecer una asociación causal-temporal probable entre la exposición a levofloxacinó y la manifestación de efectos adversos asociadas a otras HLT para levofloxacinó en la pielonefritis bacteriana.

3.2.1.3. Análisis de desproporcionalidad para levofloxacino frente a todas las demás quinolonas usadas en el tratamiento de la neumonía bacteriana

Se ha analizado la desproporcionalidad en el número de casos para las subclasificaciones de HLT y sus RAM-PT significativas dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" para levofloxacino en pacientes con neumonía bacteriana (patología que requiere en general un tratamiento antimicrobiano de 7 días) frente a todas las demás quinolonas utilizadas en el tratamiento de la neumonía bacteriana (Tabla 65).

Para levofloxacino, los resultados obtenidos indican una desproporción estadísticamente significativa en el número de casos comunicados dentro del HLT: "Trastornos tendinosos", "Síntomas y signos relacionados con las articulaciones", "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" "Dolor y molestias músculo esqueléticas y del tejido conectivo", "Dolores musculares", "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NCOC", "Artropatías", "Trastornos relacionados con las articulaciones", "Miopatías" y "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" relacionados con la exposición a levofloxacino en comparación con todas las demás quinolonas usadas en el tratamiento de neumonía bacteriana de la base de datos

. Para las otras HLT relacionadas con el SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", no existe una desproporción estadísticamente significativa de notificaciones en EudraVigilance. En consecuencia, no será posible establecer una asociación causal-temporal probable entre la exposición a levofloxacino y la manifestación de efectos adversos asociadas a otros HLT.

**Tabla 65.** Análisis de desproporcionalidad de levofloxacinó frente a todas las demás quinolonas usadas en neumonía bacteriana para cada una de las subclasificaciones de HLT y sus RAM-PT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo".

Subclasificación HLT - RAM-PT significativas	A	B	C	D	ROR (95% IC)
HLT- Trastornos tendinosos (no incluye Tendón ruptura) (ver análisis de las RAM-PT significativas en sección 3.3)	210	1.550	45	11.650	35,08 (25,31-48,61)
HLT- Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos	167	1.593	44	11.651	27,76 (19,83-38,85)
- PT. Lesión de tendón	12	1.748	3	11.692	26,76 (7,54-94,91)
- PT. Ruptura de tendón	151	1.609	39	11.656	28,05 (19,65-40,04)
HLT- Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	35	1.725	75	11.620	3,14 (2,10-4,71)
- PT. Artralgia	32	1.728	64	11.631	3,37 (2,20-5,16)
- PT. Inflamación de articulaciones	6	1.754	13	11.682	3,07 (1,17-8,10)
HLT- Dolor y molestias músculo esqueléticas y del tejido conectivo	36	1.724	78	11.617	3,11 (2,09-4,63)
- PT. Dolor en extremidad	31	1.729	41	11.654	5,10 (3,19-8,15)
HLT- Miopatías	30	1.730	110	11.585	1,83 (1,22-2,74)
- PT. Rabdomiólisis	30	1.730	96	11.599	2,10 (1,39-3,17)
HLT- Dolores musculares	22	1.738	56	11.639	2,63 (1,60-4,32)
- PT. Mialgia	22	1.738	55	11.640	2,68 (1,63-4,40)
HLT- Síntomas y signos relacionados con músculos NCOC	13	1.747	73	11.622	1,18 (0,66-2,14)
- 0 PT.					
HLT- Trastornos por debilidad muscular	12	1.748	43	11.652	1,86 (0,98-3,53)
- PT.					
HLT- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NCOC	7	1.753	33	11.662	1,41 (0,62-3,19)
- 0 PT.					
HLT- Artropatías NCOC	7	1.753	14	11.681	3,33 (1,34-8,27)
- PT. Artropatía	3	1.757	4	11.691	4,99 (1,12-22,32)
HLT- Trastornos relacionados con articulaciones NCOC	3	1.757	4	11.691	4,99 (1,12-22,93)
- PT. Síndrome del manguito rotador	3	1.557	2	11.693	9,98 (1,67-59,79)
HLT- Síntomas y signos relacionados con huesos	3	1.757	6	11.689	3,33(0,83-13,31)
- 0 PT.					
HLT- Osteoartropatías	2	1.758	5	11.690	2,66 (0,52-13,72)
- 0 PT.					

ROR= ratio de desproporcionalidad; IC= intervalo de confianza del ROR; A= número de casos expuestos a levofloxacinó para los que se ha informado la HLT E; B= número de casos expuestos a levofloxacinó para los que se ha informado otras HLT diferentes de E; C= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado la HLT E; D= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado otra HLT diferente de E.

### 3.2.1.4. Análisis de desproporcionalidad para ciprofloxacino frente a todas las demás quinolonas usadas en el tratamiento de la prostatitis bacteriana

Se ha analizado la desproporcionalidad en la comunicación del número de casos para cada una de las subclasificaciones de HLT y sus RAM-PT significativas dentro del SOC"

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo” para ciprofloxacino frente a todas las demás quinolonas en pacientes con prostatitis bacteriana de la base de datos (Tabla 66).

**Tabla 66.** Análisis de desproporcionalidad de ciprofloxacino frente a todas las demás quinolonas en prostatitis bacteriana para cada una de las subclasificaciones de HLT y sus RAM-PT dentro del SOC” Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo”.

Subclasificación HLT - RAM-PT significativas	A	B	C	D	ROR (95% IC)
HLT- Trastornos tendinosos (no incluye Tendón ruptura) (ver análisis de las RAM-PT significativas en sección 3.3)	213	597	195	1.651	3,02 (2,43-3,02)
HLT- Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	147	663	102	1.744	3,79 (2,90-4,96)
- PT. Artralgia	134	676	98	1.748	3,54 (2,69-4,66)
- PT. Ruido de articulación	18	792	5	1.841	8,37 (3,10-22,62)
- PT. Rigidez de la articulación	5	805	2	1.844	5,73 (1,11-29,58)
HLT- Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo	109	701	74	1.772	3,72 (2,74-5,07)
- PT. Dolor de espalda	29	781	14	1.832	4,86 (2,55-9,25)
- PT. Molestias de extremidad	9	801	4	1.842	5,17 (1,59-16,85)
- PT. Dolor musculoesquelético	8	802	6	1.840	1,06 (3,06-8,85)
- PT. Dolor de cuello	12	798	9	1.837	3,07 (1,29-7,31)
- PT. Dolor de extremidad	76	734	46	1.800	4,05 (2,78-5,90)
HLT- Dolores musculares	97	713	93	1.753	2,56 (1,90-3,45)
- PT. Mialgia	94	716	90	1.756	2,56 (1,89-3,46)
HLT- Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC	67	743	47	1.796	3,45 (2,35-5,06)
- PT. Atrofia muscular	12	798	2	1.844	13,86 (3,10-62,09)
- PT. Espasmo muscular	31	779	29	1.817	2,49 (1,49-4,17)
- PT. Tensión muscular	7	803	3	1.843	5,36 (1,38-20,79)
- PT. Mioclonía	22	788	10	1.836	5,13 (2,42-10,87)
HLT- Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos	63	747	85	1.761	1,75 (1,25-2,45)
- PT. Tendón ruptura	43	767	69	1.777	1,44 (0,98-2,13)
- PT. Lesión de tendón	5	805	5	1.841	2,29 (0,66-7,98)
HLT- Trastornos por debilidad muscular	38	772	22	1.824	4,08 (2,40-6,95)
- PT. Debilidad muscular	38	772	22	1.824	4,08 (2,40-6,95)
HLT- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo NCOC	30	780	15	1.831	4,69 (2,51-8,78)
- PT. Disminución de la movilidad	9	801	4	1.842	5,17 (1,59-16,83)
- PT. Rigidez musculoesquelética	17	793	10	1.836	3,94 (1,79-8,63)
HLT- Síntomas y signos relacionados con huesos	21	789	7	1.839	6,69 (2,96-16,52)
- PT. Dolor de hueso	14	796	6	1.840	2,07 (5,39-14,09)
HLT- Artropatías NCOC	13	797	11	1.835	1,21 (2,72-6,10)
- PT. Artropatía	7	803	4	1.842	4,01 (1,11-13,75)
HLT- Trastornos relacionados con las articulaciones NCOC	7	803	4	1.842	4,01 (1,17-13,75)
- 0 PT.					
HLT- Trastornos de tejidos blandos NCOC	6	804	1	1.845	13,77 (1,65-114,56)
- PT. Dolor en la ingle	4	806	1	1.845	9,16 (1,02-82,05)
HLT- Trastornos de la articulación	5	805	2	1.844	5,73 (1,11-29,59)
- 0 PT.					
HLT- Trastornos del tejido conectivo NCOC	3	807	0	1.846	99,90 (99,90-99,90)
- 0 PT.					
HLT- Trastornos de la bursa	5	805	2	1.844	5,73 (1,11-29,58)
- 0 PT.					
HLT- Miopatías	4	806	19	1.827	0,48 (0,16-1,41)
- 0 PT.					

**Parte 2. Resultados**

HLT- Osteoartropatías - 0 PT.	4	806	4	1.842	2,29 (0,57-9,16)
HLT- Trastornos de cartílago - 0 PT.	4	806	2	1.844	4,58 (0,84-25,03)
HLT- Infecciones e inflamaciones musculares - 0 PT.	4	806	3	1.843	3,05 (0,68-13,65)
HLT- Trastornos del disco intervertebral NCOC - 0 PT.	3	807	5	1.841	1,37 (0,33-5,74)
HLT - Trastornos óseos NCOC - 0 PT.	2	808	3	1.843	<b>1,52 (0,25-9,12)</b>
HLT - Anormalidades en el tono muscular - 0 PT.	1	809	3	1.843	0,76 (0,08-7,31)

ROR= ratio de desproporcionalidad; IC= intervalo de confianza del ROR; A= número de casos expuestos a levofloxacin para los que se ha informado la HLT E; B= número de casos expuestos a levofloxacin para los que se ha informado otras HLT diferentes de E; C= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado la HLT E; D= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado otra HLT diferente de E.

Para ciprofloxacino los resultados obtenidos indican una desproporción estadísticamente significativa en el número de casos comunicados dentro de las HLT: "Trastornos tendinosos", "Síntomas y signos relacionados con las articulaciones", "Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo", "Dolores musculares", "Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC", "Trastornos por debilidad muscular", "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NCOC", "Artropatías", "Trastornos relacionados con las articulaciones" y "Miopatías", y "Síntomas y signos relacionados con huesos" relacionado con la exposición a ciprofloxacino en comparación con todas las demás fluoroquinolonas usadas en el tratamiento de prostatitis bacteriana de la base de datos.

Para las otras HLT relacionadas con el SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", no existe una desproporción estadísticamente significativa de casos notificados en EudraVigilance. En consecuencia, no será posible establecer una asociación causal-temporal probable entre la exposición a ciprofloxacino y la manifestación de efectos adversos asociadas a otras HLT.

3.2.1.5. Comparación de proporción de casos de reacciones adversas comunicados para levofloxacin en todos los grupos estudiados

Cuando se compara para cada una de las HLT, la proporción del número de casos de cada RAM-PT notificados para levofloxacin (A) respecto al total de casos (A+B+C+D) comunicados para otras quinolonas en EudraVigilance en prostatitis bacteriana, pielonefritis bacteriana y neumonía bacteriana respectivamente, se observa que, en todos los casos, el cálculo del cociente  $A/(A+B+C+D)$  es más elevado en la prostatitis bacteriana (Tabla 67).

**Tabla 67.** Proporción del número de casos comunicados para cada una de las subclasificaciones de HLT y sus RAM-PT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" para levofloxacin (LEV) (cociente  $A/(A+B+C+D)$  expresado en %) en pacientes con prostatitis bacteriana, pielonefritis bacteriana y neumonía bacteriana.

Subclasificación HLT - RAM-PT significativas	Cociente A/A+B+C+D (%) LEV	Cociente A/A+B+C+D (%) LEV	Cociente A/A+B+C+D (%) LEV
	Prostatitis	Pielonefritis	Neumonía
HLT-Trastornos tendinosos	6,8	1,3	1,5
HLT-Síntomas y signos relacionados con articulaciones	2,8	0,4	0,3
- PT. Artralgia	2,7	0,4	0,2
PT. Inflamación de articulación	0,4	0,2	0,1
HLT- Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos	2,8	0,4	1,2
- PT. Lesión de tendón	0,2	-	0,1
- PT. Ruptura de tendón	2,3	0,4	1,2
HLT- Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo	1,9		0,3
- PT. Dolor en extremidad	1,3	0	0,1
HLT- Dolores musculares	2,5	0,8	0,2
- PT. Mialgia	2,4	0,8	0,2
HLT- Síntomas y signos relacionados con músculos NCOC	1,4	0	0,1
- PT. Espasmo muscular	0,9	-	0,1
HLT- Trastornos por debilidad muscular	0,7	0	0,1
- PT. Debilidad muscular	0,7		0,1
HLT- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo NCOC	0,4	0	0,1
HLT- Artropatías NCOC	0,3	0	0,1
- PT. Artritis	0,2		0,2
HLT- Trastornos relacionados con articulaciones NCOC	0,2	0	0,1
HLT- Síntomas y signos relacionados con huesos	0,2	0	0,1
HLT- Miopatías	0,5		0,2
- PT. Rabdomiólisis	0,3	0	0,2
HLT- Osteoartropatías	0,2	0	0,1

## Parte 2. Resultados

Cuando se calcula para cada HLT, la proporción del número de casos de cada RAM-PT notificados para levofloxacino (A) respecto al valor de casos (A+B+C+D) comunicados para otras quinolonas en EudraVigilance y se compara frente a ciprofloxacino en prostatitis bacteriana, se observa que el cociente  $A/(A+B+C+D)$  es más elevado para el ciprofloxacino, excepto para Rabdomiólisis, Ruptura de Tendón y Trastorno de Tendón PT (Tabla 68).

**Tabla 68.** Proporción de casos comunicados de HLT y RAM-PT asociadas al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" para levofloxacino (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO) respecto al total de notificaciones para otras quinolonas comunicadas en EudraVigilance (cociente  $A/A+B+C+D$  expresado en %) en pacientes con prostatitis bacteriana.

Subclasificación HLT - RAM-PT significativas	Cociente A/A+B+C+D (%) LEV	Cociente A/A+B+C+D (%) CIPRO
HLT-Trastornos tendinosos	6,8	8,0
HLT-Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	2,8	5,5
- PT. Artralgia	2,7	5,0
- PT. Inflamación de articulación	0,4	0,4
HLT- Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo	1,9	4,1
- PT. Dolor en extremidad	1,3	2,8
HLT- Dolores musculares	2,5	3,6
- PT. Mialgia	2,4	3,5
HLT- Síntomas y signos relacionados con músculos NCOC	1,3	2,5
- PT. Espasmo muscular	0,9	1,2
HLT- Trastornos por debilidad muscular	0,7	1,4
- PT. Debilidad muscular	0,7	1,4
HLT- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NCOC	0,4	1,1
- 0 PT		
HLT- Artropatías NCOC	0,3	0,5
- PT. Artritis	0,2	0,2
HLT- Trastornos relacionados con articulaciones NCOC	0,1	0,3
- 0 PT		
HLT- Síntomas y signos relacionados con huesos	0,2	0,8
- 0 PT		
HLT- Miopatías	0,4	0,1
- PT. Rabdomiólisis	0,3	0,1
HLT- Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos	2,8	2,4
- PT. Lesión de tendón	0,2	0,2
- PT. Ruptura de tendón	2,3	1,6
HLT- Osteoartropatías	0,1	0,1
- 0 PT		

3.3. REACCIONES ADVERSAS QUE AFECTEN AL HLT-LESIONES TRAUMÁTICAS DE MÚSCULOS, TENDONES Y LIGAMENTOS Y AL HLT-TRASTORNOS TENDINOSOS

Se ha realizado un análisis con detalle de las RAM-PT dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" que incluyen la mayoría de las lesiones traumáticas y trastornos tendinosos.

3.3.1. Reacciones adversas que afecten al HLT-Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos y al HLT-Trastornos tendinosos

Dentro de las HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos", para el levofloxacino, se aprecia la desproporción significativa de las RAM-PT: Tendinitis, Dolor de tendón, Trastornos de tendón, Rotura de tendón (Tabla 69).

Para el ciprofloxacino; hay desproporción significativa de notificación de las RAM-PT: Tendinitis, Dolor de tendón, Trastornos de tendón, Molestias de tendón y Rotura de tendón (Tabla70).

**Tabla 69.** Análisis de desproporcionalidad de levofloxacino (ROR) frente a todas las demás quinolonas usadas en prostatitis bacteriana para RAM-PT dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos".

Lista de RAM-PT	A	B	C	D	ROR (95% IC)
Tendinitis*	83	462	127	1.984	2,81 (2,09 - 3,77)
Dolor de tendón*	64	481	109	2.002	2,44 (1,77 - 3,38)
Trastorno de tendón*	25	520	27	2.084	3,71 (2,14 - 6,45)
Molestias de tendón*	8	537	19	2.092	1,64 (0,71 - 3,77)
Tenosinovitis*	3	542	6	2.105	1,94 (0,48 - 7,79)
Fascitis Plantar*	1	544	4	2.107	0,97 (0,11 - 8,68)
Entesopatía*	0	0	0	0	0
Rotura de tendón**	62	483	50	2.061	5,29 (3,60 - 7,78)
Lesión de tendón**	5	540	5	2.106	3,90 (1,12-13,52)

ROR= ratio de desproporcionalidad; IC= intervalo de confianza del ROR; A= número de casos expuestos a levofloxacino para los que se ha informado la HLT E; B= número de casos expuestos a levofloxacino para los que se ha informado otras HLT diferentes de E; C= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado la HLT E; D= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado otra HLT diferente de E. \* Incluido en el HLT Trastornos tendinosos \*\* Incluido en el HLT Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos.

**Tabla 70.** Análisis de desproporcionalidad (ROR) de ciprofloxacino frente a todas las demás quinolonas usadas en prostatitis bacteriana para las RAM-PT dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos".

Lista de RAM-PT	A	B	C	D	ROR (95% IC)
Tendinitis*	103	707	107	1.739	2,37 (1,78-3,15)
Dolor de tendón*	97	713	76	1.770	3,17 (2,32-4,33)
Trastorno de tendón*	24	786	28	1.818	1,98 (1,14-3,44)
Molestias de tendón*	17	793	10	1.836	3,94 (1,79-8,63)
Tenosinovitis*	5	805	4	1.842	2,86 (0,77-10,68)
Fascitis Plantar*	0	0	0	0	-
Entesopatía*	2	808	0	1.846	-
Rotura de tendón **	43	767	69	1.777	1,44 (0,98-2,13)
Lesión de tendón**	5	805	5	1.841	2,29 (0,66-7,98)

ROR= ratio de desproporcionalidad; IC= intervalo de confianza del ROR; A= número de casos expuestos a ciprofloxacino para los que se ha informado la HLT E; B= número de casos expuestos a ciprofloxacino para los que se ha informado otras HLT diferentes de E; C= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado la HLT E; D= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado otra HLT diferente de E.

\* Incluido en el HLT Trastornos tendinosos \*\* Incluido en el HLT Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos.

Sin embargo, no se detecta, tanto para el levofloxacino como para el ciprofloxacino, ninguna desproporción para las RAM-PT: Tenosinovitis, Fascitis plantar, Entesopatía, ni lesión de tendón. Debido a esta falta de desproporcionalidad, no son consideradas en análisis posteriores.

Para la pielonefritis bacteriana, dentro del HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos", solo se aprecia la significación estadística de desproporción de comunicación para la PT-Tendinitis, en los casos recogidos para levofloxacino (Tabla 71). Otras RAM-PT como Dolor de tendón, Trastorno de tendón, Molestias de tendón, Rotura de tendón no tienen una desproporción en la comunicación de RAM para levofloxacino, por lo que no son consideradas.

**Tabla 71.** Análisis de desproporcionalidad de levofloxacinó frente a todas las demás fluoroquinolonas usadas en pielonefritis bacteriana para las RAM-PT dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos".

Lista de RAM-PT	A	B	C	D	ROR (95% IC)
Tendinitis*	5	48	8	465	6,05 (1,91-19,24)
- Ruptura de tendón**	2	51	8	465	2,28 (0,47-11,03)

ROR= ratio de desproporcionalidad; IC= intervalo de confianza del ROR; A= número de casos expuestos a levofloxacinó para los que se ha informado la HLT E; B= número de casos expuestos a levofloxacinó para los que se ha informado otras HLT diferentes de E; C= número de casos expuestos a otras fluoroquinolonas de la Base de datos para los que se ha informado la HLT E; D= número de casos expuestos a otras fluoroquinolonas de la Base de datos para los que se ha informado otra HLT diferente de E.

\* Incluido en el HLT Trastornos tendinosos

\*\* Incluido en el HLT Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos.

Para la neumonía bacteriana, dentro del HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos", solo se detecta una desproporción estadísticamente significativa a para las RAM-PT, Tendinitis, Dolor de tendón, Trastorno de tendón, Molestias de tendón, Rotura de tendón y Lesión de tendón en los casos recogidos para levofloxacinó (Tabla 72).

**Tabla 72.** Análisis de desproporcionalidad de levofloxacinó frente a todas las demás quinolonas en neumonía bacteriana para las RAM-PT dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos".

Lista de RAM-PT	A	B	C	D	ROR (95% IC)
Tendinitis*	135	1.625	20	11.675	48,50 (30,24-77,79)
Dolor de tendón*	50	1.710	20	11.675	17,07 (10,14-28,74)
Trastorno de tendón*	24	1.736	4	11.691	40,41 (14,00-116,60)
Molestias de tendón*	11	1749	4	11.691	18,38 (5,85-57,79)
Tenosinovitis*	3	1.757	3	11.692	6,65 (1,34-33,00)
Rotura de tendón**	151	1.609	39	11.656	28,05 (19,65-40,04)
Lesión de tendón**	12	1.748	3	11.692	26,76 (7,54-94,91)

ROR= ratio de desproporcionalidad; IC= intervalo de confianza del ROR; A= número de casos expuestos a levofloxacinó para los que se ha informado la HLT E; B= número de casos expuestos a ciprofloxacino para los que se ha informado otras HLT diferentes de E; C= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado la HLT E; D= número de casos expuestos a otras quinolonas de la Base de datos para los que se ha informado otra HLT diferente de E.

\* Incluido en el HLT Trastornos tendinosos

\*\* Incluido en el HLT Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos.

La proporción en las comunicaciones de notificaciones de RAM-PT asociadas a cada HLT-RAM, cuantificada mediante el Cociente A/A+B+C+D, es mayor en la PT-Tendinitis y PT-Dolor de tendón para ciprofloxacino, pero es superior para la PT-Ruptura de tendón con levofloxacino en la prostatitis bacteriana (Tabla 73).

**Tabla 73.** Proporción de notificaciones de RAM-PT con ROR estadísticamente significativas dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" para levofloxacino (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO) en pacientes con prostatitis bacteriana (cociente A/A+B+C+D expresado en %).

Subclasificación RAM-PT significativas	Cociente A/A+B+C+D (%)	Cociente A/A+B+C+D (%)
	LEV Prostatitis	CIPRO Prostatitis
- Tendinitis *	3,1	3,8
- Dolor de tendón *	2,4	3,8
- Trastorno de tendón*	0,9	0,9
- Molestias de tendón*	0,3	0,6
- Lesión de tendón**	0,2	0,2
- Ruptura de tendón**	2,3	1,6

\* Incluido en el HLT Trastornos tendinosos

\*\* Incluido en el HLT Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos.

Además, la proporción en las comunicaciones de notificaciones de RAM-PT de los HLT-Trastornos de tendón y HLT-Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos, cuantificada mediante el cociente A/A+B+C+D, es mayor para todas las RAM-PT con levofloxacino en la prostatitis bacteriana en comparación con la pielonefritis y la neumonía bacteriana (Tabla 74).

**Tabla 74.** Proporción de notificaciones de RAM-PT con ROR estadísticamente significativas dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" para levofloxacino (LEV) en pacientes con prostatitis bacteriana, pielonefritis bacteriana y neumonía bacteriana (cociente A/ A+B+C+D expresado en %).

Subclasificación RAM-PT significativas	Cociente A/A+B+C+D (%)	Cociente A/A+B+C+D (%)	Cociente A/A+B+C+D (%)
	LEV Prostatitis	LEV Pielonefritis	LEV Neumonía
- Tendinitis	3,1	1,0	1,0
- Dolor de tendón	2,4	-	0,4
- Trastorno de tendón	0,9	-	0,2
- Molestias de tendón	0,3	-	0,1
- Lesión de tendón	0,2	-	0,1
- Ruptura de tendón	2,3	0,4	1,1

\* Incluido en el HLT Trastornos tendinosos

\*\* Incluido en el HLT Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos.

**3.3.2. Tiempo de latencia de aparición de las reacciones adversas**

Dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos", los tiempos de latencia para las reacciones adversas (RAM-PT), con una desproporción estadísticamente significativa de comunicación, se pueden ver desglosados en la tabla 75. Esta información se ha obtenido de la columna de "*Reaction List PT (Outcome-date-duration-time to onset)*" y en la columna "Narrativa del caso" del Informe Excel.

Dentro de una determinada RAM-PT, se observan claras diferencias en el tiempo de aparición en los casos recogidos para levofloxacino y ciprofloxacino. Como puede verse en la Tabla 75, el tiempo de latencia del mayor número de RAM es de 1-7 días. Es importante destacar que este valor se desconoce en 32 de los casos de "Rotura de tendón". Para la RAM-PT Lesión de tendón, solo se dispone de tiempos de latencia para 4 casos, siendo 2 casos de 1 día, y otros dos de 4 días y 15 días respectivamente. No se consideran los casos de ciprofloxacino ya que no presentan una desproporción ROR significativa de comunicación.

**Tabla 75.** Tiempo de latencia de las RAM-PT significativas comunicadas dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" para levofloxacino (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO) en los pacientes con prostatitis bacteriana.

Tiempo de Latencia (días) para cada RAM		LEV	CIPRO	TODAS
Tendinitis	1d - 7d	51	54	105
	8d - 14d	16	10	26
	15d - 28d	9	15	24
	29d - 89d	9	11	20
	>90d	2	1	3
	n/a	12	18	30
Dolor de tendón	1d - 7d	46	51	97
	8d - 14d	5	9	14
	15d - 28d	6	10	16
	29d - 89d	6	14	20
	>90d	2	7	9
	n/a	4	9	13
Trastorno de tendón	1d - 7d	19	11	30
	8d - 14d	5	2	7
	15d - 28d	2	1	3
	29d - 89d	2	3	5
	>90d	0	4	4
	n/a	5	6	11
Rotura de tendón	1d - 7d	17	10	27
	8d - 14d	4	0	4
	15d - 28d	3	0	3
	29d - 89d	3	3	6
	>90d	3	7	10
	n/a	32	23	55

#### 4. ANÁLISIS DE FACTORES FISIOPATOLÓGICOS DEL PACIENTE SOBRE LAS REACCIONES ADVERSAS SIGNIFICATIVAS COMUNICADAS QUE AFECTAN AL

## **HLT-LESIONES TRAUMÁTICAS DE MÚSCULOS, TENDONES Y LIGAMENTOS Y AL HLT-TRASTORNOS TENDINOSOS**

Se ha estudiado la influencia de diversos factores fisiopatológicos del paciente con prostatitis bacteriana sobre el número de comunicaciones de RAM-PT en el grupo de todos los casos que presentan RAM del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" (Grupo SOC-TME y TC) frente al grupo de casos que presentan RAM-PT significativas comunicadas que afectan a lesiones traumáticas y trastornos tendinoso, incluidas en los HLT "Trastornos tendinosos" y "Lesiones traumáticas de músculos tendones y ligamentos" (Grupo TT) (Tabla 76).

Dentro de los casos recogidos en el Grupo SOC-TME y TC para levofloxacin, el 9,7% de los pacientes es deportista y a su vez dentro de este 9,7%, el 96,2% está incluido en los casos del Grupo TT. Si consideramos conjuntamente, levofloxacin más ciprofloxacino, estos porcentajes son similares.

Dentro de los casos recogidos en el SOC-TME y TC para levofloxacin, el 2,6% de los pacientes padece una enfermedad renal o ha sido sometido a un trasplante renal, y a su vez dentro de este 2,6%, el 85,7% está incluido en los casos del Grupo TT. Si consideramos conjuntamente, levofloxacin más ciprofloxacino, estos porcentajes disminuyen al 4,4 y 65,5% respectivamente.

Dentro de los casos recogidos en el Grupo SOC-TME y TC para levofloxacin, el 54% de los pacientes es menor de 60 años, y a su vez dentro de este 54%, solo el 63,9% está incluido en los casos del Grupo TT. Si consideramos conjuntamente, levofloxacin más ciprofloxacino, estos porcentajes son similares. Por otro lado, el 46% de los pacientes es menor de 60 años, y a su vez dentro de este 46%, el 80,5% está incluido en los casos del Grupo TT. Si consideramos conjuntamente, levofloxacin más ciprofloxacino, estos porcentajes son similares para los pacientes <60 años y son inferiores para los pacientes >60 años.

**Tabla 76** *Análisis de la influencia de la situación fisiopatológica sobre las comunicaciones de RAM-PT con ROR estadísticamente significativas dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones*

**Parte 2. Resultados**

*traumáticas de músculos, tendones y ligamentos” (Grupo TT) frente a todos los casos que presentan RAM-PT dentro del SOC “Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo” (Grupo SOC-TME y TC) para los casos recogidos con levofloxacino*

		LEVOFLOXACINO	
Situación fisiopatológica	Opción	<i>Grupo SOC-TME y TC</i> (n=269) Opción C Número de casos (relación entre opciones)	<i>Grupo TT</i> (n=176) Opción D Número de casos (relación entre opciones)
<b>Deportistas</b>	A: NO	243	151
	B: SÍ	26 (B/C: 9,7%)	25 (BD/BC: 96,2%)
<b>Edad</b>	A: < 60	133 (B/C: 49%)	85 (BD/BC: 63,9%)
	B: ≥60	113 (B/C: 42,0%)	91 (BD/BC: 80,5%)
<b>Sobrepeso</b>	A: IMC<23	52 (A/C: 19,3%)	31 (AD/AC: 59,6%)
	B: IMC≥23	52 (B/C: 19,3%)	39 (BD/BC: 75,0%)
<b>Obesidad</b>	A: IMC<25	85 (A/C: 31,6%)	54 (AD/AC: 63,5%)
	B: IMC≥25	19 (B/C: 7,1%)	16 (BD/BC: 84,2%)
<b>Trasplante / Enfermedad renal</b>	A: NO	262	170
	B: SÍ	7 (B/C: 2,6%)	6 (BD/BC: 85,7%)
<b>Diabetes</b>	A: NO	256	172
	B: SÍ	13 (B/C: 4,8%)	4 (BD/BC: 30,8%)
<b>Asma</b>	A: NO	261	169
	B: SÍ	8 (B/C: 3,0%)	7 (BD/BC: 87,5%)

Opción A: El paciente no presenta la situación fisiopatológica analizada

Opción B: El paciente presenta la situación fisiopatológica analizada

Opción C: Grupo que incluye todos los casos para levofloxacino que presentan RAM dentro del SOC “Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo”

Opción D: Grupo TT que incluye todos los casos para levofloxacino que presentan RAM-PT con ROR estadísticamente significativas comunicadas que afectan a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos, incluidas en los HLT “Trastornos tendinosos” y “Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos”

Relación B/C: proporción de casos (en %) entre el grupo de la opción B respecto del grupo de la opción C

Relación B/E: proporción de casos (en %) entre el grupo de la opción B respecto del grupo de la opción E

Relación BD/BC: proporción de casos (en %) en el grupo de la opción BD respecto del grupo de la opción BC

Dentro los casos recogidos en el Grupo SOC-TME y TC para levofloxacin, el 9,7% de los pacientes es deportista y a su vez dentro de este 9,7%, el 96,2% está incluido en los casos del Grupo TT.

Dentro de los casos recogidos en el Grupo SOC-TME y TC para levofloxacin el 52% de los pacientes tiene sobrepeso y, a su vez, dentro de este 54%, el 59,6% está incluido en los casos del Grupo TT. Si consideramos conjuntamente levofloxacin más ciprofloxacino, estos porcentajes son similares. Por otro lado, el 7,1% de los pacientes tiene obesidad y, a su vez, dentro de este 7,1%, el 84,2% está incluido en los casos del Grupo TT.

Dentro de los casos recogidos en el Grupo SOC-TME y TC para levofloxacin, el 4,8% de los pacientes tiene diabetes mellitus y, a su vez, dentro de este 4,8%, el 30,8% está incluido en los casos del Grupo TT.

Dentro de los casos recogidos en el Grupo SOC-TME y TC para levofloxacin, el 3% de los pacientes tiene asma y, a su vez, dentro de este 3%, el 87,5% está incluido en los casos del Grupo TT.

## **5. ANÁLISIS DE LA MEDICACIÓN CONCOMITANTE SOBRE LA COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SIGNIFICATIVAS COMUNICADAS QUE AFECTAN AL HLT-LESIONES TRAUMÁTICAS DE MÚSCULOS, TENDONES Y LIGAMENTOS Y AL HLT-TRASTORNOS TENDINOSOS**

Con la información de la columna "Medicación concomitante" de los informes de los casos, se ha estudiado la influencia de diversos factores asociados al tratamiento concomitante del paciente con prostatitis bacteriana sobre el número de comunicaciones de RAM-PT en el grupo de todos los casos que presentan RAM del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" (Grupo SOC-TME y TC) frente al grupo de todos los casos con RAM-PT significativas comunicadas que afectan a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos (Grupo TT) (Tabla 77).

