



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Ceftarolina fosamil en la neumonía comunitaria y nosocomial

Esther Calbo^{a,b,*} y Rafael Zaragoza^{c,d}

^aServicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^bUniversidad Internacional de Catalunya

^cServicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^dCoordinador del Programa Interdisciplinar de Atención en la Sepsis Grave, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:

Neumonía

Streptococcus pneumoniae

Staphylococcus aureus resistente a metilicina

Ceftarolina fosamil

Resistencia a la penicilina

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

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

Ceftaroline fosamil in community-acquired and nosocomial pneumonia

ABSTRACT

Keywords:

Pneumonia

Streptococcus pneumoniae

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

Ceftaroline fosamil

Penicillin resistance

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

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

*Autor para correspondencia.

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

Introducción

La neumonía de adquisición comunitaria (NAC) es una infección común en los países desarrollados y provoca un gran número de hospitalizaciones y muertes, especialmente entre los adultos mayores de 65 años de edad, constituyendo, para los sistemas sanitarios, una considerable carga asistencial y económica que va en aumento¹.

De 1994 a 2004 se determinó un incremento de hasta un 50% en la incidencia de neumonía². Hoy por hoy, las tasas de incidencia de NAC comunicadas en nuestro país oscilan entre 0,9 y 10,5 casos por 1.000 habitantes-año³ en función de los grupos poblacionales considerados. La incidencia aumenta en los pacientes ancianos, llegando a 29,4 casos por 1.000 habitantes-año en mayores de 85 años⁴. Es probable que el envejecimiento progresivo de la población, así como la elevada presencia de comorbilidades entre estos pacientes, explique el incremento progresivo en la incidencia de esta patología. Asimismo, la carga asistencial que supone la neumonía tiene una traducción económica inmediata. Los costes ajustados por episodio en nuestro medio varían entre 698,6 euros para los pacientes ambulatorios y 2.332,4 euros para los que requieren ingreso hospitalario⁵.

En España, entre un 20 y un 60% de los pacientes con NAC recibe tratamiento ambulatorio y la mortalidad en este grupo suele ser inferior al 1%^{5,6}. El resto de los pacientes requiere tratamiento hospitalario. La necesidad de ingreso aumenta con la edad y con la presencia de comorbilidades. Datos europeos muestran que en torno al 80% de los pacientes ingresados por NAC presentan alguna comorbilidad⁷. En nuestro medio, 2 encuestas poblacionales retrospectivas recientes han reportado una tasa de hospitalización por neumonía de cualquier causa en adultos de más de 50 años de edad de 6,27 casos por 1.000 habitantes-año, y de 14 casos por 1.000 habitantes-año para los mayores de 65 años^{8,9}.

La mortalidad varía enormemente en función de la edad y de la gravedad. Puede oscilar entre el 4% cuando el paciente ingresado presenta una mejoría precoz con el tratamiento¹⁰, llegando al 24% de los pacientes inmunocompetentes con tratamiento adecuado ingresados en las unidades de cuidados intensivos¹¹, o hasta el 45% en función del antibiótico recibido¹². Entre los pacientes mayores de 85 años la mortalidad supera el 47%¹³.

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

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

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

La introducción de la vacuna conjugada heptavalente se ha seguido de una caída en la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños vacunados y en adultos, especialmente en las áreas en las que, en el momento de su introducción, la cobertura vacunal era elevada y donde, a su vez, se han logrado altas tasas de vacunación infantil¹⁴.

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

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

La reducción de la incidencia de serotipos vacunales y la redefinición de los puntos de corte comportó un descenso inicial de las tasas de resistencia de neumococo a penicilina^{15,16}. No obstante, estos datos tienen un marcado valor local y variación temporal. Informes recientes en Estados Unidos hablan de un nuevo incremento en las tasas de resistencia a penicilina¹⁷.

En nuestro ámbito, algunos autores han observado incluso un aumento de la incidencia de ENI en los adultos en la era posvacunal¹⁸, en ocasiones asociado a mayor gravedad en la forma de presentación¹⁹. Este aumento de incidencia se ha producido fundamentalmente debido a la aparición de serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente. De hecho, el serotipo más frecuentemente aislado en ENI en adultos en España es el 19A²⁰. Hay que destacar que determinados complejos clonales asociados al serotipo 19A son portadores de mecanismos de multirresistencia, lo que nos obliga a mantener una estrecha vigilancia dada la amenaza de la posible emergencia de nuevos patrones de resistencia en *S. pneumoniae*²¹. No obstante, las tasas de resistencia a penicilina descritas en España han sufrido un descenso en las últimas décadas (previo incluso a la introducción de la vacuna), de tal forma que menos del 5% de las cepas aisladas en adultos presentan una CMI a penicilina > 2 $\mu\text{g/ml}$ ²². La resistencia a macrólidos permanece estable por encima del 20% y las quinolonas mantienen su actividad, con tasas de resistencia inferiores al 3%^{23,24}.

