



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Actividad *in vitro* de la combinación de ceftarolina con otros antimicrobianos activos frente a *Staphylococcus* spp

Yolanda Gil Romero^{a,*} y José-Luis Gómez-Garcés^b

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Biomédica, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de noviembre de 2018

Aceptado el 12 de marzo de 2019

On-line el 6 de mayo de 2019

Palabras clave:

Ceftarolina
Sinergias
Estafilococos

Keywords:

Ceftaroline
Synergies
Staphylococci

R E S U M E N

Introducción: Evaluamos la actividad *in vitro* de la combinación de ceftarolina con daptomicina, linezolid y vancomicina frente a aislados de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y *Staphylococcus* coagulasa negativa (SCN) resistentes a metilicina.

Material y métodos: Se analizaron 70 cepas de estafilococos (31 *S. aureus* y 39 SCN) utilizando el método de CMI:CMI ratio con Etest y cálculo de los índices de concentración inhibitoria fraccionaria.

Resultados: La combinación de ceftarolina con daptomicina resultó aditiva (53,2%) y sinérgica (6,6%) frente a *S. aureus* sensibles a metilicina y aditiva (81,2%) frente a *S. aureus* resistentes a metilicina (SARM). También resultó aditiva frente al 33% de SCN sensibles a linezolid y no hubo sinergia frente a SCN resistentes a linezolid. Ceftarolina con vancomicina mostró sinergia (87%) y ceftarolina con linezolid adición (37%) frente a SAMR.

Conclusiones: Las combinaciones de ceftarolina con daptomicina, vancomicina o linezolid presentan efectos aditivos o sinérgicos frente a *Staphylococcus* resistentes a metilicina.

© 2019 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

***In vitro* activity of ceftaroline in combination with other antimicrobials active against *Staphylococcus* spp**

A B S T R A C T

Introduction: We evaluated the *in vitro* activity of the combination of ceftaroline with daptomycin, linezolid and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS).

Material and methods: We analysed 70 staphylococcal strains (31 *S. aureus* and 39 CNS) with the Etest using the MIC:MIC ratio method and calculation of fractional inhibitory concentration indexes.

Results: The combination of ceftaroline with daptomycin showed an additive effect (53.2%) and synergy (6.6%) against methicillin-susceptible *S. aureus*, and an additive effect (81.2%) against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). This combination also showed an additive effect against 33% of linezolid-susceptible CNS and was not synergistic against linezolid-resistant CNS. The combination of ceftaroline with vancomycin was synergistic (87%) and ceftaroline with linezolid was additive (37%) against MRSA.

Conclusions: The combinations of ceftaroline with daptomycin, vancomycin or linezolid showed additive and/or synergistic effects against methicillin-resistant *Staphylococcus*.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Ceftarolina es una cefalosporina que presenta un amplio espectro de actividad que incluye a bacterias gramnegativas y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yolandagil2001@yahoo.es (Y. Gil Romero).

grampositivas. Para estas últimas, ceftarolina se caracteriza por su afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina, como la PBP2a de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) resistentes a meticilina (SARM) y otras PBP presentes en otros grampositivos, como las PBP2x, PBP2A y PBP3 de *Streptococcus pneumoniae*¹.

En muchos casos, las combinaciones de antimicrobianos pueden aumentar el espectro y la eficacia de la terapia, así como disminuir las posibilidades de seleccionar microorganismos resistentes².

El objetivo de este estudio fue evaluar la actividad *in vitro* de la combinación de ceftarolina con daptomicina, linezolid y vancomicina frente a aislados clínicos de *S. aureus*, y de diferentes especies de *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN), utilizando el Etest por el método de CMI:CMI ratio y su valoración mediante la determinación de los índices de concentración inhibitoria fraccionaria (ICF)³.

Material y métodos

Se analizaron de forma retrospectiva 70 cepas de estafilococos que incluían 31 cepas de *S. aureus*, 16 SARM y 15 *S. aureus* sensibles a meticilina (SASM), y 39 cepas de SCN resistentes a la meticilina y sensibles (SCNLS) o resistentes a linezolid, de las cuales 25 correspondían a *Staphylococcus epidermidis* y las restantes 14 a otras especies de SCN. Las cepas estaban conservadas a -70°C y se subcultivaron en Columbia agar sangre de carnero (bioMerieux, Marcy-l'Étoile, France) e incubaron durante 24 h a 37 °C. Los aislados fueron identificados de nuevo mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF, Vitek MS, bioMerieux, Marcy-l'Étoile, France).