**Tabla 77.** Análisis de la influencia de la medicación concomitante sobre las comunicaciones de RAM-PT con ROR estadísticamente significativas dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" (Grupo TT) frente a todos los casos que presentan RAM-PT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" (Grupo SOC-TME y TC) para los casos recogidos con levofloxacino

		LEV	
MEDICACION CONCOMITANTE	Opción	Grupo SOC-TME y TC (n=269) Opción C Número de casos (relación entre opciones)	Grupo TT (n=176) Opción D Número de casos (relación entre opciones)
Glucocorticoides	A: NO	239	153
	B: SÍ	30 (B/C: 11,2%)	23 (BD/BC: 76,7%)
Estatinas	A: NO	250	162
	B: SÍ	19 (B/C: 7,1%)	14 (BD/BC: 73,7%)
Otras fluoroquinolonas	A: NO	238	155
	B: SÍ	31 (B/C: 11,5%)	21 (BD/BC: 67,7%)
Otros fármacos con RAM musculoesqueléticas	A: NO	236	149
	B: SÍ	33 (B/C: 12,3%)	27 (BD/BC: 81,8%)

Opción A: EL grupo de fármacos concomitantes estudiado no ha sido tomado por el paciente

Opción B: EL grupo de fármacos concomitantes estudiado ha sido tomado por el paciente

Opción C: Grupo que incluye todos los casos para levofloxacino que presentan RAM dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo"

Opción D: Grupo TT que incluye todos los casos para levofloxacino que presentan RAM-PT con ROR estadísticamente significativas comunicadas que afectan a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos, incluidas en los HLT "Trastornos tendinosos" y "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos"

Relación B/C: proporción de RAM (medida en %) en el grupo de la opción B respecto del grupo de la opción C

Relación B/E: proporción de RAM (medida en %) en el grupo de la opción B respecto del grupo de la opción E

Relación BD/BC: proporción de RAM (medida en %) en el grupo de la opción BD respecto del grupo de la opción BC

Dentro de los casos recogidos en el Grupo SOC-TME y TC para levofloxacino, el 11,2% de los pacientes toman concomitantemente fármacos pertenecientes al grupo de los corticoides y, a su vez, dentro de este porcentaje, el 76,7% está incluido en los casos del Grupo TT.

Dentro de los casos recogidos en el Grupo SOC-TME y TC para levofloxacino, el 7,1% de los pacientes toman concomitantemente fármacos pertenecientes al grupo de las estatinas y, a su vez, dentro de este porcentaje, el 76,7% está incluido en los casos del

Grupo TT. Si consideramos conjuntamente, levofloxacinó mas ciprofloxacino, estos porcentajes disminuyen al 4,4 y 65,5% respectivamente

Dentro de los casos recogidos en el Grupo SOC-TME y TC para levofloxacinó, al 11,5% de los pacientes se les administra concomitantemente otras fluoroquinolonas y, a su vez, dentro de este 11,5%, el 67,7% está incluido en los casos del Grupo TT.

Dentro de los casos recogidos en el Grupo SOC-TME y TC para levofloxacinó, el 12,3% de los pacientes reciben concomitantemente fármacos, pertenecientes a diversos grupos farmacológicos que pueden producir RAM a nivel del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo". A su vez, dentro de este 12,3%, el 81,8% está incluido en los casos del Grupo TT.

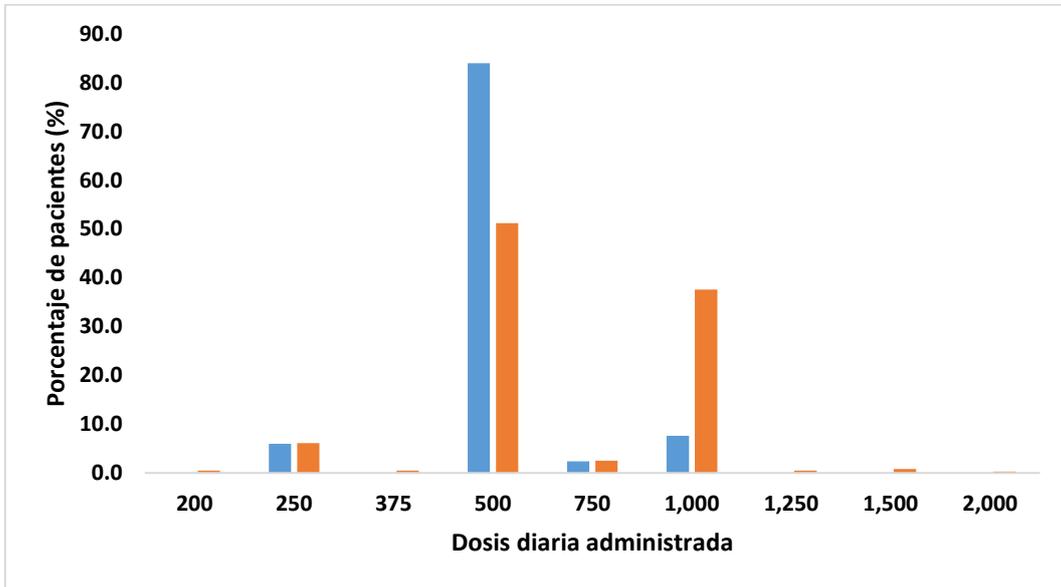
## **6. ANALISIS DEL REGIMEN DE DOSIFICACION: DOSIS ACUMULADA Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON LEVOFLOXACINO Y CIPROFLOXACINO EN PACIENTES CON PROSTATITIS BACTERIANA**

### **6.1. ANALISIS PARA LAS REACCIONES ADVERSAS DEL SOC "TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO"**

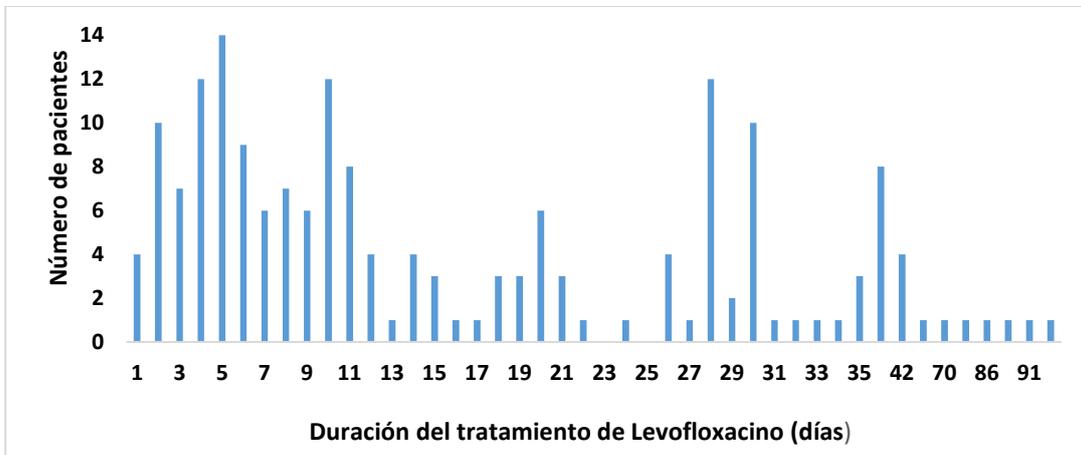
Para levofloxacinó, la dosis diaria varía entre 250-1.000 mg y para ciprofloxacino entre 200-1.500 mg (Figura 52). Se aprecia que el 84% de los pacientes tratados con levofloxacinó reciben 500 mg y sólo el 8% toma 1.000 mg, desconociéndose su valor en 19 pacientes. De forma similar, al 51% de los pacientes tratados con ciprofloxacino se le administra una dosis diaria de 500 mg y al 38% de 1.000 mg. Se desconoce la dosis en 27 pacientes.

La duración del tratamiento en los pacientes tratados con levofloxacinó y ciprofloxacino presenta una elevada variabilidad interindividual, con valores mínimos de 1 a 91 días. Se recogieron algunos valores extremos, como 8.705 días en uno de los pacientes con ciprofloxacino, en cuyo narrativo se refiere que el paciente estuvo tomando series de tratamiento durante varios años de forma continuada. En el caso de los pacientes tratados con levofloxacinó, la duración del tratamiento más frecuente es de 5 días y le siguen 2, 10

y 28 días (Figura 53), desconociéndose este valor en 88 pacientes. Excepcionalmente, 1 paciente presenta una duración del tratamiento de 224 días.

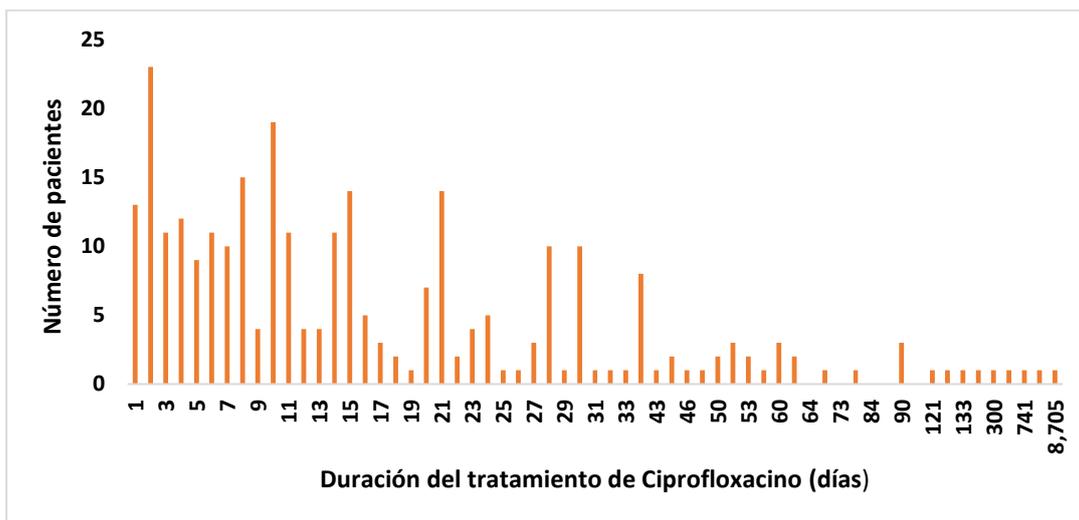


**Figura 52.** Dosis de fármaco administrada diariamente a los pacientes con levofloxacino (■) y ciprofloxacino (■) en los pacientes con prostatitis bacteriana que presentan RAM asociadas al SOC "Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo".



**Figura 53.** Duración del tratamiento con levofloxacino en pacientes con prostatitis bacteriana que presentan RAM asociadas al SOC "Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo".

En el caso de los pacientes tratados con ciprofloxacino, la duración del tratamiento presenta una variabilidad interindividual superior a la del levofloxacino. Se han comunicado la duración del tratamiento para ciprofloxacino en 283 casos y se desconoce en 111. El mayor número de pacientes es tratado durante 2, 10 y 8 días, luego le siguen los de 15, 21, 3, 6, 11 y 14 días, siguiendo una variación como la que se muestra en la Figura 54.



**Figura 54.** Duración del tratamiento con ciprofloxacino en pacientes con prostatitis bacteriana que presentan RAM asociadas al SOC "Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo".

Por lo tanto, los pacientes con levofloxacino han tenido una duración del tratamiento menor que los pacientes tratados con ciprofloxacino, aunque con una elevadísima variabilidad interindividual para ambos antibióticos, pero con diferencias significativas en el número de casos recogidos entre los distintos periodos considerados (Tabla 78).

Dada esa gran dispersión en la duración del tratamiento con los diferentes pacientes mostrada en las Figuras 53 y 54, se hace necesario realizar un análisis de acuerdo con los rangos de días de duración de tratamiento como el que se puede ver en la Figura 55. Así, considerando la información disponible, se aprecia que aproximadamente el 50% de los pacientes tiene una duración del tratamiento menor a 14 días y el otro 50% superior, tanto con levofloxacino como con ciprofloxacino. Dentro del primer intervalo, el 34% de los pacientes han sido tratados con levofloxacino y el 32% con ciprofloxacino durante menos

de 7 días. Asimismo, el 23% de los pacientes con levofloxacin y el 24% con ciprofloxacino han sido tratados de 8 a 14 días. Esos porcentajes van reduciéndose poco a poco a medida que aumenta la duración del tratamiento, con la excepción de los pacientes tratados durante más de 42 días con ciprofloxacino que son el 11% del total de los pacientes de la muestra.

**Tabla 78.** Número de casos para cada intervalo de duración de tratamiento (días) en los tratamientos con levofloxacin (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO).

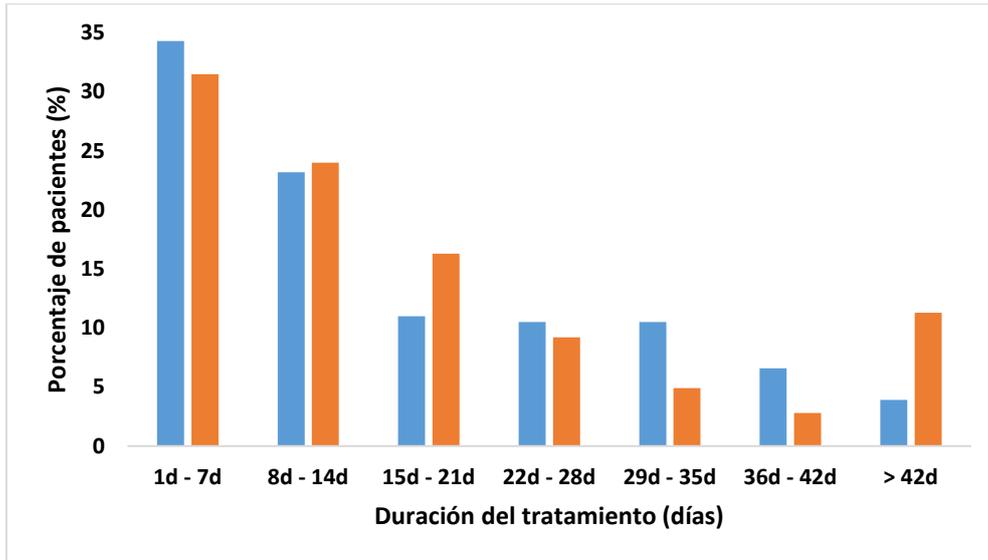
Duración del tratamiento	LEV	CIPRO
	Nº casos (media ± DS)	Nº casos (media ± DS)
1d - 7d	62 8 ± 4	89 13 ± 5
8d - 14d	42 6 ± 4	68 10 ± 6
15d - 28d	39 3 ± 2*	72 5 ± 4***
> 28d	38 <sup>1</sup> 3 ± 3**	54 <sup>2</sup> 2 ± 2****
n/a	88	111

<sup>1</sup> 1 paciente tiene una duración del tratamiento de 224 días

<sup>2</sup> 8 pacientes tienen una duración del tratamiento superior a 224 días

\* $p < 0.008$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.003$ ; \*\*\*\* $p < 0.001$

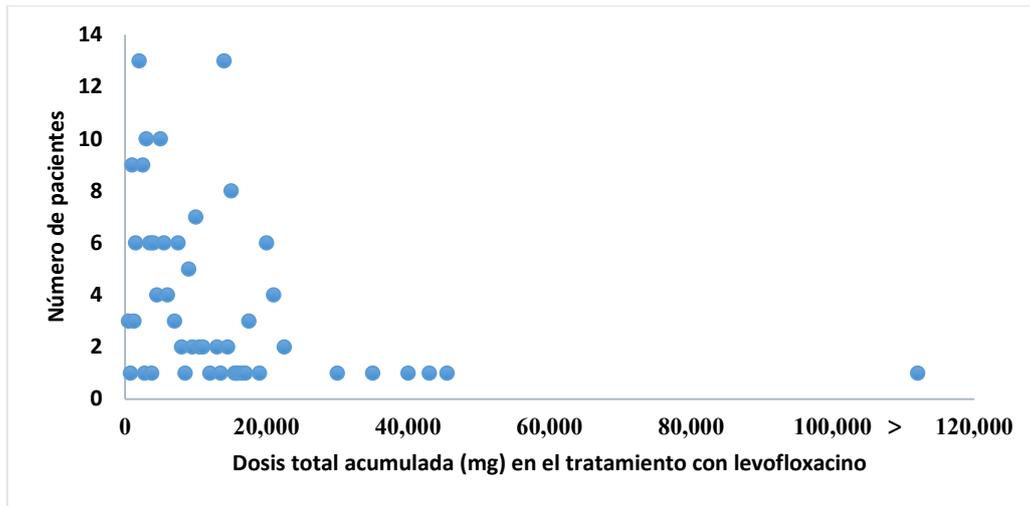
En los casos recogidos con ciprofloxacino, se ha podido calcular la dosis acumulada en 276 casos, presentando una elevada variabilidad interindividual con un rango de 500 mg hasta un valor de valores por encima de 120.000 mg (n=6). Los valores que más se dan en pacientes son los de 1.000 y 2.000 mg, luego los de 14.000 mg y 4.000 mg, siguiéndoles los de 10.000 mg y 15.000 mg (Figura 57). La dosis total acumulada sigue siendo superior en el tratamiento con ciprofloxacino que el tratamiento con levofloxacin, en general, relacionada con la mayor duración de tratamiento para ciprofloxacino.

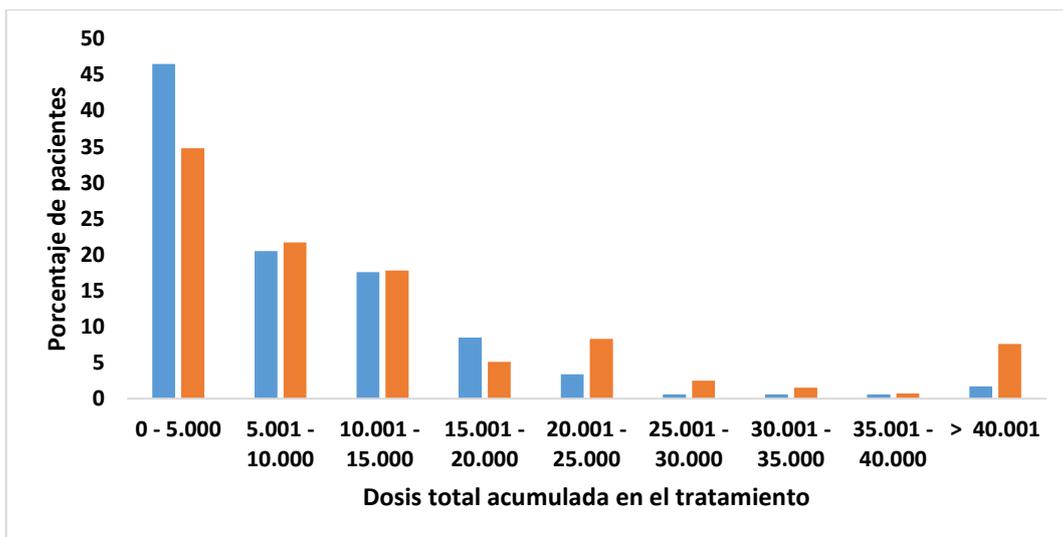


**Figura 55.** Porcentaje (%) de pacientes de acuerdo con la duración del tratamiento con levofloxacino (■) y ciprofloxacino (■).

Teniendo en cuenta la dosis diaria administrada y el tiempo de duración del tratamiento, se calculó la dosis acumulada para cada paciente, que de nuevo va a presentar una elevada variabilidad asociada a la dosis diaria y a la duración del tratamiento. Para levofloxacino, se puede calcular la dosis acumulada en 175 casos del total de 269, presentando una mayor frecuencia para valores de 2.000 mg y 14.000 mg, siguiéndoles los de 3.000 mg y 5.000 mg (Figura 56).

En la Figura 57 y 58, se aprecia que el 47% de los pacientes tratados con levofloxacino y el 35% de los tratados con ciprofloxacino tiene una dosis acumulada igual o menor a 5.000 mg. El 21% con levofloxacino y el 22% con ciprofloxacino tienen una dosis acumulada de 5.001-10.000 mg y el 18% con 10.001-15.000 mg en pacientes de ambas muestras, tanto con levofloxacino como con ciprofloxacino. En el caso de los pacientes tratados con levofloxacino, el 67% de ellos han sido tratados con una dosis acumulada igual o menor a 10.000 mg, mientras que en el caso de los pacientes con ciprofloxacino el 74% ellos han sido tratados con una dosis igual o menor a 15.000 mg. En los pacientes tratados con ciprofloxacino, hay un 8% con una dosis acumulada de 20.000-25.000 mg y un 8% con una dosis acumulada mayor a 40.001 mg.





**Figura 58.** Porcentaje de pacientes tratados con levofloxacino (■) y ciprofloxacino (■) para cada rango de dosis acumulada.

## 6.2. ANALISIS PARA LAS REACCIONES ADVERSAS QUE AFECTEN AL HLT-LESIONES TRAUMÁTICAS DE MÚSCULOS, TENDONES Y LIGAMENTOS Y AL HLT-TRASTORNOS TENDINOSOS

### Duración del tratamiento

Esta duración de tratamiento es muy variable dentro de las distintas RAM-PT significativas consideradas (se incluye Tendinitis, Dolor de tendón, Trastorno de tendón, Rotura de tendón). No se incluyen en el análisis LPT-lesión de tendón por el bajo número de casos de los que se dispone información de la duración del tratamiento (n=4), ni las RAM-PT no significativas (tenosinovitis, fascitis plantar y entesopatía) (Tablas 79 y 80)

Si comparamos el valor de la duración de tratamiento del antibiótico en ambos tratamientos para las distintas RAM-PT, se aprecia también que el mayor número de pacientes presentan un tratamiento entre 1 y 7 días y el menor número de pacientes han sido tratados más de 28 días con levofloxacino y ciprofloxacino (Tabla 79).

**Tabla 79** Análisis de la duración del tratamiento recogida en los casos de pacientes tratados con levofloxacino (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO) de las RAM-PT con ROR estadísticamente significativas de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos"

RAM-PT	Duración del tratamiento (días)	LEV Nº casos	CIPRO Nº casos
Tendinitis	1d – 7d	21	29
	8d - 14d	17	16
	15d - 28d	17	13
	>28 d	12	19
	n/a	32	32
Dolor de tendón	1d - 7d	27	18
	8d - 14d	9	23
	15d - 28d	10	16
	>28 d	6	15
	n/a	17	28
Trastorno de tendón	1d - 7d	8	6
	8d - 14d	7	5
	15d - 28d	4	8
	>28 d	7	3
	n/a	7	5
Rotura de tendón	1d - 7d	10	1
	8d - 14d	7	3
	15d - 28d	5	6
	>28 d	7	8
	n/a	33	25

**Tabla 80.** Duración del tratamiento recogida en los casos comunicados de RAM-PT con ROR estadísticamente significativas de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" tratados con levofloxacino (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO).

Reacción RAM-PT	Duración del tratamiento con LEV (días) Media ± desviación estándar (rango)	Duración del tratamiento con CIPRO (días) Media ± desviación estándar (rango)
Tendinitis	19 ± 29 (2 - 224)	23 ± 40 (1 - 300)
Dolor de tendón	14 ± 18 (1 - 91)	36 ± 95 (1 - 741)
Trastorno de tendón	18 ± 14 (1 - 42)	20 ± 20 (1 - 90)
Rotura de tendón	18 ± 18 (2 - 90)	*** ± *** (3 - 8.705) **

\*No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

\*\*Variabilidad interindividual muy elevada debido a uno de los pacientes que cursa con tratamientos repetidos durante varios años.

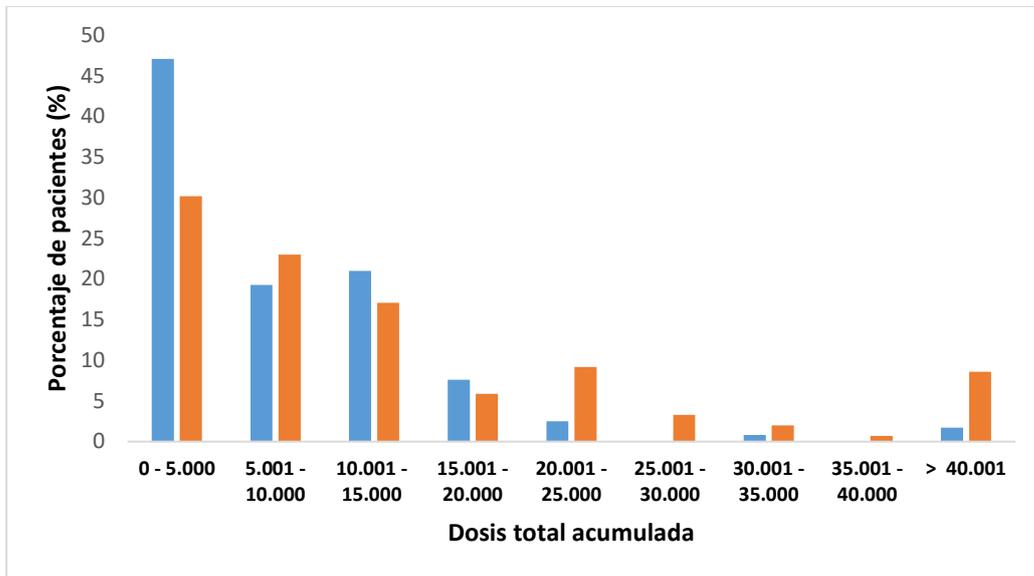
#### Dosis acumulada

Se conoce la dosis acumulada en 176 casos de los 269 casos totales recogidos para levofloxacino y de 286 casos de los 394 casos totales recogidos para ciprofloxacino que presentan RAM-PT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo". Dentro de estos casos, 129 casos para levofloxacino y 152 casos para ciprofloxacino presentan RAM-PT relacionadas con lesiones traumáticas y trastornos tendinosos. Si observamos el valor de la media de la dosis acumulada por paciente que presentan en ambos tratamientos, se aprecian valores medios con muy alta desviación estándar (Tabla 81). No se observan diferencias significativas en la dosis acumulada de levofloxacino ni ciprofloxacino para las distintas RAM-PT relacionadas con lesiones traumáticas y trastornos tendinosos debido a esta elevada variabilidad intercasos. La alta variabilidad en la dosis acumulada de los casos con rotura de tendón para ciprofloxacino, no permitió calcular el valor medio.

**Tabla 81.** Dosis acumulada recogida en los casos de pacientes tratados con levofloxacin (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO) con RAM-PT con ROR estadísticamente significativas de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos"

Reacción Lista PT	Dosis acumulada de LEV Media ± desviación estándar (rango)	Dosis acumulada de CIPRO Media ± desviación estándar (rango)
Tendinitis	9.708 ± 13.932 (1.000 - 112.000)	15267 ± 20.419 (500 - 150.000)
Dolor de tendón	7.279 ± 8.845 (500 - 45.000)	18533 ± 31.686 (500 - 185.250)
Trastorno de tendón	9.019 ± 7.077 (500 - 21.000)	13.013 ± 10.898 (1.000 - 45.000)
Rotura de tendón	7.879 ± 5.864 (1.000 - 20.000)	*****± *** (3.000 – 4.352.500)*

\*la información de un paciente recoge una duración de tratamiento en series repetidas durante varios años



**Figura 59.** Porcentaje de pacientes tratados con levofloxacin (■) y ciprofloxacino (■) según su rango de dosis acumulada recibida por los pacientes que presentan RAM-PT significativas comunicadas dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos"

Se realizó, además, un análisis conjunto final para levofloxacin y ciprofloxacino, las dos fluoroquinolonas utilizadas en la prostatitis bacteriana, de la dosis acumulada en el grupo de todos los casos que presentan RAM-PT asociadas al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" frente al grupo de todos los casos que presentan RAM-PT con ROR estadísticamente significativas dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" (Tabla 82). Se observa

## Parte 2. Resultados

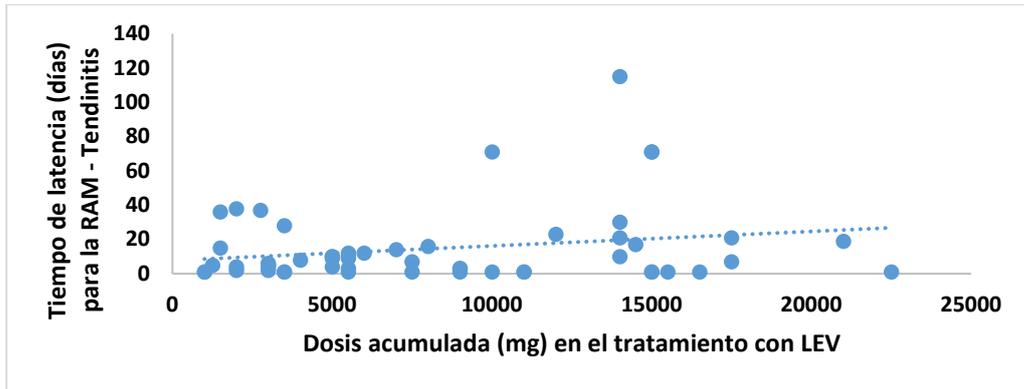
que el % de casos que presentan una dosis total acumulada  $\leq 15.000$  mg es superior al 70% en los dos grupos de casos estudiados y para ambas fluoroquinolonas y solo el 3 % casos para levofloxacino y el 10-12 % de los casos recogidos para ciprofloxacino presentan una dosis total acumulada  $\geq 30.000$  mg.

Se calculó la relación entre el tiempo de latencia de aparición de las RAM-PT y la dosis total acumulada (Figuras 60a-b-c-d), donde se observa que ambos parámetros están relacionados para la Tendinitis, Trastorno de tendón y Rotura de tendón, no siendo así para el Dolor de tendón.

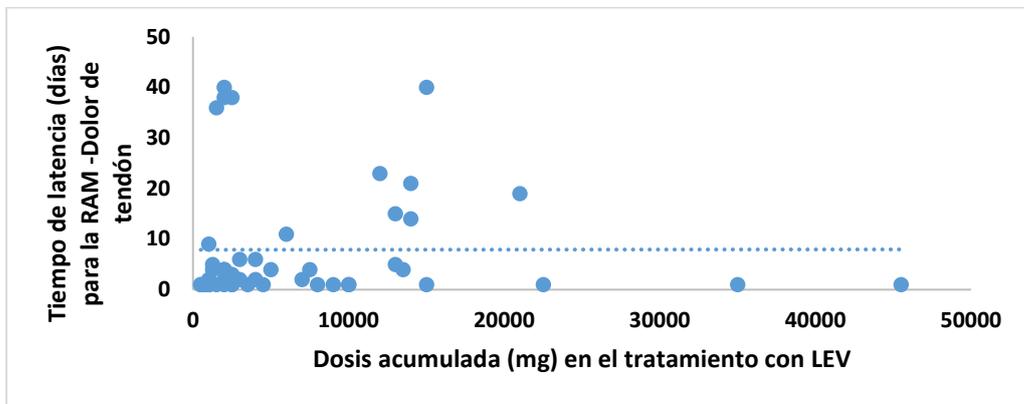
**Tabla 82.** Dosis acumulada recogida en los casos recogidos para los pacientes tratados con levofloxacino (LEV) y ciprofloxacino (CIPRO) que presentan distintos tipos de RAM-PT con ROR estadísticamente significativas dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" (Grupo TT) frente a todos los casos que presentan RAM-PT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" (Grupo SOC-TME y TC).

		Dosis acumulada (mg)			
		$\leq 15.000$	$> 15.000$	$\leq 30.000$	$> 30.000$
LEV	Grupo SOC-TME y TC (A)	149 (85%)	27 (15%)	171 (97%)	5 (3%)
	Grupo TT (B)	104 (87%) B/A=70%	15 (13%) B/A=55%	116 (97%) B/A=68%	2 (3%) B/A=60%
CIPRO	Grupo SOC-TME y TC (A)	205 (74%)	71 (36%)	249 (90%)	27 (10%)
	Grupo TT (B)	107 (70%) B/A=52%	45 (30%) B/A=64%	135 (88%) B/A=54%	17 (12%) B/A=63%
LEV +CIPRO	Grupo SOC-TME y TC (A)	354 (78%)	98 (22%)	420 (90%)	37 (10%)
	Grupo TT (B)	196 (70%) B/A=55%	60 (30%) B/A=78%	251 (91%) B/A=60%	25 (9%) B/A=67%

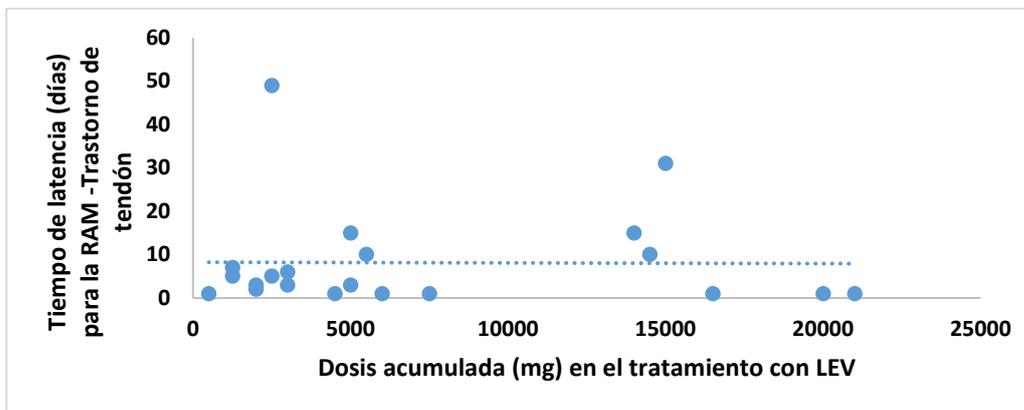
a)



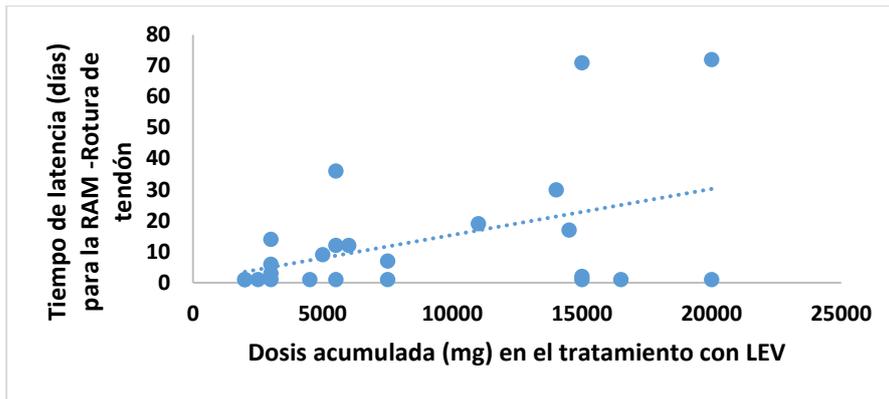
b)



c)



d)



*Figura 60. Relación entre el tiempo de latencia de aparición de las RAM-PT con ROR estadísticamente significativas dentro de los HLT "Trastornos tendinosos" y HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" y la dosis total acumulada de levofloxacino (LEV) en prostatitis bacteriana*

## **Discusión**



A pesar de toda la experiencia clínica acumulada hasta ahora, existen unos problemas claramente identificados en la prostatitis bacteriana. Así, se ha detectado un porcentaje importante de recaídas con el régimen de dosificación recomendado para fluoroquinolonas (Magri y cols., 2019; Marquez-Algaba y cols., 2022). Es también preocupante la aparición de resistencias, asociada muchas veces a que las bacterias desarrollan biofilms durante el contacto con el antibiótico (Gill y Shoskes, 2016; Magri y cols., 2019). Tampoco es fácil de explicar por qué esta infección urológica, producida por un amplio número de gérmenes claramente identificados en su mayoría, presenta la característica de una pauta de administración exageradamente larga (4-6 semanas frente a 7-10 días para la mayoría de las infecciones), así como que requiere a veces varias series de tratamientos. Estas pautas tan prolongadas aumentan la posibilidad de mayor incidencia de efectos adversos (Tandan y cols., 2018; DeLaney, 2018), los cuales ya son considerados de gran importancia por las agencias reguladoras de medicamento.