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

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

Estudios in vitro y en el modelo animal de experimentación

Son varios los trabajos publicados que demuestran la eficacia in vitro de ceftarolina fosamil, tanto frente a *S. pneumoniae*²⁹⁻³² (incluyendo cepas resistentes a la penicilina y cefalosporinas y cepas causantes de neumonía comunitaria) como frente a *S. aureus*, especialmente frente a SARM³³, mostrando también actividad frente a cepas causantes de neumonía comunitaria³⁴ y a aquellas con sensibilidad intermedia, heterorresistentes o resistentes a vancomicina^{35,36} o a daptomicina³⁷.

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

Esta superioridad in vitro frente a *S. pneumoniae* también se ha demostrado in vivo en sendos modelos animales de meningitis³⁸ y neumonía³⁹, ambos realizados en conejos. En el primero de ellos, hasta ahora solo publicado en forma de *abstract*, ceftarolina se mostró superior a ceftriaxona frente a cepas sensibles a la penicilina y a

la combinación de vancomicina y ceftriaxona frente a cepas resistentes a la penicilina. En el modelo de neumonía neumocócica en conejos, simulando dosificación humana (71 mg/kg para ceftriaxona y 82 mg/kg para ceftarolina al día), los conejos fueron aleatorizados a recibir placebo, ceftriaxona o ceftarolina. La evaluación de la eficacia se realizó mediante recuento de colonias, tanto en tejido pulmonar como esplénico. Ceftarolina y ceftriaxona lograron la erradicación en ambos tejidos al segundo día de tratamiento, tanto para cepas sensibles como intermedias a la penicilina. En el modelo con cepas resistentes a la penicilina, ceftarolina mostró de nuevo una excelente capacidad bactericida (descenso de 8 unidades logarítmicas frente a 2), mientras que los resultados con ceftriaxona no lograron alcanzar una disminución logarítmica estadísticamente significativa. Con dosis de ceftarolina de 20 mg/kg/12 h se consiguió la erradicación microbiológica de estas cepas resistentes. Este estudio, por tanto, valida la capacidad bactericida de ceftarolina in vivo frente a *S. pneumoniae*, incluyendo cepas resistentes a la penicilina.

Los estudios de experimentación animal que se han realizado frente a SARM son diversos, algunos de ellos para demostrar las propiedades farmacodinámicas de ceftarolina frente a este microorganismo en pulmón⁴⁰ y en situaciones de neutropenia en ratones⁴¹, y otros modelos de neumonía como tal en comparación con fármacos con actividad frente a este microorganismo^{18,42}.

Así, en un modelo murino para caracterizar la relación dosis-respuesta correspondiente a la dosis humanizada de 600 mg intravenosos cada 12 h, midiendo concentraciones séricas y en líquido epitelial (*epithelial lining fluid*; ELF), se demostró que ceftarolina cumplió los objetivos farmacocinéticos marcados tanto para SARM como para SASM con cepas con CMI que se situaron entre 0,5 y 4 µg/ml para ceftarolina⁴⁰.

En un modelo de infección de partes blandas con ratones, tanto neutropénicos como inmunocompetentes, se demostró de nuevo la utilidad clínica, independientemente de la situación inmunitaria para cepas de *S. aureus*, incluyendo SARM, con CMI ≤ 4 µg/ml para ceftarolina⁴¹.

Es en los modelos animales comparativos con otros fármacos donde ceftarolina ha demostrado mayor eficacia que sus comparadores en infecciones pulmonares causadas por SARM. El primero de ellos fue un modelo animal en ratones en el que se incluyeron infecciones sistémicas, tanto pulmonares como de partes blandas, causadas por SARM. En el modelo de neumonía se evaluó la eficacia de ceftarolina en comparación con vancomicina y linezolid. Los antibióticos se podían administrar a las 2 h, y 1 o 2 días después del inicio de la infección, administrándose una dosis de 20 mg/kg para todos ellos. Se incluyeron 30 ratones, 10 en cada grupo. Si bien en el grupo de ratones con inicio de tratamiento a las 2 h de la inoculación no hubo diferencias entre los distintos fármacos, en el grupo de inicio 1 día después ceftarolina consiguió disminuir los recuentos bacterianos en tejido pulmonar > 99,9%, mientras que sus comparadores no tuvieron ningún efecto¹⁸.

