



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Papel de la ceftarolina fosamil en el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis infecciosa

Benito Almirante<sup>a,\*</sup>, Juan M. Pericás<sup>b</sup> y José M. Miró<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Ceftarolina  
Bacteriemia  
Endocarditis infecciosa  
*Staphylococcus aureus*

La ceftarolina fosamil es una nueva subclase de las cefalosporinas con una actividad intrínseca elevada frente a diversos microorganismos grampositivos multirresistentes, entre ellos *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, y frente a enterobacterias causantes de bacteriemia y endocarditis infecciosa. El perfil farmacocinético y las características farmacodinámicas convierten a este fármaco en una buena opción terapéutica para este tipo de infecciones. En los estudios experimentales se ha comprobado una buena eficacia para el tratamiento de las endocarditis producidas por *S. aureus*, con independencia de su sensibilidad a meticilina o vancomicina. La experiencia clínica es limitada, aunque en los ensayos clínicos y en las series clínicas comunicadas se ha observado una respuesta clínica favorable en pacientes con bacteriemia relacionada con infecciones de piel y partes blandas, neumonía o endocarditis infecciosa. En estudios futuros se deberá definir con precisión el papel de este nuevo antibiótico para la terapia de estas infecciones.

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

### Role of ceftaroline fosamil in the treatment of bacteremia and infectious endocarditis

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Ceftaroline  
Bacteremia  
Infective endocarditis  
*Staphylococcus aureus*

Ceftaroline fosamil is a new subclass of cephalosporins with high intrinsic activity against various multi-resistant Gram-positive organisms, including *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*, as well as against Enterobacteriaceae causing bacteremia and infective endocarditis. Because of its pharmacokinetic profile and pharmacodynamic characteristics, this drug is a good therapeutic option for these infections. Experimental studies have shown good clinical efficacy for the treatment of endocarditis caused by *S. aureus*, regardless of their sensitivity to methicillin or vancomycin. Clinical experience is limited, although clinical trials and case series have reported a favorable clinical response in patients with bacteremia associated with skin and soft tissue infections, pneumonia, or infective endocarditis. Future studies should define more precisely the role of this new antibiotic in the treatment of these infections.

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

### Introducción

La ceftarolina fosamil (TAK-599 o PPI-0903), profármaco del metabolito activo ceftarolina, forma parte de una nueva subclase de las cefalosporinas de amplio espectro para uso parenteral, con la característica diferencial de presentar una elevada actividad intrínseca

frente a diferentes bacterias grampositivas multirresistentes, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) o con diferentes grados de disminución de la sensibilidad a la vancomicina (con la inclusión de cepas intermedias [VISA], heterorresistentes [hVISA] o resistentes [SARV]) y aislados de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad disminuida a las penicilinas, a eritromicina y a las quinolonas fluoradas. Debido a esta característica, en la bibliografía se ha considerado a este grupo de antimicrobianos como “cefalosporinas de quinta generación”<sup>1-4</sup>.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: balmirante@vhebron.net (B. Almirante).

De forma similar a las otras cefalosporinas, esta nueva molécula comparte un amplio espectro de actividad antimicrobiana y un perfil de seguridad muy favorable, situación que ofrece la posibilidad de su uso potencial para numerosas indicaciones terapéuticas en el campo de las infecciones graves o sistémicas. Desde el año 2010 en Estados Unidos, y más recientemente en Europa, la ceftarolina se ha utilizado para el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos y de neumonías comunitarias.

El objetivo fundamental de esta revisión es describir los aspectos más relevantes de la actividad antimicrobiana, de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas y de la eficacia experimental y clínica comunicadas de ceftarolina fosamil para la terapia de pacientes con infecciones bacteriémicas, con la inclusión de la endocarditis infecciosa (EI).

### Bases microbiológicas para el uso de ceftarolina fosamil en el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis infecciosa

La ceftarolina es una cefalosporina de amplio espectro con marcada actividad frente a una amplia variedad de especies de bacterias grampositivas y gramnegativas (tabla 1). La actividad intrínseca de ceftarolina frente a *S. aureus* es muy remarcable ya que, sin relación con su perfil de sensibilidad a la meticilina o a la vancomicina, la concentración mínima inhibitoria (CMI) oscila entre 0,25 y 1 mg/l, valores claramente inferiores a los observados de manera comparativa con otros antimicrobianos con actividad antiestafilocócica (como vancomicina, daptomicina o linezolid). Los mismos resultados se han observado en la evaluación de la sensibilidad de ceftarolina frente a cepas de especies coagulasa negativa (ECN) de estafilococos (*S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. hominis* y *S. hemolyticus*), tanto sensibles como resistentes a la meticilina<sup>15</sup>.

La ceftarolina mantiene su actividad frente a las cepas de SARM productoras de leucocidina de Pantón-Valentine y esta no se afecta significativamente en las cepas con disminución de la sensibilidad o resistencia a otros agentes activos frente a este microorganismo (como el cotrimoxazol, la clindamicina, los glucopéptidos, la daptomicina o el linezolid). Esta característica permite considerar a la cef-

tarolina como una buena opción terapéutica para el tratamiento de infecciones graves producidas por cepas no sensibles a dichos antimicrobianos<sup>1,3,6</sup>.

La actividad de ceftarolina frente a otras especies de microorganismos grampositivos es también muy notable. Se ha comprobado in vitro una actividad potente de ceftarolina frente a *Streptococcus pneumoniae*, con la inclusión de las cepas altamente resistentes a cefotaxima, penicilina y levofloxacino. Ceftarolina muestra una actividad antibacteriana de al menos 2 diluciones dobles inferior a ceftriaxona frente a este tipo de patógenos. La CMI de ceftarolina frente a neumococo, en función de la sensibilidad de la cepa a la penicilina, oscila entre 0,015 y 0,12 mg/l constituyendo, por lo tanto, una excelente alternativa para las infecciones graves producidas por este patógeno. Por último, la actividad de ceftarolina frente a los estreptococos beta-hemolíticos es muy intensa, sin estar afectada en el caso de *S. pyogenes* por su sensibilidad a la eritromicina<sup>3,7,8</sup>.

Ceftarolina tiene una actividad moderada frente a *Enterococcus faecalis* (no frente a *E. faecium*), con independencia de su nivel de sensibilidad a la vancomicina, aunque su relevancia clínica no ha sido comprobada hasta la actualidad. La CMI de ceftarolina para todas las cepas de *E. faecalis* es de alrededor de 4 mg/l<sup>3</sup>.

Por otra parte, la ceftarolina es activa frente a la mayoría de especies de las enterobacterias sensibles a la ceftazidima, mostrando una CMI que oscila entre 0,25 y 1 mg/l. La ceftarolina no tiene actividad frente a las cepas de enterobacterias resistentes a la ceftazidima, con la inclusión de las productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o las de tipo AmpC. Las especies de *Providencia* y *Serratia marcescens* son resistentes a ceftarolina y *Proteus mirabilis* tiene una sensibilidad de 4 mg/l. La ceftarolina no es activa frente a la mayoría de los bacilos gramnegativos no fermentadores, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia*<sup>12,9</sup>.

La ceftarolina tiene buena actividad, similar a la amoxicilina-ácido clavulánico y muy superior a la ceftriaxona, frente a diferentes bacterias anaerobias (*Actinomyces* spp., *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium perfringens*, *C. ramosum* y *C. innocuum*), con la excepción de los miembros del grupo *Bacteroides fragilis*<sup>10</sup>.