Con este entorno, este estudio de simulación ha demostrado que una correcta dosificación de fluoroquinolonas en la prostatitis bacteriana es imperativa, no solamente para obtener una adecuada eficacia clínica y evitar la aparición de toxicidad, sino también para limitar el desarrollo de resistencias. Esta necesidad ya ha sido demostrada por otros autores para este grupo de antibióticos en otras patologías. Así, Cazaubon y cols., 2015 demostraron que las pautas de dosificación de ciprofloxacino no eran óptimas para prevenir la aparición de resistencia bacteriana, especialmente en pacientes geriátricos con insuficiencia renal. Para lograr eficacia y prevención de resistencias con el tratamiento de ciprofloxacino, se vio que se necesitarían dosis mayores a las recomendadas, pero se consideró necesario evaluar la seguridad de dosis más altas con estudios clínicos.

En el presente trabajo de investigación, la preocupación ha estribado en optimizar el tratamiento de esta infección bacteriana con un antibiótico, levofloxacino, perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas, con unos problemas claramente identificados durante su utilización clínica: aparición de resistencias bacterianas y efectos adversos (Park y cols., 2016; Godoy-Santos y cols., 2018; Yu y cols., 2019). Para esta patología, este estudio ha demostrado que se requiere una programación adecuada y juiciosa del tratamiento antibiótico por parte del urólogo. Esta decisión implica realizar una prescripción del antibiótico exclusiva en los casos necesarios, a una dosificación eficaz y con la duración adecuada para evitar el fracaso terapéutico, pero también para no incrementar las

resistencias bacterianas ni los efectos adversos en el paciente con prostatitis, lo cual está de acuerdo con las recomendaciones de los expertos (Delcaru y cols., 2017; Bonkat y cols., 2023; Marquez-Algaba y cols., 2022; Mendoza-Rodriguez y cols., 2023).

Las sociedades científicas, entre ellas la Sociedad Europea de Urología, están emitiendo recomendaciones terapéuticas para la prostatitis bacteriana, basadas en la evidencia científica disponible (Bonkat y cols., 2023). Los objetivos de estas recomendaciones, que requieren frecuentes actualizaciones, son reducir la heterogeneidad, proporcionar ayuda en la toma de decisiones clínicas para disminuir la morbimortalidad y desarrollar estrategias preventivas. Así, esta sociedad reconoce que los antibióticos salvan vidas en la ABP y son recomendables en CBP. Por otro lado, aunque reconoce que los tratamientos con antibióticos serían más adecuados guiados por cultivo, sin embargo, recomiendan dosificaciones empíricas de fluoroquinolonas en todos los pacientes con prostatitis bacteriana aguda y crónica.

En la práctica clínica, inicialmente, es importante destacar que el procedimiento de manejo en pacientes con prostatitis bacteriana, seguido por los servicios clínicos de urología, es el correcto en el sentido de que sigue las normas básicas recomendadas por dichas sociedades para garantizar la eficacia clínica, y si es posible con el menor riesgo de inducir la aparición de resistencias (Bonkat y cols., 2023). Así, en la práctica clínica, después del diagnóstico de prostatitis bacteriana en el paciente, el urólogo suele proceder de acuerdo con los siguientes pasos:

Paso 1. Solicitud de realización de un cultivo microbiológico de muestras biológicas (preferentemente orina) del paciente, cuyo resultado permita identificar el germen causante de la infección y su sensibilidad a las fluoroquinolonas, en concreto al levofloxacino. Con el resultado de ese cultivo, y de acuerdo con las guías de utilización clínica de antibióticos de EUCAST basadas en sus "CMI-puntos de cortes clínicos" (EUCAST: clinical breakpoints 2024), desde el servicio de microbiología se comunicará al urólogo la eficacia clínica esperada para una determinada dosis. La realización del Test de Meares-Stamey o la prueba de cuatro vasos en los pacientes con probable prostatitis bacteriana crónica es recomendable ya que permite el análisis de muestras biológicas con mayor seguridad de los resultados desde el punto de vista microbiológico.

Este primer paso, no siempre es posible realizarlo en la rutina clínica y a veces se prescribe una dosificación empírica. Pero, sin embargo, dada la variación regional en la distribución de uropatógenos y su patrón de susceptibilidad a los antibióticos (Ferré y cols., 2016; Heras-Cañas y cols., 2016; Trinchieri y cols., 2021), la necesidad del conocimiento de la susceptibilidad de los microorganismos a los antibióticos ha quedado clara después de la realización de este trabajo. Este conocimiento permitirá seleccionar el óptimo tratamiento y conducirá a mejores tasas de erradicación y conseguirá que el desarrollo de cepas resistentes a los medicamentos sea menos probable (Stamatiou y Pierris, 2017). Para todo esto, además, como se ha visto en este trabajo, sería importante una información con la mayor precisión posible sobre el CMI del cultivo del paciente desde los servicios de microbiología. Esta precisión no está todavía disponible de rutina en la práctica clínica.

Paso 2. En caso de selección de levofloxacino como antibiótico por su sensibilidad antimicrobiana o si la pauta se establece de forma empírica, se selecciona la dosis de levofloxacino a utilizar y la duración del tratamiento según indicación de la Guía Europea de Urología (Bonkat y cols., 2023) y la ficha técnica del producto en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, 2024). De acuerdo con esta información, la dosis será de 500 mg /día en pacientes de cualquier edad, con la excepción de poblaciones especiales como aquellas que tengan un  $CL_{Cr} < 50$  mL/min en donde se propone disminuir a la mitad.

Esta pauta de dosificación es la misma para los distintos individuos, y de nuevo, tenemos que decir que, con los resultados de este trabajo de investigación, creemos que se puede mejorar la dosificación teniendo en cuenta la variabilidad interindividual farmacocinética del levofloxacino, asociada a la fisiopatología del paciente, así como la variabilidad interregional del CMI del antibiótico frente al microorganismo, como ya demostró Cazaubon y cols., 2015 para el ciprofloxacino.

Es también básico el seguimiento que el médico urólogo realiza sobre la evolución de la enfermedad y el antibiótico, intentando convencer al paciente de la importancia del cumplimiento terapéutico en el tratamiento antimicrobiano (Carral y cols., 2015; Carral y cols., 2023). Este factor es muy importante que sea tenido en cuenta si consideramos la larga duración del tratamiento oral con levofloxacino (14 días en ABP y 28 días en CBP).

Sin embargo, a pesar del procedimiento adecuado en la práctica clínica de la prostatitis bacteriana, se necesita la resolución de los problemas asociados a la utilización de las fluoroquinolonas aquí planteados (Bonkat y Wagenlehner, 2019; Bonkat et al, 2019). Desde diversos puntos de vista, en estos momentos, se propone aplicar una actuación multidisciplinar (Magri y cols., 2019; Xiong y cols., 2020). En este trabajo de investigación, se ha analizado la base de estos problemas y posibles soluciones en la utilización de levofloxacino.

### ***Consideración del acceso del levofloxacino al fluido prostático: exposición al antibiótico***

En este trabajo, se ha considerado de gran importancia el acceso del levofloxacino al lugar de infección, medida como el  $AUC_{0-24h}$ , que va a condicionar su exposición después de una determinada dosis. Utilizar la concentración sanguínea/plasmática como biomarcador de la concentración en tejido prostático sólo puede ser válido para medicamentos cuyo transporte desde la sangre al lugar de acción depende estrictamente de la difusión simple, no siendo el caso del levofloxacino cuyo acceso a tejido es más complejo (Tamai y cols., 2000; Hurtado y cols., 2014). La dificultad del proceso de distribución para las fluoroquinolonas está asociada a sus mecanismos de difusión pasiva a través del tejido prostático, gobernados por la liposolubilidad del antibiótico y su grado de ionización en el fluido prostático, con diferente pH que el plasma, así como mecanismos de transporte activo que involucran a la P-glicoproteína (Bulitta y cols., 2011; Zimmermann y cols., 2016).

En el caso de la prostatitis bacteriana, se han publicado estudios que miden las concentraciones de fluoroquinolonas en homogeneizado de tejido prostático (concentración total de fármaco a nivel intra y extracelular) como concentración en el lugar de acción (Drusano y cols., 2000). Pero ya que prostatitis bacteriana es una infección de localización extracelular, esto es un error y es necesario medir las concentraciones de antibiótico a nivel extracelular (Mouton y cols., 2008). En este trabajo, se ha considerado la exposición de antibiótico en el fluido prostático, fluido extracelular en los espacios acinar e intersticial de la próstata, como un biomarcador de la exposición en el lugar de la infección. Debido al contenido fisiológico del fluido prostático, autores como Nickel y cols., 1991 y Wagenlehner

y cols., 2005 consideran que la concentración de fármaco en fluido prostático es equivalente a la concentración libre de fármaco en el lugar de la infección.

Es importante señalar que la variabilidad interindividual en la exposición de levofloxacino a nivel prostático, además de estar asociada a la variabilidad en la distribución del plasma al fluido prostático, puede estar asociada a la variabilidad interindividual en el aclaramiento sistémico del antibiótico que repercute en la exposición en plasma del fármaco (Estradé y cols., 2022).

Así, se ha descrito que la distribución de fluoroquinolonas al fluido prostático, asociada al índice de distribución fluido prostático/plasma, puede presentar importante variabilidad interindividual, asociada a factores como la edad de los pacientes. En este trabajo, se ha hecho una revisión de los artículos publicados sobre distribución de fluoroquinolonas en fluido prostático respecto a su distribución en plasma (ver tabla 10). Se ha visto que los estudios realizados en pacientes jóvenes describen un índice de distribución fluido prostático/plasma de 0,5 con una variabilidad de 0,44 a 0,77 para levofloxacino (Bulitta y cols., 2011), y, para pacientes ancianos de 0,89 con una variabilidad de 0,30 a 1,67 para oxofloxacino (mezcla racémica que contiene levofloxacino que es la forma activa) (Goto y cols., 1998).

Por otro lado, factores que modifiquen el aclaramiento de creatinina (diferentes niveles de creatinina sérica, diferentes edades de los pacientes con distinción de jóvenes, adultos, ancianos) se sabe que pueden afectar la farmacocinética de este antibiótico (Chien y cols., 1997b; Preston y cols., 1998; Cojutti y cols., 2017; Eloy y cols., 2020), principalmente al aclaramiento sistémico, por lo tanto, a la exposición final de levofloxacino en plasma. Aclaramientos de creatinina más elevados son responsables de aclaramientos sistémicos más altos y, en consecuencia, exposiciones de levofloxacino más bajas y viceversa.

En los subgrupos de pacientes virtuales estudiados, considerados como una población con rangos fisiopatológicos similar a la que acude a la consulta urológica, cada uno presenta diferentes características demográficas y de funcionalidad renal propias, lo que hacen que presente rangos variables de aclaramiento de creatinina que repercuten claramente en la variabilidad interindividual del aclaramiento sistémico de levofloxacino. Así, se ha visto que, en los subgrupos estudiados, el valor de aclaramiento varía de 17,7 L/h en pacientes jóvenes a 4,2 L/h en pacientes ancianos, correspondiendo con altos  $CL_{Cr}$  para

pacientes jóvenes y bajos para pacientes ancianos. Estos datos están dentro del rango descrito para la población general, coincidiendo con el estudio publicado por Preston y cols., 1998, donde el valor medio del aclaramiento sistémico es de 9,3 L/h, pero que también presentaba un rango de 1,5 a 19 L/h asociado al  $CL_{Cr}$ .

La importancia de la variabilidad interindividual del aclaramiento sistémico en la exposición del antibiótico ha sido demostrada claramente en la literatura (Sy y cols., 2016; Rizk y cols., 2019) y se ve claramente en este estudio. Los subgrupos de pacientes virtuales con prostatitis bacteriana que presentan aclaramiento sistémico para levofloxacino muy elevados, cercanos al valor máximo publicado por Preston y cols. 1998, son pacientes jóvenes de edades entre 20-33 años y con  $CL_{Cr}$  de 186 mg/dL; su alto valor de aclaramiento sistémico repercute en una elevada eliminación de fármaco, y, por lo tanto, unos valores más bajos de exposición al antibiótico ( $AUC_{PL}$ ) encontrados para el grupo. Por el contrario, los subgrupos de paciente virtuales con prostatitis bacteriana que presentan un aclaramiento sistémico para levofloxacino muy bajo, cercanos al valor mínimo publicado por Preston y cols. 1998, son pacientes ancianos de edades entre 70 a 88 años y con  $CL_{Cr}$  de 54 mg/dL; su bajo valor de aclaramiento sistémico repercute en una disminuida eliminación de fármaco y por lo tanto unos valores más altos de exposición al antibiótico ( $AUC_{PL0-24h}$  de 88 mg.h/L, un 90 % superior al valor de la población media global) encontrados para el grupo. Además, teniendo en cuenta el coeficiente de distribución fluido prostático/plasma, se observa un amplio rango de valores medios para  $AUC_{FPR 0-24h}$  que va desde 15,0 mg.h/L en pacientes jóvenes con Cr de 0,6 mg/L hasta 78,5 mg.h/L en pacientes ancianos con Cr de 1 mg/L

Por lo tanto, en este trabajo de investigación, ambos tipos de variabilidades farmacocinéticas han sido tenidas en cuenta a la hora de estudiar la exposición de levofloxacino en fluido prostático, y han sido de especial importancia en los pacientes de edades extremas, jóvenes y ancianos. Es importante ver como este rango puede repercutir, como se explicará a continuación, en la probabilidad de alcanzar la eficacia clínica (%  $PTA_{EFIC}$ ) esperada en algunos grupos de pacientes y en la posibilidad de prevención de la aparición de resistencias (%  $PTA_{RESIS}$ ).

***Considerando la exposición de fármaco a fluido prostático y teniendo en cuenta el valor del CMI local frente al microorganismo. ¿Cuál es la probabilidad de que la dosis de levofloxacino ayude a prevenir la aparición de resistencias en los distintos subgrupos de población?***

Son múltiples los factores responsables de la aparición de resistencias antimicrobianas, como ya ha sido explicado ampliamente en la sección 3.1 de los antecedentes de este estudio (Rattanaumpawan y cols., 2017; Van y cols., 2019; Rick y cols., 2019). El cálculo de la probabilidad de alcanzar un determinado índice FC-FD (PTA<sub>RESIS</sub> en fluido prostático) es una herramienta que puede ayudar a prevenir su aparición, como ha sido propuesto por autores como Cazaubon y cols., 2015, Heffernan y cols., 2018 y Sumi y cols., 2019. Por esta razón, en este trabajo, ha sido analizada esta PTA<sub>RESIS</sub> en fluido prostático en distintos escenarios de régimen de dosificación de levofloxacino administrados en pacientes virtuales. Así, cuando se estudia el % PTA<sub>RESIS</sub> en fluido prostático con el régimen de dosificación de levofloxacino, teniendo en cuenta la variabilidad en la exposición de levofloxacino en fluido prostático (AUC<sub>FPR</sub>) y la variabilidad farmacodinámica asociada al CMI de la bacteria causante, se vio que había diferencias entre los diferentes grupos de pacientes y para los diferentes valores de CMI. Ya que la exposición en fluido prostático refleja en mayor grado que el plasma lo que ocurre en el lugar de la infección, el cálculo de la % PTA<sub>RESIS</sub> en fluido prostático, respecto a su valor en plasma, reflejará mejor los resultados clínicos esperados.

Así, en pacientes jóvenes, la dosis de 500 mg solo permite alcanzar PTA<sub>RESIS</sub> en fluido prostático >90% en el caso de prostatitis bacteriana producida por gérmenes Gram (-) con valores de CMI=0,064 mg/L, siendo de hasta CMI ≤0,125 mg/L para pacientes ancianos. Dosis de 750 y 1.000 mg, más elevadas, pueden ayudar a alcanzar PTA<sub>RESIS</sub>>90% en fluido prostático en infecciones prostáticas con valores de CIM entre 0,125 y 0,25 mg/L para grupos de pacientes jóvenes y adultos dependiendo de su CL<sub>Cr</sub>, mientras que la dosis de 1000 mg permite prevenir la aparición de resistencias en ancianos hasta para infecciones producidas por gérmenes con CMI=0,5 mg/L en pacientes con Cr de 0,8 a 1,3 mg/dL. Con estos valores de MIC, solo se puede esperar que se pueda reducir la aparición de resistencias en un grupo reducido de pacientes (ver Fig.17a).

Una mínima probabilidad de prevenir la aparición de resistencias con la dosis de 500 mg en infecciones producidas por gérmenes Gram (+) en prostatitis bacteriana crónica, debido a que el % PTA<sub>RESIS</sub> en fluido prostático es >90% en estas infecciones, solo se espera que se alcance para valores de CMI muy bajos. La dosis de 500 mg solo prevé la aparición de resistencias en infecciones producidas por gérmenes Gram (+) con valores de CMI ≤ 0,125 mg/L en pacientes jóvenes hasta valores de CMI ≤ 0,25 mg/L en pacientes ancianos. Dosis de 750 y 1.000 mg pueden ayudar a alcanzar PTA<sub>RESIS</sub> >90% en fluido prostático en infecciones con valores de CIM entre 0,25 mg/L para grupos de pacientes jóvenes y adultos, mientras que estas dosis pueden ayudar a alcanzar PTA<sub>RESIS</sub> >90% en fluido prostático en subgrupos de edad avanzada (Cr de 1-1,3 mg/dL) y ancianos (Cr de 0,8-1 mg/dL) para infecciones producidas por gérmenes con CMI = 1,0 mg/L. De nuevo, solo se puede esperar que se pueda reducir la aparición de resistencias con un grupo reducido de pacientes (ver Fig.17a).

Dosis muy superiores que excedan las dosis aprobadas para el tratamiento, y, por lo tanto, con elevados posibles índices de efectos adversos podrían ser necesarias para prevenir la aparición de resistencias frente a levofloxacino en infecciones prostáticas producidas tanto para gérmenes Gram (-) como Gram (+) con diferentes CMI en los diferentes grupos de pacientes con diferentes Cr, siendo mucho mayores para infecciones Gram (+), y a su vez también para pacientes jóvenes, especialmente los que tienen Cr más bajas. En el presente estudio, no han sido simulados rangos de dosis superiores a 1000 mg porque su recomendación llevaría implícito la necesidad de realizar estudios clínicos controlados a largo plazo que permitan ver las consecuencias de la administración de tan elevados regímenes de dosificación. En este sentido, el posterior estudio de análisis de reacciones adversas producidas por levofloxacino en pacientes con prostatitis bacteriana intentará dar luz en este aspecto.

Las limitaciones de los resultados de estas simulaciones del % PTA<sub>RESIS</sub> para levofloxacino deben llevar a precaución a la hora de extrapolarlos a la práctica clínica, ya que los factores que confluyen en la aparición de resistencias pueden ser múltiples y no han podido ser tenidos en cuenta en su totalidad en este estudio. Por ejemplo, la producción de biopelículas por parte de las bacterias, que pueden aparecer durante el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica, se está demostrando como una causa responsable de la resistencia al antibiótico (Bartoletti y cols., 2014). También la aparición de resistencia

antimicrobiana correlaciona con la duración del tratamiento, la cual ya es muy prolongada en la prostatitis bacteriana y mayor todavía si hay recaídas que conllevan tratamientos repetidos. Por último, para mejorar los resultados de este estudio, todavía son necesarios más estudios clínicos para la identificación de índices FC-FD basados en la concentración MPC más precisos que puedan ser utilizados rutinariamente en la clínica (Hefferman y cols., 2019).

Por lo tanto, visto que la administración del rango de dosis estudiada (500-1.000 mg) debería ser claramente superior para evitar la aparición de resistencias como se ha demostrado en este trabajo, es necesario aportar otras soluciones multidisciplinarias. Una primera propuesta de solución drástica podría ser una disminución en el uso de fluoroquinolonas en el entorno comunitario urológico. Un ejemplo de este tipo de actuación fue la recomendación a nivel nacional del "Grupo de Estudio de Finlandia para la resistencia a los antimicrobianos" para reducir el uso de macrólidos en respuesta al aumento de la resistencia a la eritromicina por el *Streptococcus del grupo A* que logró una rápida reducción de la resistencia (Seppälä y cols., 1997). Sin embargo, en el caso de las infecciones bacterianas urológicas, limitar tanto el uso terapéutico de antibióticos como la profilaxis puede aumentar los riesgos a largo plazo (Bonkat y Wagenlehner, 2019). La propuesta de este trabajo de investigación, que es compartida por diversos autores (Wagenlehner y cols., 2013; Bulik y cols., 2017; de Velde y cols., 2018) es no perder la oportunidad de una eliminación efectiva de las bacterias con una dosificación individualizada de antibióticos. Esta última propuesta es principalmente válida para infecciones con posibilidad de desarrollo de biopelículas microbianas, como CBP, que aumentan la posibilidad de resistencias a tratamientos con antibióticos.

La optimización de la dosificación de antibióticos puede guiarse por índices FC-FD que relacionan la exposición a los antibióticos con buenos resultados clínicos (Asin y cols., 2012). Una inapropiada exposición del antibiótico durante el tratamiento antimicrobiano, debido a la variabilidad farmacocinética del levofloxacino asociado a la fisiopatología de los pacientes y farmacodinámica asociada al CMI del microorganismo, llevarían a una inadecuada concentración del antibiótico en tejido prostático frente a dicha bacteria (Parker y cols., 2020; Mabilat y cols., 2020). Ambas, variabilidad farmacodinámica interregional y variabilidad farmacocinética, juegan un papel determinante en este proceso de optimización de la dosis.

Por lo tanto, en este estudio se propone como medida de actuación la optimización de los regímenes de dosificación de levofloxacin, basados en la  $PTA_{EFIC}$ , para garantizar la eficacia antimicrobiana durante el tratamiento de la prostatitis bacteriana, lo que puede contribuir a controlar la aparición de resistencias bacterianas.

### ***Papel de la variabilidad interindividual farmacocinética del paciente y la sensibilidad local del microorganismo al levofloxacin en la individualización del régimen de dosificación para garantizar la eficacia clínica***

Este trabajo de investigación ha demostrado la necesidad de individualizar la dosis en los pacientes con prostatitis bacteriana. Era muy poco probable que la estrategia de "dosis única para todos" permitiese maximizar la efectividad del levofloxacin en todos los pacientes diagnosticados de prostatitis bacteriana. La mayoría de los regímenes de dosificación de fármacos se han definido en adultos sanos en el momento del desarrollo del fármaco donde no había resistencia a las fluoroquinolonas. Así mismo, la falta de variabilidad en los estudios farmacocinéticos y las características de los pacientes en esos estudios iniciales no permiten ser representativos de la variabilidad de pacientes en los que estos medicamentos serán utilizados y los niveles finales de exposición de levofloxacin en dichos pacientes.

Impredecibles concentraciones de levofloxacin en plasma y otros compartimentos corporales, debido a la variabilidad interindividual del volumen de distribución y el aclaramiento, pueden presentarse en situaciones clínicas de obesidad (Cook y cols., 2011), pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (Czock y cols., 2006; Wada y cols., 2015), pacientes de edad avanzada con diferentes grados de funcionalidad renal (Cojutti y cols., 2017). Además de esta variabilidad interindividual farmacocinética, la variabilidad interregional farmacodinámica es también determinante (ECDS 2024) para establecer la dosificación más adecuada.

La dosificación individualizada propuesta en este estudio evitaría la dosificación sub/supraóptima y sus consecuencias clínicas. Por ejemplo, el comportamiento sobre el %  $PTA_{EFIC}$  de la dosis de 500 mg en poblaciones extremas, como pacientes jóvenes o pacientes

ancianos, cuyas características fisiopatológicas pueden condicionar la farmacocinética de levofloxacino y por lo tanto la exposición del antibiótico en el lugar de acción, es diferente del comportamiento en la población global. Tener en cuenta este resultado podría ayudar parcialmente con los problemas de manejo en la prostatitis. Por ejemplo, se ha visto que tras la administración de la dosis de 500 mg a un paciente virtual joven de 25 años con creatinina plasmática de 0,6 mg/dL, su % PTA<sub>EFIC</sub> será del 0% frente a una prostatitis bacteriana producida por un germen Gram (-) con un CMI=0,5 mg/L; en el mismo sentido, tras la administración de la dosis de 500 mg a un paciente virtual anciano de 80 años con Cr de 0,6 mg/dL, su % PTA<sub>EFIC</sub> en el mismo escenario de infección será de >100%. Con estos resultados, se señala una alerta sobre la posibilidad de tener grupos de pacientes infradosificados o sobredosificados que hace plantearse posibles fracasos terapéuticos asociados a la aparición de resistencias y/o aparición de efectos adverso. cuando se utiliza una "dosis única" para la población.

Este estudio ha realizado un esfuerzo para identificar la dosis más adecuada a cada paciente individualizándola en función de la variabilidad farmacocinética asociada a la fisiopatología del paciente y la variabilidad farmacodinámica asociada a la sensibilidad local al antibiótico. Así, en infecciones prostáticas por gérmenes Gram (-), generalmente *Enterobacterias* con valores de CMI ≤ 0,125, todos los subgrupos de pacientes estudiados consiguen un PTA<sub>EFIC</sub> > 90% para la dosis de 500 mg/día. Dosis de 750 y 1.000 mg servirían para garantizar la eficacia antimicrobiana en infecciones con valores de CIM entre 0,25 y 0,5 mg/L para grupos de pacientes adultos, de edad avanzada y ancianos. En pacientes jóvenes, debido a su elevado aclaramiento sistémico no se puede alcanzar un PTA<sub>EFIC</sub> > 90% para cubrir infecciones por *Enterobacterias* con CIM = 0,5 mg/L con ninguna dosis, lo que nos lleva a pensar en la posibilidad de recaídas en muchos de los tratamientos con estos pacientes. Cuando se consulta la incidencia acumulada de este valor de CMI para una infección por *Escherichia coli*, germen responsable tanto de prostatitis bacteriana aguda como crónica, en la base de datos EUCAST (Figura 17a), se puede cuantificar que corresponde para CMI = 0,064 mg/L incluye el 70%, CMI ≤ 0,125 mg/L incluye el 92 %, CMI ≤ 0,25 mg/L incluye el 98 %, CMI ≤ 0,5 mg/L incluye el 100% respectivamente de los casos sensibles a levofloxacino recogidos en dicha base de datos. Para *Pseudomonas aeruginosa*, CMI ≤ 0,125 mg/L incluye solo el 4 %, CMI ≤ 0,25 mg/L incluye el 27 %, CMI ≤ 0,5 mg/L incluye el 65 %, CMI ≤ 1 mg/L incluye el 100% respectivamente de los casos sensibles a levofloxacino recogidos en la base

de datos de EUCAST. No podemos, sin embargo, asegurar que esta incidencia sea la misma que se presenta en los pacientes con prostatitis bacteriana, porque la información a este respecto es difícil de encontrarla publicada, y, por ejemplo, no está disponible en las muestras de cultivos de pacientes recogidas del Hospital Universitario de Cruces en donde solo se estudia si el cultivo es sensible o resistente al valor de  $CMI=0,5$  mg/L (CMI-punto de corte clínico) (Tabla 35).

Los resultados son muy diferentes cuando se estudia la posibilidad de garantizar la eficacia de levofloxacino frente a gérmenes Gram (+). En estos escenarios, en pacientes jóvenes y adultos, la dosis de 500 mg solo garantiza totalmente alcanzar la eficacia antimicrobiana en infecciones producidas por gérmenes Gram (+) con valores de  $CMI \leq 0,25$   $\mu\text{g/ml}$  y  $CMI \leq 0,5$   $\mu\text{g/ml}$  para pacientes jóvenes con Cr de 0,9-1,3 mg/dL, mientras que este valor se eleva hasta  $CMI \leq 1,0$  mg/L para ancianos con cualquier valor de Cr. Dosis de 750 y 1.000 mg servirían para garantizar la eficacia clínica en infecciones con valores de CIM entre 0,5 y 1,0 mg/L para grupos de pacientes jóvenes y adultos, mientras que estas dosis serían útiles en pacientes de edad avanzada y ancianos para infecciones producidas por gérmenes con  $CMI \leq 2$  mg/L. Cuando se consulta la incidencia acumulada de este valor de CMI para una infección producida por *Enterococcus faecalis* en la información recogida en EUCAST,  $CMI \leq 0,25$  mg/L incluye el 1,3 %,  $CMI \leq 0,5$  mg/L incluye el 9,5 %,  $CMI \leq 1$  mg/L incluye el 67 %,  $CMI \leq 2$  mg/L incluye el 97 % respectivamente de los casos sensibles a levofloxacino recogidos en la base de datos de EUCAST. Para *Staphylococcus aureus*,  $CMI \leq 0,25$  mg/L incluye el 92 %,  $CMI \leq 0,5$  mg/L incluye el 98 %,  $CMI \leq 1$  mg/L incluye el 100% respectivamente de los casos sensibles a levofloxacino recogidos en la base de datos de EUCAST. El cálculo del %  $PTA_{EFIC}$  en función de la exposición de levofloxacino en fluido prostático reflejará mejor los resultados clínicos esperados y nos lleva a ver como la respuesta clínica puede ser diferente de la esperada si se considera la exposición de fármaco en plasma. Claramente, la edad de los pacientes y su nivel de Cr repercute sobre la posibilidad de que una dosis pueda alcanzar una  $PTA_{EFIC} > 90\%$  para una bacteria con una determinada CMI local.

Parece demostrado que el tratamiento del paciente de acuerdo con su variabilidad permitiría establecer la dosis más adecuada para los grupos de poblaciones más críticas, como jóvenes de alto aclaramiento de creatinina o ancianos, donde la dosis establecida en

función del "CMI punto de corte clínico" (EUCAST. Clinical breakpoint, 2024) podría no ser adecuada. Por lo tanto, está claramente justificada la necesidad de que:

Punto 1. El urólogo solicite al servicio de microbiología información más concreta sobre el valor del CMI del microorganismo responsable de la infección prostática. En este momento, la información recogida a este respecto solo permite conocer la sensibilidad o resistencia del levofloxacino al microorganismo, pero como se ha comentado el rango de CMI de los gérmenes sensibles es amplio (CMI  $\leq 0,5$  mg/L para *Escherichia coli* y  $\leq 4$  mg/L para *Enterococcus faecalis*) y su variabilidad puede influir en la respuesta clínica esperada dependiendo del paciente.

Punto 2. El urólogo debe disponer en la historia clínica del paciente de información sobre su aclaramiento de creatinina, ya que este permitirá calcular su CL/F característico que determinará su exposición en el organismo. Esta información es fácilmente disponible con un análisis bioquímico rutinario. Alrededor del 40% de los ancianos mayores de 70 años tienen un filtrado glomerular inferior a 60 mL/min (Levey y Stevens, 2010).

Punto 3. El urólogo debe considerar que cualquier modificación de la dosis por encima de 500 mg (dosis recomendada en la ficha técnica del producto) está sujeta a una valoración de la posibilidad de producción de efectos de adversos en el paciente, y, esto es principalmente importante en las poblaciones de pacientes ancianos, en donde debido a su situación fisiopatológica junto con la politerapia, puede presentarse una mayor probabilidad de aparición de efectos adversos para los antimicrobianos (Falcone y cols., 2020).