El segundo de ellos, un modelo animal de neumonía comunitaria causada por SARM con producción de toxina de Pantón-Valentine (PVL), evaluó la eficacia clínica y la reducción de la producción de toxina con el tratamiento con ceftarolina, clindamicina, linezolid y vancomicina. La mortalidad precoz fue mayor con vancomicina que con sus comparadores. Tanto ceftarolina como clindamicina, y en menor medida linezolid, alcanzaron la mayor tasa de erradicación microbiológica así como de efecto antitoxina⁴².

En conclusión, todos los estudios in vitro y en modelos animales descritos muestran una mejor actividad, tanto para *S. pneumoniae* como para *S. aureus* incluyendo SARM y cepas productoras de PVL, en modelos de neumonía. Todo ello podría justificarse por la alta afinidad demostrada por ceftarolina por las proteínas de unión a penicilina (PBP), en especial por PBP 2a⁴³, que lo convierte en un fármaco de primera elección para las infecciones graves, tanto por *S. aureus*, en especial SARM, como por *S. pneumoniae*.

Ensayos clínicos en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad

Ceftarolina fosamil ha mostrado similar eficacia clínica y seguridad al ser comparada con ceftriaxona en 2 estudios publicados individualmente: FOCUS-1 (CeftarOnline Community-acquired Pneumonia trial Versus Ceftriaxone in hospitalized patients)⁴⁴ y FOCUS-2⁴⁵ y de forma integrada⁴⁶. Se trata de 2 ensayos clínicos fase III de no inferioridad, aleatorizados, doble ciego, internacionales y multicéntricos que se llevaron a cabo en Europa, Latinoamérica, Asia, África y Estados Unidos.

En los ensayos se incluyeron pacientes adultos con neumonía confirmada radiológicamente e índice pronóstico de gravedad III o IV⁴⁷ que requerían ingreso hospitalario y tratamiento intravenoso.

Se excluyó a los pacientes que podían recibir tratamiento oral, los pacientes con índice pronóstico de gravedad I, II y V, los pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/min, los pacientes inmunodeprimidos o con hepatopatía grave, los pacientes con sospecha o confirmación de infección por agentes atípicos, los pacientes con empiema, los que necesitaban ingreso en unidades de cuidados intensivos y los pacientes con sospecha o confirmación de infección por SARM, dada la falta de actividad del comparador.

En ambos estudios se estratificó a los pacientes por gravedad y se les aleatorizó a recibir ceftarolina a razón de 600 mg/12 h o ceftriaxona 1 g/día. En FOCUS-1, además, se permitió la administración de claritromicina 500 mg/12 h el primer día. La duración del tratamiento fue de 5 a 7 días y la valoración de curación se realizó entre los días 8 y 15 de la inclusión. Los pacientes permanecieron ingresados a lo largo de todo el estudio y no se permitió ninguna terapia secuencial. No recibieron ningún otro antibiótico más allá del fármaco en estudio.

El objetivo principal era determinar la no inferioridad en la tasa de curación clínica de ceftarolina comparada con ceftriaxona en la población clínicamente evaluable y en la población por intención de tratamiento modificada en la valoración de curación.

La curación clínica se definió como la resolución de todos los signos y síntomas relacionados con la neumonía o la mejoría que hiciera innecesario ningún otro tratamiento antibiótico añadido.

Se incluyó un total de 1.153 pacientes, 580 recibieron ceftarolina y 573 ceftriaxona. Los pacientes incluidos en ambas ramas fueron comparables en cuanto a características demográficas, de comorbilidad y función renal.

En el análisis integrado de ambos estudios se identificó un agente etiológico en 333 pacientes. En 293 (88%) se trataba de un patógeno típico y en 40 (12%) de una infección mixta (identificación de patógenos típicos y atípicos simultáneamente). Los microorganismo más frecuentemente aislados fueron *S. pneumoniae* en 139/333 (41,7%) y *S. aureus* en 55/333 (16,5%).

La tasa de curación para la población clínicamente evaluable, integrando los resultados de FOCUS-1 y FOCUS-2, fue del 84,3% en el grupo de ceftarolina, frente al 77,7% en el de ceftriaxona, lo que supone una diferencia del 6,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,6-11,8). Los resultados en la población microbiológicamente evaluable fueron similares: el 85,1% para ceftarolina frente al 75,5% para ceftriaxona. La tasa de curación en función del microorganismo se resume en la tabla 1. La tasa de curación clínica en pacientes con bacteriemia fue del 71% para ceftarolina y del 58,8% para ceftriaxona.