En los últimos años se ha comprobado una actividad sinérgica de ceftarolina con tobramicina frente a SARM. Asimismo se ha comunicado la sinergia de ceftarolina y daptomicina frente a cepas de SARM con disminución de la sensibilidad a la daptomicina<sup>11</sup>. Aunque tiene escasa actividad frente a *P. aeruginosa*, la combinación con amikacina es claramente sinérgica frente a este patógeno y frente a determinadas enterobacterias resistentes. Por último se ha demostrado que la combinación de ceftarolina con meropenem o con aztreonam muestra sinergismo frente a *Escherichia coli* o *Enterobacter cloacae*. En las diferentes combinaciones de ceftarolina ensayadas, no se ha demostrado efecto antagónico frente a ninguno de los microorganismos estudiados<sup>12</sup>.

### Bases farmacocinéticas y farmacodinámicas para el uso de ceftarolina fosamil en el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis infecciosa<sup>1-4</sup>

La ceftarolina es una molécula con muy escasa solubilidad en agua, por lo que para poder utilizarla para su administración parenteral precisa de la adición de un grupo fosfano que permite su solubilidad. La ceftarolina fosamil se convierte rápidamente en su metabolito activo, la ceftarolina, por la acción de las enzimas fosfatasas sanguíneas. La administración de una dosis de 600 mg por vía parenteral durante 60 min consigue alcanzar unos valores máximos de concentración plasmática ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 20 mg/l. Tras la administración de dosis múltiples de 600 mg, con un intervalo de 12 h entre ellas, la  $C_{max}$  de ceftarolina a los 14 días es prácticamente la misma ( $21,3 \pm 4,10$  mg/l), demostrándose con ello un patrón farmacocinético de tipo lineal y una vida media de 1,6 h, para la administración en dosis única, o de 2,7 h para las administraciones

**Tabla 1**

Actividad antimicrobiana de la ceftarolina frente a patógenos causantes de bacteriemia o endocarditis infecciosa

Bacterias grampositivas	Bacterias gramnegativas
<i>Staphylococcus aureus</i> SASM, SARM, VISA, SARV	<i>Escherichia coli</i> no productora de BLEE ni de betalactamasas tipo AmpC
Estafilococos coagulasa negativa con independencia de su sensibilidad a la meticilina	<i>Klebsiella pneumoniae</i> no productora de BLEE ni de betalactamasas tipo AmpC
<i>Enterococcus faecalis</i> *	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> con independencia de su sensibilidad a los macrólidos	<i>Proteus mirabilis</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> con independencia de su sensibilidad a la penicilina o a las quinolonas	
Estreptococos del grupo <i>viridans</i>	

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; SARV: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina; VISA: *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina.

\*En estas especies microbianas la actividad de la ceftarolina es moderada.

múltiples. Hasta el momento, no se ha evaluado el patrón farmacocinético que se obtendría con la administración de la dosificación en períodos de 8 h, que se ha utilizado en diferentes estudios clínicos de infecciones graves bacteriémicas. El patrón lineal farmacocinético sugeriría que este esquema de dosificación ofrecería unos valores de  $C_{max}$  más elevados, circunstancia que podría ser de interés para la terapia de determinadas infecciones graves, como la EI. El volumen de distribución de la ceftarolina no difiere del de otras cefalosporinas parenterales (aproximadamente de 20 l) y su unión a las proteínas plasmáticas es de alrededor de un 20%.

La ceftarolina se elimina por vía renal, por lo que el aclaramiento de creatinina es el mejor indicador para evaluar su tasa de eliminación. Más de la mitad de la dosis administrada se excreta en su forma activa en la orina de sujetos sanos. Una pequeña fracción del fármaco se metaboliza en el hígado, formándose un metabolito inactivo llamado ceftarolina M-1, y se excreta por orina. Este metabolismo no implica al citocromo CPY-450, por lo que las interacciones de la ceftarolina con otros fármacos son mínimas. En los pacientes con alteraciones del funcionalismo renal, la vida media de eliminación del antibiótico se incrementa, siendo necesario el ajuste de la dosificación si el aclaramiento de creatinina es  $< 50$  ml/min. En los pacientes con sistemas de depuración extrarrenal, del tipo de la hemodiálisis, los valores de ceftarolina son muy superiores, ya que su vida media es de aproximadamente 6 h en estas circunstancias. La dosificación recomendada para pacientes con alteraciones de la función renal es de 200 a 400 mg/12 h, en función del grado de deterioro de dicha función.

La actividad antimicrobiana de la ceftarolina se caracteriza por ser dependiente del tiempo de exposición al microorganismo, al igual que sucede con la mayoría de los antibióticos betalactámicos. El parámetro farmacodinámico utilizado para medir esta actividad es el porcentaje del tiempo que la concentración del fármaco se encuentra por encima de la CMI de la bacteria (denominado %T>CMI). En los estudios farmacocinéticos-farmacodinámicos se ha comprobado que la acción bactericida de la ceftarolina se puede alcanzar cuando el %T>CMI es del 50% para *S. pneumoniae*, del 45% para *S. aureus* y del 54% para *E. coli* y *K. pneumoniae*. Estos porcentajes no se hallan afectados en casos de estafilococos resistentes a la metilicina o de neumococos resistentes a la penicilina. Por lo tanto, para obtener un efecto bactericida óptimo se considera que la ceftarolina debería alcanzar un valor de %T>CMI  $> 50\%$  para el tratamiento de infecciones causadas por grampositivos y del 60% para las producidas por gramnegativos.

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la ceftarolina, anteriormente descritas, permiten considerarla como una opción terapéutica adecuada para el tratamiento de las infecciones bacteriémicas graves, con la inclusión de la EI, producidas por bacterias grampositivas con diferentes grados de resistencia a otros antimicrobianos. En el caso de las infecciones causadas por cepas con valores elevados de CMI a la ceftarolina, la dosificación actualmente aprobada del fármaco debería ser evaluada con cautela y valorar la posibilidad de administrar una dosis de 600 mg/8 h en estas situaciones clínicas.

### Experiencia clínica de la utilización de ceftarolina fosamil en pacientes con infecciones bacteriémicas

La experiencia clínica comunicada sobre la eficacia clínica de la ceftarolina en pacientes con bacteriemia es escasa y proviene, fundamentalmente, de los resultados de los ensayos clínicos previos a su autorización (un número pequeño de pacientes incluidos en estos ensayos tuvo infecciones bacteriémicas), de series poco numerosas de casos clínicos procedentes de una sola institución y de comunicaciones a reuniones científicas.

La eficacia y la seguridad de la ceftarolina fosamil, previamente a su autorización y posterior registro, se evaluaron en 2 estudios prospectivos, aleatorizados y doble ciego para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y para las infecciones de piel y

tejidos blandos (denominados FOCUS 1 y 2 y CANVAS 1 y 2, respectivamente). Ambos estaban diseñados para determinar la ausencia de inferioridad respecto a los antibióticos de comparación (ceftriaxona en el primer caso y vancomicina más aztreonam en el segundo). En el análisis integrado de los estudios se demostró claramente la ausencia de inferioridad de la ceftarolina respecto a los fármacos comparadores<sup>13,14</sup>.