En este estudio, se ha hecho una aproximación inicial al desarrollo de una herramienta clínica sencilla (URODose) que sirva de ayuda al urólogo en la dosificación del levofloxacino para ayudar a conseguir una mayor eficacia clínica en la prostatitis bacteriana. Teniendo en cuenta que la complejidad y problemática del tratamiento de la prostatitis, tratamientos que salvan vidas en ABP y necesarios, pero de muy larga duración, en CBP (4-6 semanas) y con frecuentes recaídas, se deberían desarrollar herramientas clínicas útiles para la dosificación individualizada de las fluoroquinolonas por parte de la industria y agencias reguladoras de medicamentos. Estas herramientas deberían estar basadas en estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos poblacionales que tengan en cuenta la variabilidad interindividual, y, ser validadas posteriormente con la realización de ensayos clínicos controlados que permitan realizar un seguimiento sobre la incidencia de recaídas y

fallos terapéuticos tras su utilización. Existen ya intentos en esta dirección (Bulik y cols., 2017), pero se necesita una mayor involucración con el urólogo para ayudar a su desarrollo en el manejo de esta compleja patología. En este sentido, la Sociedad Europea de Urología tiene una sección de infecciones en urología con gran interés en fomentar la investigación, mejorar las medidas preventivas y optimizar el tratamiento de infecciones urogenitales agudas o crónicas, adquiridas en la comunidad y nosocomiales. Se necesitará la colaboración de expertos en análisis farmacocinético poblacional con los servicios de urología para poder avanzar en este sentido. Un comienzo de este tipo de colaboración ha sido realizado en este trabajo de investigación.

***Identificación de posibles señales de alerta de casos de reacciones adversas asociadas al SOC" trastornos neuromusculares y del tejido conectivo" para levofloxacino en prostatitis bacteriana en la fase postcomercialización: Consideración de factores asociados a la fisiopatología del paciente y al tratamiento antimicrobiano***

En la primera parte de los resultados de este estudio, se ha detectado la necesidad de individualizar la dosis de levofloxacino a algunos grupos de pacientes en el tratamiento de la prostatitis bacteriana, en función de su variabilidad interindividual farmacocinética y/o de su variabilidad interregional farmacodinámica. Sin embargo, el médico urólogo debe considerar que cualquier modificación de la pauta de dosificación está sujeta a una valoración de la posibilidad de producción de reacciones adversas en el paciente (Godoy-Sants y cols., 2018) y esto es principalmente importante en las poblaciones de pacientes más vulnerables (De Velde y cols., 2018).

Ante cualquier ajuste en el régimen de dosificación de las fluoroquinolonas, los clínicos deben controlar estrechamente la posible aparición de efectos adversos para disminuir riesgos para el paciente (Melhorn y Brown, 2007; de Verde y cols., 2018). Por esta razón, como paso inicial para determinar el riesgo de efectos adversos de levofloxacino relacionados con el régimen de dosificación utilizado en la prostatitis bacteriana, en este trabajo de investigación se ha acudido a utilizar la base de datos europea de reacciones

adversas, EudraVigilance, que puede dar una estimación de la prevalencia de una determinada reacción adversa a levofloxacino en la prostatitis bacteriana, así como información sobre factores fisiopatológicos del paciente y características del régimen de dosificación (EudraVigilance 2024a).

Para este estudio, dentro de EudraVigilance, se ha recogido información de la aparición de casos de reacciones adversas asociadas al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" de levofloxacino desde 1999 a 2019. No se recogieron casos después de esta fecha por la influencia que pudo tener la epidemia mundial por el virus SARS-COV-2 sobre la comunicación de casos por parte de los profesionales sanitarios. Se seleccionó este SOC y sus RAM-PT asociadas a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos porque existían estudios previos que relacionaban su aparición con la dosis y exposición a fluoroquinolonas (Sendzik y cols., 2005 y 2009; Bidell y cols., 2016; Bisaccia y cols., 2019), así como con muchos factores fisiopatológicos del paciente ya explicados en los antecedentes (edad, deporte, medicación concomitante). Así mismo, se ha recogido la misma información de RAM-PT asociadas a este SOC para ciprofloxacino, ya que es la otra fluoroquinolona más utilizada en el tratamiento de prostatitis bacteriana, y, su estudio conjunto con levofloxacino ha podido aportar más información sobre la relación dosis-efectos adversos de las fluoroquinolonas. EudraVigilance, como su nombre da a entender, recoge de preferencia notificaciones de sospecha de RA producidas en el Espacio Económico Europeo, aunque debido a que bastantes laboratorios farmacéuticos tienen su sede central en Europa Occidental, puede también contener notificaciones producidas fuera de dicho espacio.

De la información recogida en cada caso comunicado, con un archivo Excel de 36 columnas por cada uno de ellos, además del año de comunicación y el país, se ha recogido información sobre las características demográficas y fisiopatológicas del paciente, gravedad (asociada al estado clínico del paciente y las reacciones adversas producidas por los medicamentos que toma), la exposición al levofloxacino con información de la pauta de tratamiento, RAM-PT comunicadas asociadas a los órganos afectados y su tiempo de latencia.

Toda esta información detallada para cada caso en EudraVigilance es muy extensa como en todos los estudios de farmacovigilancia (García y cols., 2019). Sin embargo, su

interpretación a la hora de obtener “nueva información” de las reacciones adversas ya conocidas de las fluoroquinolonas tiene varias ventajas/limitaciones (García y cols., 2021a). La información obtenida en este estudio en la base de EudraVigilance se caracteriza porque:

- Utiliza un lenguaje común de codificación MedDra para la clasificación de las reacciones adversas comunicadas (MedDra,2021). Esto ha aportado facilidad, calidad y oportunidad de datos disponibles para su análisis. *Clara Ventaja.*
- Las comunicaciones de reacciones adversas son espontáneas, realizadas por personal sanitario, pacientes...etc. Por esta voluntariedad y diversidad de comunicadores, todas las reacciones adversas que se hayan producido con levofloxacino en el tratamiento de pacientes con prostatitis pueden no haberse recogido, pudiendo existir subnotificación, y, por lo tanto, el análisis realizado ser incompleto. Además, la base de datos no ha permitido diferenciar si los casos son de prostatitis bacteriana aguda o crónica. *Limitación.*

Por lo tanto, el seguimiento de las reacciones adversas puede haber sido deficiente en algunos pacientes. De hecho, la comunicación de reacciones adversas desde los servicios clínicos de urología debería potenciarse al máximo para tener mejor información de seguridad de los antibióticos usados en la práctica clínica. *Limitación.*

- Puede existir errores en la información recogida y casos repetidos. Como se ha visto en la sección de resultados de este trabajo de investigación, la información recogida en cada una de los casos asociados al tratamiento con levofloxacino no siempre está completa en las diferentes columnas. Sin embargo, en la realización de este trabajo, se ha hecho el esfuerzo de analizar la información aportada en la columna “narrativa”, lo que ha permitido completar aspectos relacionados con las reacciones adversas que sufren los pacientes, así como patologías concomitantes o medicaciones que no estaban completamente descritas en sus respectivas columnas. Por otro lado, no se han contabilizado los casos repetidos. *Limitación.*
- Las comunicaciones de reacciones adversas se realizan desde múltiples países, principalmente europeos y norteamericanos, y por lo tanto contiene suficiente información extrapolable a nuestro entorno sanitario. Dentro de estos países,

Reino Unido, Alemania, Italia y Francia son los países más implicados en la recogida de estas RAM, coincidiendo con la información aportada por autores como Morales y cols., 2018b. Se observó en todos ellos una tendencia exponencial al alza en el número de comunicaciones, que se ve remarcada por dos fechas importantes, 2008, año en que comunica su alerta la FDA y 2018, año en el que la EMA vuelve a enfatizar la atención médica sobre el problema de las RAM a las fluoroquinolonas (Yarrington y cols., 2019; Gatti y cols., 2020).  
*Clara Ventaja.*

- Se recoge información de las características demográficas de los pacientes para los que se han comunicado las RAM-PT asociadas a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos ya que puede ser interesante determinar su papel en la producción de estas.

Así, aunque se ha descrito un mayor riesgo de trastornos musculares en pacientes mayores de 60 años (Yu 2019; Wise y cols., 2012, Van der Linden 2002), en nuestro estudio que recoge datos de ABP y CBP, la edad de los pacientes, que presentó este tipo de RAM-PT, varió entre 20 a 89 años para ambos fármacos, con una elevada variabilidad interindividual que coincide con otros estudios de la literatura (Lipsky y cols., 2010). No se observa diferencias significativas en el número de casos recogidos para pacientes de edades entre 20-59 años respecto al grupo de pacientes entre 60-89 años, pero numéricamente este es mayor en el rango de 60 a 69 años con levofloxacin, mientras que con ciprofloxacino es el de 40 a 49 años. Para ambos antibióticos, los rangos de edad con menos pacientes son los extremos inferior y superior, de 20 a 29 y de 80 a 89 años.

El peso de los pacientes fue otro parámetro recogido, aunque no estuvo disponible en un grupo importante de ellos (solo 39% para levofloxacin y 49% para ciprofloxacino). Se observó que, de los datos disponibles, la mitad de los pacientes tenían un peso normal (ICM=18,5-24,9), pero la otra mitad tenían sobrepeso y obesidad (ICM>25), siendo este mayor en los pacientes>40 años. Otra información de los pacientes, que se puede recoger de un análisis detallado de las "narrativas" de los casos, es la realización de actividad física por parte de los pacientes que ha sido inferior al 10% en este estudio. Este factor se ha

relacionado en la literatura con la mayor incidencia de aparición de trastornos tendinosos en los pacientes tratados con fluoroquinolonas (Wise y cols., 2012; Godoy-Santos y cols., 2018). *Clara Ventaja.*

- Se recoge información de las características fisiopatológicas y sus tratamientos asociados de los pacientes para los que se han comunicado las RAM-PT asociadas a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos, ya que, también, puede ser interesante determinar su papel en la producción de estas. Así, por la selección de datos realizada en este estudio, la prostatitis bacteriana es la patología común en todos los casos recogidos, pero, además, en la información de estos casos se ha visto que estos pacientes pueden tener otras patologías concomitantes que pueden influir en la aparición de efectos adversos para las fluoroquinolonas y que es de gran interés recoger. Se han recogido hasta 87 patologías concomitantes diferentes a la prostatitis bacteriana, pero comunes en su mayoría en los grupos de levofloxacino y ciprofloxacino. Entre estas patologías, la hiperplasia prostática benigna, patología muchas veces asociada a la prostatitis bacteriana, destaca a nivel urológico, pero también se presentan, aunque con menor incidencia otros trastornos urológicos, como trastornos del tracto urinario, dolor testicular, otros trastornos prostáticos, deficiencia de andrógenos, infección del tracto urinario, disfunción eréctil y uretritis. Asimismo, destacan patologías generales como hipertensión arterial, trastornos gastrointestinales, trastornos cardíacos, hiperlipidemias, depresión, asma, y/o diabetes. Solo un paciente para levofloxacino y 2 para ciprofloxacino tenían antecedentes de haber tenido trastornos tendinosos previas. Este hecho indica el buen control del tratamiento de los pacientes por parte del médico, evitando la utilización de antibióticos que puedan contribuir a empeorar lesiones tendinosas previas en este tipo de pacientes. *Clara Ventaja.*

Debido a la evolución de la prostatitis o a la presencia de las patologías concomitantes, es frecuente que los pacientes estén tomando otras medicaciones que pueden influir en la aparición de efectos adversos del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" y que es de gran interés recoger y conocer. De todos los fármacos administrados concomitantemente a

levofloxacino y ciprofloxacino, después de consultar su ficha técnica en la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, se han seleccionado aquellos que pueden producir efectos adversos a nivel musculoesquelético y que por lo tanto pueden ser causa de una potencial interacción con las fluoroquinolonas. Se destacan por su importancia ya contrastada en la bibliografía a la hora de producir interacciones, los fármacos inmunosupresores, corticoides, estatinas entre los más importantes (Wise y cols., 2012; Godoy-Santos, 2018; Alves y cols., 2019; Yu y cols., 2019), pero también hay otros grupos importantes de fármacos que pueden producir efectos adversos a este nivel, como diversos fármacos para trastornos cardiovasculares o antidepresivos pero, sin embargo, el número de pacientes a los que se les administraba era <8. Es importante destacar que hay 61 pacientes que están tomando a la vez otras fluoroquinolonas, generalmente levofloxacino y ciprofloxacino, lo que aumenta su capacidad de producir RAM-PT. *Clara Ventaja.*

Teniendo en cuenta estas ventajas/limitaciones de la información obtenida en la base de datos EudraVigilance, la información recogida de los casos ha permitido rastrear y extraer información "nueva" de efectos adversos ya conocidos para levofloxacino. En este trabajo, se han extraído un número importante de reacciones adversas, hasta 342 RAM-PT diferentes, asociadas a varios SOC, recogidas en los 269 casos para levofloxacino. Estas reacciones se repiten hasta sumar 1.369 RAM-PT. A la hora de analizar esta información, no se puede olvidar que los casos han sido filtrados recogiendo solo aquellos que presentaban RAM-PT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo". Así, el 45% del total de RAM-PT se han comunicado a nivel del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", pero simultáneamente se han comunicado el 55 % en otros SOC, destacando por orden de importancia los SOC "Trastornos del sistema nervioso, psiquiátricos, gastrointestinales, oculares, de la piel, cardiaco", entre otros. Estas RAM-PT han sido ya descritas en la utilización de fluoroquinolonas en diversas infecciones (Gao y cols., 2014; Chidiac y cols., 2015; Gatti y cols., 2020) y eran esperables en la prostatitis bacteriana. Un número superior, pero afectando a los mismos sistemas, se han descrito para ciprofloxacino. Por otro lado, además, se puede ver que en el 46% de los pacientes tratados con levofloxacino y en el 35% de los tratados con ciprofloxacino solo se ha comunicado 1 o

2 RAM-PT. La gravedad del estado clínico de los pacientes (principalmente, hospitalización e incapacidad) está asociada al mayor número de reacciones adversas, y, a su vez, este mayor número de RAM-PT está asociado a la edad.

Una clara razón para seleccionar dentro de todas las posibles RAM-PT las que se clasifican dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" para el levofloxacino ha sido el interés de utilizarlas como herramienta para una evaluación de la relación dosis-efectos adversos de las fluoroquinolonas. En este sentido, como ya ha sido comentado, en estudios "in vitro" en condrocitos de origen animal y humano (Shakibaei y cols., 1995; Sheng y cols., 2007), así como estudios "in vivo en tejidos" en modelos animales (Stahlmann y cols., 1990; Kashida y Kato, 1997) se describe una toxicidad dosis-dependiente a las fluoroquinolonas asociada a daño a nivel del tejido neuromuscular. Sin embargo, hay cierto debate sobre la relación entre la aparición de efectos adversos a este nivel asociado a la dosis y duración de tratamiento prolongados de las fluoroquinolonas, existiendo datos a favor (Van Der Liden y cols., 2002; Stephenson y cols., 2013; Bidell y cols., 2016; Persson y cols., 2019). Este es un punto muy importante a determinar por la repercusión que puede tener sobre la necesidad de individualizar la dosificación de levofloxacino con dosis diferentes a 500 mg en la prostatitis bacteriana, una patología de larga duración ( $\geq 28$  días), necesidad que ha sido detectada en la primera parte de este estudio.

Para este SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", como ya se ha comentado, se ha comunicado un número importante de RAM-PT para levofloxacino. Se puede comprobar que el HLT "Trastornos tendinosos" y "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" (incluye ruptura de tendón) tienen gran importancia con el 45% de las RAM-PT en los casos tratados con levofloxacino y el 34% en los tratados con ciprofloxacino; le sigue en importancia el HLT "Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo" (20% y 11% de las RAM-PT aparecidas en los casos tratados con levofloxacino y ciprofloxacino respectivamente), el HLT "Dolores musculares" (12% de las RAM-PT aparecidas en los casos tratados con levofloxacino y ciprofloxacino), el HLT "Síntomas y signos relacionados con las articulaciones" (15% y 8% de las RAM-PT de los casos en tratamiento con levofloxacino y ciprofloxacino respectivamente), y, por último, el HLT "Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC" presenta el 8% y 7% de las RAM aparecidas en los casos tratados con levofloxacino y ciprofloxacino respectivamente.

Cuando se realizó un análisis estadístico en la comunicación de RAM dentro de las diferentes HLT de este SOC para el levofloxacinó frente a todas las fluoroquinolonas de la base de datos EudraVigilance utilizadas en el tratamiento de la prostatitis bacteriana, los resultados indicaron una desproporción significativa en el número de casos comunicados para el levofloxacinó dentro de la mayoría de HLT, HLT "Trastornos de tendones", "Signos y síntomas relacionados con las articulaciones", "Dolor y molestias musculoesquelético y del tejido conectivo", "Dolores musculares", "Signos y síntomas relacionados con los músculos NEC", "Trastornos de debilidad muscular", "Artropatías" y "Trastornos relacionados con las articulaciones" y "Miopatías". Para ciprofloxacino, y por lo tanto en general, para las fluoroquinolonas utilizadas en la prostatitis bacteriana, se ven afectados los mismos HLT, lo que confirmó que son reacciones adversas propias del grupo farmacológico que también se presentan en estos casos de pacientes con prostatitis bacteriana (Liu, 2010; Golomb y cols. 2015; Godoy-Santos y cols., 2018). No es posible establecer una asociación causal-temporal probable entre la exposición a levofloxacinó y la manifestación de efectos adversos asociadas a otras HLT en la prostatitis bacteriana. Se ha elegido el análisis del ROR entre los diferentes métodos disponibles de desproporcionalidad porque es el método recomendado por EudraVigilance. Rothman y cols. 2004 concluyeron que si las notificaciones espontáneas de las bases de datos se consideran como fuente de datos para un estudio caso-control, el ROR podría usarse para estimar el riesgo relativo. ROR permite el uso de métodos multivariados de regresión logística y, por tanto, la consideración de efectos de confusión y de interacción. Sin embargo, es importante señalar que el análisis de desproporcionalidad solo debe considerarse exploratorio, no puede cuantificar riesgos y por lo tanto no puede demostrar causalidad. En este sentido, las señales detectadas en este tipo de estudios no pueden generar conclusiones definitivas sin estudios adicionales bien diseñados (García y cols., 2019). Por último, otra limitación es la selección del grupo control, ya que no se dispone de una base de datos de pacientes que no presentan reacciones adversas para poder establecer una comparación.

Dentro de las diferentes HLT, los HLT "Trastornos de tendones" y "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" son los más numerosos para las fluoroquinolonas estudiadas, levofloxacinó y ciprofloxacino, y, en consecuencia, han sido estudiados más detenidamente. Para ambos antibióticos, se encuentra una mayor desproporción en el número de comunicaciones en las RAM-PT como Tendinitis, Dolor de

tendón, Trastorno de tendón, Rotura de tendón. Esta desproporción en las comunicaciones de RAM-PT es mayor en las dos primeras para ciprofloxacino, pero es superior para la ruptura de tendón con levofloxacino. Es importante destacar que, para todas las RAM-PT, el tiempo de latencia de las RAM-PT que más predomina es el de 0-14 días, lo que indica que aparecen dentro del periodo de tratamiento con fluoroquinolonas en prostatitis bacteriana. Esto coincide con lo comunicado por otros autores (Stahlmann y Lode, 2013; Arabyat y cols., 2015).

Se han visto claras diferencias en la proporción de las comunicaciones de las distintas HLT asociadas al grupo SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" a favor del perfil de seguridad del levofloxacino frente a ciprofloxacino en la prostatitis bacteriana. Se pudo ver que, en todos los casos, esta proporción de las comunicaciones (medida como  $\%A/(A+B+C+D)$ ) es más elevada para ciprofloxacino que para levofloxacino, excepto para el HLT-Lesiones de músculos, tendones y ligamentos debido al mayor número de casos de ruptura de tendón de levofloxacino (ver datos detallados por HLT en Tabla 68). Estos resultados concuerdan con los resultados previos publicados por otros autores que concluyen que las lesiones musculoesqueléticas son más pronunciadas con ciprofloxacino que con levofloxacino (Sendzik y cols., 2005 y 2009).

Múltiples factores han sido asociados a la comunicación de casos que presentan estos efectos adversos de las fluoroquinolonas, muchos de los cuales están asociados a la situación fisiopatológica del paciente (Godoy-Santos y cols., 2018; Alves y cols., 2019; Yu y cols., 2019). En nuestro estudio, para levofloxacino y de forma similar para ciprofloxacino, no se ha visto una relación entre la edad con el número de casos que presentan RAM-PT dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" (133 casos de pacientes <60 años y 113 casos de pacientes >60 años); pero, sin embargo, el número de casos de pacientes con edad >60 años que presentan RAM-PT asociadas a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos representa el 80,5% del total de los casos de pacientes con edad >60 años que presentan este último tipo de RAM-PT dentro del SOC Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo. En el mismo sentido, se han visto porcentajes también elevados para los pacientes deportistas (96,2%), para los pacientes con sobrepeso (75%), para los pacientes con obesidad (84,2%), y para pacientes con insuficiencia renal/trasplante renal (85,7%), pero solo del 30,8% para los pacientes con diabetes. Estos datos hablan de la importancia de estas situaciones fisiopatológicas del paciente sobre la

producción de RAM-PT asociadas a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos para levofloxacin, que son similares a ciprofloxacino y, están de acuerdo con otros estudios publicados (Shu y cols., 2022; Chang y cols., 2022; Godoy-Santos y cols., 2018; Chang y cols., 2022). No existen datos en la literatura sobre la influencia del asma, pero sin embargo en este estudio, se han visto porcentajes también elevados para los pacientes con asma bronquial (87,5%), pudiendo estar relacionado con el tratamiento farmacológico con glucocorticoides al que pueden estar sometidos.

Colateralmente, los tratamientos farmacológicos concomitantes asociados a estas patologías, como se ha explicado para el asma, pueden potenciar la aparición de este tipo de efectos adversos. El número de casos de pacientes con medicación concomitante que presentan RAM-PT asociadas a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" presentan diversos porcentajes que deben ser tenidos en cuenta por el clínico. Dentro de estas medicaciones, juega un papel importante el tratamiento previo con otras fluoroquinolonas como se ha visto en este estudio y ha sido comunicado ya por otros autores (Stephenson y cols., 2013; Morales y cols., 2019; Godoy-Santos y cols., 2019).

Por otro lado, los glucocorticoides pueden ser uno de los grupos de fármacos que el urólogo más debe tener en cuenta de la historia clínica del paciente a la hora de recetar una fluoroquinolona en el paciente con prostatitis bacteriana, debido a su potencialidad de producir rotura tendinosa y tendinopatías que puede actuar sinérgicamente con las fluoroquinolonas (Morales y cols., 2019; Persson y cols., 2019). A pesar de que el número de pacientes en tratamiento con glucocorticoides es solo el 11,2 % de todos los casos que presentan efectos adversos asociados al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", sin embargo, el 76,7% presentan RAM-PT asociadas a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos.

Respecto a las estatinas, un grupo farmacológico asociado a hipercolesterolemia, se disponen pocos estudios y contradictorios (Spendlin y cols., 2016; Contractor y cols., 2015). Pero, sin embargo, se conoce claramente que este grupo farmacológico puede producir efectos adversos a nivel musculoesquelético, aunque no se debería esperar rotura muscular; sino más bien mialgias o miopatías. Además, pueden presentarse claras diferencias entre los elementos del grupo que deberían permitir elegir una u otra estatina durante el

tratamiento con fluoroquinolonas (Attardo y cols., 2022). En este estudio, se ha visto que el número de pacientes en tratamiento con estatinas es el 7,1 % de todos los casos que presentan efectos adversos asociados al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", pero de ellos, el 73,7% presentan RAM-PT asociadas a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos. Esta misma asociación ha sido descrita por Chang y cols., 2022.

En este estudio, además, se han visto 33 casos de pacientes con tratamientos con otros fármacos que en sí mismos pueden producir trastornos neuromusculares, mucho de ellos frecuentes. Para cada uno de los fármacos, esta posibilidad de producir este tipo de reacciones adversas es resumida en la tabla 58 de la información obtenida en la ficha técnica de los productos en la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios y está avalada por las referencias bibliográficas. Entre ellos se encuentran fármacos antagonistas de calcio como el amlodipino (Phillips y Muller BA, 1998), inhibidores del enzima convertidor de angiotensina como el quinapril (Barkhordarian y cols., 2023), bloqueantes de la angiotensina como el irbesatan (Peresuodei y cols., 2022), que producen mialgia y dolor muscular. Otro grupo importante son los bifosfonatos, alendronato, risedronato y neridronato, utilizados para disminuir el riesgo de roturas en pacientes con cáncer prostáticos o hiperplasia prostática benigna (Yang y cols., 2019). Estos fármacos, aunque no tienen efectos sobre ruptura muscular ni de tendones, tienen efectos sinérgicos con las fluoroquinolonas produciendo dolor musculoesquelético (Rossini y cols., 2016). De forma similar, antidepresivos como escitalopram (Lochmann D, Richardson, 2019) y sertralina (Kishi y cols., 2023) contribuyen produciendo efectos sinérgicos con las fluoroquinolonas. En este estudio, se ha visto que el número de pacientes en tratamiento con este tipo de fármacos es el 12,3 % de todos los casos que presentan efectos adversos asociados al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", pero de ellos, el 81,8% presentan RAM-PT asociadas a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos. Este trabajo de investigación solo ha podido constatar la posibilidad de este tipo de interacciones, pero no se puede diferenciar su importancia individual por el bajo número de casos. Es evidente la necesidad de un continuo seguimiento de farmacovigilancia para poder determinar la importancia de ellos.

Se estudió si este mismo comportamiento de comunicación de reacciones adversas observado para levofloxacin en la prostatitis bacteriana (duración del tratamiento de 28 días) se presentaba en otra patología urológica como la pielonefritis bacteriana en donde este fármaco se administra en los pacientes durante 7- 10 días (Bader y cols., 2020; Bientinesi y cols., 2020). Los resultados indicaron que, a diferencia de los obtenidos con la prostatitis bacteriana, en la pielonefritis existe una menor desproporción en el número de casos comunicados dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo". Es decir, en el tratamiento con levofloxacin en pacientes con pielonefritis respecto a prostatitis, las comunicaciones de RAM-PT son muy inferiores, y, en consecuencia, mucho menor el número de HLT afectados. Ante estas diferencias entre ambas patologías urológicas, se quiso estudiar una última patología, la neumonía adquirida en la comunidad de origen bacteriano, que, aunque no es urológica, sin embargo, si presenta un importante número de casos de RAM debido a la elevada utilización de este antibiótico, y la alta incidencia de esta patología en la práctica clínica (Bastida y cols., 2020). En esta patología, se constató la coincidencia con la prostatitis bacteriana en la desproporción de casos comunicados dentro de las HLT "Trastornos de tendones", "Signos y síntomas relacionados con las articulaciones", "Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo", "Dolores musculares", "Artropatías", "Miopatías" y "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos", pero diferencias a nivel de "Trastornos relacionados con las articulaciones".

Dentro de las limitaciones de este estudio, la información de la comparación de la comunicación de efectos adversos de levofloxacin en estas tres patologías ha puesto de manifiesto claras diferencias en la proporción de las comunicaciones a favor de la prostatitis bacteriana respecto a las demás patologías. Cuando se comparó la proporción del número de casos comunicados con las distintas HLT asociadas al grupo SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" para levofloxacin respecto al total de notificaciones comunicadas de fluoroquinolonas en la base de EudraVigilance en pacientes con prostatitis bacteriana, pielonefritis bacteriana y neumonía adquirida en la comunidad de origen bacteriana, se pudo ver que en todos los casos, este parámetro (medido como  $\%A/(A+B+C+D)$ ) es más elevado para la prostatitis bacteriana respecto a la pielonefritis y la neumonía adquirida en la comunidad (ver datos detallados por HLT en Tabla 67). Este resultado abre nuevas incógnitas para las que solo podemos aportar respuestas parciales.

Desde un punto de vista patológico, no parece que puedan existir diferencias entre estas tres enfermedades, por lo que, una de las primeras que pueden sugerirse son las diferencias en el régimen de dosificación. La neumonía adquirida en la comunidad y la pielonefritis son enfermedades infecciosas que presentan en común con la prostatitis bacteriana la dosis diaria de levofloxacino (500 mg). Entre estas patologías, la duración del tratamiento con levofloxacino es uno de los factores diferenciadores, ya que la pielonefritis y neumonía adquirida en la comunidad son patologías de baja duración (Modi y Kovacs, 2020; Chou y cols., 2022), mientras que la prostatitis bacteriana es una patología de duración de tratamiento mucho más prolongada y con frecuentes recaídas que llevan a la administración repetida del antibiótico (28 días) (Xion y cols., 2020). Por lo tanto, una patología en la que hay una alta exposición al antibiótico podría estar relacionada con mayor incidencia de efectos adversos.

Sin embargo, a la hora de establecer una relación de la aparición de una determinada RAM y la duración del tratamiento con levofloxacino, los datos no son concluyentes. En principio, en la prostatitis bacteriana, se constata que para las RAM relacionadas con lesiones traumáticas y trastornos tendinosos (HLT "Trastornos de tendones" y del HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos"), el tiempo de latencia es de 1-7 días después del comienzo del tratamiento aproximadamente en un 50% (ejemplo para "rotura de tendón", el 56% de las comunicaciones presentan un tiempo de latencia de 1-7 días; por el contrario, este valor es de 13% para el tiempo de latencia de 8-14 días y de 10% para los tiempos de latencia de 15-28 días, 29-89 días y >89 días). Por lo tanto, este tipo de efectos adversos producidos por levofloxacino aparecen en su mayoría en los primeros días de tratamiento y con una gran variabilidad interindividual. Resultados similares se observan para ciprofloxacino (ver detalles en Tabla 75).

Por otro lado, si se analiza la duración del tratamiento con fluoroquinolonas en prostatitis bacteriana de nuevo se observa una elevadísima variabilidad intercaso (1 a 91 días para levofloxacino y 1 hasta un caso de 8705 días para ciprofloxacino). El 34% de los pacientes han sido tratados con levofloxacino y el 32% con ciprofloxacino durante menos de 7 días, tiempo en el que han aparecido el 50% de las RAM-PT asociadas a lesiones traumáticas y trastornos tendinosos. Este valor sube al 50% cuando se consideran los primeros 14 días. Esto confirma que se produce la retirada del medicamento en el momento de la aparición de los efectos adversos, como se describe en el apartado de la "narrativa"

para muchos casos, en los que el mismo paciente o su médico proceden a la retirada de la dosificación. Pero, por otro lado, hay un % superior al 25% de los pacientes que siguen tomando el medicamento en periodos superiores a los 28 días, lo que nos indica que, a pesar de la aparición de muchos efectos adversos en los primeros días, en un número importante de pacientes los tratamientos se mantienen e incluso se prolongan posiblemente por recaídas en la infección prostática. Estos casos ponen de manifiesto la importancia de la formación continuada del urólogo prescriptor que debe conocer en todo momento las alertas sobre RAM publicadas por las agencias reguladoras de medicamentos para un mejor seguimiento y seguridad del tratamiento de sus pacientes, ya que no se puede olvidar que muchos de los efectos adversos de las fluoroquinolonas son graves, incapacitantes y potencialmente permanentes. Las fechas de las alertas de la FDA (2008) y EMA (2018) ponen de manifiesto la mayor comunicación de RAM relacionada con fluoroquinolonas.

Por último, un análisis de la dosis total acumulada para levofloxacin y ciprofloxacino, que tiene en cuenta la dosis diaria y la duración del tratamiento, demuestra que este valor presenta un valor medio con una elevadísima variabilidad intercasos (ver detalles en Tabla 81), pero es de  $\leq 15.000$  mg para el 85% de los casos que presentan RAM asociadas al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", y dentro de este grupo el 70% para los casos que presentan RAM relacionadas con lesiones traumáticas y trastornos tendinosos (HLT "Trastornos de tendones" y del HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos"). Similares resultados pueden analizarse para ciprofloxacino, lo que indica que para ambas fluoroquinolonas este tipo de RAM-PT no parece estar relacionado con una dosis acumulada alta (ver detalles en Tabla 82). Estos resultados se apoyan también por la falta de correlación significativa entre la dosis acumulada de levofloxacin y el tiempo de aparición de RAM-PT como ruptura de tendón, dolor de tendón, y tendinitis (ver Figura 60).

Aparte de la susceptibilidad de los pacientes, la elección de la fluoroquinolona específica, la dosis y la duración del tratamiento no se había estudiado si podía plantear diferentes niveles de riesgo en el desarrollo de reacciones adversas. Sin embargo, sólo un número limitado de estudios ha estudiado aspectos como la duración del tratamiento y escasos han investigado el impacto clínico de diferentes dosis y, aun así, los resultados que determinan son inconcluyentes y algunos de ellos contradictorios (Bidell y Lodise, 2016; Godoy-Santos y cols., 2017; Persson y Jick, 2019; Morales y cols., 2018; Gatti y cols., 2020).

En este trabajo de investigación se concluye que existe una falta de relación entre la aparición de las RAM-PT asociadas al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", y dentro de este grupo para los casos que presentan RAM relacionadas con lesiones traumáticas y trastornos tendinosos (HLT "Trastornos de tendones" y del HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos") y la dosis acumulada de levofloxacin.

Se deben tener precauciones a la hora de extrapolar estos resultados a la práctica clínica, debido a las limitaciones ya comentadas sobre la información obtenida en la base de datos EudraVigilance, como son la falta de información sobre la dosis o la duración del tratamiento para un número importante de casos, así como la importante variabilidad intercasos dentro de la información disponible. Pero sin embargo, a pesar de que cualquier cambio en el régimen de dosificación de levofloxacin debe ir avalado por estudios clínicos que garanticen su eficacia clínica y seguridad, los resultados aquí obtenidos parecen demostrar que la aparición de las RAM-PT asociadas al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", y dentro de este grupo para los casos que presentan RAM relacionadas con lesiones traumáticas y trastornos tendinosos (HLT "Trastornos de tendones" y del HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos") es dosis-independiente, lo que en caso de confirmarse, permitiría un ajuste de dosificación individualizada de levofloxacin más seguro desde el punto de vista del clínico.