Hay que destacar que la curación clínica fue más precoz en el grupo de ceftarolina, de tal forma que al cuarto día el 69,5% de los pacientes del grupo ceftarolina frente al 59,4% del grupo ceftriaxona habían conseguido la estabilidad definida por la normalización de las constantes vitales y la mejoría en al menos 1 de los 4 síntomas guía (tos, disnea, dolor pleurítico y producción de esputo). Entre los pacientes con infección por *S. pneumoniae* esta respuesta precoz fue incluso superior para ceftarolina (73%) que para ceftriaxona (56%)⁴⁸.

Tabla 1

Tasa de curación en función del microorganismo aislado

Agente etiológico	Ceftarolina, n/N (%)	Ceftriaxona, n/N (%)
<i>S. pneumoniae</i>	59/69 (85,5)	48/70 (68,6)
SPMR	4/4 (100)	2/9 (22,2)
<i>S. aureus</i>	18/25 (72)	18/30 (60)
<i>H. influenzae</i>	17/20 (85)	20/24 (83,3)
<i>H. parainfluenzae</i>	16/17 (94,1)	15/18 (83,3)
<i>K. pneumoniae</i>	14/15 (93,3)	10/13 (76,9)
<i>E. coli</i>	10/12 (83,3)	9/13 (69,2)

SPMR: *S. pneumoniae* multiresistente a 2 o más clases de antimicrobianos.
 Datos tomados de los estudios FOCUS-1 y FOCUS-2 integrados⁵¹.

Recientemente se ha publicado un análisis retrospectivo de los datos obtenidos en ambos ensayos clínicos, donde se evalúa la curación clínica exclusivamente en el grupo de enfermos con infección documentada por *S. pneumoniae*⁴⁹. Tras ajustar por las posibles variables de confusión en una regresión logística, se concluye que la eficacia clínica de ceftarolina es superior a la de ceftriaxona en el tratamiento de *S. pneumoniae*. Aunque la cohorte analizada es pequeña, y se trata de un análisis retrospectivo, los datos son coherentes con la mayor actividad in vitro de ceftarolina, atribuible a su mayor afinidad por las PBP⁵⁰.

En un 12% de los pacientes se identificó una infección mixta, con presencia de algún microorganismo atípico. El resultado clínico en este subgrupo fue similar al resto de la cohorte⁵¹. Este resultado está en línea con las recientes publicaciones que no demuestran un beneficio del tratamiento con actividad frente a microorganismos atípicos en los pacientes hospitalizados con NAC⁵².

En el caso de ceftarolina, los fracasos terapéuticos se produjeron en 3 pacientes con infección por *S. pneumoniae*, en 2 con *S. aureus* y en 1 con *H. influenzae*. En el caso de ceftriaxona el fracaso se produjo en 4 pacientes con infección por *S. pneumoniae* (uno de ellos multiresistente) y en 3 pacientes con *S. aureus*.

Ambos tratamientos presentaron tasas similares de efectos adversos, la gran mayoría leves. Los más frecuentes fueron diarrea, cefalea e insomnio para ceftarolina, y diarrea, hipertensión e hipocalcemia para ceftriaxona. Los efectos adversos muy graves fueron detectados en el 11,3 y el 11,7% en el grupo de pacientes tratados con ceftarolina o ceftriaxona, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento en 2 pacientes del grupo ceftarolina con la sospecha de efecto adverso muy grave: 1 caso de muerte súbita y 1 caso de fatiga intensa. Entre los pacientes que recibieron ceftriaxona se produjeron 3 casos de efecto adverso muy grave que condicionaron la interrupción del tratamiento, todos ellos relacionados con toxicidad hepática.

La mortalidad fue similar en ambos grupos: el 2,4% en el grupo de ceftarolina frente al 2% en el de ceftriaxona.

PK/PD en paciente crítico y neumonía relacionada con la asistencia sanitaria

Datos extraídos del estudio ENVIN⁵³ demuestran que los microorganismos grampositivos causantes de neumonía asociada a ventilación mecánica son, por orden de frecuencia, *S. aureus*, especialmente SARM, y, en menor medida, *S. pneumoniae*. Si bien hasta ahora disponemos tanto de linezolid como de vancomicina para el tratamiento de estas infecciones, se han descrito de forma progresiva limitaciones al tratamiento con estos fármacos⁵⁴; entre ellas destacan la aparición de resistencias a linezolid y la limitada eficacia clínica de vancomicina frente a las infecciones causadas por SARM con CMI > 1 µg/ml. En los últimos 5 años se ha descrito la emergencia de resistencia al linezolid asociada a mutaciones ribosomales⁵⁵, así como a transferencia del gen *crf* de *Staphylococcus coagulans* negativo⁵⁶, con una

incidencia creciente, tal y como demuestran las tasas en el ENVIN del año 2012, con porcentajes que llegan, en el caso de *S. epidermidis*, al 19%, lo que plantea la necesidad de reducción de su uso. En el caso de *S. aureus*, también se han descrito brotes de cepas resistentes a linezolid ligados al gen *crf*, uno de ellos en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico de Madrid, la mayoría de casos con neumonía asociada a ventilación mecánica, asociados a una alta mortalidad hospitalaria⁵⁷.