En los estudios FOCUS se incluyó un total de 1.053 pacientes, de los que únicamente 38 tenían una neumonía bacteriémica (en casi su totalidad producida por *S. pneumoniae*). La respuesta clínica favorable observada en el grupo de pacientes tratados con ceftarolina fue del 71,4% (15/21 casos) y en el tratado con ceftriaxona del 58,8% (10/17 casos). Cabe mencionar que la ceftarolina alcanzó una curación clínica en los 4 pacientes con infección causada por cepas multirresistentes de neumococo, mientras que la ceftriaxona solamente en 2 de los 9 pacientes tratados con este antibiótico. Una explicación posible de este hecho sería que la ceftarolina posee mayor afinidad que la ceftriaxona por las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) —en especial la PBP2x— de este patógeno, responsables de la disminución de la sensibilidad a los betalactámicos, resultando en unos valores de CMI claramente inferiores. Aunque los estudios FOCUS no fueron diseñados como de superioridad, sus resultados en relación con los episodios de bacteriemia sugieren un claro beneficio de la ceftarolina respecto a la ceftriaxona para el tratamiento de la neumonía comunitaria producida por este microorganismo<sup>13</sup>.

En los estudios CANVAS se evaluó un total de 1.378 pacientes, de los que únicamente 47 tuvieron una infección con bacteriemia acompañante (en la mayoría de casos producida por cepas sensibles o resistentes a metilicina de *S. aureus*). La respuesta clínica favorable no mostró diferencias significativas entre ambas modalidades de tratamiento antimicrobiano, el 84,6% (22/26 casos) para ceftarolina y el 100% (21/21 casos) para la asociación de vancomicina más aztreonam. Asimismo, la evaluación de los episodios de infecciones causadas por *S. aureus* no mostró diferencias valorables entre ambos grupos terapéuticos<sup>14</sup>.

Polenakovik et al<sup>15</sup> han publicado una serie de 31 pacientes con bacteriemia por SARM tratados con ceftarolina (incluyendo los 10 casos con EI descritos en el apartado correspondiente). Las indicaciones más relevantes para el uso de este antibiótico fueron: a) CMI de vancomicina frente a SARM  $\geq 2$  mg/l; b) infección producida por VISA (CMI de 4-8 mg/l); c) *S. aureus* con sensibilidad disminuida a la daptomicina (CMI  $\geq 1$  mg/l); d) escasa respuesta clínica al tratamiento previo con vancomicina o daptomicina; e) bacteriemia persistente, o f) bacteriemia recurrente. La mayoría de los pacientes fueron varones, y todos ellos presentaron importantes comorbilidades. Los focos de origen más frecuentes fueron los catéteres vasculares centrales, las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y las neumonías. En todos los episodios, la CMI para ceftarolina no superó el valor de 1 mg/ml. La ceftarolina se utilizó un promedio de 30 días con una dosificación variable (en la serie general) y en algunos pacientes se asoció con otros antibióticos, en especial con daptomicina. Se observó una curación clínica y microbiológica de la bacteriemia en el 66% de los casos y únicamente se produjeron 2 fallecimientos. La administración de la ceftarolina, a dosis elevadas y durante un período largo, se mostró segura para el tratamiento de la bacteriemia, ya que solo se presentó un caso de neumonía eosinofílica y otro de diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Ho et al<sup>16</sup> han publicado una serie de 6 pacientes con bacteriemia por SARM (3 de ellos con EI descritos en otro apartado de esta revisión) tratados con ceftarolina en terapia de rescate por la existencia de una bacteriemia persistente (de 11 a 13 días). La dosificación de la ceftarolina fue de 600 mg/12 h en un paciente y de 600 mg/8 h en los otros 2 casos, durante un período de 10 a 22 días. Se produjo un fallecimiento por una hemorragia digestiva, no relacionada con la infección ni con el tratamiento, y 2 pacientes se curaron.

Por último, Liu et al<sup>17</sup> han descrito una serie de 10 pacientes con infecciones profundas con SARM en las que, tras un fracaso clínico o

por efectos adversos de la vancomicina, se utilizó la ceftarolina. Los 5 pacientes con EI de esta serie están detallados en el apartado correspondiente y solamente hubo una paciente con una infección bacteriémica secundaria a una infección protésica de rodilla. Esta paciente recibió 19 días de terapia con ceftarolina, que tuvo que retirarse por un efecto adverso en forma de exantema y eosinofilia, y la curación definitiva no se obtuvo hasta la realización de un desbridamiento con la retirada de la prótesis origen de la infección.

Recientemente, en la reunión anual del ICAAC 2013, se han presentado diversas experiencias clínicas del uso de la ceftarolina en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*. Arshad et al<sup>18</sup> comunicaron una serie de 24 pacientes tratados con ceftarolina durante un período de más de 48 h por bacteriemias de diversos orígenes (los más frecuentes, piel 25%, osteoarticular 25% y endocarditis 21%) causadas por cepas de *S. aureus* con una CMI a vancomicina > 1 mg/l. El 74% de los pacientes recibió el antibiótico como primera línea terapéutica. El 92% de los episodios fue adquirido en la comunidad o en relación con la atención sanitaria. La mortalidad al final del tratamiento antibiótico fue del 17% y se detectó una tasa de recidivas del 8%.

Rybak et al<sup>19</sup> presentaron la eficacia clínica de la ceftarolina en 4 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* que habían fracasado con anterioridad a la terapia con vancomicina o daptomicina, habiéndose detectado unos incrementos claros de las CMI a estos antimicrobianos durante el fracaso clínico y microbiológico. La CMI a la ceftarolina no superó el valor de 1 mg/l y esta se usó a dosis variables de hasta 600 mg/8 h. En 3 pacientes se observó una curación clínica y microbiológica, aunque en alguno de ellos el tratamiento antibiótico se acompañó de un desbridamiento quirúrgico o de la extracción de un material protésico que era un foco de sepsis.

Paladino et al<sup>20</sup> reportaron los resultados de un estudio observacional multicéntrico realizado en 5 hospitales de Estados Unidos. Se incluyó a 14 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* (cepas con CMI a vancomicina  $\geq$  1,5 mg/l) que habían fracasado al tratamiento convencional con vancomicina o daptomicina tras un período de alrededor de 20 días. Después de la administración de la ceftarolina (CMI de < 0,075-1 mg/l), la bacteriemia se erradicó a los  $5 \pm 3,2$  días y todos los pacientes tuvieron una evolución clínica favorable.

Por último, Vázquez et al<sup>21</sup> describieron los datos más relevantes de un estudio descriptivo retrospectivo destinado a evaluar la respuesta clínica en los pacientes tratados con ceftarolina, en las indicaciones aprobadas para su uso, en Estados Unidos (programa denominado CAPTURE). Entre agosto de 2011 y febrero de 2013, 48 de 1.428 (3,4%) pacientes fueron tratados con este antibiótico por bacteriemia por *S. aureus* secundaria a infección de piel y tejidos blandos (27 casos) o a neumonía comunitaria (21 casos). En más del 85% de los

casos, la ceftarolina se administró tras otros tratamientos antibióticos y, a menudo, se utilizó en asociación con otros antimicrobianos, en especial en los pacientes con neumonía. La respuesta clínica favorable fue > 50% en las infecciones de piel y tejidos blandos y > 60% para la neumonía comunitaria.