Como se comentó al principio en los antecedentes de este trabajo, desde la Sociedad Europea de Urología (Bonkat y Wagenlehner, 2019; Bonkat y cols., 2019), se han planteado preguntas como: ¿Es hora de un cambio de pautas en la utilización de fluoroquinolonas? ¿Deberían los urólogos dejar de recetar y usar fluoroquinolonas? Estas preguntas son pertinentes ya que, como se ha visto en este trabajo de investigación, los efectos adversos que se pueden presentar tras la administración continuada de fluoroquinolonas pueden afectar a varios sistemas con distintas frecuencias en cada uno de ellos. Todos y cada uno de ellos pueden aparecer en el paciente con prostatitis bacteriana.

Directrices de la Asociación Europea de Urología (EAU) dictadas por su Panel de expertos de Infecciones Urológicas y Sección de Infecciones en Urología creen que la respuesta es "NO" (Guía Europea de Urología) y con los resultados de este trabajo de investigación, se está de acuerdo con esta afirmación. Las fluoroquinolonas, y en concreto

el levofloxacino aquí estudiado, tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas únicas que son ventajosas en el tratamiento de la prostatitis bacteriana. Alta actividad bactericida, alta distribución a tejido prostático y alta biodisponibilidad caracterizan sus propiedades farmacológicas. Por tanto, las fluoroquinolonas seguirán siendo una clase de antibióticos eficaz en prostatitis bacteriana; sin embargo, es fundamental que los urólogos sigan estrictamente unas pautas adecuadas al prescribir fluoroquinolonas teniendo en cuenta las características fisiopatológicas específicas del paciente en tratamiento, la información de susceptibilidad local a los distintos microorganismos y que vigilen muy de cerca los posibles efectos adversos raros, pero graves, que puede presentar el paciente durante el tratamiento.

La directriz está marcada: "*Recetar el antibiótico correcto, en la dosis correcta, con la duración correcta y en el momento adecuado, ayuda a optimizar la atención al paciente y lucha contra la resistencia a los antimicrobianos*" (Bonkat y cols., 2019). La decisión de prescribir fluoroquinolonas, y en concreto levofloxacino, siempre debe basarse en una relación beneficio-daño favorable para el paciente de acuerdo a su variabilidad interindividual.



## **Conclusiones**



1. Existe variabilidad interindividual farmacocinética del levofloxacino asociada al aclaramiento sistémico, que depende de la edad del paciente y de su aclaramiento de creatinina, así como a la distribución del fármaco al tejido prostático, que también es edad-dependiente. Dicha variabilidad farmacocinética puede influir sobre la exposición del antibiótico en el fluido prostático.
2. Junto a la variabilidad farmacocinética, la variabilidad farmacodinámica asociada al CMI del levofloxacino frente al germen local responsable de la prostatitis bacteriana, puede influir sobre el régimen de dosificación necesario para conseguir la respuesta antimicrobiana. Su conocimiento puede ayudar a explicar en parte los fallos terapéuticos con fluoroquinolonas.
3. Debido a esta variabilidad farmacocinética-farmacodinámica, se necesitarían dosis > 1.000 mg de levofloxacino para pacientes jóvenes, adultos, de edad avanzada y ancianos para prevenir la aparición de resistencias bacterianas, tanto para gérmenes Gram (+) como Gram (-), durante el tratamiento de la prostatitis bacteriana. Para infecciones por gérmenes Gram (-) (CMI=0,5 mg/L), solo en el grupo de pacientes ancianos con  $C_R$  entre 0,8-1,3 mg/dL se puede prevenir la aparición de resistencias bacterianas durante el tratamiento de la prostatitis bacteriana a la dosis de 1000 mg.
4. La optimización de la dosis de forma individualizada, mediante simulación basándose en la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica de los pacientes, ha demostrado ser una herramienta que permite estudiar la probabilidad de alcanzar los índices FC-FD asociados con la eficacia antimicrobiana de levofloxacino, lo cual puede ayudar a prevenir la aparición de resistencias y prevenir posibles fallos terapéuticos. Esta herramienta ha permitido señalar grupos de pacientes con elevados o bajos aclaramientos como grupos de riesgo de fallo terapéutico a la hora de utilizar dosis de 500 mg.
5. Existe una mayor comunicación de RAM dentro del SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo" con levofloxacino durante el tratamiento de la prostatitis bacteriana después de las alertas emitidas por las agencias reguladoras de medicamentos (FDA 2008 y EMA 2018)).
6. En la prostatitis bacteriana, la comunicación de las reacciones adversas producidas por levofloxacino dentro de este SOC presenta una mayor desproporción para las RAM asociadas al HLT "Trastornos de tendones" y "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos", y dentro de ellas, las RAM-PT "Tendinitis, Dolor de tendón, Trastorno de tendón, Rotura de tendón y Molestias de tendón".

7. Los factores asociados a la fisiopatología de los pacientes, como mayor edad, deportistas, sobrepeso y obesidad, enfermedad renal y asma, así como medicaciones concomitantes que incluyen glucocorticoides, estatinas, otras fluoroquinolonas, y, otros fármacos con alta frecuencia de reacciones adversas musculoesqueléticas, explican en parte esta mayor desproporción en las RAM.
8. Se comunican una mayor desproporción de casos de RAM asociadas al HLT "Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos" y "Trastornos de tendones" con levofloxacino durante el tratamiento de la prostatitis bacteriana que durante el tratamiento con pielonefritis bacteriana o con neumonía bacteriana.
9. El tiempo de latencia de aparición de este tipo de RAM de levofloxacino presenta una elevada variabilidad interindividual en los pacientes con prostatitis bacteriana, pero la comunicación de RAM es mayor en los primeros 7 días de tratamiento.
10. La duración del tratamiento con levofloxacino en relación con la aparición de RAM, asociadas al SOC "Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo", presenta una elevada variabilidad interindividual, con una dosis acumulada total también muy variable. La duración prolongada del tratamiento, así como la dosis total acumulada no parecen estar relacionadas con el tiempo de aparición de este tipo de reacciones adversas de levofloxacino en prostatitis bacteriana.

## **Bibliografía**



- Abdelraouf K, Linder KE, Nailor MD, Nicolau DP. Predicting and preventing antimicrobial resistance utilizing pharmacodynamics: part II Gram-negative bacteria. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017; 13: 705-14.
- Abdulla A, Rogouti O, Hunfeld NGM, Endeman H, Dijkstra A, van Gelder T et al. Population pharmacokinetics and target attainment of ciprofloxacin in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020; 76: 957-67.
- Adebri Ch, Novelli A, Nobili S. Some Suggestions from PK/PD Principles to Contain Resistance in the Clinical Setting-Focus on ICU Patients and Gram-Negative Strains. *Antibiotics.* 2020; 9: 676.
- AEMPS: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica de Levofloxacin. Publicado en [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75614/FichaTecnica\\_75614.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75614/FichaTecnica_75614.html). Consultado el 15/1/2024.
- Aguirre C, Palacios-Zabalza I, Ceruelo I, Txintxurreta-Albizua A, García M. Hypersensitivity reactions associated with iron isomaltoside and ferric carboxymaltose. *Eur J Intern Med.* 2023; 110: 117-119.
- Allard S, Kinzig M, Boivin G, Sorgel F, LeBel M. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 54: 368-73.
- Almalki ZS, Yue X, Xia Y, Wigle PR, Guo JJ. Utilization, Spending, and Price Trends for Quinolones in the US Medicaid Programs: 25 Years' Experience 1991-2015. *Pharmacoecoon Open.* 2017; 1: 123-31.
- Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. A systematic review and meta-analysis of the association between systemic fluoroquinolones and retinal detachment. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94: 251-9.
- Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75: 1431-43.
- Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce P. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against streptococcus pneumoniae in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2001; 45: 2793-7.
- Aminimanizani A, Beringer P, Jelliffe R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40: 169-87.
- Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascon A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother.* 2015; 21: 319-29.
- Attardo S, Musumeci O, Velardo D, Toscano A. Statins Neuromuscular Adverse Effects. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:8364.
- Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med.* 2020; 132: 234-250.

- Barkhordarian M, Lawrence JA, Ulasan S, Erbay MI, Aronow WS, Gupta R. Benefit and risk evaluation of quinapril hydrochloride. *Expert Opin Drug Saf.* 2023; 22:271-277.
- Bartoletti R, Cai T, Nesi G, Albanese S, Meacci F, Mazzoli S et al. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study *World. J Urol.* 2014; 32: 737-42.
- Bastida C, Soy D, Torres A. The safety of antimicrobials for the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Opin Drug Saf.* 2020; 19: 577-587
- Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf KB. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18: 1055-63.
- Bergogne-Bérézin E. Clinical role of protein binding of quinolones. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41: 741-50
- Bidell MR, Lodise TP. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: Does Levofloxacin Pose the Greatest Risk? *Pharmacotherapy.* 2016; 36: 679-93.
- Bientinesi R, Murri R, Sacco E. Efficacy and safety of levofloxacin as a treatment for complicated urinary tract infections and pyelonephritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21: 637-644.
- Bisaccia R, Aicale R, Tarantino D, Peretti G, Maffulli N. Biological and chemical changes in fluoroquinolone-associated tendinopathies: a systematic review. *Br Med Bull.* 2019; 130: 39-49.
- Bolon B. Mini-Review: Toxic Tendinopathy. *Toxicol Pathology.* 2017; 45: 834-7.
- Bonkat G, Wagenlehner F. In the line of fire: should urologists stop prescribing fluoroquinolones as default? *Eur Urol.* 2019; 75: 205-7.
- Bonkat G, Pilatz A, Wagenlehner F. Time to Adapt Our Practice? The European Commission Has Restricted the Use of Fluoroquinolones since March 2019. *Eur Urol.* 2019; 76: 273-5.
- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B et al. European Association of Urology: Guidelines on urological infections. 2023. Publicado en <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>. Consultado 07-03-2024.
- Brede CM, Shoskes DA. The etiology and management of acute prostatitis. *Nat Rev Urol.* 2011; 8: 207-12.
- Bulik CC, Bader JC, Zhang L, Van Wart SA, Rubino CM, Bhavnani SM et al. PK-PD Compass: bringing infectious diseases pharmacometrics to the patient's bedside. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2017; 44: 161-77.
- Bulitta JB, Kinzig M, Naber CK, Wagenlehner FME, Sauber Ch, Landersdorfer CB et al. Population pharmacokinetics and penetration into prostatic, seminal, and vaginal fluid for ciprofloxacin, levofloxacin, and their combination. *Chemotherapy.* 2011; 57: 402-16.

- Bundrick W, Heron SP, Ray P, Schiff WM, Tennenberg AM, Wiesinger BA et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: A randomized double-blind multicenter study. *Urology*. 2003; 62: 537-41.
- Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G, et al. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *J Microbiol*. 2011; 49: 448-54.
- Cao YJ, Hendrix CW. Male Genital Tract Pharmacology: Developments in Quantitative Methods to Better Understand a Complex Peripheral Compartment. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83: 401-12.
- Cao D, Shen Y, Huang Y, Chen B, Chen Z, Ai J, et al. Levofloxacin Versus Ciprofloxacin in the Treatment of Urinary Tract Infections: Evidence-Based Analysis. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 658095.
- Carino D, Zafar MA, Singh M, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Fluoroquinolones and Aortic Diseases: Is There a Connection. *Aorta*. 2019; 7: 35-41.
- Carral N, Lukas JC, Oteo I, Suarez E. Impact of poor compliance with levofloxacin and moxifloxacin on respiratory tract infection antimicrobial efficacy: a pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation study. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 45: 79-83.
- Carral N, 2017. Impacto de la falta de adherencia terapéutica sobre la eficacia antimicrobiana de Amoxicilina, Levofloxacino y Moxifloxacino, como probabilidad de alcanzar un índice farmacocinético-farmacodinámico, en pacientes ambulatorios con neumonía adquirida en la comunidad, teniendo en cuenta su variabilidad interindividual. Tesis doctoral. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.
- Carral N, Lukas JC, Estradé O, Jauregizar N, Morillas H, Suárez E. Non-Adherence in Adult Male Patients with Community-Acquired Pneumonia: Relative Forgiveness of Amoxicillin versus Respiratory Fluoroquinolones. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12: 838.
- Cattrall JWS, Asín-Prieto E, Freeman J, Trocóniz IF, Kirby A. A pharmacokinetic-pharmacodynamic assessment of oral antibiotics for pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38: 2311-21.
- Cazaubon Y, Bourguignon L, Goutelle S, Martin O, Maire P, Ducher M. Are ciprofloxacin dosage regimens adequate for antimicrobial efficacy and prevention of resistance? *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in elderly patients as a simulation case study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015; 29: 615-24.
- Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy*. 2003; 49: 269-79.
- Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, Curtin C, Wong F, Natarajan J et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997a; 41: 2256-60.

- Chien SC, Chow AT, Natarajan J, Williams RR, Wong FA, Rogge MC et al. Absence of age and gender effects on the pharmacokinetics of a single 500-miligram oral dose of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997b; 41: 1562-5.
- Chou A, Welch E, Hunter A, Trautner BW. Antimicrobial Treatment Options for Difficult-to-Treat Resistant Gram-Negative Bacteria Causing Cystitis, Pyelonephritis, and Prostatitis: A Narrative Review. *Drugs.* 2022; 82: 407-438.
- Chua HC, Tse A, Smith NM, Mergenhagen KA, Cha R, Tsuji BT. Combatting the Rising Tide of Antimicrobial Resistance: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Dosing Strategies for Maximal Precision. *Int J Antimicrob Agents.* 2021; 57: 106269.
- Chang C-K, Chien W-C, Hsu W-F, Chiao H-Y, Chung C-H, Tzeng Y-S et al. Positive Association Between Fluoroquinolone Exposure and Tendon Disorders: A Nationwide Population- Based Cohort Study in Taiwan. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 814333.
- CIE-10 Diagnósticos 2024. Clasificación Internacional de Enfermedades (International Classification of Diseases). Publicado en: <https://www.eciemaps.sanidad.gob.es/browser/metabuscador>. Consultado el 15-04-2024.
- Cios A, Wyska E, Szymura-Oleksiak J, Grodzicki T. Population pharmacokinetic analysis of ciprofloxacin in the elderly patients with lower respiratory tract infections. *Exp Gerontol.* 2014; 57: 107-13.
- Cojutti PG, Ramos-Martin V, Schiavon I, Rossi P, Baraldo M, Hope W et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levofloxacin in Acutely Hospitalized Older Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: e02134-16.
- Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute bacterial prostatitis: Diagnosis and management. *Am. Fam. Physician.* 2016; 93: 114–20.
- Contractor, T., Beri, A., Gardiner, J. C., Tang, X., and Dwamena, F. C. Is Statin Use Associated with Tendon Rupture? A Population-Based Retrospective Cohort Analysis. *Am. J. Ther.* 2015; 22, 377–381.
- Cook AM, Martin C, Adams VR, Morehead RS. Pharmacokinetics of intravenous levofloxacin administered at 750 milligrams in obese adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 3240-3.
- Corrao G, Zambon A, Bertù L, Mauri A, Paleari V, Rossi C et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment a case-control study. *Drug Saf.* 2006; 29: 889-96.
- Cornett E, Novitch MB, Kaye AD, Pann CA, Bangalore HS, Allred G et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgrad Med.* 2017; 129: 715-24.
- Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 1-10.
- Czock D, Hüsigg-Linde C, Langhoff A, Schöpke T, Hafer C, de Groot K et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin and levofloxacin in intensive care unit patients who have acute renal failure and undergo extended daily dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 1263-8.

- Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5: e010077.
- DeLaney MC. Risks associated with the use of fluoroquinolones. *Br J Hosp Med*. 2018; 79: 552-5.
- Delcaru C, Podgoreanu P, Alexandru I, Popescu N, Marutescu L, Bleotu C et al. Antibiotic Resistance and Virulence Phenotypes of Recent Bacterial Strains Isolated from Urinary Tract Infections in Elderly Patients with Prostatic Disease. *Pathogens*. 2017; 31; 6: 22.
- Derendorf, H, Schmidt S. In Rowland and Tozer's *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications*. 5<sup>o</sup> edition. Publisher Wolters Kluwer Health, 2019. ISBN 1496385896, 9781496385895.
- Derin O, Fonseca L, Sanchez-Salas R, Roberts MJ. Infectious complications of prostate biopsy: winning battles but not war. *World J Urol*. 2020; 38: 2743-53.
- de Velde F, Mouton JW, de Winter BCM, van Gelder T, Koch BCP. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. *Pharmacol Res*. 2018; 134: 280-8.
- Doi Y, Bonomo RA, Hooper DC, Kaye KS, Johnson JR, Clancy CJ et al. Gram-Negative Bacterial Infections: Research Priorities, Accomplishments, and Future Directions of the Antibacterial Resistance Leadership Group. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: S30-5.
- Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11: 1849-59.
- Drusano GL, Plaisance KI, Forrest A, Standiford HC. Dose ranging study and constant infusion evaluation of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986; 30:440-3.
- Drusano GL, Weir M, Forrest A, Plaisance K, Emm T, Standiford HC. Pharmacokinetics of intravenously administered ciprofloxacin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987; 31: 860-4.
- Drusano GL, Preston SL, Van Guilder M, North D, Gombert M, Oefelein M et al. A population pharmacokinetic analysis of the penetration of the prostate by levofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44: 2046-51.
- Drusano GL, Preston SL, Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and monte carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46: 586-9.
- Drusano GL, Preston SL, Fowler C, Corrado M, Weisinger B, Kahn J. Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis*. 2004; 189: 1590-7.
- EARS-Net. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network . European Centre for Disease Prevention and Control. Publicado en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>. Consultado el 10-1-2024.

ECDC. European Center for Disease Prevention and Control. Publicado en: <https://www.ecdc.europa.eu/en>. Consultado el 04-3-2024.

Eloy G, Lebeaux D, Launay M, Fernandez-Gerlinger MP, Billaud E, Douez E et al. Influence of Renal Function and Age on the Pharmacokinetics of Levofloxacin in Patients with Bone and Joint Infections. *Antibiotics*. 2020; 9: 401.

EMA Alerta 2018. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use. New restrictions follow review of disabling and potentially long-lasting side effects. EMA/668915/2018. Publicado en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf). Consultado el 23-11-2023.

EMA Guidance 2016. European Medicines Agency. Guideline on the Use of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Development of Antimicrobial Medicinal Products, London. Publicado en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antimicrobial-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antimicrobial-medicinal-products_en.pdf). Consultado el 23-11-2023.

EMA/849944/2016 European Medicines Agency. Screening for adverse reactions in EudraVigilance  
EMA/849944/2016. 2016. Publicado en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf). Consultado el 26-2-2024.

Estradé O, Vozmediano V, Carral N, Isla A, González M, Poole R, Suarez E. Key Factors in Effective Patient-Tailored Dosing of Fluoroquinolones in Urological Infections: Interindividual Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11: 641.

EUCAST. MIC distribution. European Committee on antimicrobial susceptibility testing. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Publicado en: <https://eucast.org>. Consultado el 04-1-2024.

EUCAST. Clinical breakpoints and guidance. European Committee on antimicrobial susceptibility testing. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Publicado en: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints). Consultado el 04-1-2024.

EudraVigilance 2024a. Publicado en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>. Consultado el 04-1-2024.

EudraVigilance Manual 2024b. EMA/167839/2016. 17 Feb 2021. Publicado en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/eudravigilance-user-manual-marketing-authorisation-holders\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/eudravigilance-user-manual-marketing-authorisation-holders_en.pdf). Consultado el 04-1-2024.

Faillie JL. Case-non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapie*. 2019; 74: 225-32.

Falcone M, Paul M, Tiseo G, Yahav D, Prendki V, Friberg LE et al. Considerations for the optimal management of antibiotic therapy in elderly patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 22: 325-33.

FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections 2016. Publicado en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm>. Consultado el 04-1-2024.

Ferré C, Llopis F, Jacob J. Microbiología, sensibilidad antibiótica y factores asociados a bacteriemia en la prostatitis aguda. *Rev Esp Quimioter*. 2016; 29: 190-4.

Firsov AA, Vostrov SN, Lubenko IY, Drlica K, Portnoy YA, Zinner SH. In vitro pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 1604-13.

Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. 1997; 32: 101-19.

Forrest A, Ballow CH, Nix DE, Birmingham MC, Schentag JJ. Development of a population pharmacokinetic model and optimal sampling strategies for intravenous ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37: 1065-72.

Frost RW, Lettieri JT, Krol G, Shamblen EC, Lassetter KC. The effect of cirrhosis on the steady-state pharmacokinetics of oral ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther*. 1989; 45: 608-16.

Fuhrmeister AS, Jones RN. The Importance of Antimicrobial Resistance Monitoring Worldwide and the Origins of SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6: S1-4.

García M, Larrinaga-Torrontegui U, Eduardo Martínez E, Lertxundi U, Palacios-Zabalza I, Aguirre C. Fractures Related to Tenofovir: A Case/Noncase Study in the European Pharmacovigilance Database. *Am J Ther*. 2019; 26: e589-92.

García M, Arteché-Martínez U, Lertxundi U, Aguirre C. SGLT2 Inhibitors and Bladder Cancer: Analysis of Cases Reported in the European Pharmacovigilance Database. *J Clin Pharmacol* 2021a; 61: 187-92.

García M, Lertxundi U, Aguirre C. Tramadol-induced hiccups: a case-noncase study in the European pharmacovigilance database. *Ther Adv Drug Saf*. 2021b; 12: 20420986211021230.

Gasser TC, Ebert SC, Graversen PH, Madsen PO. Ciprofloxacin pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987; 31: 709-12.

Gatti M, Bianchin M, Raschi E, De Ponti F. Assessing the association between fluoroquinolones and emerging adverse drug reactions raised by regulatory agencies: An umbrella review. *Eur J Intern Med*. 2020; 75: 60-70.

Gergs U, Ihlefeld D, Clauss T, Wewiss M, Pönicke K, Hofmann GO et al. Population Pharmacokinetics of Levofloxacin in Plasma and Bone of Patients Undergoing Hip or Knee Surgery. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018; 7: 692-8.

Gieling EM, Wallenburg E, Frenzel T, de Lange DW, Schouten JA, Oever JT et al. Higher Dosage of Ciprofloxacin Necessary in Critically Ill Patients: A New Dosing Algorithm Based on Renal Function and Pathogen Susceptibility. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 108: 770-4.

Gill BC, Shoskes DA. Bacterial prostatitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29: 86-91.

- Godoy-Santos AL, Bruschini H, Cury J, Srougi M, de Cesar-Netto C, Fonseca LF et al. Fluoroquinolones and the Risk of Achilles Tendon Disorders: Update on a Neglected Complication. *Urology* 2018; 113: 20-5.
- Gonzalez D, Schmidt S, Derendorf H. Importance of relating efficacy measures to unbound drug concentrations for anti-infective agents. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26: 274-88.
- Goto T, Makinose S, Ohi Y, Yamauchi D, Kayajima T, Nagayama K et al. Diffusion of piperacillin, cefotiam, minocycline, amikacin and ofloxacin into the prostate. *Int. J. Urol.* 1998; 5, 243-6.
- Grasela TH, Sheiner LB. Pharmacostatistical modelling for observational data. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1991; 19: 25-36.
- Guenter SG, Iven H, Boos C, Bruch HP, Muhl E. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous venovenous hemodiafiltration and continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2002; 22: 175-83.
- Guzzardi DG, Teng G, Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA et al. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 157: 109-19.
- Hansen E, Bucher M, Jakob W, Lemberger P, Kees F. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 371-5.
- Hansen GT, Zhao XL, Drlica K, Blondeau JM. Mutant prevention concentration for ciprofloxacin and levofloxacin with *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 27: 120-4.
- Heffernan AJ, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. Individualizing therapy to Minimize Bacterial Multidrug Resistance. *Drugs.* 2018; 78: 621-41.
- Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto B, Serrano-García ML, Vázquez-Alonso F, Navarro-Marí JM y Gutiérrez-Fernández J. Prostatitis crónica bacteriana. Estudio clínico y microbiológico de 332 casos. *Med Clin.* 2016; 147: 144-7.
- Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto B, Almonte-Fernández H, Lara-Oya A, Navarro-Marí JM, Garrido-Frenich A y cols. Actividad y concentraciones de antibióticos en muestras clínicas de pacientes con prostatitis crónica bacteriana. *Actas Urol Esp.* 2017; 41: 631-8.
- Hirata CA, Guay DR, Awni WM, Stein DJ, Peterson PK. Steady-state pharmacokinetics of intravenous and oral ciprofloxacin in elderly patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33: 1927-31
- Hurtado FK, Weber B, Derendorf H, Hochhaus G, Costa TD. Population Pharmacokinetic Modeling of the Unbound Levofloxacin Concentrations in Rat Plasma and Prostate Tissue Measured by Microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 678-86.
- Iovene MR, Martora F, Mallardo E, De Sio M, Arcaniolo D, Del Vecchio Ch et al. Enrichment of semen culture in the diagnosis of bacterial prostatitis. *Journal of Microbiological Methods.* 2018; 154: 124-6.

- Jacobs, MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7: 589-96.
- Kandil H, Cramp E, Vaghela T. Trends in Antibiotic Resistance in Urologic Practice. *Eur Urol Focus.* 2016; 2: 363-73.
- Karaiskos I, Galani L, Sakka V, Gkoufa A, Sopilidis O, Chalikopoulos D et al. Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019; 74, 1430-7.
- Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59: 531-6.
- Kashida Y, Kato M. Characterization of fluoroquinolone induced Achilles tendon toxicity in rats: comparison of toxicities of 10 fluoroquinolones and effects of anti-inflammatory compounds. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 2389-93.
- Khan FU, Ihsan AU, Khan HU, Jana R, Wazir J, Khongorzul P et al. Comprehensive overview of prostatitis. *BioMed. Pharmacother.* 2017; 94: 1064-76.
- Kiang TK, Hafeli UO, Ensom MH. A comprehensive review on the pharmacokinetics of antibiotics in interstitial fluid spaces in humans: implications on dosing and clinical pharmacokinetic monitoring. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53: 695-730.
- Kiem S, Ryu SM, Lee YM, Schentag JJ, Kim YW, Kim HK et al. Population pharmacokinetics of levofloxacin in Korean patients. *J Chemother.* 2016; 28: 308-13.
- Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 31: S85-90.
- Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Okuya M, Hatano M, Matsuda Y, Iwata N. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2023; 28: 402-409.
- Kulchavenya E. The best rules for antimicrobial stewardship in urogenital tract infections. *Curr Opin Urol.* 2020; 30: 838-44.
- Kurzer E, Kaplan S. Cost effectiveness model comparing trimethoprim sulfamethoxazole and ciprofloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis *Eur Urol.* 2002; 42: 163-6.
- Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: 622-62.
- Li X, Zoller M, Fuhr U, Huseyn-Zada M, Maier B, Vogeser M et al. Ciprofloxacin in critically ill subjects: considering hepatic function, age and sex to choose the optimal dose. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74: 682-90.
- Li J, Roberts J. Antibiotic pharmacokinetics/pharmacodynamics: where are we heading? *Int J Antimicrob Agents.* 2021; 58: 106369.

- Linder KE, Nicolau DP, Nailor MD. Predicting and preventing antimicrobial resistance utilizing pharmacodynamics: Part I gram positive bacteria. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12: 267-80.
- Lipman J, Scribante J, Gous AGS, Hon H, Tshukutsoane S. Pharmacokinetic profiles of high-dose intravenous ciprofloxacin in severe sepsis. The Baragwanath Ciprofloxacin Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42: 2235-9.
- Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin. Infect.* 2010; 50: 1641-52.
- Liu HH. Safety profile of the fluoroquinolones: Focus on levofloxacin. *Drug Saf.* 2010; 33: 353-69.
- Lochmann D, Richardson T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol.* 2019; 250: 135-144.
- Lobel B, Rodriguez A. Chronic prostatitis: what we know, what we do not know, and what we should do!. *World J Urol.* 2003; 21: 57-63.
- Mabilat C, Gros MF, Nicolau D, Mouton JW, Textoris J, Roberts JA et al. Diagnostic and medical needs for therapeutic drug monitoring of antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39: 791-7.
- Magri V, Emanuela Marras E, Gianpaolo Perletti G. Chronic Bacterial Prostatitis: Enterococcal Disease? *Clin Infect Dis.* 2011; 53: 1306-7.
- Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl.* 2019; 90: 227-48.
- Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 2949-54.
- Marquez-Algaba E, Pigrau C, Bosch-Nicolau P, Viñado B, Serra-Pladevall J, Almirante B, Burgos J. Risk Factors for Relapse in Acute Bacterial Prostatitis: the Impact of Antibiotic Regimens. *Microbiol Spectr.* 2021; 9:e0053421
- Marquez-Algaba E, Burgos J, Almirante B. Pharmacotherapeutic interventions for the treatment of bacterial prostatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2022; 23:1091-110.
- McAleenan A, Ambrose PG, Bhavnani SM, Drusano GL, Hope WW, Mouton JW et al. Methodological features of clinical pharmacokinetic-pharmacodynamic studies of antibacterials and antifungals: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75: 1374-89.
- MedDRA. Medical Dictionary for regulatory activities 2024. Publicado en: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>. Consultado el 15-01-2024.
- MedDRA Hierarchy 2024. Publicado en: <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>. Consultado el 15-01-2024.

- Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother.* 2007; 41: 1859-66.
- Mehvar R. Estimation of pharmacokinetic parameters based on the patient-adjusted population data. *Am J Pharm Educ.* 2006; 70: 96.
- Mendoza-Rodríguez R, Hernández-Chico I, Gutiérrez-Soto B, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Etiología microbiana de la prostatitis crónica bacteriana: revisión sistemática. *Rev Esp Quimioter.* 2023; 36: 144-151.
- Millan-Rodriguez F, Palou J, Bujons-Tur A, Musquera-Felip M, Sevilla-Cecilia C, Serrallach-Orejas M et al. Acute bacterial prostatitis: Two different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. *World J. Urol.* 2006; 24: 45-50.
- Modi, A.R.; Kovacs, C.S. Community-acquired pneumonia: Strategies for triage and treatment. *Clevel. Clin. J. Med.* 2020; 87:145–151.
- Morales DR, Slattery J, Pinheiro L, Kurz X, Hedenmalm K. Indications for Systemic Fluoroquinolone Therapy in Europe and Prevalence of Primary-Care Prescribing in France, Germany and the UK: Descriptive Population-Based Study. *Clin Drug Investig.* 2018; 38: 927-33.
- Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case–Control Study. *Clin Drug Investig.* 2019; 39: 205-13.
- Mould, DR, Upton, RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology.* 2012; 26: e6.
- Mould, DR, Upton, RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: Introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology.* 2013; 2: e38.
- Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55: 601-7.
- Naber KG, Sorgel F. Antibiotic therapy - rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue. *Andrologia.* 2003; 35: 331-5.
- Naber KG, Roscher K, Botto H, Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32: 145-53.
- NHSN. National Healthcare Safety Network. CDC Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP). Available online: <https://www.cdc.gov/nhsn/index.html>. Consultado el 10-1-2024.
- Nagy V, Kubej D. Acute bacterial prostatitis in humans: current microbiological spectrum, sensitivity to antibiotics and clinical findings. *Urol Int.* 2012; 89: 445-50.

- Nickel JC, Olson ME, Barabas A, Benediktsson H, Dasgupta M, Costerton J. Pathogenesis of Chronic Bacterial Prostatitis in an Animal Model. *BJU Int.* 1990; 66: 47-54.
- Nickel JC, Olson ME, Costerton JW. Rat model of experimental bacterial prostatitis. *Infection.* 1991; 19: S126-30.
- Nickel JC, Downey J, Clark J, Ceri H, Olson M. Antibiotic pharmacokinetics in the inflamed prostate. *J Urol.* 1995; 153: 527-9.
- Nickel JC, Xiang J. Clinical significance of nontraditional bacterial uropathogens in the management of chronic prostatitis. *J Urol.* 2008; 179: 1391-5.
- Nix DE, Watson WA, Lener ME, Frost RW, Krol G, Goldstein H et al. Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 46: 700-5.
- Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, Ayinde H, Tleyjeh IM, Lindower P et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2019; 274: 299-302.
- Noreddin AM, Marras TK, Sanders K, Chan ChKN, Hoban DJ, Zhanel GG. Pharmacodynamic target attainment analysis against *Streptococcus pneumoniae* using levofloxacin 500 mg, 750 mg and 1000 mg once daily in plasma (P) and epithelial lining fluid (ELF) of hospitalized patients with community acquired pneumonia (CAP). *Int J Antimicrob Agents.* 2004; 24: 479-84.
- Noreddin AM, Hoban DJ, Zhanel GG. Comparison of gatifloxacin and levofloxacin administered at various dosing regimens to hospitalised patients with community-acquired pneumonia: pharmacodynamic target attainment study using North American surveillance data for *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 26: 120-5.
- Olivera ME, Manzo RH, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ciprofloxacin hydrochloride. *J Pharm Sci.* 2011; 100: 22-33.
- Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin Ther.* 2016; 38: 1930-47.
- Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M et al. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 4392-8.
- Pai MP, Cojutti P, Pea F. Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53: 753-62.
- Panagopoulos P, Antoniadou A, Kanellakopoulou K, Tsiodras S, Katsarolis I, Papadopoulos A et al. Fluoroquinolone treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective cohort study. *J Chemother.* 2009; 21: 317-21.