La determinación de la CMI de ceftarolina, daptomicina, linezolid y vancomicina, solos y en combinación se realizó mediante

el método de gradiente de difusión, Etest (bioMerieux, France). Las cepas se clasificaron como sensibles o resistentes siguiendo criterios de interpretación del European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). La evaluación de los efectos de las diferentes combinaciones de los antimicrobianos analizados (sinergia, adición, indiferencia, antagonismo) se realizó utilizando el Etest por el método de CMI:CMI ratio y se calcularon los ICF³. Para ello, se colocó una tira de ceftarolina en una placa de agar Mueller-Hinton previamente inoculada con una suspensión del 0,5 McFarland de cada microorganismo. Tras una hora de incubación a temperatura ambiente se retiró la tira y se colocó la tira del segundo antimicrobiano sobre la huella del primero, haciendo coincidir los valores de CMI del primer antimicrobiano con los valores de CMI del segundo, e incubando posteriormente durante 24 h a 37 °C. Para evaluar el efecto de las combinaciones, se calculó el ICF, midiendo los valores de CMI de cada antibiótico por separado (CMIA y CMIB) y combinados (CMIA+B), de acuerdo con la fórmula ICF=(CMIA+B / CMIA)+(CMIA+B / CMIB). Las combinaciones se interpretaron como sinérgicas (ICF ≤ 0,5), aditivas (ICF > 0,5 a ≤ 1), indiferentes (ICF > 1 a ≤ 4) o antagonicas (ICF > 4)³.

Resultados

Los valores de CMI₅₀ y los rangos de CMI (mg/l) de ceftarolina, daptomicina, vancomicina y linezolid frente a los diferentes microorganismos se indican en la tabla 1.

En la tabla 2 se reflejan los valores obtenidos con las combinaciones empleadas de ceftarolina junto con un segundo antimicrobiano para las cepas de *S. aureus* y SCN. La combinación de ceftarolina con daptomicina presentó efectos aditivos en el 53,2% y sinérgi-

Tabla 1
Rangos de CMI y CMI₅₀ (mg/l) de ceftarolina, daptomicina, vancomicina y linezolid en 70 aislamientos clínicamente significativos de *Staphylococcus* spp

	Ceftarolina		Daptomicina		Vancomicina		Linezolid	
	Intervalo	CMI ₅₀	Intervalo	CMI ₅₀	Intervalo	CMI ₅₀	Intervalo	CMI ₅₀
SAMS (n = 15)	0,125-0,38	0,25	0,19-0,75	0,38	0,75-1,5	1	0,5-0,75	0,75
SARM (n = 16)	0,5-2	1	0,12- 0,75	0,19	1-2	1,5	0,5-2	0,75
SCNLS (n = 21)	0,016-1,5	0,19	0,125-1	0,38	0,75-2	1,5	0,125-0,75	0,38
SCNLR (n = 18)	0,25-1	0,38	0,19-0,5	0,25	0,75-2	2	≥ 256	≥ 256

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina; SCNLR: *Staphylococcus coagulasa negativa* resistente a linezolid; SCNLS: *Staphylococcus coagulasa negativa* sensible a linezolid.

Tabla 2
Efectos sinérgicos, aditivos e indiferentes en las asociaciones de ceftarolina para 70 cepas clínicamente significativas de *Staphylococcus* spp

	ICF			
	ICF ≤ 0,5 (sinérgico)	ICF > 0,5 a ≤ 1 (aditivo)	ICF > 1 a ≤ 4 (indiferente)	ICF > 4 (antagónico)
SAMS (n = 15)				
DPT + CFT	1 (6,6%)	8 (53,2)	6 (40%)	0
LNZ + CFT	1 (6,6%)	5 (33,3%)	9 (60,0%)	0
VAN + CFT	1 (6,6%)	7 (46,6%)	7 (46,6%)	0
SARM (n = 16)				
DPT + CFT	0	13 (81,2%)	3 (18,8%)	0
LNZ + CFT	0	6 (37,5%)	10 (62,5%)	0
VAN + CFT	1 (6,2%)	13 (81,2%)	2 (12,5%)	0
SCNLS (n = 21)				
DPT + CFT	2 (9,5%)	7 ((33,3%)	12 (57,1%)	0
LNZ + CFT	0	5 (23,8%)	16 (76,9%)	0
VAN + CFT	1 (4,7%)	10 (52,6%)	10 (52,6%)	0
SCNLR (n = 18)				
DPT + CFT	0	12 (66,6%)	6 (33,3%)	0
LNZ + CFT	4 ^a (22,2%)	0	14 (77,7%)	0
VAN + CFT	0	12 (66,6%)	6 (33,3%)	0

CFT: ceftarolina; DPT: daptomicina; ICF: índices de concentración inhibitoria fraccionaria; LZD: linezolid; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina; SCNLR: *Staphylococcus coagulasa negativa* resistente a linezolid; SCNLS: *Staphylococcus coagulasa negativa* sensible a linezolid; VAN: vancomicina.