### Ceftarolina fosamil en el tratamiento de la endocarditis infecciosa

La EI en el siglo XXI constituye una entidad de una altísima complejidad, circunstancia determinante en su pronóstico, que no ha mejorado en los últimos 30 años a pesar del desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos y una mayor depuración en las técnicas quirúrgicas<sup>22</sup>. El envejecimiento progresivo de la población<sup>23</sup>, el aumento de la adquisición asociada a los cuidados sanitarios<sup>24</sup>, el gran incremento de los dispositivos intracardíacos (DIC)<sup>25</sup>, el protagonismo de *S. aureus* como agente causal<sup>26</sup> y la aparición acelerada de resistencias a los antimicrobianos clásicos y modernos<sup>27</sup>, especialmente preocupante en el caso de bacterias grampositivas multirresistentes, hacen de la EI una enfermedad de muy difícil manejo, que presenta todavía una mortalidad global cercana al 30%<sup>22</sup>.

El tratamiento antibiótico de la EI ha de cumplir una serie de requisitos: a) administrarse por vía parenteral, ya que los valores plasmáticos han de permanecer, para que su actividad sea la adecuada, constantemente por encima de un umbral, a la vez influido y reflejado en determinados parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos, que varían según el tipo de antibiótico; b) efecto rápidamente bactericida para aclarar la bacteriemia en el menor tiempo posible y reducir el riesgo de fenómenos embólicos; c) alcanzar concentraciones suficientes en el interior de las vegetaciones; d) ser activo sobre las biopelículas, especialmente en el caso de EI sobre DIC; e) cubrir la posibilidad de seleccionar cepas resistentes, y f) carecer de efectos adversos importantes, dado que las pautas terapéuticas son muy prolongadas. Todos estos requisitos pueden verse cumplidos con tratamiento en monoterapia. Sin embargo, el tratamiento en combinación aporta claras ventajas en la consecución de 3 de estos: hallar sinergias que aumenten la actividad bactericida, evitar el desarrollo de resistencias y disminuir las dosis de cada antibiótico, reduciendo así la potencial toxicidad.

Ceftarolina, aunque no tiene indicación aprobada para el tratamiento de la EI, reúne una serie de características que la convierten en un antibiótico interesante con el que enfrentarse a ella: tiene un rápido efecto bactericida dependiente del tiempo; su acción sobre PBP2a le confiere actividad frente a SARM, incluso en las que desarrollan resistencia a vancomicina y daptomicina; es activa también

**Tabla 2**  
Principales resultados obtenidos en el modelo animal de endocarditis experimental en conejo<sup>a</sup>

Rama de tratamiento	SASM	SARM	GISA	EFSV	EFRV
Controles	9,63 $\pm$ 0,80 (0/8) <sup>b</sup>	8,80 $\pm$ 0,33 (0/10) <sup>b</sup>	8,51 $\pm$ 0,39 (0/8) <sup>b</sup>	8,56 $\pm$ 0,74 (0/8) <sup>f</sup>	8,60 $\pm$ 0,54 (0/9) <sup>f</sup>
Ceftarolina	$\leq$ 2,44 $\pm$ 0,27 (8/8) <sup>b</sup>	$\leq$ 2,59 $\pm$ 0,12 (8/8) <sup>b</sup>	$\leq$ 2,48 $\pm$ 0,12 (8/8) <sup>b</sup>	5,68 $\pm$ 0,49 (0/7) <sup>f</sup>	3,98 $\pm$ 0,85 (0/9) <sup>f</sup>
Daptomicina	3,85 $\pm$ 2,43 (5/8) <sup>b</sup>	3,52 $\pm$ 1,98 (4/7) <sup>b</sup>	$\leq$ 2,57 $\pm$ 0,31 (8/8) <sup>b</sup>	4,01 $\pm$ 1,52 (0/13) <sup>g</sup>	–
Tigeciclina	6,89 $\pm$ 1,83 (0/6) <sup>b</sup>	7,11 $\pm$ 1,18 (0/5) <sup>b</sup>	7,20 $\pm$ 1,27 (0/6) <sup>b</sup>	–	–
Vancomicina	–	2,7 $\pm$ 0,8 (4/6) <sup>c,d</sup>	6,7 $\pm$ 0,4 (0/5) <sup>c,e</sup>	6,70 $\pm$ 0,25 (0/8) <sup>f</sup>	8,01 $\pm$ 0,76 (0/8) <sup>f</sup>
Linezolid	–	7,1 $\pm$ 0,6 (0/7) <sup>c</sup>	6,9 $\pm$ 0,4 (0/8) <sup>c</sup>	6,88 $\pm$ 0,70 (0/7) <sup>f</sup>	6,88 $\pm$ 0,77 (0/9) <sup>f</sup>

EFRV: *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina; EFSV: *Enterococcus faecalis* sensible a vancomicina; GISA: *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a la metilina.

<sup>a</sup>Resultados expresados como número de unidades formadoras de colonias/g de vegetación  $\pm$  desviación estándar (en log<sub>10</sub>) y, entre paréntesis, el número de animales con vegetaciones estériles, ambos al final del tratamiento.

<sup>b</sup>Jacqueline et al<sup>34</sup>.

<sup>c</sup>Jacqueline et al<sup>31</sup>.

<sup>d</sup>Resultados para ceftarolina en este estudio: 2,5  $\pm$  0,3 (9/10).

<sup>e</sup>Resultados para ceftarolina frente a hVISA en este estudio: 3,0  $\pm$  0,9 (6/10).

<sup>f</sup>Jacqueline et al<sup>33</sup>.

<sup>g</sup>Ramos et al<sup>39</sup>.