- Park MG, Cho MCh, Cho SY, Lee JW. Clinical and Microbiological Features and Factors Associated with Fluoroquinolone Resistance in Men with Community-Acquired Acute Bacterial Prostatitis. *Urol Int*. 2016; 96: 443-8.
- Parker SL, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. The role of antibiotic pharmacokinetic studies performed post-licensing. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56: 106165.
- Peloquin CA, Hadad DJ, Molino LP, Palaci M, Boom WH, Dietze R et al. Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52: 852-7.
- Peresuodei TS, Gill A, Orji C, Reghefaoui M, Saavedra Palacios MS, Nath TS. A Comparative Study of the Safety and Efficacy Between Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on the Management of Hypertension: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(2):e54311.
- Perletti G, Wagenlehner FME, Naber KG, V. Magri V. Enhanced distribution of fourth-generation fluoroquinolones. in prostatic tissue. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 33: 206-10.
- Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*.2013; 8: CD009071.
- Persson R, Jick S. Clinical implications of the association between fluoroquinolones and tendon rupture: The magnitude of the effect with and without corticosteroids *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85: 949-59.
- Pitman SK, Hoang U, Wi C, Alsheikh M, Hiner D, Percival K. Revisiting Oral Fluoroquinolone and Multivalent Cation Drug-Drug Interactions: Are They Still Relevant? *Antibiotics*. 2019; 8: 108.
- Phillips BB, Muller BA. Severe neuromuscular complications possibly associated with amlodipine. *Ann Pharmacother*. 1998; 32: 1165-7.
- Plaisance KI, Drusano GL, Forrest A, Bustamante CI, Standiford HC. Effect of dose size on bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987; 31: 956-8.
- Postigo R, Brosch S, Slattery J, van Haren A, Dogné JM, Kurz Xet et al. EudraVigilance medicines safety database: publicly accessible data for research and public health protection. *Drug Saf*. 2018; 41: 665-75.
- Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B et al. Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42: 1098-104.
- Radwan A, Zaid AN, Jaradat N, Odeh Y. Food effect: The combined effect of media pH and viscosity on the gastrointestinal absorption of ciprofloxacin tablet. *Eur J Pharm Sci*. 2017; 101: 100-6.
- Rizk ML, Bhavnani SM, Drusano G, Dane A, Eakin AE, Guina T et al. Considerations for Dose Selection and Clinical Pharmacokinetics/Pharmacodynamics for the Development of Antibacterial Agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63: e02309-18.

- Roberts JA, Cotta MO, Cojutti P, Lugano M, Della Rocca G, Pea F. Does Critical Illness Change Levofloxacin Pharmacokinetics? *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 60: 1459-63.
- Roberts JA, Alobaid AS, Wallis SC, Perner A, Lipman J, Sjövall F. Defining optimal dosing of ciprofloxacin in patients with septic shock. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74: 1662-9.
- Roger C, Wallis SC, Louart B, Lefrant JY, Lipman J, Muller L et al. Comparison of equal doses of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on ciprofloxacin population pharmacokinetics in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 1643-50.
- Rossini M, Adami G, Adami S, Viapiana O, Gatti D. Safety issues and adverse reactions with osteoporosis management. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15: 321-32.
- Rothman KJ, Stephan Lanes, Susan T Sacks. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004; 13: 519-23.
- Schaeffer AJ. Prostatitis: US perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 1999; 11: 205-11.
- Schaeffer AJ, Wu S-Ch, Tennenberg AM, Kahn JB. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2005; 174: 161-4.
- Schulz zurWiesch P, Engelstädter J, Bonhoeffer S. Compensation of Fitness Costs and Reversibility of Antibiotic Resistance Mutations *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 2085-95.
- Sendzik J, Shakibaei M, Schäfer-Korting M, Stahlmann R. Fluoroquinolones cause changes in extracellular matrix, signalling proteins, metalloproteinases and caspase-3 in cultured human tendon cells. *Toxicology.* 2005; 212: 24-36.
- Sendzik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33: 194-200.
- Seo Y, Lee G. Antimicrobial Resistance Pattern in *Enterococcus faecalis* Strains Isolated from Expressed Prostatic Secretions of Patients with Chronic Bacterial Prostatitis. *Korean J Urol.* 2013; 54: 477-81.
- Shakibaei M, Forster C, Merker HJ, Stahlmann R. Ofloxacin alters expression of integrins on chondrocytes from mouse fetuses in vitro. *Drugs.* 1995; 49: 293-5.
- Shakibaei M, Schulze-Tanzil G, De Souza P, John T, Rahmzadeh M, Rahmzadeh R et al. Inhibition of Mitogen-activated Protein Kinase Kinase Induces Apoptosis of Human Chondrocytes. *J Biol Chem.* 2001; 276: 13289-94.
- Sheng ZG, Peng S, Wang CY, Li HB, Hajela RK, Wang YE et al. Apoptosis in microencapsulated juvenile rabbit chondrocytes induced by ofloxacin: role played by beta (1)-integrin receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 322: 155-65.
- Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med.* 1997; 337:441-6.

- Shin JY, Jeong S, Jeon HL, Byun S, Park KH, Jeong HE et al. The risk profile of rhegmatogenous retinal detachment before and after using a fluoroquinolone: A 12 year nationwide self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73: 3442-53.
- Shu Y, Zhang Q, He X, Liu Y, Wu P, Chen L. Fluoroquinolone-associated suspected tendonitis and tendon rupture: A pharmacovigilance analysis from 2016 to 2021 based on the FAERS database. *Front Pharmacol.* 2022 6;13:990241. doi: 10.3389/fphar.2022.990241
- Skerk V, Schönwald S, Krhen I, Banaszak A, Begovac J, Strugar J et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents.* 2003; 21: 457-62.
- Skerk V, Krhen I, Schonwald S, Cajic V, Markovinovic L, Roglic S et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents.* 2004; 24: S53-6.
- Skerk V, Markovinovic L, Zekan S, Jaksic J, Zidovec Lepej S, Markotic A et al. The significance of *Chlamydia trachomatis* in urethritis and prostatitis - differences in therapeutic approach - Croatian experience. 2009; 21: 63-7.
- Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: Update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 881-91.
- Spoendlin, J., Layton, J. B., Mundkur, M., Meier, C., Jick, S. S., and Meier, C. R. The Risk of Achilles or Biceps Tendon Rupture in New Statin Users: a Propensity Score-Matched Sequential Cohort Study. *Drug Saf.* 2016; 39:1229–1237.
- Stahlmann R, Merker HJ, Hinz N, Chahoud I, Webb J, Heger W et al. Ofloxacin in juvenile non-human primates and rats. Arthropathia and drug plasma concentrations. *Arch Toxicol.* 1990; 64: 193-204.
- Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf.* 2013; 12: 497-505.
- Stamatiou K, Karageorgopoulos DE. A prospective observational study of chronic prostatitis with emphasis on epidemiological and microbiological features. *Urologia.* 2013; 80: 225-32.
- Stamatiou K, Pierris N. Mounting resistance of uropathogens to antimicrobial agents: A retrospective study in patients with chronic bacterial prostatitis relapse. *Investig Clin Urol.* 2017; 58: 271-80.
- Stamatiou K, Magri V, Perletti G, Papadouli V, Recliti N, Mamali V, Zarkotou O. Chronic prostatic infection: Microbiological findings in two Mediterranean populations. *Arch Ital Urol Androl.* 2019; 93: 177-181
- Stephenson AL, Wu W, Cortes D, Rochon PA. Tendon Injury and Fluoroquinolone Use: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2013; 36: 709-21.
- Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019; 58: 1407-43.
- Sy SK, Zhuang L, Derendorf H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in antibiotic dose optimization. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12: 93-114.

- Tam VH, Louie A, Deziel MR, Liu WG, Drusano GL. The relationship between quinolone exposures and resistance amplification is characterized by an inverted U: a new paradigm for optimizing pharmacodynamics to counterselect resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 744–7.
- Tamai I, Yamashita J, Kido Y, Ohnari A, Sai Y, Shima Y et al. Limited distribution of new quinolone antibacterial agents into brain caused by multiple efflux transporters at the blood-brain barrier. *J. Pharm. Exp. Ther.* 2000; 295: 146-52.
- Tandan M, Cormican M, Vellinga A. Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 52: 529-40.
- Tanne JH. FDA adds “black box” warning label to fluoroquinolone antibiotics. *BMJ.* 2008; 15; 337(7662):a816.
- Tanigawara Y, Nomura H, Kagimoto N, Okumura K, Hori R. Premarketing Population Pharmacokinetic Study of Levofloxacin in Normal Subjects and Patients with Infectious Diseases. *Biol. Pharm. Bull.* 1995; 18: 315-20.
- Tenke P, Kovacs B, Jäckel M, Nagy E. The role of biofilm infection in urology. *World J Urol.* 2006; 24:13-20.
- Tennyson LE, Averch TD. An Update on Fluoroquinolones: The Emergence of a Multisystem Toxicity Syndrome. *Urology practice* 2017; 4: 383-8.
- Täubel J, Prasad K, Rosano G, Rosano G, Ferber G, Wibberley H et al. Effects of the Fluoroquinolones Moxifloxacin and Levofloxacin on the QT Subintervals: Sex Differences in Ventricular Repolarization. *J Clin Pharmacol.* 2020; 60: 400-8.
- Tomé AM, Filipe A. Quinolones: Review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf.* 2011; 34: 465-88.
- Trang M, Dudley MN, Bhavnani SM. Use of Monte Carlo simulation and considerations for PK-PD targets to support antibacterial dose selection. *Curr Opin Pharmacol.* 2017; 36: 107-13.
- Trinchieri A, Abdelrahman KM, Bhatti KH, Bello JO, Das K, Gatsev O et al. Spectrum of Causative Pathogens and Resistance Rates to Antibacterial Agents in Bacterial Prostatitis. *Diagnostics.* 2021; 11: 1333.
- Tsai WC, Hsu CC, Chen CPC, Chang HN, Wong AMK, Lin MS et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res.* 2011; 29: 67-73.
- van der Linden PD, Sturkenboom MCJM, Herings RMC, Leufkens HGM, Stricker BHCh. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: casecontrol study. *BMJ.* 2002; 324: 1306-7.
- van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: An Update. *Infect Dis Clin North Am.* 2020; 34: 709-22.
- Vestby LK, Grønseth T, Simm R, Nesse LL. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. *Antibiotics.* 2020; 9: 59.

- Vickovic N, Skerk V, Granic J, Vargovic M, Pasini M, Turcic P et al. Metronidazole 1,5 gram dose for 7 or 14 days in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by *Trichomonas vaginalis*: A randomized study. *J Chemother.* 2010; 22: 364-5.
- Villegas JB, Pais MS. Importancia de la farmacovigilancia en la práctica del médico de familia. *Medicina de Familia. SEMERGEN.* 2006; 32: 334-8.
- Wada T, Kobayashi M, Ono Y, Mizugaki A, Katabami K, Maekawa K et al. Pharmacokinetics and the optimal regimen for levofloxacin in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration. *J Intensive Care.* 2015; 3: 22.
- Wagenlehner FME, Weidner W, Sorgel F, Naber KG. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2005; 26: 1-7.
- Wagenlehner FME, Kees F, Weidner W, Wagenlehner C, Naber KG. Concentrations of moxifloxacin in plasma and urine, and penetration into prostatic fluid and ejaculate, following single oral administration of 400 mg to healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 31: 21-6.
- Wagenlehner FME, Pilatz A, Bschiepfer T, Diemer T, Linn T, Meinhardt A et al. Bacterial prostatitis. *World J Urol.* 2013; 31: 711-6.
- Wagenlehner FME, Weidner W, Pilatz A, Naber KG. Urinary tract infections and bacterial prostatitis in men. *Curr Opin Infect Dis.* 2014; 27: 97-101.
- Wagenlehner FME. Urogenital infections. *World J Urol.* 2020; 38: 1-2.
- Wise B, Peloquin C, Choi H, Lane N, Zhang Y. Impact of Age, Sex, Obesity, and Steroid Use on Quinolone-Associated Tendon Disorders. *Am J Med.* 2012; 125: 1228.e23-8.
- World Health Organization. Critically important antimicrobials for human medicine. 6th revision 2018. Publicado en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf?ua=1>. Consultado el 10-04-2024.
- Xiong S, Liu X, Deng W, Zhou Z, Li Y, Tu Y et al. Pharmacological Interventions for Bacterial Prostatitis. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 504.
- Yang SC, Chiu YC, Liu PH, Hsieh TJ, Kao YH, Tu YK. Effect of benign prostatic hyperplasia on the development of spine, hip, and wrist fractures. *Osteoporos Int.* 2019; 30:1043-1049
- Yu X, Jiang DS, Wang J, Wang R, Chen T, Wang K, et al. Fluoroquinolone Use and the Risk of Collagen-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2019; 42: 1025-33.
- Zegarra L, Zegarra R, Sanchez AA, Loza CA, Celis E. Semen and urine culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis. *Int Braz J Urol.* 2008; 34: 30-7.
- Zhanel GG, Walkty A, Vercaigne L, Karlowsky JA, Embil J, Gin AS et al. The new fluoroquinolones: A critical review. *Can J Infect Dis.* 1999; 10: 207-38.
- Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Oral Fosfomicin for the Treatment of Acute and Chronic Bacterial Prostatitis Caused by Multidrug-Resistant *Escherichia coli*. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2018: 1404813.

Zhang J, Xu JF, Liu YB, Xiao ZK, Huang JA, Si B et al. Population pharmacokinetics of oral levofloxacin 500 mg once-daily dosage in community-acquired lower respiratory tract infections: results of a prospective multicenter study in China. *J Infect Chemother.* 2009; 15: 293-300.

Zhang ZC, Jin FS, Liu DM, Shen ZJ, Sun YH, Guo YL. Safety and efficacy of levofloxacin versus ciprofloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis in Chinese patients. *Asian J Androl.* 2012; 14: 870-4.

Zimmermann ES, Laureano JV, Dos Santos CN, Schmidt S, Lagishetty CV, de Castro WV et al. Simultaneous Semimechanistic Population Analyses of Levofloxacin in Plasma, Lung, and Prostate To Describe the Influence of Efflux Transporters on Drug Distribution following Intravenous and Intratracheal Administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 946-54.

Zimmermann ES, de Miranda Silva C, Neris C, Torres BGDS, Schmidt S, Dalla Costa T. Population pharmacokinetic modeling to establish the role of P-glycoprotein on ciprofloxacin distribution to lung and prostate following intravenous and intratracheal administration to Wistar rats. *Eur J Pharm Sci.* 2019; 127: 319-29.

Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ, Tambyah PA, Schembri MA, Pezzani MD et al. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol.* 2015; 12: 570-84.

## **Anexos**



## **Anexo 1**



Review

## Key Factors in Effective Patient-Tailored Dosing of Fluoroquinolones in Urological Infections: Interindividual Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability

Oskar Estradé <sup>1</sup>, Valvanera Vozmediano <sup>2</sup>, Nerea Carral <sup>3,4</sup>, Arantxa Isla <sup>5,6</sup> , Margarita González <sup>2</sup>, Rachel Poole <sup>2</sup> and Elena Suarez <sup>3,4,\*</sup> 

<sup>1</sup> Department of Urology, Cruces University Hospital, 48903 Barakaldo, Spain; oskarestrade@gmail.com

<sup>2</sup> Center for Pharmacometrics and Systems Pharmacology, Department of Pharmaceutics, University of Florida, Gainesville, FL 32612, USA; valva@cop.ufl.edu (V.V.); margonzalez@ufl.edu (M.G.); poole0722@ufl.edu (R.P.)

<sup>3</sup> Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Nurse, University of Basque Country UPV/EHU, 48940 Leioa, Spain; nereakarral@gmail.com

<sup>4</sup> Biocruces Health Research Institute, 48903 Barakaldo, Spain

<sup>5</sup> Pharmacokinetic, Nanotechnology and Gene Therapy Group (PharmaNanoGene), Faculty of Pharmacy, Centro de Investigación Lascazar y Ikerkunea, University of the Basque Country UPV/EHU, 01006 Vitoria-Gasteiz, Spain; arantxa.isla@ehu.es

<sup>6</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, Microbiology, Infectious Disease, Antimicrobial Agents, and Gene Therapy, 01006 Vitoria-Gasteiz, Spain

\* Correspondence: elena.suarez@ehu.es



**Citation:** Estradé, O.; Vozmediano, V.; Carral, N.; Isla, A.; González, M.; Poole, R.; Suarez, E. Key Factors in Effective Patient-Tailored Dosing of Fluoroquinolones in Urological Infections: Interindividual Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability. *Antibiotics* **2022**, *11*, 641. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050641>

**Academic Editors:** Françoise Van Bambeke, Sebastian Wicha, Markus Zeitlinger and Paul M. Tulkens

Received: 27 April 2022

Accepted: 9 May 2022

Published: 11 May 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Fluoroquinolones (FQs) are a critical group of antimicrobials prescribed in urological infections as they have a broad antimicrobial spectrum of activity and a favorable tissue penetration at the site of infection. However, their clinical practice is not problem-free of treatment failure, risk of emergence of resistance, and rare but important adverse effects. Due to their critical role in clinical improvement, understanding the dose-response relation is necessary to optimize the effectiveness of FQs therapy, as it is essential to select the right antibiotic at the right dose for the right duration in urological infections. The aim of this study was to review the published literature about interindividual variability in pharmacological processes that can be responsible for the clinical response after empiric dose for the most commonly prescribed urological FQs: ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin. Interindividual pharmacokinetic (PK) variability, particularly in elimination, may contribute to treatment failure. Clearance related to creatinine clearance should be specifically considered for ciprofloxacin and levofloxacin. Likewise, today, undesired interregional variability in FQs antimicrobial activity against certain microorganisms exists. FQs pharmacology, patient-specific characteristics, and the identity of the local infecting organism are key factors in determining clinical outcomes in FQs use.

**Keywords:** fluoroquinolone; interindividual variability; pharmacokinetic; pharmacodynamic

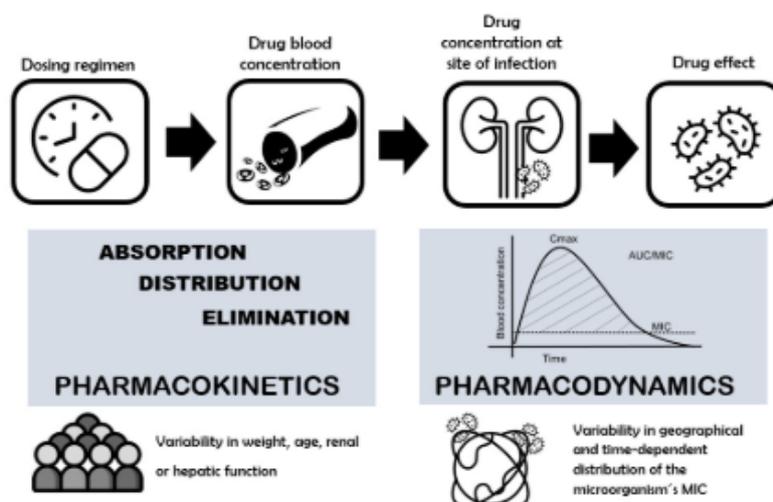
### 1. Introduction

Fluoroquinolones (FQs) are considered a critically important antimicrobial class to human medicine [1]. They have a broad spectrum of activity against numerous Gram (+) and Gram (-) bacteria and exhibit favorable pharmacokinetic properties that facilitate adequate drug disposition at the site of infection. Due to these properties, FQs have been used to treat different types of systemic infections both in the outpatient and inpatient setting [2,3], and also a variety of urological infections, such as pyelonephritis, urethritis, and bacterial prostatitis [4]. Especially in the latter, their role is essential to saving lives. However, two clear problems currently exist in clinical practice in the management of urological infections with FQs: the emergence of uropathogen resistance [5,6] and the wide

array of reported adverse effects [7,8]. Consequently, their use has been limited to strictly necessary situations in clinical practice [7–9].

The most commonly used FQs in urological practice in the United States and Europe are ciprofloxacin (CIP), levofloxacin (LEV), and moxifloxacin (MOX) [2,3,10]. The recommended doses are 250 to 500 mg orally or 400 mg intravenously for CIP, 500 to 750 mg orally or intravenously for LEV, and 400 mg orally or intravenously for MOX [2–4]. In general, these dosing regimens allow adequate drug distribution at the site of infection to achieve sufficient antibiotic exposure and treatment efficacy. However, the use of standard empirical doses may lead to unnecessary overexposure and a higher incidence of adverse effects in some patients and, consequently, non-compliance or discontinuation of drug treatment. In contrast, some patients could experience underexposure, risking treatment failure and the development of bacterial resistance [11–13].

Optimally dosing FQs is dependent on several factors, such as pathophysiological characteristics of the patient, the infecting organism, the site of infection, and the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) properties of the drug (Figure 1). PK properties include the factors affecting drug absorption, distribution, metabolism, and elimination, which determine its concentration in the body. Physiopathological factors associated with the patient may be responsible for the interindividual variability of the PK processes. PD describe the mechanism by which the drug exerts its antimicrobial effect [14,15]. Interregional and time-dependent differences in MIC distribution values are responsible for the PD variability of the antibiotic. Careful consideration of the factors affecting PK/PD should allow for selection of the most appropriate antibiotic when treating urological infections and establishing the dosage with a better risk/benefit ratio in terms of efficacy, safety, and development of resistances [8,13,16,17]. The interindividual variability in PK/PD processes is likely to be one of the main contributors to the variability in the antibacterial dose-exposure response relation [18,19].



**Figure 1.** Pharmacokinetic/Pharmacodynamic factors affecting the dose-antimicrobial response relation. C<sub>max</sub>: peak plasma concentration, AUC: area under the plasma drug concentration-time curve from time, MIC: minimum inhibitory concentration of an antibiotic against a bacterial pathogen.

The objective of the current review is to identify sources of interindividual variability in PK/PD properties of the most commonly FQs used in urological practice—CIP, LEV and

MOX—which could influence the antibacterial dose-exposure response relation. Evaluation of their effect on FQs clinical outcomes would allow the development of patient-tailored dosing strategies, leading to reduced treatment failure, especially in critical infections as prostatitis.

## 2. Concerns about the Clinical Efficacy of Fluoroquinolone Dosing: The Role of PK/PD Index as a Tool

Selecting a dose to guarantee antimicrobial efficacy while minimizing the risk of resistance emergence with minimum adverse effects should be based on the FQ's PK properties, PD properties, and the probability to attain the PK/PD index associated with clinical efficacy with the administered dose [14,16,20,21]. PK properties refer to drugs' absorption, distribution, metabolism, and excretion, while PD properties are related to the potential activity of an antibiotic against a bacterial pathogen, measured as the minimum inhibitory concentration (MIC), and postantibiotic effect. The PK/PD target is the key value associated with antimicrobial efficacy and varies according to a chosen endpoint such as stasis, maximal kill, or resistance suppression for preclinical studies, and microbiological or clinical cure for clinical studies [15,16,22]. To attain a favorable PK/PD target for FQ, pathogens must have adequate antimicrobial exposure based on their MIC. This exposure, measured as peak plasma concentration ( $C_{max}$ ) and area under the plasma drug concentration-time curve from time 0–24 h ( $AUC_{0-24h}$ ), is dependent on the dose used and the PK properties of the drug. Only the unbound drug concentrations are microbiologically active, and therefore, the PK/PD index should be based on free drug concentrations [21].

A substantial number of studies have been performed to identify the PK/PD index relation associated with the bactericidal activity and clinical efficacy of FQs. Antimicrobial activity of FQs exhibits concentration-dependent killing along with prolonged persistent effects. Multiple clinical and preclinical data suggest that the ratio of free  $AUC_{0-24h}$  ( $fAUC_{0-24h}$ ) to MIC ( $fAUC_{0-24h}/MIC$ ) is the best PK/PD index to link antimicrobial disposition, the MIC value, and the clinical efficacy of FQs [15,23,24]. While the ratio  $C_{max}/MIC$  outweighs the ratio  $fAUC_{0-24h}/MIC$  as an indicator of resistance suppression, fewer studies exist with the aim to identify drivers for resistance suppression [11].

Based on the above concepts, Monte Carlo simulations (MCS) can be run to computationally estimate the likelihood of a given drug dose to attain a predefined value of a PK/PD target previously defined for urological FQs [19,21]. The probability of target attainment (PTA)—defined as the probability that a specific value of the PK/PD index associated with the efficacy of the antibiotic is achieved at a certain MIC [20]—can therefore be calculated for different MIC values against a variety of pathogens. Thus, PK/PD indexes can be used as a tool to select dosing regimens with PTA >90% in the studied population, increasing the probability of selecting clinically successful treatments, identifying clinical breakpoints, and preventing the emergence of resistance [14,19].

The use of these metrics is therefore essential to streamline FQs treatment and adjust dosing regimens in clinical practice. In addition, the individual status of the patient and the suspected infecting organism should be accounted for in dose decision-making. In an exposure–response model based on clinical data from patients with community-acquired pneumonia associated with *S. pneumoniae*, Gram (+) microorganism, and treated with a 500 mg oral dose daily of LEV, the probability of successful clinical response was 95% in patients who achieved a target of  $fAUC_{0-24h}/MIC > 33.8$ , and was 67% in patients who did not achieve that target [23]. For infections caused by Gram (-) bacteria, the threshold of the ratio  $AUC_{0-24h}/MIC$  was found to be a significant breakpoint for probabilities of both clinical and microbiologic cures, but the required value for treatment success was higher than that required for Gram (+) bacterial infections. In hospitalized patients treated with a 400 mg intravenous dose of CIP, at  $AUC_{0-24h}/MIC > 125$ , the probabilities of clinical and microbiological cure were 80% and 82%, respectively, for Gram (-) bacteria [25]. Similar results were obtained for patients with nosocomial pneumonia and Gram (-) isolates treated with a 750 mg intravenous dose of LEV [24]. The United States Committee on Antimicrobial

Susceptibility Testing (USCAST) report provides an extensive integrative evaluation of the in vitro susceptibility testing, PK/PD breakpoints (i.e.,  $AUC_{0-24h}/MIC$  ratio targets for *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, and other *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, and *Streptococcus aureus*), and clinical breakpoints by infection type [26]. However, similar studies in patients with urological infections are still scarce.

Published PK/PD studies have raised concerns about patient clinical outcomes with the use of FQs, particularly with regards to treatment failure after empiric dosing related to variability in PK and bacteria susceptibility, as MIC value. Rattanaumpawan et al. [27] examined the impact of PD variability associated with MIC value on FQs' clinical outcomes in adult female patients with complicated urinary tract infections caused by *E. coli*. Treatment failure rates of 0.8% and 6.9% were observed when they compared isolates with low and high MIC values, respectively. Peloquin et al. [28] found that resistance to CIP occurred in patients after treating nosocomial lower respiratory tract infections caused by Gram (-) bacteria, such as *P. aeruginosa*. The authors explained that the  $C_{max}/MIC$  ratio was far greater with isolates that were eradicated than with those that persisted, attributing variability in MIC values as the determining factor in treatment resolution. In patients with nosocomial pneumonia, measuring CIP and LEV concentrations, determining pathogen MIC, and subsequently performing dose adjustments significantly improved the probability of successful clinical outcomes and pathogen eradication [29]. For patients diagnosed with *Mycoplasma genitalium*, a pathogen transmitted through sexual contact, the increased use of 400 mg of MOX caused an emergence of cases with treatment failure. The MIC of MOX in the mutant strains increased 4-fold as compared with that of the parent strain [30].

Noreddin et al. [31] determined that age plays an important role in explaining the interindividual variability in the PK of hospitalized patients with community-acquired pneumonia treated with LEV. This factor influenced the ability to achieve the target attainment related with clinical response. Variations in clinical response to *S. pneumoniae* were observed when comparing elderly and younger patients. Elderly patients showed higher  $AUC_{0-24h}$  values leading to a higher  $AUC_{0-24h}/MIC$  ratio and improved bacteriological outcome compared to younger adults. In another study analyzing CIP use in hospitalized patients with urinary tract, abdominal, and various other infections produced by Gram (-) microorganisms, 21–75% of the patients did not achieve the efficacy target of  $AUC_{0-24h}/MIC$  ratio  $\geq 125$  with MICs of 0.25 and 0.5 mg/L, respectively. The  $AUC_{0-24h}$  achieved with standard dosing was related to the high interindividual variability of CIP clearance, associated with age and serum creatinine. This pharmacokinetic variable and the elevated MIC values observed in this study highlight the need for individualizing dosing regimens to maximize efficacy, minimize adverse effects, and prevent the appearance of resistance [32].

Ongoing efforts are still need to identify optimal FQs dosing strategies to achieve the efficacy target of  $AUC_{0-24h}/MIC$  during urological clinical use due to the critical role that the management of these drugs plays in this type of infections [2,12,21]. Interindividual variability in FQs PK and urological microorganism MIC needs to be known and considered during dose adjustment in patients, as its variability can negatively influence the probability of reaching the efficacy PK/PD index and achievement of successful clinical outcomes [33,34].

### 3. Interindividual Pharmacokinetic Variability and Their Causes

Antimicrobial exposure related to drug disposition, given as  $AUC_{0-24h}$  and  $C_{max}$ , is subject to interindividual variability in PK properties, such as drug absorption, distribution, and elimination. Tables 1–3 summarize the PK parameters and their important interindividual variability for CIP, LEVO, and MOX, respectively, in different patient populations extracted from literature. It is important to consider that the estimation of individual PK parameters for each patient allows the estimation of individual exposures to the drug; therefore, population PK studies are essential to achieve this objective [18,19,33,34]. In

the following sections, the factors identified as potential sources of variability in the PK processes of FQs are discussed (absorption, distribution, and elimination).

### 3.1. Absorption Process: Role of Food

Absorption refers to the amount of drug reaching the bloodstream from the site of administration. FQs are well absorbed after oral administration with bioavailability (F) values of 70% for CIP [35], 99% for LEV [36], and 86% for MOX [37]. Concomitant oral administration of antacids containing multivalent cations, such as calcium, aluminum, or magnesium, calcium or iron supplements, and sucralfate, decrease FQs absorption due to the formation of insoluble quinolone-multivalent cation chelates in the gastrointestinal tract. For example, for CIP, F decreases to 15% with concomitant aluminum and magnesium antacid use within 5 to 10 min of drug administration [38]. Similar effects have been reported for milk, other dairy products, and supplements containing multivalent cations. The extent of the interaction diminishes when the interacting drug is administered at least 2 to 4 h before or 6 to 8 h after the FQs [39]. Multivalent cations present in food, supplements, or other drug products can lead to clinically relevant interactions with FQs, contributing to variability in drug absorption, reducing the overall exposure, and increasing the risk for therapeutic failure. Conversely, food not containing multivalent cations is not expected to modify FQs absorption [39,40].

According to the Food and Drug Administration's Biopharmaceutics Classification System (BCS), CIP is categorized as class III, though this is somewhat controversial, with some authors classifying CIP as class II/IV. Unlike LEV or MOX, CIP presents a pH-dependent solubility. It is highly soluble at an acidic pH, however, at an intestinal pH of 6.8 to 7.5, its solubility is much lower [41]. Any meals or beverages able to significantly affect the pH may thus affect CIP oral bioavailability [42].

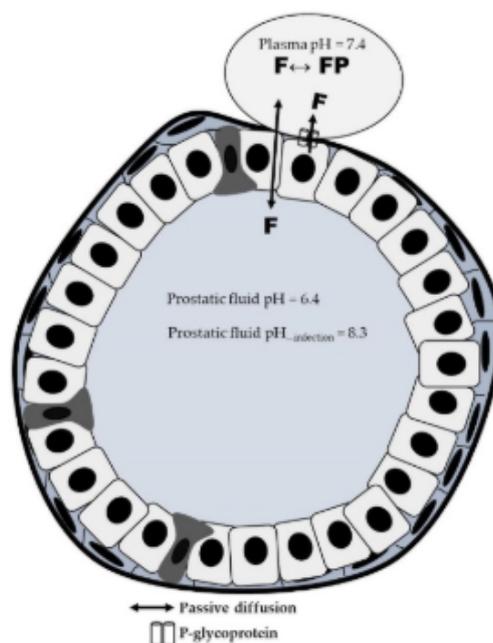
### 3.2. Distribution Process: Role of Patient's Pathophysiological Characteristics

After entering systemic circulation, the drug must distribute throughout the body via the bloodstream to the tissues. The extent of drug distribution depends on a variety of factors, including the physicochemical properties of the drug, the rate of blood flow to the tissue, and the ability of the drug to bind to plasma proteins and tissue. Given that only unbound or free drugs can access the site of infection [43,44], the influence of plasma protein binding on the distribution of FQs was evaluated. The percent of plasma protein binding is low for FQs (30% for CIP [45], 31% for LEV [46], and 48% for MOX) [37]. Moreover, it has not been established that variability in plasma protein binding has any significant direct or indirect impact on the therapeutic effectiveness of FQs [47]. Regarding the tissue distribution, the physicochemical properties of FQs permit rapid penetration into extravascular and intracellular sites, with a rapid equilibrium established between compartments. CIP, LEV, and MOX are widely distributed throughout the body and reach high concentrations in a variety of tissues, such as the urinary tract (e.g., urine, prostate) [48,49], and other areas such as the lungs, paranasal sinuses, inflamed lesions, and bones [50,51].

Specifically, FQs are effective in the treatment of many types of urological infections and other systemic infections due to their ability to achieve high concentrations in tissues and body fluids and their wide antibacterial spectrum. However, several complex mechanisms are involved in the penetration of special tissues, such as prostate. In addition to passive diffusion [52], conditioned by the drug's acidic or alkaline nature, its pKa, and the pH of prostatic fluid, there is evidence of the involvement of efflux transporters—primarily P-glycoprotein—on FQs tissue penetration (Figure 2).