Es en el uso de vancomicina donde más limitaciones se han documentado en el tratamiento de estas infecciones. Ya en 1999, González et al, del Hospital Clínico San Carlos de Madrid⁵⁸, documentaron en un número limitado de episodios (54 pacientes) el peor pronóstico que presentaban aquellos con neumonías bacteriémicas causadas por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) cuando eran tratadas con vancomicina frente a cloxacilina, hecho que se ha corroborado posteriormente en varios trabajos^{59,60}. Por todo ello, no se debe recomendar vancomicina como tratamiento para infecciones causadas por SASM, especialmente en bacteriemias, ni como tratamiento empírico ni dirigido, salvo en pacientes alérgicos a la penicilina.

En un ya clásico trabajo publicado en 2004 por Sakoulas et al⁶¹ se describieron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de curación clínica en los episodios de bacteriemia por cepas de SARM con valores de CMI para vancomicina entre 1 y 2 µg/ml y comparados con cepas con CMI ≤ 0,5 µg/ml (el 55,6 frente al 9,5%; p = 0,01). Este mismo grupo, en el mismo año 2004, encabezado ahora por Moise-Broder et al⁶², encuentra de nuevo correlación entre las CMI para vancomicina de SARM y mala respuesta terapéutica con vancomicina, alcanzándose unas tasas de fracaso del 51% con CMI de 2 µg/ml.

En el excelente estudio prospectivo realizado durante 15 años por el Dr. Soriano et al⁶³ se incluyeron 414 episodios de bacteriemia por SARM, de los cuales el 73,6% tuvo una CMI ≥ 1 µg/ml y el 22,2% ≥ 2 µg/ml. La mortalidad global de todos los episodios fue del 28%. Este estudio confirma que las bacteriemias por SARM con CMI ≥ 2 µg/ml están asociadas de forma independiente a mortalidad cuando se tratan con vancomicina (*odds ratio*: 6,39; IC del 95%, 1,68-24,3). El estudio publicado por Haque en 2010⁶⁴ confirma esta teoría en la patología que nos ocupa, ya que encuentra correlación entre CMI a vancomicina y mortalidad en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica causada por SARM tratados con vancomicina.

Un reciente metaanálisis, que incluía la mayoría de estudios publicados hasta el momento, corrobora un mayor fracaso terapéutico y una mayor mortalidad en pacientes con infecciones por SARM con CMI para vancomicina > 1,5 µg/ml⁶⁵. Este fracaso terapéutico puede deberse, sin duda, a la dificultad para obtener una relación área bajo la curva/CMI > 400 con las dosis estándar utilizadas, como demuestra un estudio realizado en Salamanca en pacientes críticos⁶⁶, que, una vez más, demuestra la necesidad de aumentar las dosis de vancomicina para conseguir este objetivo, en especial y lógicamente con CMI elevadas. Sin embargo, la utilización de dosis de al menos 4 g al día de vancomicina conlleva un claro riesgo asociado de nefrotoxicidad sin un beneficio terapéutico⁶⁷.

Es evidente que la incorporación de ceftarolina al arsenal terapéutico puede soslayar de forma importante las limitaciones descritas más arriba, en especial en pacientes graves con neumonía nosocomial. En este contexto, en la tabla 2 se resume el posible posicionamiento que ceftarolina tiene en la actualidad en la neumonía comunitaria y nosocomial.

Conclusiones

Ceftarolina ha demostrado una eficacia y seguridad similar a ceftriaxona en el tratamiento de la NAC con índices pronósticos de gravedad III y IV causada por patógenos respiratorios habituales. Aunque los ensayos clínicos fueron diseñados como de no inferioridad, hay datos que apuntan a una eficacia superior de ceftarolina frente al

Tabla 2

Posible posicionamiento actual de ceftarolina para el tratamiento de la neumonía comunitaria y nosocomial