**Tabla 3**  
Casos clínicos de pacientes con endocarditis tratados con ceftarolina en PubMed hasta octubre de 2013

Autor, año y referencia	Microorganismo	Edad (años)	Sexo	Tipo de EI	Adquisición	Foco	Comorbilidades	CMI (mg/l)*
Ho, 2012 <sup>16</sup>	SARM	Edad media	M	Nativa (mitral)	Comunitaria	UDVP	–	VAN 4 DAP 2 CEF 0,5
Ho, 2012 <sup>16</sup>	SARM	35	M	Nativa (mitral)	Comunitaria	UDVP	DM	VAN 1,5 DAP 0,5 CEF 0,5 LIN 1
Ho, 2012 <sup>16</sup>	SARM	Edad media	F	Nativa (mitral)	Comunitaria	–	DM, infecciones cutáneas estafilocócicas recurrentes	VAN 2 CEF 0,5
Rose, 2012 <sup>11</sup>	SARM	–	F	Nativa (aurícula derecha)	Nosohusial	Catéter HD	HD, DM, obesidad mórbida	DAP 2, 4
Jongsma, 2013 <sup>45</sup>	SARM	Edad media	M	Nativa (aórtica y tricuspídea)	–	–	DM, hepatitis crónica VHC, infecciones previas por SARM	VAN 0,5, 2 DAP 0,38, 3 CEF 0,5
Lin, 2013 <sup>17</sup>	SARM	66	M	–	Nosohusial	–	Neoplasia de próstata en fase terminal	VAN 2 DAP 0,75 CEF 0,5
Lin, 2013 <sup>17</sup>	SARM	53	M	Nativa (derecha)	Nosohusial	Catéter central	Leucemia aguda	VAN 1 CEF 0,5
Lin, 2013 <sup>17</sup>	SARM	80	M	Nativa (mitral) + DIC (MCP)	–	–	–	VAN 2 DAP ≤ 2 CEF 0,5
Lin, 2013 <sup>17</sup>	SARM	55	M	Nativa	Nosohusial	Catéter HD	HD	VAN 0,5, 1, 2 CEF 0,75
Lin, 2013 <sup>17</sup>	SARM	85	M	DIC (DAI)	–	DAI	–	VAN 2 CEF 0,25
Polenakovik, 2013 <sup>15</sup>	SARM	69	F	Nativa (izquierda)	–	–	DM, HTA	VAN 2, 4, 2 DAP 0,75, 4, 0,5
Polenakovik, 2013 <sup>15</sup>	SARM	34	M	Nativa (tricuspídea)	–	Neumonía con empiema	Politraumatismo	VAN 2 DAP 0,5 CEF 1
Polenakovik, 2013 <sup>15</sup>	SARM	49	M	Nativa (izquierda) + DIC (DAI)	Nosohusial	Fístula HD	HD, HTA, ICC	VAN 2 DAP 0,5 CEF 0,5
Polenakovik, 2013	SARM	32	F	Nativa (izquierda) + DIC (MCP)	–	Pie diabético	DM, trasplante renopancreático	VAN 2 DAP 1
Polenakovik, 2013 <sup>15</sup>	SARM	22	M	Nativa (tricuspídea)	Comunitaria	UDVP	–	VAN 2 DAP 1 CEF 0,75
Polenakovik, 2013 <sup>15</sup>	SARM	30	F	Nativa (tricuspídea)	Comunitaria	UDVP	–	VAN 2 DAP 1 CEF 0,75
Polenakovik, 2013 <sup>15</sup>	SARM	25	F	Nativa (tricuspídea)	Comunitaria	UDVP	–	VAN 2 DAP 0,5
Polenakovik, 2013 <sup>15</sup>	SARM	24	M	Nativa (tricuspídea)	Comunitaria	UDVP	VHC	VAN 2 DAP 1 CEF 0,5
Polenakovik, 2013 <sup>15</sup>	SARM	55	M	Nativa (tricuspídea)	–	–	Cardiopatía isquémica	VAN 2 DAP 1 CEF 0,5

Antibióticos previos (días)	Días de tratamiento con CEF (dosis)	Combinaciones terapéuticas	Efectos secundarios/suspensión CEF	Cirugía	Complicaciones	Resultado clínico
VAN (13) DAP (4)	42 (600 mg/8 h)	-	-	Sí	Perforación valva mitral	Bacteriemia aclarada a las 48 h. Curado
VAN (15)	21 (600 mg/8 h)	LIN después de CEF (600 mg oral/12 h 21 días)	-	No	Embolias cerebrales, óseas, cutáneas, esplénicas y renales	Bacteriemia aclarada a las 48 h. Curado
VAN (22)	21 (600 mg/8 h)	LIN después de CEF (600 mg oral/12 h 21 días)	-	No	Embolias óseas, musculares y endoftalmitis	Curada
DAP (12)	54 (600 (600 mg/8 h los días de HD)	DAP + CEF durante 54 días	-	Retirada catéter	Embolia ósea	Bacteriemia aclarada a las 96 h. Alta a centro de rehabilitación
DAP (16) VAN (7)	44 (600 (600 mg/8 h)	-	-	Desbridamiento abscesos	Osteomielitis y abscesos retroperitoneales	Pérdida seguimiento tras el alta
VAN (5)	15 (600 mg/12 h)	-	Diarrea por <i>Clostridium difficile/no</i>	No	-	Cura microbiológica. Fallecimiento no relacionado
DAP + LIN + GEN (5)	52 (600 mg/12 h)	-	-	No	Embolias pulmonares	Cura microbiológica. Fallecimiento por leucemia 1 mes tras el alta
VAN (7) DAP (10)	22 (600 (600 mg/8 h)	DAP + CEF durante 22 días. Después del exantema por CEF recibió monoterapias secuenciales con DAP y VAN, respectivamente	Fiebre, exantema y eosinofilia/sí	Extracción MCP	Artritis séptica	Curado
VAN + CLIN (3)	7 (200 mg/12 h los días de HD)	Tras resolución de la bacteriemia (7 días) se pasó de nuevo a VAN intra-HD	-	No	Piomiositis pectoral	Curado
VAN + GEN (3)	4 (400 mg/12 h)	CEF + GEN durante 4 días	-	No	Parada cardiorrespiratoria en el día 7	Fracaso microbiológico y clínico. Fallecimiento
VAN (2) DAP (9) CTX (5)	32 (600 mg/12 h)	DAP + CEF 22 durante 22 días	Eosinofilia/no	No	Embolia cerebral, endoftalmitis	Bacteriemia aclarada a los 6 días. Curado a los 4 meses
LIN (2) VAN (3)	24 (600 mg/12 h)	Se administró minociclina oral durante 14 días tras CEF	-	Drenaje empiema. Reparación tricuspídea en la semana 12	-	Bacteriemia aclarada a las 24 h. Curado a los 3 meses
VAN (17)	42 (600 mg/24 h)	-	-	Drenaje y extracción fístula HD. No extracción DAI	-	Bacteriemia aclarada a las 48 h. Fracaso clínico; recurrencia bacteriemia día 41
DAP (11)	42 (600 mg/8 h 14 días; 600 mg/12 h 28 días)	Se administraron 6 semanas de LIN oral y posteriormente supresión con doxiciclina	-	Extracción MCP, drenaje empiema	Embolias pulmonares con empiema	Bacteriemia aclarada a las 72 h. Cura microbiológica a las 7 semanas
VAN (5)	35 (600 mg/8 h)	CEF + LIN 35 días	-	No	-	Bacteriemia aclarada a los 6 días. Curado a los 3 meses
VAN (5)	42 (600 mg/12 h)	Supresión con CTX	-	No	Espondilodiscitis	Bacteriemia aclarada a las 96 h. Curado a los 3 meses
VAN (3)	28 (600 mg/8 h)	-	-	No	-	Curada a los 3 meses
VAN (3)	30 (600 mg/8 h inicialmente, 600 mg/12 h después)	CEF + GEN + RIF del día 5 al 15	-	No	Piomiositis	Bacteriemia aclarada el día 5. Curado a los 3 meses
VAN (1)	14 (600 mg/8 h)	CEF + DAP + GEN + RIF hasta el día 16. Después DAP 30 días	-	No	-	Bacteriemia aclarada el día 7. Curado a los 3 meses

(Continúa en pág. siguiente)

**Tabla 3**  
Casos clínicos de pacientes con endocarditis tratados con ceftarolina en PubMed hasta octubre de 2013 (Continuación)

Autor, año y referencia	Microorganismo	Edad (años)	Sexo	Tipo de EI	Adquisición	Foco	Comorbilidades	CMI (mg/l)*
Polenakovik, 2013 <sup>15</sup>	SARM	45	M	DIC (DAI)	–	Piomiositis	ICC, EPOC, hepatopatía alcohólica, ictus previos	VAN 2 DAP 0,5 CEF 0,75
Sakoulas, 2013 <sup>40</sup>	<i>E. faecalis</i>	83	M	Nativa (aórtica)	Comunitaria	Urinario	Prostatitis, HTA	GEN > 512 AMP 16 CRO > 32 DAP 2 CEF > 32

AMP: ampicilina; CEF: ceftarolina; CTX: cotrimoxazol; DAI: desfibrilador automático implantable; DAP: daptomicina; DIC: dispositivo intracardíaco; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; F: femenino; GEN: gentamicina; HD: hemodiálisis; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LIN: linezolid; M: masculino; MCP: marcapasos; RIF: rifampicina; UDVP: usuario de drogas por vía parenteral; VAN: vancomicina; VHC: virus hepatitis C.