The results of Zimmermann et al. strongly support the role of efflux transporters on the prostatic tissue penetration of LEV [53], but not of CIP [54]. Due to this complexity, interindividual variability in drug penetration into tissues could result in variability of concentrations at the site of infection and condition the effectiveness of the treatment or affect to the emergence of bacterial resistance. Whole body physiologically based pharmacokinetic

(PBPK) models provide a valuable tool to incorporate drug disposition characteristics—including the role of transporters—and predict unbound tissue distribution in different organs. The application of PBPK modeling has increased over the past decade to improve the mechanistic understanding of drug PK and support dosing recommendations [55]. PBPK models can also incorporate relevant disease-specific changes in the physiology, allowing the prediction of drug PK under different chronic conditions, as for example renal or hepatic disease, heart failure, or obesity [56–58].



**Figure 2.** Distribution mechanisms of fluoroquinolone from the blood to the prostate gland. F: unbound fluoroquinolone; FP: protein-bound fluoroquinolone.

Distribution studies use central blood/plasma concentrations as a surrogate for tissue distribution as they are easily accessible to measure. Volume of distribution (Vd) is the PK parameter that represents the degree to which a drug is able to distribute throughout the body to the tissues [59]. Body weight and its changes in obese patients, age, and pathological condition of patients can explain the interindividual variability of distribution seen with FQs to a certain degree. As can be observed in Table 1, when CIP was infused to a group of obese, the Vd was found to be 23% larger in the obese group than in the non-obese group. However, when the Vd was adjusted for the total body weight, the obese exhibited lower Vd/kg than the non-obese subjects. These findings indicate that CIP is not highly distributed into adipose tissue [60]. Additional population PK analysis studies conducted in elderly patients [61–63] and in adult patients with septic shock [64] revealed that total body weight is a significant covariate on the Vd of CIP. No significant changes in Vd have been found in patients with hepatic or renal impairment [65–67]. A high variability in this parameter was observed in patients with critical illness, but no covariates were associated with this variability due to the complexity of the pathology [62,64,68,69]. For LEV, patient-

specific factors such as age, sex, and race [70], but not obesity—even considering obese patients and severely morbidly obese [71,72]—contributed to variability in Vd (Table 2). The Vd of MOX, however, was not significantly affected by age or sex [73], but was found to be correlated with lean body weight for both normal weight [74] and obese patients [75], as has been published in the articles referenced in Table 3.

### 3.3. Elimination Process: Role of Renal and Hepatic Function

FQs are eliminated from the body via two main mechanisms: biotransformation—or hepatic metabolism—and renal excretion. Once the antibiotic reaches the systemic circulation, these elimination processes function to decrease the blood concentration of FQs and consequently decrease antibiotic exposure at the site of infection [21,34]. Clearance (CL) is defined as the volume of body fluid, usually plasma, from which the drug is completely removed per unit of time. This PK parameter reflects the rate of drug elimination from the body and is proportional to the blood concentration of the drug. For every drug, each organ of elimination has its own clearance (e.g., hepatic clearance or renal clearance). The total body clearance of the drug is therefore the sum of the clearances from all eliminating organs ( $CL = CL_{\text{Renal}} + CL_{\text{Hepatic}} + CL_{\text{Other}}$ ) [59]. Clearance is the factor determining the average concentration of FQs after continuous intravenous infusion. After oral administration, however, the elimination process is determined by both the clearance and absorption process and underlying bioavailability (CL/F).

Different factors contribute to the interindividual variability in the CL of the urological FQs under review. First, Table 1 summarizes the changes in PK parameters related to CIP elimination processes ( $T_{1/2}$  and CL) and different patient subpopulations. For CIP, several mechanisms and factors may contribute to the interindividual variability in CL. Non-renal mechanisms of elimination—mainly hepatic metabolism—account for approximately one-third of CIP elimination. Four metabolites of CIP—desethyleneciprofloxacin, sulfo-ciprofloxacin, oxo-ciprofloxacin, and N-acetylciprofloxacin—have been recovered in the urine and feces. Due to changes in chemical structure, these metabolites have some antibacterial activity, but less than that of the parent compound [46]. Approximately 15% of a 100 mg intravenous dose of CIP is excreted in the feces, likely due to elimination directly through the intestinal mucosa and biliary excretion. The remaining two-thirds of the CIP dose is eliminated via the kidneys, due to a combination of glomerular filtration and tubular secretion [76]. As a result of undergoing CL through both non-renal and renal pathways, CIP has a relatively short half-life when compared to other FQs and requires twice daily dosing [39,46]. Population PK modeling has been used in several studies to estimate the effect of individual PK parameter values in a variety of patient populations and bacterial infections [61,62,64,68,69,77–80], showed in Table 1. Factors affecting renal and hepatic function could also be responsible for the interindividual variability in the CL of CIP, and their effect may be difficult to predict. Hepatic dysfunction appears to have minimal effect on the elimination of CIP, with no changes in CL found in chronic cirrhotic patients [65]. Creatinine clearance ( $CL_{\text{CR}}$ ), however, has been identified in multiple population PK studies as one of the main covariates responsible for interindividual variability in the systemic CL of CIP. In patients with varying degrees of renal dysfunction, CIP CL has been shown to decrease as  $CL_{\text{CR}}$  decreases [66,67,77]. Consequently, age-related decline in renal function could also lead to a reduction in CIP elimination in older adults [61–63]. In addition, an increase in CL has been reported in obese patients when compared to patients of normal weight, which could be related to the increase in glomerular filtration and tubular secretion known to occur in obese adults [60]. Lastly, critically ill patients exhibit higher interindividual variability in CL associated with pathophysiological changes driven by altered renal function [62,64,68,69,80]. Non-renal mechanisms, such as biliary clearance, may effectively compensate for the reduction in renal CL in these patients, and could further contribute to the increase in interindividual variability [64,80].

Approximately 83% of LEV is excreted in the urine as an unchanged drug, indicating that it primarily undergoes renal elimination [36,39]. Similarly to CIP, population PK

modeling has been used in several studies with LEV to estimate the effect of individual PK parameter values in a variety of patient populations and bacterial infections [70,81–93] (Table 2). In several studies,  $CL_{CR}$  [71,82–85,91–93], age [70], and race [70] were found to be covariates that influenced the CL of LEV. In hospitalized elderly patients with varying degrees of renal function,  $CL_{CR}$  was again shown to be the main covariate associated with interindividual variability in LEV CL [90]. A prospective population PK study conducted in patients with bone and joint infections demonstrated that age and glomerular filtration rate were covariates related to interindividual variability of CL/F [81]. Critical illness was not a significant variable in altering LEV CL per se, with altered renal function being the determining factor [77,93–96]. Obesity may be another factor affecting the interindividual variability of LEV PK. However, most studies with LEV have been performed in normal weight patients, and only a few published studies performed in overweight and obese patients. One such study reported a higher CL of LEV in morbidly obese patients and suggested that CL was related to  $CL_{CR}$  estimated by the Cockcroft–Gault equation and ideal body weight [72].

MOX primarily undergoes hepatic metabolism and fecal excretion. Despite the large percentage of metabolism by the liver, moxifloxacin does not appear to be transformed by the cytochrome P450 (CYP) isoenzyme system, making it less susceptible to drug–drug interactions. Moxifloxacin has two metabolites, M1 (sulpho-compound) and M2 (glucuronide) [96–98]. Total clearance is modified only by lean body weight in healthy adults [37,73]. As shown Table 3, the PK after a single and multiple intravenous doses of MOX differed only marginally in patients with severe hepatic impairment compared to healthy patients, and demonstrated no accumulation [99]. Only 20% of MOX is excreted unchanged by the kidneys, conditioned by the processes of glomerular filtration and tubular reabsorption. As a result, renal impairment has little clinically relevant effect on the PK of MOX, including CL, and does not require dose adjustments [96]. MOX PK in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis are similar to healthy patients without renal impairment [96,100,101]. Other patient-specific factors such as age [74], race [102], and obesity [75] have not been shown to be responsible for the interindividual variability in the CL of MOX.

FQs exhibit dose-independent PK, meaning that F, CL, and Vd are constant over the range of doses encountered clinically [39]. Several pathophysiological factors, that may be present in patients with urological infections, could influence interindividual variability in FQs PK and potentially affect clinical response and outcomes. Given their large Vd and ability to accumulate in tissues, interindividual variability in the Vd of FQs could affect the degree that FQs are able to penetrate the site of infection. Additional tissue distribution studies could therefore help to better understand variability in the Vd of FQs, especially associated with patients' pathophysiological characteristics. However, the importance of CL is far more evident [103]. Given FQs' concentration-dependent antibacterial activity, understanding the interindividual variability of CL after intravenous administration and F variability after oral administration is crucial to ensuring adequate antibiotic exposure–AUC—is achieved and maintained when treating urological infections. CL, especially for CIP and LEV, decreases fundamentally with decrease in renal function. This decrease in CL translates to a higher AUC in patients and, as a result, a higher probability of experiencing concentration-dependent adverse effects [104,105]. Another important aspect to consider is the impact of drug–drug interactions (DDIs) on drug exposure. PBPK modeling and simulation can be used as a tool to determine the impact of disease-related physiological changes and DDIs on the systemic exposure of FQs, and the possible need of dose adjustment in specific diseases and/or due to co-medications [106]. As an example, alterations in blood flow to main organs and decrease in clearance observed in chronic kidney disease or chronic heart failure can be incorporated in the model to predict changes in the ADME properties of FQs. In addition, mechanistic modeling can be used to explore possible disease effects, test hypotheses, and generate supporting evidences when not enough clinical data are available [107].

**Table 1.** Steady-state pharmacokinetic parameters for ciprofloxacin in patients with several physiopathology conditions after intravenous or oral administration (values expressed as mean (standard deviation)).

Ciprofloxacin				
Study Characteristic	Vd (L)	Cl (L/h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Reference
<b>Healthy, non-obese</b>				
200 mg Infusion IV 21–30 years	199.1 (34.2)	26.8 (5.7)	4.2 (0.8)	Plaisance et al., 1987 [35]
	219.0 (35.8)	44.6 (7.2)	4.0 (0.3)	Allard et al., 1993 [60]
	146.0 (27.4)	25.2 (5.8)	4.4 (0.9)	Drusano et al., 1986 [77]
750 mg Oral				
21–29 years	256.0 (80.0) <sup>1</sup>	29.5 (5.9) <sup>1</sup>	5.2 (0.7)	Plaisance et al., 1987 [35]
46–68 years	217.0 (45.0) <sup>1</sup>	50.4 (14.4) <sup>1</sup>	3.7 (0.4)	Drusano et al., 1986 [77]
<b>Healthy, obese</b>				
400 mg Infusion IV 29 ± 7 years BMI = 36 ± 4 kg/m <sup>2</sup>	269.1 (51.6)	53.8 (9.5)	4.3 (0.6)	Allard et al., 1993 [60]
<b>Patients with cirrhosis</b>				
750 mg Oral 52 ± 6 years	218.1 (45.4) <sup>1</sup>	45.9 (14.1) <sup>1</sup>	3.7 (0.4)	Frost et al., 1989 [65]
<b>Patients with renal disease</b>				
200 mg Infusion IV 22–62 years				
CL <sub>CR</sub> ≥ 100 mL/min	191.7 (35.4)	26.8 (5.7)	4.3 (0.8)	Drusano et al., 1987 [66]
CL <sub>CR</sub> = 86–60 mL/min	243.0 (97.1)	26.3 (10.3)	6.1 (1.6)	
CL <sub>CR</sub> = 11–57 mL/min	183.2 (47.7)	15.0 (3.8)	7.7 (1.2)	
CL <sub>CR</sub> = 0 mL/min	210.2 (70.8)	15.4 (4.3)	8.5 (3.3)	
750 mg Oral 48–90 years				
CL <sub>CR</sub> ≥ 50 mL/min	158.0 (46.5) <sup>1</sup>	70.4 (48.9) <sup>1</sup>	3.5 (1.2)	Gasser et al., 1987 [67]
CL <sub>CR</sub> < 50 mL/min	113.8 (34.2) <sup>1</sup>	29.4 (6.4) <sup>1</sup>	6.3 (3.2)	
<b>Elderly patients</b>				
200 mg Infusion IV 78 ± 11 years Cl <sub>CR</sub> = 45 ± 16 mL/min	100.8 (37.8)	16.6 (6.8)	5.8 (2.4)	Hirata et al., 1989 [63]
200 mg Infusion IV 73 ± 11 years Cl <sub>CR</sub> = 45 ± 16 mL/min	(61.0–118.0)	18.4 (4.5)	ND	Cios et al., 2014 [61]
<b>Acutely ill patients</b>				
200–400 mg Infusion IV 24–91 years Cl <sub>CR</sub> = 63 ± 30 mL/min	111.0 (33.0)	17.0 (6.6)	ND	Forrest et al., 1993 [25]
400–1200 mg Infusion IV 56–71 years GFR = 32–101 mL/min	255.0 (51.0)	25.4 (67.8)	ND	Abdulla et al., 2020 [68]
400 mg Infusion IV 23–79 years Cl <sub>CR</sub> = 13–204 mL/min	107.5 (21)	18.6 (18.7)	ND	Li et al., 2019 [80]

Table 1. Cont.

Ciprofloxacin				
Study Characteristic	Vd (L)	Cl (L/h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Reference
<b>Acutely ill patients</b>				
400–600 mg Infusion IV 24–89 years Cl <sub>CR</sub> = 7–204 mL/min	ND	15.2 (42.9)	ND	Roberts et al., 2019 [64]
400 mg Infusion IV 55–77 years	160 (51.2)	10.7 (46.9)	ND	Roger et al., 2016 [79]
200–400 mg Infusion IV 30–87 years GFR = 23–208 mL/min	ND	20.3 (51.2)	ND	Gieling et al., 2020 [69]

Vd: volume of distribution in steady state; Cl: systemic clearance; BMI: body mass index calculated as: body weight [in kilograms]/height<sup>2</sup> [in meters]; GFR: Glomerular filtration rate (mL/min) by MDRD (MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study Group developed a four-variable formula to estimate the GFR); Cl<sub>CR</sub>: creatinine clearance; T<sub>1/2</sub>: elimination half-life; D: unpublished data. <sup>1</sup> value of apparent volume of distribution in steady state (Vd/F) and apparent clearance (Cl/F), respectively.

**Table 2.** Steady-state pharmacokinetic parameters for levofloxacin in patients with severalophysiology conditions after intravenous or oral administration (values expressed as mean (standard deviation) or mean (range) when standard deviation is not published).

Levofloxacin				
Study Characteristic	Vd (L)	Cl (L/h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Reference
<b>Healthy young volunteers</b>				
500 mg Oral 22–36 years Cl <sub>CR</sub> = 90–117 mL/min	90.6 (11.9) <sup>1</sup>	9.5 (1.7) <sup>1</sup>	7.0 (0.8)	Chien et al., 1997 [36]
<b>Healthy elderly volunteers</b>				
500 mg Oral 66–75 years Cl <sub>CR</sub> = 47–80 mL/min	70.8 (8.4) <sup>1</sup>	7.3 (1.9) <sup>1</sup>	7.6 (2.0)	Chien et al., 1997 [36]
<b>Patients with respiratory, urinary, and other infections</b>				
250–500 mg Infusion IV 47 ± 18 years Cl <sub>CR</sub> = 86 ± 31 mL/min	ND	9.3 (4.3)	ND	Preston et al., 1998 [70]
<b>Patients adults with pulmonary tuberculosis</b>				
1000 mg Oral 30–54 years Cl <sub>CR</sub> = 51–125 mL/min	(33.5–114.5) <sup>1</sup>	7.6 (1.5–19.2) <sup>1</sup>	ND	Peloquin et al., 2008 [82]
<b>Patients with bone and joint infections</b>				
750 mg Oral 57 ± 20 years BW = 72 ± 16 kg Cl <sub>CR</sub> = 120 ± 74 mL/min	90.6 <sup>1</sup> (0.06)	6.10 (0.17) <sup>1</sup>	ND	Eloy et al., 2020 [81]
<b>Obese patients</b>				
750 mg Infusion IV 18–55 years BMI (kg/m <sup>2</sup> ) = 49.3 ± 20.7 Cl <sub>CR</sub> = 140 ± 64 mL/min	83.8 (21.6)	9.8 (4.2)	5.9 (3.5)	Cook et al., 2011 [71]
<b>Acutely hospitalized older patients with several degrees of renal function</b>				
125–750 mg Oral 81 ± 28 years Cl <sub>CR</sub> = 18–50 mL/min	ND	2.53 (1.46) <sup>1</sup>	ND	Cojutti et al., 2017 [90]

Table 2. Cont.

Levofloxacin				
Study Characteristic	Vd (L)	Cl (L/h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Reference
<b>Intensive Care Unit</b>				
Acute renal failure 500 mg Infusion IV 33–62 years	114.0 (74–155)	3.1 (2.9–3.2)	34.5 (21.2–47.7)	Czock et al., 2006 [96]
Acute renal failure 33–62 years	82.8 (50.0)	2.5 (0.9)	21.8 (5.5)	Hansen et al., 2001 [95]
Critical ill in continuous hemodiafiltration 500 mg Infusion IV 59 ± 6 years Cl <sub>CR</sub> = 70 ± 67 mL/min	ND	3.6 (0.4)	ND	Wada et al., 2015 [91]
Continuous veno-venous hemofiltration 250 mg Infusion IV 23–70 years	ND	1.8–3.6	ND	Malone et al., 2001 [93]
Continuous veno-venous hemofiltration 500 mg Infusion IV 68 ± 5 years	105.7 (36.4)	3.26 (1.4)	28.0 (4.5)	Guenther et al., 2002 [94]

Vd: volume of distribution in steady state; Cl: systemic clearance; BW: body weight (kg); BMI: body weight [in kilograms]/height<sup>2</sup> [in meters]; Cl<sub>CR</sub> = creatinine clearance; T<sub>1/2</sub>: elimination half-life. ND: unpublished data.  
<sup>1</sup> value of apparent volume of distribution in steady state (Vd/F) and apparent clearance (Cl/F), respectively.

**Table 3.** Steady-state pharmacokinetic parameters for moxifloxacin in patients with several patho-physiologic conditions after intravenous or oral drug administration. Values expressed as mean (standard deviation) or mean (range) when standard deviation is not published.

Moxifloxacin				
Study with	Vd (L)	Cl (L/h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Reference
<b>Healthy volunteers</b>				
200 mg Oral 33 ± 5 years	222.0 (1.2) <sup>1</sup>	13.1 (0.1) <sup>1</sup>	11.8 (1.2)	Stass et al., 1998 [73]
400 mg Oral 18–46 years	175.9 (19.4) <sup>1</sup>	101.0 (2.1) <sup>1</sup>	ND	Grosjean et al., 2012 [74]
<b>Morbidly obese patients</b> BMI > 40 kg/m <sup>2</sup> 400 mg Infusion IV 41 ± 12 years	165.0 (30.0)	9.6 (2)	12.2 (2.2)	Keess et al., 2011 [75]
<b>Hospitalized severe liver insufficiency with</b> pneumonia or spontaneous bacterial peritonitis 400 mg Infusion IV 40–78 years	154.1 (118.5–216.1)	8.8 (6.4–10.5)	10.4 (8.5–16.0)	Barth et al., 2008 [99]
Outpatients with pneumonia receiving <b>hemodialysis</b> 400 mg Oral 47–78 years	ND	6.5 (1.9) <sup>1</sup>	ND	Tokimatsu et al., 2017 [101]
<b>Critical ill patients receiving</b> continuous hemodiafiltration 400 mg IV infusion 25–76 years	266 (154–514)	15.7 (8.1–49.39)	12.3 (3.7–34.0)	Czock et al., 2006 [96]

Table 3. Cont.

Study with	Moxifloxacin			Reference
	Vd (L)	Cl (L/h)	T <sub>1/2</sub> (h)	
Healthy volunteers				
Intensive care unit with COPD <sup>2</sup> 400 mg Infusion IV 70 ± 10 years	115.0 (40.0)	8.85 (2.6)	9.7 (3.7)	Sionidou et al., 2019 [100]

Vd: Volume of distribution in steady state; Cl: Systemic clearance; T<sub>1/2</sub>: elimination half-life; IV: Intravenous administration; BMI: Body mass index, defined as body weight [in kilograms]/height<sup>2</sup> [in meters]; ND: Unpublished data. <sup>1</sup> Value of apparent volume of distribution in steady state (Vd/F) and apparent clearance (Cl/F), respectively. <sup>2</sup> COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

#### 4. Antibacterial Activity of FQs: Interregional Variability in Pharmacodynamic Properties

When FQs reach the site of infection at an appropriate concentration and remain there for sufficient time, they interact with the microorganism, resulting in an antibacterial effect (Figure 1) [108]. The antibacterial effect is related to the specific spectrum of activity of each FQ. CIP has the most potent activity against Gram (-) bacteria—including *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa*—and atypical bacteria, with little to no activity against Gram (+) bacteria. LEV and MOX retain activity against Gram (-) and atypical bacteria similar to CIP, but expand coverage to include certain Gram (+) bacteria, such as *S. pneumoniae* [46]. In addition, MOX is active against anaerobic bacteria. The broad spectrum of activity makes FQs highly effective against a wide variety of acute and chronic bacterial infections, including urological infections [2–4,109].

MIC is the most relevant PD parameter to define the potential inhibitory activity of an antimicrobial against a microorganism. Antibiotic susceptibility rates for bacterial pathogens are available through the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) [110], the American Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines [111], and local databases.

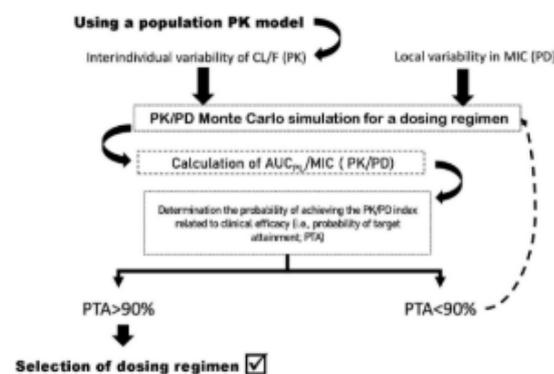
MIC distribution could vary according to whether the microorganisms are sensitive, intermediate, or resistant to the antibiotic [11,13]. Resistance to FQs can occur through various mutational mechanisms, including alterations in the target enzymes, DNA gyrase and topoisomerase IV, or in the permeability of the cytoplasmic membrane and expression of efflux pumps and proteins [46]. Global surveillance studies demonstrated that FQs resistance rates increased in the past years in almost all bacterial species [112]. This has led to the development of many antimicrobial surveillance programs, such as the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program [113], the Center for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network (CDC NHSN) [114], and the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [115], which are essential in the fight against emerging resistance. These programs provide information on microorganism frequency and distribution and antimicrobial resistance trends in different geographical regions and in nosocomial and community-acquired infections using information from medical centers worldwide by antimicrobial susceptibility testing in a central laboratory. This information has the potential to guide therapeutic approaches for serious infections and may have value in the prevention and control of infection [114]. Due to the ongoing emergence of antibiotic resistance, it is critical to take into account the local MIC values and susceptibility patterns for different microorganisms, and their time-dependent evolution, as they are responsible for PD variability of FQs [11,13]. An increase in the use of FQs for the treatment of infections caused by *P. aeruginosa* has led to reductions in susceptibility rates by agent and by geographical region, with consequences in microbiological and clinical outcomes. Rates of resistance of *P. aeruginosa* strains to CIP ranged from 23.2% in North America, 29.7% in Europe, 17.8% in Asian-Pacific, and 40.3% in Latin America between 1997 and 2016 [116]. *E. coli* is responsible for causing multiple urological infections, and the development of

FQs-resistant strains could have a significant impact on clinical efficacy and outcomes in the treatment of these infections [117–119]. Resistance rates of *Neisseria gonorrhoeae* to FQs are highly variable, with rates in Asia as high as 40% to 100%, whereas resistance rates in Europe and North America range from <10% in rural areas to >30% in established sexual networks [112]. Higher rates of FQs resistance are expected in intensive care units (ICUs) due to the multiple factors, including frequent use of broad-spectrum antibiotics, multitude of invasive procedures, and increased likelihood of multidrug resistant pathogen transmission. For CIP and LEV, rates of resistance to *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., and *P. aeruginosa* were shown to be 35%, 12%, 9%, and 32%, respectively, in the United States, and 24%, 25%, 24%, and 39%, respectively, in Europe [119–121].

Differences in the MIC distribution for a specific bacterial pathogen could have a key role in the clinical and microbiological response after a standard empiric dose [14,16,17]. Since the selection of an antimicrobial therapy and its dose should be guided based on local susceptibility and resistance patterns, there is a critical need for determination of current antibacterial resistance rates and their time-dependent evolution at a local scale for urological infections [17,119]. However, in addition to the local susceptibility profile, the PK/PD analysis that allows to estimate the CFR should also be considered to optimize the antimicrobial dosing selections for clinical decision making. In fact, susceptibility data alone are not always useful for detecting changes in the likelihood of treatment success [122,123].

FQs susceptibility rates can vary widely for different bacterial pathogens, which can affect the ability to achieve the PK/PD indices necessary for clinical and microbiological cure after a drug dose, without ignoring the individual patient's PK [114]. Several MCS analyses demonstrated that a 400 mg intravenous dose of CIP given every 12 h to critically ill patients achieved a PTA > 90% for an  $AUC_{0-24}/MIC \geq 125$  for isolates with an MIC of 0.25 mg/L. However, the PTA decreased to 50% and 10% as the MICs increased to 0.5 mg/L and 1 mg/L, respectively, for Gram (-) bacteria [25]. Another study demonstrated FQs treatment failure rates of 0.8% for *E. coli* isolates with an MIC of  $\leq 0.12$  mg/L compared to 6.9% for isolates with an MIC of  $>0.12$  mg/L to  $\leq 2$  mg/L in adult female patients with complicated urinary tract infections [27].

Considering FQs' interindividual pharmacological variability, developing urological patient-tailored effective dosing strategies in order to improve microbiological and clinical outcome may be necessary [13,19,124], as is proposed in Figure 3.



**Figure 3.** Model-based approach to select FQ dosing regimen based on % probability of target attainment. Scheme of the steps needed to apply PK/PD analysis and Monte Carlo simulation in clinical setting. PK: Pharmacokinetics; PD: Pharmacodynamics; CL: Clearance; F: Biodisponibility;  $AUC_{0-24}$ : area under the plasma drug concentration-time curve from time 0–24 h; MIC: minimum inhibitory concentration; PTA: Probability of target attainment.

## 5. Conclusions

Due to a broad antimicrobial spectrum of activity and a favorable tissue penetration at the site of infection, fluoroquinolones (FQs) are a critical group of antimicrobials prescribed in urological infections, especially in prostatitis where they are life-saving [2]. However, urological FQs, including CIP, LEV, and MOX, present an important interindividual variability in PK associated with patient-specific characteristics. Thus, differences in interregional microorganism frequency, distribution, and resistance patterns could be encountered in clinical practice. This review highlights the need to take into account FQs' interindividual pharmacological variability to develop urological patient-tailored effective dosing strategies in order to improve microbiological and clinical outcomes, prevent the emergence of resistance, and minimize the incidence of adverse effects.

**Author Contributions:** Writing—original draft preparation, O.E., V.V., N.C., A.I. and E.S. Writing—review and editing, O.E., V.V., N.C., A.I., M.G., R.P. and E.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- World Health Organization. *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 6th revision*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf?ua=1> (accessed on 19 March 2022).
- Gray, C.; Loshak, H. Fluoroquinolones for the treatment of intra-abdominal infections. In *CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal*; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Kanata, ON, Canada, 2019. Available online: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1094%20FQ%20for%20Intra-Ab%20Infection%20Final.pdf> (accessed on 19 March 2022).
- Morales, D.R.; Slattery, J.; Pinheiro, L.; Kurz, X.; Hedenmalm, K. Indications for Systemic Fluoroquinolone Therapy in Europe and Prevalence of Primary-Care Prescribing in France, Germany and the UK: Descriptive Population-Based Study. *Clin. Drug Investig.* **2018**, *38*, 927–933. [CrossRef] [PubMed]
- Bonkat, G.; Bartoletti, R.; Bruyère, F.; Cai, T.; Geerlings, S.E.; Köves, B.; Schubert, S.; Pilatz, A.; Veeratterapillay, R.; Wagenlehner, F. *European Association of Urology: Guidelines on Urological Infections*; European Association of Urology: Arnhem, The Netherlands, 2020. Available online: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/> (accessed on 19 March 2022).
- Stamatiou, K.; Pierris, N. Mounting resistance of uropathogens to antimicrobial agents: A retrospective study in patients with chronic bacterial prostatitis relapse. *Investig. Clin. Urol.* **2017**, *58*, 271–280. [CrossRef] [PubMed]
- Zowawi, H.M.; Harris, P.N.; Roberts, M.J.; Tambyah, P.A.; Schembri, M.A.; Pezzani, M.D.; Williamson, D.A.; Paterson, D.L. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat. Rev. Urol.* **2015**, *12*, 570–584. [CrossRef] [PubMed]
- European Medicines Agency. Fluoroquinolone and Quinolone Antibiotics: PRAC Recommends Restrictions on Use New Restrictions Follow Review of Disabling and Potentially Long-Lasting Side Effects. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf) (accessed on 19 March 2022).
- FDA Drug Safety Communication: FDA Advises Restricting Fluoroquinolone Antibiotic Use for Certain Uncomplicated Infections 2016. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain> (accessed on 19 March 2022).
- Bonkat, G.; Pilatz, A.; Wagenlehner, F. Time to Adapt Our Practice? The European Commission Has Restricted the Use of Fluoroquinolones since March 2019. *Eur. Urol.* **2019**, *76*, 273–275. [CrossRef]
- Almalki, Z.S.; Yue, X.; Xia, Y.; Wigle, P.R.; Guo, J.J. Utilization, Spending, and Price Trends for Quinolones in the US Medicaid Programs: 25 Years' Experience 1991–2015. *PharmacoEconomics Open* **2017**, *1*, 123–131. [CrossRef]
- Sumi, C.D.; Heffernan, A.J.; Lipman, J.; Roberts, J.A.; Sime, F.B. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin. Pharmacokinet.* **2019**, *58*, 1407–1443. [CrossRef]
- Martinez, M.N.; Papich, M.G.; Drusano, G.L. Dosing regimen matters: The importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 2795–2805. [CrossRef]
- Heffernan, A.J.; Sime, F.B.; Lipman, J.; Roberts, J.A. Individualising Therapy to Minimize Bacterial Multidrug Resistance. *Drugs* **2018**, *78*, 621–641. [CrossRef]

14. Asin-Prieto, E.; Rodriguez-Gascon, A.; Isla, A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J. Infect. Chemother.* **2015**, *21*, 319–329. [CrossRef]
15. Ambrose, P.G.; Bhavnani, S.M.; Rubino, C.M.; Louie, A.; Gumbo, T.; Forrest, A.; Drusano, G.L. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: It's not just for mice anymore. *Clin. Infect. Dis.* **2007**, *44*, 79–86. [CrossRef]
16. Onufrak, N.J.; Forrest, A.; Gonzalez, D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin. Ther.* **2016**, *38*, 1930–1947. [CrossRef] [PubMed]
17. Bonkat, G.; Wagenlehner, F. In the Line of Fire: Should Urologists Stop Prescribing Fluoroquinolones as Default? *Eur. Urol.* **2019**, *75*, 205–207. [CrossRef] [PubMed]
18. Mehvar, R. Estimation of pharmacokinetic parameters based on the patient-adjusted population data. *Am. J. Pharm. Educ.* **2006**, *70*, 96. [CrossRef] [PubMed]
19. de Velde, F.; Mouton, J.W.; de Winter, B.C.M.; van Gelder, T.; Koch, B.C.P. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. *Pharmacol. Res.* **2018**, *134*, 280–288. [CrossRef]
20. Mouton, J.W.; Dudley, M.N.; Cars, O.; Derendorf, H.; Drusano, G.L. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: An update. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *55*, 601–607. [CrossRef]
21. Sy, S.K.; Zhuang, L.; Derendorf, H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in antibiotic dose optimization. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2016**, *12*, 93–114. [CrossRef]
22. European Medicines Agency. Guideline on the Use of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Development of Antimicrobial Medicinal Products. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antimicrobial-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antimicrobial-medicinal-products_en.pdf) (accessed on 15 March 2022).
23. Bhavnani, S.M.; Forrest, A.; Hammel, J.P.; Drusano, G.L.; Rubino, C.M.; Ambrose, P.G. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of quinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2008**, *62*, 99–101. [CrossRef]
24. Drusano, G.L.; Preston, S.L.; Fowler, C.; Corrado, M.; Weisinger, B.; Kahn, J. Relationship between fluoroquinolone area under the curve: Minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J. Infect. Dis.* **2004**, *189*, 1590–1597. [CrossRef]
25. Forrest, A.; Nix, D.E.; Ballou, C.H.; Goss, T.F.; Birmingham, M.C.; Schentag, J.J. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 1073–1081. [CrossRef]
26. Ambrose, P.G. Quinolone In Vitro Susceptibility Test Interpretive Criteria Evaluations. The National Antimicrobial Susceptibility Testing Committee for the United States. USCAST 001, 15 October 2018. Available online: <https://app.box.com/s/e14zsl4utpxs02ppjb97czmckvbm99sg> (accessed on 19 March 2022).
27. Rattanaumpawan, P.; Nachamkin, I.; Bilker, W.B.; Roy, J.A.; Metlay, J.P.; Zaoutis, T.E.; Lautenbach, E.; CDC Prevention Epicenters Program. High fluoroquinolone MIC is associated with fluoroquinolone treatment failure in urinary tract infections caused by fluoroquinolone susceptible *Escherichia coli*. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **2017**, *16*, 25. [CrossRef]
28. Peloquin, C.A.; Cumbo, T.J.; Nix, D.E.; Sands, M.F.; Schentag, J.J. Evaluation of intravenous ciprofloxacin in patients with nosocomial lower respiratory tract infections. Impact of plasma concentrations, organism, minimum inhibitory concentration, and clinical condition on bacterial eradication. *Arch. Intern. Med.* **1989**, *149*, 2269–2273. [CrossRef] [PubMed]
29. Scaglione, F.; Esposito, S.; Leone, S.; Lucini, V.; Pannacci, M.; Ma, L.; Drusano, G.L. Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. *Eur. Respir. J.* **2009**, *34*, 394–400. [CrossRef] [PubMed]
30. Li, Y.; Le, W.J.; Li, S.; Cao, Y.P.; Su, X.H. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating *Mycoplasma genitalium* infection. *Int. J. STD AIDS* **2017**, *28*, 1106–1114. [CrossRef] [PubMed]
31. Noreddin, A.M.; Hoban, D.J.; Zhanel, G.G. Comparison of gatifloxacin and levofloxacin administered at various dosing regimens to hospitalized patients with community-acquired pneumonia: Pharmacodynamic target attainment study using North American surveillance data for *Streptococcus pneumoniae*. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2005**, *26*, 120–125. [CrossRef]
32. Haeseker, M.; Stolk, L.; Nieman, F.; Hoebe, C.; Neef, C.; Bruggeman, C.; Verbon, A. The ciprofloxacin target AUC: MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *75*, 180–185. [CrossRef]
33. Trang, M.; Dudley, M.N.; Bhavnani, S.M. Use of Monte Carlo simulation and considerations for PK-PD targets to support antibacterial dose selection. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2017**, *36*, 107–113. [CrossRef]
34. Rizk, M.L.; Bhavnani, S.M.; Drusano, G.; Dane, A.; Eakin, A.E.; Guina, T.; Jang, S.H.; Tomayko, J.F.; Wang, J.; Zhuang, L.; et al. Considerations for Dose Selection and Clinical Pharmacokinetics/Pharmacodynamics for the Development of Antibacterial Agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63*, e02309-18. [CrossRef]
35. Plaisance, K.L.; Drusano, G.L.; Forrest, A.; Bustamante, C.I.; Standiford, H.C. Effect of dose size on bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 956–958. [CrossRef]
36. Chien, S.C.; Rogge, M.C.; Gisclon, L.G.; Curtin, C.; Wong, F.; Natarajan, J.; Williams, R.R.; Fowler, C.L.; Cheung, W.K.; Chow, A.T. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2256–2260. [CrossRef]
37. Stass, H.; Kubitz, D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J. Antimicrob. Chemother.* **1999**, *43* (Suppl. B), 83–90. [CrossRef]