^a Cuatro cepas de *Staphylococcus hominis*.

cos en 6,6% de los SASM. En el caso de las cepas de SARM, no se observaron efectos sinérgicos pero el 81,2% presentó efectos aditivos. En ningún caso hubo efecto antagónico con la combinación.

Discusión

La experiencia clínica publicada hasta la fecha sugiere que las combinaciones de ceftarolina con otros antiestafilocócicos como linezolid, vancomicina o daptomicina ofrecen las ventajas en cuanto a la reducción de la duración de la bacteriemia², así como para reducir la velocidad de aparición de resistencias⁴.

Además, se ha observado que la actividad del betalactámico, y especialmente la de la ceftarolina, aumenta por el efecto *seesaw* (balancín) según disminuye la sensibilidad a los glucopéptidos y lipopéptidos⁵. En nuestro estudio, la combinación de ceftarolina con daptomicina proporcionó efectos aditivos o sinérgicos para *S. aureus* similares a los previamente publicados en la literatura⁶, excepto en el caso de SARM, donde no observamos efectos sinérgicos entre daptomicina con ceftarolina en ningún caso.

Las combinaciones de ceftarolina con vancomicina y de ceftarolina con linezolid fueron sinérgicas o aditivas en el 87 y el 37%, respectivamente, frente a las cepas de SAMR, por lo que esta última parece ser la asociación menos eficaz, tanto frente a SAMR como frente a SAMS (tabla 2).

Entre las cepas de SCNLS la combinación de ceftarolina con daptomicina fue sinérgica frente a 2 cepas y se observó un efecto aditivo solamente frente al 33% de las cepas, inferior a la respuesta obtenida frente a *S. aureus* y de forma similar a las respuestas obtenidas con las combinaciones de la cefalosporina con vancomicina o linezolid.

De los resultados anteriores se puede deducir que la combinación de ceftarolina con daptomicina no resulta sinérgica en la mayor parte de los casos. Sin embargo, los fenómenos aditivos sí presentan un aspecto más valorable. Las limitaciones del estudio incluyen la utilización de un número limitado de cepas, por lo que los resultados descritos necesitarían una confirmación con series

que incluyeran un número más elevado de microorganismos. Además, los métodos empleados para la valoración de sinergia no están estandarizados, por lo que el valor de estas pruebas en el entorno clínico podría ser controvertido.

En resumen, la asociación de ceftarolina con daptomicina, vancomicina y linezolid ofrece ventajas por la existencia de efectos aditivos o sinérgicos y su utilización *in vivo* podría evitar la emergencia de cepas resistentes. En nuestro estudio, la asociación menos eficaz resultó ser la de ceftarolina con linezolid. Ninguna de las asociaciones fue antagónica en ningún caso. Entre las cepas de SAMR se observaron efectos aditivos con mayor frecuencia que entre las de SASM. En cuanto a los SCN, en general, los fenómenos de adición fueron menos frecuentes que en el caso de *S. aureus*.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Horcajada JP, Canton R. Ceftarolina, un nuevo antimicrobiano de amplio espectro en la era de las multirresistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32 Supl 2:1–7.
2. Dhand A, Sakoulas G. Daptomycin in combination with other antibiotics for the treatment of complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Ther.* 2014;36:1303–16.
3. Pankey GA, Ashcraft D, Dornelles A. Comparison of 3 E-test methods and time-kill assay for determination of antimicrobial synergy carbapenemase-producing *Klebsiella* species. *Diagnostic Microbiol Infect Dis.* 2013;77:220–6.
4. Berti A, Wergin J, Girdaukas G, Hetzel SJ, Sakoulas G, Rose WE, et al. Altering the proclivity towards daptomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using combination with other antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5046–53.
5. Barber KE, Ireland CE, Bukavyn N, Rybak MJ. Observation of “seesaw effect” with vancomycin, teicoplanin, daptomycin and ceftaroline in 150 unique MRSA Strains. *Infect Dis Ther.* 2014;3:35–43.
6. Garcia AB, Candel FJ, Lopez L, Chiarella F, Viñuela JM. In vitro ceftaroline combinations against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol.* 2016;65:1119–22.