\*Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) separadas por comas para un mismo antibiótico señalan su evolución durante el tratamiento.

frente a enterococos resistentes a aminoglucósidos y vancomicina gracias a su acción sobre la PBP5; es eficaz en combinación con otros antibióticos y se ha demostrado sinergia con alguno de ellos; puede evitar o revertir la aparición de resistencias frente a los agentes con los que se combina y, además, presenta un perfil de seguridad muy favorable que permite realizar tratamientos con altas dosis. Sin embargo, la experiencia clínica es exigua y la actividad de ceftarolina en la EI ha sido escasamente contrastada con las pautas de elección actuales. Ello plantea la necesidad de futuros trabajos con orientación clínica que avalen la utilidad de ceftarolina en la EI antes de ser contemplada en las recomendaciones de las guías clínicas.

## Evidencias en el modelo experimental de endocarditis infecciosa

### Endocarditis por *Staphylococcus aureus*

Los primeros estudios in vitro y en el modelo de endocarditis experimental realizados con los prototipos de cefalosporinas de quinta generación, con acción anti-PBP2a, mostraron excelentes resultados, especialmente frente a SARM, pero también frente a otros estafilococos y algunos estreptococos<sup>28-30</sup>. Sin embargo, no fue hasta 2007 cuando la molécula precursora de ceftarolina —PPI-0903— se evaluó in vivo<sup>31</sup>. El índice farmacocinético-farmacodinámico (PK/PD) con el que se halló mejor correlación con la eficacia de ceftarolina en el modelo murino es el porcentaje del tiempo en que la concentración del antibiótico permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (% T>CMI)<sup>32</sup>. En el modelo de conejo con farmacocinética humanizada mediante simulación por ordenador, la actividad de ceftarolina se comparó con la de vancomicina y linezolid frente a 2 cepas de SARM, una sensible y otra con resistencia heterogénea frente a vancomicina (hVISA). Tras 4 días de tratamiento, ceftarolina simulada a dosis de 600 mg/12 h demostró una excelente y homogénea actividad bactericida, mejor que linezolid para ambas cepas y mejor que vancomicina frente a la cepa hVISA. Frente a la otra cepa de SARM, aunque no redujo significativamente más la densidad de unidades formadoras de colonias recuperadas de las vegetaciones no estériles, ceftarolina esterilizó un 90% de las vegetaciones, mientras vancomicina solo el 67% (tabla 2)<sup>31</sup>.

Posteriormente, los mismos autores usaron ceftarolina intramuscular simulando diferentes dosis (5, 20 y 40 mg/kg) con teicoplanina a 20 mg/kg como comparador frente a una cepa de SARM<sup>33</sup>. Las CMI para vancomicina y teicoplanina eran ambas de 1 mg/l. Los resultados mostraron que la actividad de ceftarolina en la EI no es únicamente dependiente del tiempo, sino también dependiente de la dosis, y que la administración parenteral podría plantearse por vía intramuscular. Ceftarolina a dosis de 5, 20 y 40 mg/kg esterilizó el 33, el 80 y el 100% de las vegetaciones, respectivamente, mientras teico-

planina esterilizó el 60%. Más recientemente, el mismo grupo ha demostrado en el modelo animal que ceftarolina es muy activa también frente a *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) y que es más activa que tigeciclina tanto para SASM como para SARM y VISA<sup>13</sup>. La dosis usada para ceftarolina fue de 10 mg/kg/12 h. En ese mismo estudio, también se usó como comparador daptomicina a 6 mg/kg/24 h. Aunque ceftarolina no demostró ser significativamente superior a daptomicina, esterilizó el 100% de vegetaciones frente a las 3 cepas, mientras daptomicina esterilizó el 62,5% frente a SASM y el 57,1% frente a SARM (tabla 2)<sup>34</sup>.

La observación de que la actividad de ceftarolina frente a *S. aureus* es, por lo menos, equivalente a la de daptomicina en la EI y la aparición de resistencias a daptomicina en aislados clínicos, dirigió el interés de los investigadores hacia la actividad de ceftarolina en monoterapia y en combinación con daptomicina frente a cepas no sensibles a daptomicina (DNS). Usando un modelo PK/PD in vitro con aislados clínicos de DNS-SARM procedentes de pacientes con bacteriemia, incluyendo 2 cepas VISA, Rybak et al compararon la actividad de ceftarolina a dosis de 600 mg/12 h con la de daptomicina a 6 y 10 mg/kg<sup>35</sup>. Ceftarolina mostró actividad bactericida sostenida a las 96 h frente a 3 de las 4 cepas, reduciendo significativamente más unidades formadoras de colonias (UFC)/ml que daptomicina a 6 mg/kg en las 4 cepas ( $p = 0,008$ ) y que daptomicina a 10 mg/kg en 3 cepas ( $p \leq 0,001$ ). No se recuperó ningún aislado con CMI incrementada para ceftarolina, mientras que las CMI de daptomicina aumentaron en las 4 cepas<sup>35</sup>. Los datos derivados de este estudio, que apuntaban a una posible mejor actividad de ceftarolina frente a cepas no plenamente sensibles a glucopéptidos o lipopéptidos, llevaron a plantear a sus autores si este efecto balancín (“see-saw effect”) podía deberse a una expresión diferencial de PBP inducida por la exposición a glucopéptidos.

Poco después, los hallazgos realizados por Rose et al a partir de una cepa de DNS-VISA (CMI para daptomicina y vancomicina de 4 y 3 mg/l, respectivamente) de un paciente con EI que se rescató con ceftarolina, añadieron una evidencia que apoyaba esta hipótesis. Usando también un modelo PK/PD in vitro, los investigadores objetivaron que la sensibilidad a daptomicina aumentó tanto en presencia de ceftarolina como de cloxacilina. Daptomicina a 6 mg/kg resultó inicialmente bactericida en el modelo de EI, pero se producía recrecimiento y aparición de resistencias en menos de 24 h. Al añadir ceftarolina tras la aparición de resistencias a daptomicina mejoraba la actividad bactericida y, si la combinación de daptomicina y ceftarolina se administraba desde el principio, se prevenía la aparición de resistencias. Estos hallazgos se correlacionaron con modificaciones en la fluidez de la membrana celular<sup>11</sup>.