38. Nix, D.E.; Watson, W.A.; Lener, M.E.; Frost, R.W.; Krol, G.; Goldstein, H.; Lettieri, J.; Schentag, J.J. Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1989**, *46*, 700–705. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Pitman, S.K.; Hoang, U.T.P.; Wi, C.H.; Alsheikh, M.; Hiner, D.A.; Percival, K.M. Revisiting Oral Fluoroquinolone and Multivalent Cation Drug-Drug Interactions: Are They Still Relevant? *Antibiotics* **2019**, *8*, 108. [[CrossRef](#)]
40. Lee, L.J.; Hafkin, B.; Lee, I.D.; Hoh, J.; Dix, R. Effects of food and sucralfate on a single oral dose of 500 milligrams of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2196–2200. [[CrossRef](#)]
41. Olivera, M.E.; Manzo, R.H.; Junginger, H.E.; Midha, K.K.; Shah, V.P.; Stavchansky, S.; Dressman, J.B.; Barends, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ciprofloxacin hydrochloride. *J. Pharm. Sci.* **2011**, *100*, 22–33. [[CrossRef](#)]
42. Radwan, A.; Zaid, A.N.; Jaradat, N.; Odeh, Y. Food effect: The combined effect of media pH and viscosity on the gastrointestinal absorption of ciprofloxacin tablet. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, *101*, 100–106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Calvo, R.; Lukas, J.C.; Rodriguez, M.; Leal, N.; Suarez, E. The role of unbound drug in pharmacokinetics/pharmacodynamics and in therapy. *Curr. Pharm. Des.* **2006**, *12*, 977–987. [[CrossRef](#)]
44. Gonzalez, D.; Schmidt, S.; Derendorf, H. Importance of relating efficacy measures to unbound drug concentrations for anti-infective agents. *Clin. Microbiol. Rev.* **2013**, *26*, 274–288. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Aminimanizani, A.; Beringer, P.; Jelliffe, R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Clin. Pharmacokinet.* **2001**, *40*, 169–187. [[CrossRef](#)]
46. Fish, D.N.; Chow, A.T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin. Pharmacokinet.* **1997**, *32*, 101–119. [[CrossRef](#)]
47. Bergogne-Bérézin, E. Clinical role of protein binding of quinolones. *Clin. Pharmacokinet.* **2002**, *41*, 741–750. [[CrossRef](#)]
48. Drusano, G.L.; Preston, S.L.; Van Guilder, M.; North, D.; Gombert, M.; Oefelein, M.; Boccumini, L.; Weisinger, B.; Corrado, M.; Kahn, J. A population pharmacokinetic analysis of the penetration of the prostate by levofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 2046–2051. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Bulitta, J.B.; Kinzig, M.; Naber, C.K.; Wagenlehner, F.M.; Sauber, C.; Landersdorfer, C.B.; Sörgel, F.; Naber, K.G. Population pharmacokinetics and penetration into prostatic, seminal, and vaginal fluid for ciprofloxacin, levofloxacin, and their combination. *Chemotherapy* **2011**, *57*, 402–416. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Kiang, T.K.; Hafeli, U.O.; Ensom, M.H. A comprehensive review on the pharmacokinetics of antibiotics in interstitial fluid spaces in humans: Implications on dosing and clinical pharmacokinetic monitoring. *Clin. Pharmacokinet.* **2014**, *53*, 695–730. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Gergs, U.; Ihlefeld, D.; Clauss, T.; Weiss, M.; Pönicke, K.; Hofmann, G.O.; Neumann, J. Population Pharmacokinetics of Levofloxacin in Plasma and Bone of Patients Undergoing Hip or Knee Surgery. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* **2018**, *7*, 692–698. [[CrossRef](#)]
52. Wagenlehner, F.M.; Weidner, W.; Sörgel, F.; Naber, K.G. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2005**, *26*, 1–7. [[CrossRef](#)]
53. Zimmermann, E.S.; Laureano, J.V.; Dos Santos, C.N.; Schmidt, S.; Lagishetty, C.V.; de Castro, W.V.; Dalla Costa, T. Simultaneous Semimechanistic Population Analyses of Levofloxacin in Plasma, Lung, and Prostate To Describe the Influence of Efflux Transporters on Drug Distribution following Intravenous and Intratracheal Administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *60*, 946–954. [[CrossRef](#)]
54. Zimmermann, E.S.; de Miranda Silva, C.; Neris, C.; Torres, B.G.D.S.; Schmidt, S.; Dalla Costa, T. Population pharmacokinetic modeling to establish the role of P-glycoprotein on ciprofloxacin distribution to lung and prostate following intravenous and intratracheal administration to Wistar rats. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2019**, *127*, 319–329. [[CrossRef](#)]
55. Sadiq, M.W.; Nielsen, E.I.; Khachman, D.; Conil, J.M.; Georges, B.; Houin, G.; Laffont, C.M.; Karlsson, M.O.; Friberg, L.E. A whole-body physiologically based pharmacokinetic (WB-PBPK) model of ciprofloxacin: A step towards predicting bacterial killing at sites of infection. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* **2017**, *44*, 69–79. [[CrossRef](#)]
56. Rasool, M.F.; Ali, S.; Khalid, S.; Khalid, R.; Majeed, A.; Imran, I.; Saeed, H.; Usman, M.; Ali, M.; Alali, A.S.; et al. Development and evaluation of physiologically based pharmacokinetic drug-disease models for predicting captopril pharmacokinetics in chronic diseases. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 8589. [[CrossRef](#)]
57. Rasool, M.F.; Khalid, S.; Majeed, A.; Saeed, H.; Imran, I.; Mohany, M.; Al-Rejaie, S.S.; Alqahtani, F. Development and Evaluation of Physiologically Based Pharmacokinetic Drug-Disease Models for Predicting Rifampicin Exposure in Tuberculosis and Cirrhosis Populations. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 578. [[CrossRef](#)]
58. Gerhart, J.G.; Carreño, F.O.; Edginton, A.N.; Sinha, J.; Perrin, E.M.; Kumar, K.R.; Rikhi, A.; Hornik, C.P.; Harris, V.; Ganguly, S.; et al. Best Pharmaceuticals for Children Act—Pediatric Trials Network Steering Committee Development and Evaluation of a Virtual Population of Children with Obesity for Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *Clin. Pharmacokinet.* **2022**, *61*, 307–320. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Derendorf, H.; Schmidt, S. *Roseland and Tozer's Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications*, 5th ed.; Wolters Kluwer Health: Philadelphia, PA, USA, 2019; ISBN1 1496385896; ISBN2 9781496385895.
60. Allard, S.; Kinzig, M.; Boivin, G.; Sörgel, F.; LeBel, M. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1993**, *54*, 368–373. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

61. Cios, A.; Wyska, E.; Szymura-Oleksiak, J.; Grodzicki, T. Population pharmacokinetic analysis of ciprofloxacin in the elderly patients with lower respiratory tract infections. *Exp. Gerontol.* **2014**, *57*, 107–113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Forrest, A.; Ballou, C.H.; Nix, D.E.; Birmingham, M.C.; Schentag, J.J. Development of a population pharmacokinetic model and optimal sampling strategies for intravenous ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 1065–1072. [[CrossRef](#)]
63. Hirata, C.A.; Guay, D.R.; Awni, W.M.; Stein, D.J.; Peterson, P.K. Steady-state pharmacokinetics of intravenous and oral ciprofloxacin in elderly patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 1927–1931. [[CrossRef](#)]
64. Roberts, J.A.; Alobaid, A.S.; Wallis, S.C.; Perner, A.; Lipman, J.; Sjövall, F. Defining optimal dosing of ciprofloxacin in patients with septic shock. *J. Antimicrob. Chemother.* **2019**, *74*, 1662–1669. [[CrossRef](#)]
65. Frost, R.W.; Lettieri, J.T.; Krol, G.; Shamblen, E.C.; Lasseter, K.C. The effect of cirrhosis on the steady-state pharmacokinetics of oral ciprofloxacin. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1989**, *45*, 608–616. [[CrossRef](#)]
66. Drusano, G.L.; Weir, M.; Forrest, A.; Plaisance, K.; Emm, T.; Standiford, H.C. Pharmacokinetics of intravenously administered ciprofloxacin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 860–864. [[CrossRef](#)]
67. Gasser, T.C.; Ebert, S.C.; Graversen, P.H.; Madsen, P.O. Ciprofloxacin pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 709–712. [[CrossRef](#)]
68. Abdulla, A.; Rogouti, O.; Hunfeld, N.G.M.; Endeman, H.; Dijkstra, A.; van Gelder, T.; Muller, A.E.; de Winter, B.C.M.; Koch, B.C.P. Population pharmacokinetics and target attainment of ciprofloxacin in critically ill patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2020**, *76*, 957–967. [[CrossRef](#)]
69. Gieling, E.M.; Wallenburg, E.; Frenzel, T.; de Lange, D.W.; Schouten, J.A.; Ten Oever, J.; Kolwijck, E.; Burger, D.M.; Pickkers, P.; Ter Heine, R.; et al. Higher Dosage of Ciprofloxacin Necessary in Critically Ill Patients: A New Dosing Algorithm Based on Renal Function and Pathogen Susceptibility. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2020**, *108*, 770–774. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Preston, S.L.; Drusano, G.L.; Berman, A.L.; Fowler, C.L.; Chow, A.T.; Dornseif, B.; Reichl, V.; Natarajan, J.; Corrado, M. Pharmacodynamics of levofloxacin: A new paradigm for early clinical trials. *JAMA* **1998**, *279*, 125–129. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Cook, A.M.; Martin, C.; Adams, V.R.; Morehead, R.S. Pharmacokinetics of intravenous levofloxacin administered at 750 milligrams in obese adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 3240–3243. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Pai, M.P.; Cojutti, P.; Pea, F. Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. *Clin. Pharmacokinet.* **2014**, *53*, 753–762. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Stass, H.; Dalhoff, A.; Kubitz, D.; Schuhly, U. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 2060–2065. [[CrossRef](#)]
74. Grosjean, P.; Urien, S. Reevaluation of moxifloxacin pharmacokinetics and their direct effect on the QT interval. *J. Clin. Pharmacol.* **2012**, *52*, 329–338. [[CrossRef](#)]
75. Kees, M.G.; Weber, S.; Kees, F.; Horbach, T. Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and tissue of morbidly obese patients. *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**, *66*, 2330–2335. [[CrossRef](#)]
76. de Vroom, S.L.; van Hest, R.M.; van Daalen, F.V.; Kuil, S.D.; Mathôt, R.A.A.; Geerlings, S.E.; Jager, N.G.L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment of ciprofloxacin in adult patients on general wards with adequate and impaired renal function. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, *56*, 106166. [[CrossRef](#)]
77. Drusano, G.L.; Plaisance, K.L.; Forrest, A.; Standiford, H.C. Dose ranging study and constant infusion evaluation of ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, *30*, 440–443. [[CrossRef](#)]
78. Roberts, J.A.; Cotta, M.O.; Cojutti, P.; Lugano, M.; Della Rocca, G.; Pea, F. Does Critical Illness Change Levofloxacin Pharmacokinetics? *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *60*, 1459–1463. [[CrossRef](#)]
79. Roger, C.; Wallis, S.C.; Louart, B.; Lefrant, J.Y.; Lipman, J.; Muller, L.; Roberts, J.A. Comparison of equal doses of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on ciprofloxacin population pharmacokinetics in critically ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.* **2016**, *71*, 1643–1650. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Li, X.; Zoller, M.; Fuhr, U.; Huseyn-Zada, M.; Maier, B.; Vogeser, M.; Zander, J.; Taubert, M. Ciprofloxacin in critically ill subjects: Considering hepatic function, age and sex to choose the optimal dose. *J. Antimicrob. Chemother.* **2019**, *74*, 682–690. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Eloy, G.; Lebeaux, D.; Launay, M.; Fernandez-Gerlinger, M.P.; Billaud, E.; Douez, E.; Mainardi, J.L.; Bouyer, B.; Jullien, V. Influence of Renal Function and Age on the Pharmacokinetics of Levofloxacin in Patients with Bone and Joint Infections. *Antibiotics* **2020**, *9*, 401. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Peloquin, C.A.; Hadad, D.J.; Molino, L.P.; Palaci, M.; Boom, W.H.; Dietze, R.; Johnson, J.L. Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 852–857. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Zhang, J.; Xu, J.F.; Liu, Y.B.; Xiao, Z.K.; Huang, J.A.; Si, B.; Sun, S.H.; Xia, Q.M.; Wu, X.J.; Cao, G.Y.; et al. Population pharmacokinetics of oral levofloxacin 500 mg once-daily dosage in community-acquired lower respiratory tract infections: Results of a prospective multicenter study in China. *J. Infect. Chemother.* **2009**, *15*, 293–300. [[CrossRef](#)]
84. Kiem, S.; Ryu, S.M.; Lee, Y.M.; Schentag, J.J.; Kim, Y.W.; Kim, H.K.; Jang, H.J.; Joo, Y.D.; Jin, K.; Shin, J.G.; et al. Population pharmacokinetics of levofloxacin in Korean patients. *J. Chemother.* **2016**, *28*, 308–313. [[CrossRef](#)]

85. Chien, S.C.; Chow, A.T.; Natarajan, J.; Williams, R.R.; Wong, F.A.; Rogge, M.C.; Nayak, R.K. Absence of age and gender effects on the pharmacokinetics of a single 500-milligram oral dose of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1562–1565. [\[CrossRef\]](#)
86. Kervezee, L.; Stevens, J.; Birkhoff, W.; Kamerling, I.M.; de Boer, T.; Dröge, M.; Meijer, J.H.; Burggraaf, J. Identifying 24 h variation in the pharmacokinetics of levofloxacin: A population pharmacokinetic approach. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2016**, *81*, 256–268. [\[CrossRef\]](#)
87. Nomura, K.; Fujimoto, Y.; Morimoto, Y.; Kanbayashi, Y.; Matsumoto, Y.; Taniwaki, M. Population pharmacokinetics of levofloxacin as prophylaxis for febrile neutropenia. *Intern. Med.* **2008**, *47*, 375–378. [\[CrossRef\]](#)
88. van den Elsen, S.H.J.; Sturkenboom, M.G.G.; Van't Bovenind-Vrubleuskaya, N.; Skrahina, A.; van der Werf, T.S.; Heysell, S.K.; Mpagama, S.; Migliori, G.B.; Peloquin, C.A.; Touw, D.J.; et al. Population Pharmacokinetic Model and Limited Sampling Strategies for Personalized Dosing of Levofloxacin in Tuberculosis Patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62*, e01092-18. [\[CrossRef\]](#)
89. Cao, G.; Zhang, J.; Wu, X.; Yu, J.; Chen, Y.; Ye, X.; Zhu, D.; Zhang, Y.; Guo, B.; Shi, Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin injection in healthy Chinese volunteers and dosing regimen optimization. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2013**, *38*, 394–400. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
90. Cojutti, P.G.; Ramos-Martin, V.; Schiavon, I.; Rossi, P.; Baraldo, M.; Hope, W.; Pea, F. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levofloxacin in Acutely Hospitalized Older Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61*, e02134-16. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
91. Wada, T.; Kobayashi, M.; Ono, Y.; Mizugaki, A.; Katabami, K.; Maekawa, K.; Miyamoto, D.; Yanagida, Y.; Hayakawa, M.; Sawamura, A.; et al. Pharmacokinetics and the optimal regimen for levofloxacin in critically ill patients receiving continuous hemodialfiltration. *J. Intensive Care.* **2015**, *3*, 22. [\[CrossRef\]](#)
92. Canoui, E.; Kerneis, S.; Morand, P.; Enser, M.; Gauzit, R.; Eyrolle, L.; Leclerc, P.; Contejean, A.; Zheng, Y.; Anract, P.; et al. Oral levofloxacin: Population pharmacokinetics model and pharmacodynamics study in bone and joint infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **2022**, *77*, 1344–1352. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
93. Malone, R.S.; Fish, D.N.; Abraham, E.; Teitelbaum, I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 2949–2954. [\[CrossRef\]](#)
94. Guenter, S.G.; Iven, H.; Boos, C.; Bruch, H.P.; Muhl, E. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous venovenous hemodiafiltration and continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients. *Pharmacotherapy* **2002**, *22*, 175–183. [\[CrossRef\]](#)
95. Hansen, E.; Bucher, M.; Jakob, W.; Lemberger, P.; Kees, F. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med.* **2001**, *27*, 371–375. [\[CrossRef\]](#)
96. Czock, D.; Husig-Linde, C.; Langhoff, A.; Schopke, T.; Hafer, C.; de Groot, K.; Swoboda, S.; Kuse, E.; Haller, H.; Fliser, D.; et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin and levofloxacin in intensive care unit patients who have acute renal failure and undergo extended daily dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, *1*, 1263–1268. [\[CrossRef\]](#)
97. Sullivan, J.T.; Woodruff, M.; Lettieri, J.; Agarwal, V.; Krol, G.J.; Leese, P.T.; Watson, S.; Heller, A.H. Pharmacokinetics of a once-daily oral dose of moxifloxacin (Bay 12-8039), a new enantiomerically pure 8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 2793–2797. [\[CrossRef\]](#)
98. Nightingale, C.H. Moxifloxacin, a new antibiotic designed to treat community-acquired respiratory tract infections: A review of microbiologic and pharmacokinetic-pharmacodynamic characteristics. *Pharmacotherapy* **2000**, *20*, 245–256. [\[CrossRef\]](#)
99. Barth, J.; Jager, D.; Mundkowski, R.; Drevelow, B.; Welte, T.; Burkhardt, O. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of intravenous moxifloxacin in patients with severe hepatic impairment. *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, *62*, 575–578. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
100. Sionidou, M.; Manika, K.; Pitsiou, G.; Kontou, P.; Chatzika, K.; Zarogoulidis, P.; Kioumis, I. Moxifloxacin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pharmacokinetics and Penetration into Bronchial Secretions in Ward and Intensive Care Unit Patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63*, e01974-18. [\[CrossRef\]](#)
101. Tokimatsu, I.; Shigemura, K.; Kotaki, T.; Yoshikawa, H.; Yamamichi, F.; Tomo, T.; Arakawa, S.; Fujisawa, M.; Kadota, J.I. A Prospective Study of the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Enteral Moxifloxacin in the Treatment of Hemodialysis Patients with Pneumonia. *Intern. Med.* **2017**, *56*, 1315–1319. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
102. Hasunuma, T.; Tohkin, M.; Kaniwa, N.; Jang, I.J.; Yimin, C.; Kaneko, M.; Saito, Y.; Takeuchi, M.; Watanabe, H.; Yamazoe, Y.; et al. Absence of ethnic differences in the pharmacokinetics of moxifloxacin, simvastatin, and meloxicam among three East Asian populations and Caucasians. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2016**, *81*, 1078–1090. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
103. Bulik, C.C.; Bader, J.C.; Zhang, L.; Van Wart, S.A.; Rubino, C.M.; Bhavnani, S.M.; Sweeney, K.L.; Ambrose, P.G. PK-PD Compass: Bringing infectious diseases pharmacometrics to the patient's bedside. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* **2017**, *44*, 161–177. [\[CrossRef\]](#)
104. Täubel, J.; Prasad, K.; Rosano, G.; Ferber, G.; Wibberley, H.; Cole, S.T.; Van Langenhoven, L.; Fernandes, S.; Djumanov, D.; Sugiyama, A. Effects of the Fluoroquinolones Moxifloxacin and Levofloxacin on the QT Subintervals: Sex Differences in Ventricular Repolarization. *J. Clin. Pharmacol.* **2020**, *60*, 400–408. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
105. Bidell, M.R.; Lodise, T.P. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: Does Levofloxacin Pose the Greatest Risk? *Pharmacotherapy* **2016**, *36*, 679–693. [\[CrossRef\]](#)
106. Cicali, B.; Lingineni, K.; Cristofolletti, R.; Wendl, T.; Hoechel, J.; Wiesinger, H.; Chaturvedula, A.; Vozmediano, V.; Schmidt, S. Quantitative Assessment of Levonorgestrel Binding Partner Interplay and Drug-Drug Interactions Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* **2021**, *10*, 48–58. [\[CrossRef\]](#)

107. Kim, C.; Lo Re, V.; Rodríguez, M.; Lukas, J.C.; Leal, N.; Campo, C.; García-Bea, A.; Suarez, E.; Schmidt, S.; Vozmediano, V. Application of a dual mechanistic approach to support bilastine dose selection for older adults. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* **2021**, *10*, 1006–1017. [CrossRef]
108. Li, J.; Roberts, J.; Working Group of Anti-infective Pharmacology of the International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antibiotic pharmacokinetics/pharmacodynamics: Where are we heading? *Int. J. Antimicrob. Agents* **2021**, *58*, 106369. [CrossRef]
109. Magri, V.; Boltri, M.; Cai, T.; Colombo, R.; Cuzzocrea, S.; De Visschere, P.; Giuberti, R.; Granatieri, C.M.; Latino, M.A.; Larganà, G.; et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch. Ital. Urol. Androl.* **2019**, *90*, 227–248. [CrossRef] [PubMed]
110. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial Wild Type Distribution of Microorganism. Available online: <https://mic.eucast.org/Eucast2/> (accessed on 15 March 2022).
111. Clinical Laboratory Standards Institute. Available online: <https://clsi.org/> (accessed on 15 March 2022).
112. Dalhoff, A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* **2012**, *2012*, 976273. [CrossRef] [PubMed]
113. Fuhrmeister, A.S.; Jones, R.N. The Importance of Antimicrobial Resistance Monitoring Worldwide and the Origins of SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum. Infect. Dis.* **2019**, *6*, S1–S4. [CrossRef] [PubMed]
114. National Healthcare Safety Network (NHSN). CDC Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP). Available online: <https://www.cdc.gov/nhsn/index.html> (accessed on 19 March 2022).
115. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). European Centre for Disease Prevention and Control. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net> (accessed on 19 March 2021).
116. Shortridge, D.; Gales, A.C.; Streit, J.M.; Huband, M.D.; Tsakris, A.; Jones, R.N. Geographic and Temporal Patterns of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Over 20 Years From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–2016. *Open Forum Infect. Dis.* **2019**, *6*, S63–S68. [CrossRef] [PubMed]
117. Stewardson, A.J.; Vervoort, J.; Adriaenssens, N.; Coenen, S.; Godycki-Cwirko, M.; Kowalczyk, A.; Huttner, B.D.; Lammens, C.; Malhotra-Kumar, S.; Goossens, H.; et al. Study Group Effect of outpatient antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal Enterobacteriaceae: A multinational prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* **2018**, *24*, 972–979. [CrossRef]
118. Critchley, I.A.; Cotroneo, N.; Pucci, M.J.; Mendes, R. The burden of antimicrobial resistance among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in the United States in 2017. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0220265. [CrossRef]
119. Wagenlehner, F. Urogenital infections. *World J. Urol.* **2020**, *38*, 1–2. [CrossRef]
120. Sader, H.S.; Farrell, D.J.; Flamm, R.K.; Jones, R.N. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009–2011). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2014**, *78*, 443–448. [CrossRef]
121. de Kraker, M.E.; Jarlier, V.; Monen, J.C.; Heuer, O.E.; van de Sande, N.; Grundmann, H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: Trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin. Microbiol. Infect.* **2013**, *19*, 860–868. [CrossRef]
122. Valero, A.; Isla, A.; Rodríguez-Gascón, A.; Calvo, B.; Canut, A.; Solinis, M.Á. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis as a tool for surveillance of the activity of antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in critically ill patients. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* **2019**, *37*, 380–386. [CrossRef]
123. Valero, A.; Rodríguez-Gascón, A.; Isla, A.; Barrasa, H.; Del Barrio-Tofiño, E.; Oliver, A.; Canut, A.; Solinis, M.Á. *Pseudomonas aeruginosa* Susceptibility in Spain: Antimicrobial Activity and Resistance Suppression Evaluation by PK/PD Analysis. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1899. [CrossRef] [PubMed]
124. Kandil, H.; Cramp, E.; Vaghela, T. Trends in Antibiotic Resistance in Urologic Practice. *Eur. Urol. Focus* **2016**, *2*, 363–373. [CrossRef] [PubMed]

## Anexo 2

<i>Pacientes</i>	<i>Dosis (mg)</i>	<i>% PTA<sub>EFIC</sub>&gt;90%</i>	<i>% PTA<sub>RESIS</sub>&gt;90%</i>
Jóvenes	500	CMI ≤ 0,125 CMI = 0,25 C <sub>R</sub> 1,3	CMI ≤ 0,064
	750	CMI ≤ 0,125 CMI = 0,25 C <sub>R</sub> 0,7-1,0	CMI ≤ 0,064 CMI = 0,125 C <sub>R</sub> 0,8-1,3
	1000	CMI ≤ 0,25 CMI = 0,5 C <sub>R</sub> 1,3	CMI ≤ 0,125
	SIN CUBRIR	CMI = 0,5 C <sub>R</sub> 0,6-1,1 CMI ≥ 1	CMI ≤ 0,25
Adultos	500	CMI ≤ 0,125 CMI = 0,25 C <sub>R</sub> 0,9-1,3	CMI ≤ 0,064 CMI = 0,125 C <sub>R</sub> 1,3
	750	CMI ≤ 0,25 y CMI = 0,5 C <sub>R</sub> 1,3	CMI ≤ 0,064 CMI = 0,125 C <sub>R</sub> 0,7-1,3
	1000	CMI ≤ 0,25 CMI = 0,5 C <sub>R</sub> 0,9-1,3	CMI ≤ 0,125 CMI = 0,25 C <sub>R</sub> 1,3
	SIN CUBRIR	CMI = 0,5 C <sub>R</sub> 0,6-0,8 CMI ≥ 1	CMI = 0,25 C <sub>R</sub> 0,6-1 CMI ≤ 0,5
Edad avanzada	500	CMI ≤ 0,25 CMI = 0,5 C <sub>R</sub> 0,8-1,3	CMI ≤ 0,125 CMI = 0,25 C <sub>R</sub> 1-1,3
	750	CMI ≤ 0,5 CMI = 1 C <sub>R</sub> 1,3	CMI ≤ 0,25
	1000	CMI ≤ 0,5 CMI = 1 C <sub>R</sub> 1,3	CMI ≤ 0,25 CMI = 0,5 C <sub>R</sub> 1-1,3
	SIN CUBRIR	CMI = 1 C <sub>R</sub> 0,6-0,8 CMI ≥ 2	CMI = 0,5 C <sub>R</sub> 0,6-0,9 CMI ≥ 1
Ancianos	500	CMI ≤ 0,5	CMI ≤ 0,125 CMI = 0,25 C <sub>R</sub> 0,8-1,3
	750	CMI ≤ 0,5 CMI = 1 C <sub>R</sub> 0,9-1	CMI ≤ 0,25
	1000	CMI ≤ 1	CMI ≤ 0,25 CMI = 0,5 C <sub>R</sub> 0,8-1,3
	SIN CUBRIR	CMI ≥ 2	CMI = 0,5 C <sub>R</sub> 0,6-0,7 CMI ≥ 1

*Gérmenes Gram (-) incluyen: Enterobacterias CMI ≤ 0,5 mg/L, Pseudomonas aeruginosa CMI ≤ 2 mg/L*

Pacientes -2	Dosis (mg)	% PTA <sub>EFIC</sub> >90%	% PTA <sub>RESIS</sub> >90%
Jóvenes	500	CMI ≤ 0,25 CMI=0,5 C <sub>R</sub> 0,9-1,3	CMI ≤ 0,125
	750	CMI ≤ 0,5 CMI=1 C <sub>R</sub> =1,3	CMI ≤ 0,125 CMI=0,25 C <sub>R</sub> 0,8-1,3
	1000	CMI ≤ 0,5 CMI=1 C <sub>R</sub> =0,8-1,3	CMI ≤ 0,25
	SIN CUBRIR	CMI ≥ 2	CMI ≥ 0,5
Adultos	500	CMI ≤ 0,25 CMI=0,25 C <sub>R</sub> 0,7-1,3	CMI ≤ 0,125 CMI=0,25 C <sub>R</sub> 1,3
	750	CMI ≤ 0,5 CMI=1 C <sub>R</sub> =1-1,3	CMI ≤ 0,25
	1000	CMI ≤ 0,5 CMI=1 C <sub>R</sub> 0,7-1,3	CMI ≤ 0,25 CMI=0,5 C <sub>R</sub> 1,3
	SIN CUBRIR	CMI=1 C <sub>R</sub> 0,6 CMI ≥ 2	CMI=0,5 C <sub>R</sub> 0,6-1 CMI ≥ 1
Edad avanzada	500	CMI ≤ 0,5 CMI=1 C <sub>R</sub> 1,3	CMI ≤ 0,125 CMI=0,25 C <sub>R</sub> 0,8-1,3 CMI=0,5 C <sub>R</sub> 1,3
	750	CMI ≤ 1 CMI=2 C <sub>R</sub> 0,9-1,3	CMI ≤ 0,5
	1000	CMI ≤ 2	CMI ≤ 0,5 CMI=1 C <sub>R</sub> 1-1,3
	SIN CUBRIR	CMI ≥ 4	CMI=1 C <sub>R</sub> 0,6-0,9 CMI ≥ 2
Ancianos	500	CMI ≤ 1	CMI ≤ 0,25 CMI=0,5 C <sub>R</sub> 0,8-1
	750	CMI ≤ 1 CMI=2 C <sub>R</sub> 0,7-1	CMI ≤ 0,5
	1000	CMI ≤ 2	CMI ≤ 0,5 CMI=1 C <sub>R</sub> 0,8-1
	SIN CUBRIR	CMI ≥ 4	CMI=1 C <sub>R</sub> 0,6-0,7 CMI ≥ 2

Gérmenes Gram (+) incluyen: *Enterococcus faecalis* CMI ≤ 4 mg/L, *Staphylococcus aureus* CMI= 0,01-1, *Streptococcus agalactiae* CMI= 0,01-2 mg/L

## Anexo 3



GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA  
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

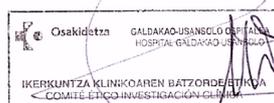
Habiendo evaluado el C.E.I.C., en su reunión del 19 de diciembre de 2019, el **Protocolo 22/19 “Análisis de las reacciones adversas producidas por fluoroquinolonas en pacientes urológicos con prostatitis bacteriana.”**

Don Julio Audicana Uriarte, presidente del Comité Ético de Investigación Clínica de la OSI Barrualde-Galdakao.

#### CERTIFICA

- Que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Que la capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado, como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- Que el alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- Y que, tras la valoración de los aspectos éticos, metodológicos y administrativos, así como de los aspectos locales e idoneidad del investigador, este Comité decide emitir **Informe Favorable** y acepta que dicho estudio sea realizado por **Carmelo Aguirre Gómez** del Sº de Farmacovigilancia del País Vasco.

Lo que firmo en Galdakao, a 7 de enero de 2020



El Presidente:  
DR. JULIO AUDICANA URIARTE

Kodea: 1101/180 HG-047

Labeaga Auzoa, z/g - 48960 - GALDAKAO (Bizkaia)  
Tfnoa. 94 400 70 00