Tipo de infección	Tratamiento empírico	Tratamiento dirigido
Neumonía adquirida en la comunidad	<ul style="list-style-type: none"> • NAC grave que precisa ingreso en UCI en combinación con un agente activo frente a microorganismos atípicos 	<ul style="list-style-type: none"> • NAC causada por <i>S. pneumoniae</i>, en especial en episodios producidos por cepas resistentes a penicilina y/o ceftriaxona • NAC refractaria a tratamiento con ceftriaxona
Neumonía nosocomial o relacionada con la asistencia sanitaria	<ul style="list-style-type: none"> • En ámbitos con mayor incidencia de neumonía por SARM y contraindicación al uso empírico de linezolid o vancomicina 	<ul style="list-style-type: none"> • NN causada por SARM o SASM con CMI a vancomicina > 1 µg/ml refractaria a linezolid • NN causada por SARM con CMI a vancomicina > 1 µg/ml resistente a linezolid • NN causada por SAMR en paciente que desarrolla efectos adversos graves secundarios a linezolid

CMI: concentración mínima inhibitoria; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NN: neumonía nosocomial; SASM: *S. aureus* sensible a la meticilina; SARM: *S. aureus* resistente a la meticilina; UCI: unidad de cuidados intensivos.

comparador en forma de una respuesta clínica más precoz y una mayor tasa de curación clínica en las infecciones causadas por *S. pneumoniae*, por lo que adquiere un especial interés en los pacientes graves que ingresan en unidades de cuidados intensivos y necesitan una respuesta rápida, a pesar de que este tipo de pacientes no se incluyó en los ensayos FOCUS.

Es remarcable también su actividad frente a SARM, lo que la convierte en un betalactámico muy atractivo para el tratamiento de las neumonías producidas por este microorganismo. Hay que recordar, sin embargo, que los pacientes con SARM fueron excluidos de los estudios FOCUS y que hay escasos datos clínicos sobre la eficacia clínica de ceftarolina en pacientes con infección por *S. pneumoniae* resistente a penicilina. No obstante, tal y como se ha descrito previamente, hay datos sólidos in vitro y en modelo animal que demuestran la actividad y eficacia de ceftarolina.

En un escenario en el que la amenaza de la resistencia a los antimicrobianos está presente y donde escasean nuevos fármacos, ceftarolina aparece como una nueva herramienta para el tratamiento tanto empírico como dirigido de las NAC, con especial interés en pacientes con infección por *S. pneumoniae*.

Es evidente que la incorporación de ceftarolina al arsenal terapéutico puede soslayar de forma importante las limitaciones descritas de los tratamientos disponibles frente a SARM. Este hecho, junto con la alta afinidad demostrada de ceftarolina por las PBP, en especial por PBP 2a, la convierte en un fármaco de primera elección para las infecciones graves, tanto por *S. aureus*, en especial SARM, como por *S. pneumoniae*, en especial en pacientes graves afectados tanto de neumonía comunitaria como nosocomial.

Conflicto de intereses

E. Calbo ha actuado como conferenciante para Pfizer, Astellas y Merck y ha recibido apoyo para asistir a reuniones científicas de Pfizer, Novartis, Merck, Astellas y Janssen.

R. Zaragoza ha actuado como conferenciante para Pfizer, Novartis y AstraZeneca y ha recibido apoyo para asistir a reuniones científicas de Pfizer, Novartis y AstraZeneca.