Mediante un elegante diseño experimental se ha demostrado recientemente que ceftarolina aumenta la unión de daptomicina a la membrana celular y su actividad en un par isogénico de cepas VISA,

Antibióticos previos (días)	Días de tratamiento con CEF (dosis)	Combinaciones terapéuticas	Efectos secundarios/suspensión CEF	Cirugía	Complicaciones	Resultado clínico
VAN (3)	52 (600 mg/8 h)	-	-	Retirada DAI	Endoftalmitis	Bacteriemia aclarada el día 7. Curado a los 3 meses
AMP-sulbactam + GEN (3) AMP + CRO (44) DAP + AMP (7)	42 (600 mg/8 h)	DAP + CEF (2 semanas antes de la cirugía y 4 semanas después)	-	Recambio valvular aórtico	-	Curado a los 2 meses

una sensible a daptomicina y la otra DNS<sup>36</sup>. Como era esperable, la actividad de ceftarolina resultó mejor que la de daptomicina y vancomicina para la cepa DNS, pero no mejor que daptomicina frente a la cepa sensible a daptomicina. Sin embargo, la actividad combinada de ceftarolina con daptomicina y vancomicina resultó en un aumento de actividad en ambas combinaciones, lo que los autores denominaron como "potenciación terapéutica" y definieron como un incremento  $\geq 2 \log_{10}$  en la reducción de UFC/ml<sup>36</sup>. Asimismo, la actividad potenciadora de la ceftarolina con respecto a daptomicina se objetivó en la cepa sensible a daptomicina por un aumento de la actividad microbicida de la catelicidina LL37 y en ambas cepas por un aumento de la despolarización de la membrana celular inducida por daptomicina, medida por la técnica del citocromo C<sup>36</sup>. Dichos hallazgos se correlacionaron con un aumento de la unión de las moléculas de daptomicina fluorescente a la membrana celular y una reducción del grosor de esta por microscopía electrónica en presencia de ceftarolina<sup>36</sup>.

Como recientemente concluían Jacqueline et al en una excelente revisión sobre el tema<sup>37</sup>, actualmente se puede afirmar que desde el punto de vista experimental en la EI por *S. aureus*, ceftarolina combina características a la vez interesantes y prometedoras: actividad bactericida in vivo; actividad homogénea frente a aislados de SASM, SARM, hVISA y VISA; no detección de variantes resistentes in vivo, y altas tasas de esterilización de las vegetaciones infectadas.

#### Endocarditis por *Enterococcus* spp.

Comparada con la evidencia derivada de estudios experimentales acumulada para ceftarolina en la EI por *S. aureus*, los datos disponibles hasta la fecha de EI enterocócica son escasos. No obstante, resultados preliminares permiten intuir la actividad de ceftarolina frente a los principales desafíos en la endocarditis enterocócica: alto nivel de resistencia a aminoglucósidos y a vancomicina en *E. faecalis* y, posiblemente, *E. faecium* resistente a los betalactámicos.

Como puede observarse en la tabla 2, ceftarolina mostró mejor actividad que vancomicina y linezolid frente a una cepa sensible y otra resistente a vancomicina de *E. faecalis*<sup>38</sup>. Comparado con la actividad de daptomicina en monoterapia comunicada en los estudios iniciales<sup>39</sup>, ceftarolina produjo una reducción algo menor en el número de UFC/g de vegetación, y ninguno de los 2 antibióticos por separado esterilizó ninguna de las vegetaciones en los animales testados. La actividad de ceftarolina fue proporcional a la CMI para vancomicina, reduciendo en 4,5 log la densidad bacteriana en las vegetaciones con la cepa que presentaba una CMI de 1 mg/l y solo 3 log frente a la cepa con CMI de 2 mg/l<sup>38</sup>. Más recientemente, Sakoulas et al pusieron de manifiesto la existencia de sinergia frente a *E. faecalis*, con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos, con

la combinación de daptomicina y ceftarolina, en una cepa de un paciente que había presentado una recidiva de EI tras tratarse primero con ampicilina más ceftriaxona, y con daptomicina más ampicilina posteriormente<sup>40</sup>. La CMI de daptomicina del aislado clínico era de 2 mg/l. La sinergia se acompañó, como en el caso de *S. aureus*, de un aumento de la susceptibilidad de la cepa a la muerte por catelicidina LL37 y de la unión de daptomicina a la membrana celular<sup>40</sup>.

No disponemos más que de datos in vitro para *E. faecium*. Sin embargo consideramos interesante destacar que, pese a que la evidencia obtenida inicialmente indicaba que ceftarolina no era activa frente a cepas de *E. faecium* resistentes a ampicilina por producción de betalactamasas o alteración de la PBP5<sup>41</sup>, un reciente estudio mostró una muy buena actividad frente a una cepa mutante con una PBP5 salvaje alterada<sup>42</sup>.

#### Endocarditis causada por otros microorganismos

No hay información publicada hasta el momento en el modelo de EI causada por otros microorganismos. No obstante, los buenos resultados in vitro frente a distintos tipos de estreptococos<sup>28</sup> y en los modelos de neumonía bacteriémica<sup>43</sup> y meningitis por neumococo<sup>44</sup> hacen suponer que su actividad será buena en la EI producida por estos microorganismos.

#### Experiencia clínica sobre la utilización de ceftarolina fosamil en pacientes con endocarditis infecciosa

##### Endocarditis por *Staphylococcus aureus*

No hay casos publicados de EI por SASM tratados con ceftarolina. Sin embargo empieza a ser valorable la evidencia clínica acumulada en casos de EI por SARM. Hasta la actualidad se han comunicado 21 casos de EI (tabla 3), un caso de tromboflebitis séptica y otro de infección de prótesis vascular aórtica<sup>15-17,45</sup>. En ninguno de los casos ceftarolina se usó como primera línea de tratamiento, sino siempre como alternativa para el rescate de pacientes que presentaban bacteriemia persistente pese al uso de una o varias pautas antibióticas previas. Veinte de los 21 casos alcanzaron la curación microbiológica, con rápido aclaramiento de la bacteriemia, y 16 estaban curados a los 3 meses de seguimiento. De los otros 4, 1 se perdió para el seguimiento, 2 presentaron un fallecimiento no relacionado (leucemia aguda y neoplasia de próstata terminal) y 2 fracasaron clínicamente y fallecieron a causa de la EI. Estos 2 casos se dieron en pacientes con EI sobre DIC que no se retiraron.

Según la experiencia publicada, el perfil de seguridad de la ceftarolina parece excelente, con solo 3 casos en los que se presentaron efectos adversos (exantema y eosinofilia, diarrea por *C. difficile*), que

solo en uno de ellos obligó a suspender el tratamiento. Ha de destacarse que 4 de los 21 pacientes (19%) estaban en régimen de hemodiálisis y que la dosificación de ceftarolina se adaptó a dicha circunstancia. Asimismo, no se describe el desarrollo de insuficiencia renal de nueva aparición en ninguno de los casos.

En 4 casos, ceftarolina se administró en combinación con daptomicina, en 3 combinada con gentamicina y en 1 con linezolid. No se detectó la aparición de resistencias a ceftarolina durante el tratamiento, mientras que, como se comentó anteriormente, ceftarolina se usó con éxito frente a cepas de DNS-SARM<sup>11</sup>. Sin embargo, estos resultados, que en principio podrían considerarse excelentes, tanto desde el punto de vista clínico y microbiológico como de seguridad, deben tomarse con precaución por el posible influjo del sesgo de publicación.

#### Endocarditis por *Enterococcus faecalis*

La evidencia clínica con respecto a la EI enterocócica se limita al caso que se publicó recientemente por Sakoulas et al<sup>40</sup>, tal como se ha comentado previamente (tabla 3). El caso reviste especial relevancia dado que es paradigmático de la complejidad que está alcanzando la EI por *E. faecalis* con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos y presenta la combinación de ceftarolina más daptomicina como una combinación interesante en los casos de fracaso con cepas multiresistentes.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

- Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2011;52:1156-63.
- Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. J Antimicrob Chemother. 2011;66 Suppl 3:iii11-8.
- Garrison MW, Kawamura NM, Wen MM. Ceftaroline fosamil: a new cephalosporin active against resistant Gram-positive organisms including MRSA. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10:1087-103.
- Frampton JE. Ceftaroline fosamil: a review of its use in the treatment of complicated skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia. Drugs. 2013;73:1067-94.
- Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Activity of ceftaroline and comparator agents tested against contemporary Gram-positive and -negative (2011) isolates collected in Europe, Turkey, and Israel. J Chemother. 2013. [Epub ahead of print].
- 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.
- 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.
- 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.
- Ge Y, Biek D, Talbot GH, Sahn DF. In vitro profiling of ceftaroline against a collection of recent bacterial clinical isolates from across the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3398-407.
- Citron DM, Tyrrell KL, Merriam CV, Goldstein EJ. In vitro activity of ceftaroline against 623 diverse strains of anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:1627-32.
- Rose WE, Schultz LT, Andes D, Striker R, Berti AD, Hutson PR, et al. Addition of ceftaroline to daptomycin after emergence of daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* during therapy improves antibacterial activity. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:5296-302.
- Vidaillac C, Leonard SN, Sader HS, Jones RN, Rybak MJ. In vitro activity of ceftaroline alone and in combination against clinical isolates of resistant gram-negative pathogens, including beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:2360-6.
- 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-blind, 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.
- Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. Clin Infect Dis. 2010;51:641-50.
- Polenakovik HM, Pleiman CM. Ceftaroline for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: case series and review of the literature. Int J Antimicrob Agents. 2013;42:450-5.
- Ho TT, Cadena J, Childs LM, González-Vélez M, Lewis JS 2nd. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. J Antimicrob Chemother. 2012;67:1267-70.
- Lin JC, Aung G, Thomas A, Jahng M, Johns S, Fierer J. The use of ceftaroline fosamil in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis and deep-seated MRSA infections: a retrospective case series of 10 patients. J Infect Chemother. 2013;19:42-9.
- Arshad S, Hall AD, Hartman P, Perri MB, Moreno D, Zervos MJ. Ceftaroline fosamil (CPT-F) for therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia (MRSAB): laboratory and clinical outcomes. Program and Abstracts of Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. Denver, CO; 2013. Abstract K-710.
- Rybak JM, Marx K, Arora S, Wornall SH, Thornton A, Burgess DR. Four cases of ceftaroline (CPT) salvage therapy for complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. Program and Abstracts of Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. Denver, CO; 2013. Abstract K-189.
- Paladino JA, Shields RK, Taylor JE, Schentag JJ. Use of ceftaroline after glycopeptide failed to eradicate MRSA bacteremia with high vancomycin MICs. Program and Abstracts of Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. Denver, CO; 2013. Abstract K-709.
- Vázquez J, Maggiore C, Cole P, Smith A, Jandourek A, Friedland H. *Staphylococcus aureus* bacteremia associated with ABSSSI or CABP: experience from the CAPTURE Study. Program and Abstracts of Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. Denver, CO; 2013. Abstract L-209.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2009;169:463-73.
- Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2008;168:2095-103.
- Benito N, Miró JM, De Lazzari E, Cabell CH, Del Río A, Altclas J, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. Ann Intern Med. 2009;150:586-94.
- Athan E, Chu VH, Tattévin P, Selton-Suty C, Jones P, Naber C, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. JAMA. 2012;307:1727-35.
- Fowler VG Jr, Miró JM, Hoen B, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. JAMA. 2005;293:3012-21.
- Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century--a clinical super-challenge. N Engl J Med. 2009;360:439-43.
- Sader HS, Fritsche TR, Kaniga K, Ge Y, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:3501-12.
- Entenza JM, Hohl P, Heinze-Krauss I, Glauser MP, Moreillon P. BAL9141, a novel extended-spectrum cephalosporin active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in treatment of experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:171-7.
- Vouillamoz J, Entenza JM, Hohl P, Moreillon P. LB11058, a new cephalosporin with high penicillin-binding protein 2a affinity and activity in experimental endocarditis due to homogeneously methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:4322-7.
- Jacqueline C, Caillon J, Le Mabeqque V, Miègeville AF, Hamel A, Bugnon D, et al. In vivo efficacy of ceftaroline (PPI-0903), a new broad-spectrum cephalosporin, compared with linezolid and vancomycin against methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a rabbit endocarditis model. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:3397-400.
- Andes D, Craig WA. Pharmacodynamics of a new cephalosporin, PPI-0903 (TAK-599), active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in murine thigh and lung infection models: identification of an in vivo pharmacokinetic-pharmacodynamic target. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:1376-83.
- Jacqueline C, Caillon J, Batard E, Le Mabeqque V, Amador G, Ge Y, et al. Evaluation of the in vivo efficacy of intramuscularly administered ceftaroline fosamil, a novel cephalosporin, against a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain in a rabbit endocarditis model. J Antimicrob Chemother. 2010;65:2264-5.
- Jacqueline C, Amador G, Batard E, Le Mabeqque V, Miègeville AF, Biek D, et al. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 2011;66:863-6.
- 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.

36. Werth BJ, Sakoulas G, Rose WE, Pogliano J, Tewhey R, Rybak MJ. Ceftaroline increases membrane binding and enhances the activity of daptomycin against daptomycin-nonsusceptible vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;57:66-73.
37. Jacqueline C, Caillon J, Boutoille D. Management of MRSA/GISA, VISA endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15:329-34.
38. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miègeville AF, Ge Y, Biek D, et al. In vivo activity of a novel anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin, ceftaroline, against vancomycin-susceptible and -resistant *Enterococcus faecalis* strains in a rabbit endocarditis model: a comparative study with linezolid and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:5300-2.
39. Ramos MC, Grayson ML, Eliopoulos GM, Bayer AS. Comparison of daptomycin, vancomycin, and ampicillin-gentamicin for treatment of experimental endocarditis caused by penicillin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:1864-9.
40. Sakoulas G, Nonejuie P, Nizet V, Pogliano J, Crum-Cianflone N, Haddad F. Treatment of high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis* endocarditis with daptomycin plus ceftaroline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4042-5.
41. Mushtaq S, Warner M, Ge Y, Kaniga K, Livermore DM. In vitro activity of ceftaroline (PPI-0903M, T-91825) against bacteria with defined resistance mechanisms and phenotypes. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:300-11.
42. Henry X, Verlaïne O, Amoroso A, Coyette J, Frère JM, Joris B. Activity of Ceftaroline against *Enterococcus faecium* PBP5. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:6358-60.
43. Morrissey I, Ge Y, Janes R. Activity of the new cephalosporin ceftaroline against bacteraemia isolates from patients with community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:515-9.
44. Cottagnoud P, Cottagnoud M, Acosta F, Stucki A. Efficacy of ceftaroline fosamil against penicillin-sensitive and -resistant *Streptococcus pneumoniae* in an experimental rabbit meningitis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4653-5.
45. Jongsma K, Joson J, Heidari A. Ceftaroline in the treatment of concomitant methicillin-resistant and daptomycin-non-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis and osteomyelitis: case report. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1444-5.