Bibliografía

- Garau J, Calbo E. Community-acquired pneumonia. Lancet. 2008;371:455-8.
- Thomsen RW, Riis A, Nørgaard M, Jacobsen J, Christensen S, McDonald CJ, et al. Rising incidence and persistently high mortality of hospitalized pneumonia: a 10-year population-based study in Denmark. J Intern Med. 2006;259:410-7.
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax. 2012;67:71-9.
- Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, De Diego C, Arijia V, Maxenchs M, Grive M, et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. BMC Public Health. 2008;8:222.
- Sicras-Mainar A, Ibáñez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro P, Navarro-Artieda R, Aguilar L. Retrospective epidemiological study for the characterization of community-acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). BMC Infect Dis. 2012;12:283.
- Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Rodríguez-Carballeira M, Ferrer C, Garau J. Hospital admission, length of stay and mortality in community-acquired pneumonia in an acute care hospital. Correlation between a pneumonia prognosis index and conventional clinical criteria for assessing severity. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004;22:64-9.
- Blasi F, Garau J, Medina J, Ávila M, McBride K, Ostermann H. Current management of patients hospitalized with community-acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH. Respir Res. 2013;14:44.
- Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, Méndez C, García A, De Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). Vaccine. 2011;29:412-6.
- Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gómez-Bertomeu F; EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. Respir Med. 2009;103:309-16.
- Roson B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med. 2004;164:502-8.
- Rodríguez A, Lisboa T, Blot S, Martín-Loeches I, Solé-Violan J, De Mendoza D, et al; Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough. Intensive Care Med. 2009;35:430-8.
- Rello J, Catalán M, Díaz E, Bodí M, Álvarez B. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2002;28:1030-5.
- Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. Emerg Infect Dis. 2008;14:727-33.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med. 2003;348:1737-46.
- Feldman C, Brink AJ, Von Gottberg A, Wolter N, De Gouveia L, Perovic O, et al. Antimicrobial susceptibility of pneumococcal isolates causing bacteraemic pneumococcal pneumonia: analysis using current breakpoints and fluoroquinolone pharmacodynamics. Int J Antimicrob Agents. 2010;36:95-7.
- Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med. 2006;354:1455-63.
- Jones RN, Sader HS, Mendes RE, Flamm RK. Update on antimicrobial susceptibility trends among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: report of ceftaroline activity from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2011). Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75:107-9.
- Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007. Clin Infect Dis. 2009;48:57-64.
- Burgos J, Falcó V, Borrego A, Sordé R, Larrosa MN, Martínez X, et al. Impact of the emergence of non-vaccine pneumococcal serotypes on the clinical presentation and outcome of adults with invasive pneumococcal pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2013;19:385-91.
- Marimón JM, Alonso M, Rolo D, Ardanuy C, Liñares J, Pérez-Trallero E. Molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* invasive serotype 19A isolates from adults in two Spanish regions (1994-2009). Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:1009-13.
- Ardanuy C, Marimón JM, Calatayud L, Giménez M, Alonso M, Grau I, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies. PLoS One. 2012;7:e43619.
- Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance,

- serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. Clin Microbiol Infect. 2010;16:402-10.
23. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. J Clin Microbiol. 2009;47:1012-20.
 24. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:2953-9.
 25. Obed M, García-Vidal C, Pessacq P, Mykietiak A, Viasus D, Cazzola L, et al. Clinical features and outcome of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013 pii: S0213-005X(13)00011-6. [Epub ahead of print].
 26. Aliberti S, Cilloniz C, Chalmers JD, Zanaboni AM, Zanaboni AM, Cosentini R, et al. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. Thorax. 2013; doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203384. [Epub ahead of print].
 27. García-Vidal C, Viasus D, Roset A, Adamuz J, Verdaguier R, Dorca J, et al. Low incidence of multidrug-resistant organisms in patients with healthcare-associated pneumonia requiring hospitalization. Clin Microbiol Infect. 2011;17:1659-65.
 28. Giannella M, Pinilla B, Capdevila JA, Martínez Alarcón J, Muñoz P, López Álvarez J, et al. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2012;18:786-94.
 29. Steed ME, Vidaillac C, Winterfield P, Biek D, Rybak MJ. Evaluation of ceftaroline activity versus ceftriaxone against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with various susceptibilities to cephalosporins in an *in vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2691-5.
 30. Morrissey I, Leakey A. Activity of ceftaroline against serotyped *Streptococcus pneumoniae* isolates from Europe and South Africa associated with community-acquired bacterial pneumonia (2007-08). J Antimicrob Chemother. 2012;67:1408-12.
 31. McGee L, Biek D, Ge Y, Klugman M, Du Plessis M, Smith AM, et al. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of ceftaroline against cephalosporin-resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:552-6.
 32. Fenoll A, Aguilar L, Robledo O, Giménez MJ, Granizo JJ, Biek D, et al. In vitro activity of ceftaroline against *Streptococcus pneumoniae* isolates exhibiting resistance to penicillin, amoxicillin, and cefotaxime. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:4209-10.
 33. Iizawa Y, Nagai J, Ishikawa T, Hashiguchi S, Nakao M, Miyake A, et al. In vitro antimicrobial activity of T-91825, a novel anti-MRSA cephalosporin, and *in vivo* anti-MRSA activity of its prodrug, TAK-599. J Infect Chemother. 2004;10:146-56.
 34. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activities of ceftaroline and ME1036 tested against clinical strains of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:1153-5.
 35. Saravolatz L, Pawlak J, Johnson L. In vitro activity of ceftaroline against community-associated methicillin-resistant, vancomycin-intermediate, vancomycin-resistant, and daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54:3027-30.
 36. Zhanel GG, Rossnagel E, Nichol K, Cox L, Karlowicz JA, Zelenitsky S, et al. Ceftaroline pharmacodynamic activity versus community-associated and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, heteroresistant vancomycin intermediate *S. aureus*, vancomycin-intermediate *S. aureus* and vancomycin-resistant *S. aureus* using an *in vitro* model. J Antimicrob Chemother. 2011;66:1301-5.
 37. Steed M, Vidaillac C, Rybak MJ. Evaluation of ceftaroline activity versus daptomycin (DAP) against DAP-nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in an *in vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:3522-6.
 38. Cottagnoud P, Acosta F, Biek D, Cottagnoud M, Lieb S. Efficacy of ceftaroline fosamil against penicillin-sensitive and -resistant *Streptococcus pneumoniae* in an experimental rabbit meningitis model. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Boston, MA, September 12-15, 2010. Abstract B-702.
 39. Croisier-Bertin D, Piroth L, Charles PE, Larribeau A, Biek D, Ge Y, et al. Ceftaroline versus ceftriaxone in a highly penicillin-resistant pneumococcal pneumonia rabbit model using simulated human dosing. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:3557-63.
 40. Bhalodi AA, Crandon JL, Biek D, Nicolau DP. Efficacy of ceftaroline fosamil in a staphylococcal murine pneumonia model. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:6160-5.
 41. Keel RA, Crandon JL, Nicolau DP. Efficacy of human simulated exposures of ceftaroline administered at 600 milligrams every 12 hours against phenotypically diverse *Staphylococcus aureus* isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:4028-32.
 42. Croisier-Bertin D, Biek D, Hayez D, et al. In vivo efficacy of ceftaroline in a methicillin-resistant and PVL-producing *Staphylococcus aureus* pneumonia rabbit model. Clinical Microbiology and Infection. 2011;17:S27-428.
 43. Villegas-Estrada A, Lee M, Heseck D, Vakulenko SB, Mobashery S. Co-opting the cell wall in fighting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Potent inhibition of PBP 2a by two anti-MRSA (beta)-lactam antibiotics. J Am Chem Soc. 2008;130:9212-3.
 44. File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, et al; FOCUS 1 investigators. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2011;66 Suppl 3:iii19-32.
 45. Low DE, File TM Jr, Eckburg PB, Talbot GH, David Friedland H, Lee J, et al; FOCUS 2 investigators. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2011;66 Suppl 3:iii33-44.
 46. File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2010;51:1395-405.
 47. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336:243-50.
 48. Eckburg PB, Friedl HD, Llorens L, Smith A, Witherell GW, Laudano JB, et al. Day 4 clinical response of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for community-acquired bacterial pneumonia. Infect Dis Clin Pract. 2012;20:254-60.
 49. Shorr AF, Kollef M, Eckburg PB, Llorens L, Friedland HD. Assessment of ceftaroline fosamil in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: insights from two randomized trials. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75:298-303.
 50. Kosowska-Shick K, McGhee PL, Appelbaum PC. Affinity of ceftaroline and other beta-lactams for penicillin-binding proteins from *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54:1670-7.
 51. Critchley IA, Eckburg PB, Jandourek A, Biek D, Friedland HD, Thye DA. Review of ceftaroline fosamil microbiology: integrated FOCUS studies. J Antimicrob Chemother. 2011;66 Suppl 3:iii45-51.
 52. Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, Gafer-Gvili A, Vidal L, Paul M, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD004418.
 53. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiology and impact of nosocomial infections. Med Intensiva. 2010;34:256-67.
 54. Zaragoza Crespo R, Borges Sá M. Necesidad de nuevos antibióticos para el tratamiento de bacteriemias por cocos grampositivos. Med Intensiva. 2008;6 Supl 1:27-34.
 55. Treviño M, Martínez-Lamas L, Romero-Jung PA, Giráldez JM, Álvarez-Escudero J, Regueiro BJ. Endemic linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in a critical care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28:527-33.
 56. Mendes RE, Deshpande LM, Castanheira M, DiPersio J, Saubolle MA, Jones RN. First report of cfr-mediated resistance to linezolid in human staphylococcal clinical isolates recovered in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:2244-6.
 57. Sánchez García M, De la Torre MA, Morales G, Peláez B, Tolón MJ, Domingo S, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. JAMA. 2010;303:2260-4.
 58. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis. 1999;29:1171-7.
 59. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. Medicine (Baltimore). 2003;82:322-32.
 60. Strykowski ME, Szczech LA, Benjamin DK Jr, Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2007;44:190-61.
 61. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Clin Microbiol. 2004;42:2398-402.
 62. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC Jr. *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. Clin Infect Dis. 2004;38:1700-5.
 63. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2008;46:193-200.
 64. Haque NZ, Zuniga LC, Peyrani P, Reyes K, Lamerato L, Moore CL, et al; Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators. Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia. Chest. 2010;138:1356-62.
 65. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2012;54:755-71.
 66. Del Mar Fernández de Gatta García M, Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. Intensive Care Med. 2007;33:279-85.
 67. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:1330-6.