

Comunicaciones orales SEICAV



O-001

Actividad IN VITRO de Daptomicina combinada con ceftarolina o FOSFOMICINA FRENTE a Enterococcus faecalis sensible o RESISTENTE a la daptomicina

García González Javier¹,
García De La Mària Cristina¹, Panesso Diana²,
Cañas María Alexandra¹, Almela Manel¹,
Fuster David¹, Ambrosioni Juan¹, A. Arias César²,
Moreno Asunción¹, Miró Meda, Jose María¹

¹ Hospital Clínic de Barcelona - IDIBAPS Universidad de Barcelona, Barcelona, Barcelona

² Center for Antimicrobial Resistance and Microbial Genomics (CARMiG), UTHealth McGovern Medical School, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases Houston, Texas, EEUU, Houston

Justificación: Una publicación reciente de nuestro grupo demostró que el 33% de las cepas de *Enterococcus faecalis* perdieron la sensibilidad a daptomicina al exponerse a dosis subinhibitorias de este antibiótico (Pericas JM et al. J Antimicrob Chemother. 2017; 72:1714-1722). Así mismo, en el modelo *in vivo* se observó que la combinación de daptomicina con ampicilina tenía una actividad sinérgica y bactericida en la cepa sensible a la daptomicina (DS), mientras que no se observó sinergia con la cepa que desarrolló resistencia (DNS).

Objetivo: Estudiar la actividad *in vitro* de daptomicina combinada con ceftarolina o fosfomicina en dos cepas de *E. faecalis* con elevado nivel de resistencia a los aminoglicósidos, una DS y otra DNS.

Método: Se estudiaron las cepas EFAE-188 (DNS) y EFAE-324 (DS) del estudio *in vivo* ya mencionado. Se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) y concentración mínima bactericida (CMB) de los antibióticos daptomicina, ceftarolina y fosfomicina por microdilución en caldo. Se realizaron estudios de sinergia mediante curvas de letalidad, se usaron dos inóculos (estándar: $1,5 \times 10^5$ ufc/mL y elevado: de 10^8 ufc/mL [equivalente a la densidad de ufc/gr de vegetación que se encuentra en una vegetación madura en humano]). Las concentraciones de los antibióticos que se estudiaron fueron las siguientes: $1/4 \times \text{CMI}$ y $1/2 \times \text{CMI}$. Se determinaron las CMI de daptomicina para los aislados recuperados de las combinaciones de DNS a las 24h para detectar posibles apariciones de DNS. **Resultados:** Las CMI/CMB para los antibióticos del estudio de EFAE-188 (DNS) y EFAE-324 (DS) fueron los siguientes: Daptomicina $2/8 \mu\text{g/mL}$ y $1/8 \mu\text{g/mL}$, daptomicina (inóculo elevado) $8/32 \mu\text{g/mL}$ y $16/16 \mu\text{g/mL}$, ceftarolina $2/8 \mu\text{g/mL}$ y $2/4 \mu\text{g/mL}$, y fosfomicina $128/256 \mu\text{g/mL}$ y $32/128 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. Para la cepa EFAE-188 (DNS) la combinación de daptomicina+ceftarolina a inóculo estándar presentó actividad sinérgica en todas las concentraciones estu-

diadas, y a inóculo elevado fue indiferente. La combinación de daptomicina+fosfomicina a inóculo estándar, cuando la concentración de daptomicina fue $1/2 \times \text{CMI}$, tuvo una actividad sinérgica, y a inóculo elevado fue indiferente. Sin embargo, al analizar los aislados recuperados no se detectaron DNS en ninguna de las combinaciones. Para la cepa EFAE-324 (DS) la combinación de daptomicina+ceftarolina a inóculo estándar presentó actividad sinérgica en todas las concentraciones estudiadas, y a inóculo elevado cuando la concentración de daptomicina fue $1/2 \times \text{CMI}$ mantuvo la actividad sinérgica y además presentó efecto bactericida. La combinación de daptomicina+fosfomicina a inóculo estándar presentó actividad sinérgica en todas las concentraciones estudiadas, y a inóculo elevado fue indiferente.

Conclusiones: La combinación de daptomicina+ceftarolina fue sinérgica *in vitro* en las dos cepas estudiadas de *E. faecalis* con inóculo estándar y tuvo una actividad bactericida frente a la cepa DS con inóculo elevado. La combinación de daptomicina+fosfomicina fue también sinérgica con inóculo estándar, pero tuvo una actividad *in vitro* indiferente con inóculo elevado. Ambas combinaciones fueron eficaces para prevenir el desarrollo de resistencia a la daptomicina en la cepa de *E. faecalis* DNS.

<https://doi.org/10.1016/j.circv.2020.03.043>

O-002

ACTIVIDAD IN VITRO DE LA CEFTAROLINA Y EL CEFTOBIPROLE FRENTE A CEPAS DE BACTERIAS GRAM-POSITIVAS Y GRAM-NEGATIVAS AISLADAS EN PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Rodríguez García Raquel, Costales Isabel,
Rodríguez Esteban M^a Ángeles,
Fernández Suárez Jonathan, Telenti Mauricio,
Suárez Zarrazina Tomás, Iglesias Lisardo,
Fernández Javier

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Justificación: A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la mortalidad de la endocarditis infecciosa (EI) continúa siendo elevada. Conocer la eficacia de nuevos antimicrobianos como la ceftarolina y el ceftobiprole, puede ser útil para plantear nuevos esquemas terapéuticos ya que podrían ser una opción interesante debido a su amplio espectro, que incluye microorganismos multirresistentes Gram positivos.

Objetivos: El objetivo principal ha sido evaluar la actividad *in vitro* de la ceftarolina y el ceftobiprole frente a una colección de cepas bacterianas aisladas de pacientes diagnosticados de EI.

Material y métodos: Se estudiaron todos los pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel con el diagnóstico de EI entre enero de 2015 y diciembre de 2018. El diagnóstico se estableció siguiendo los criterios modificados de Duke. Los estudios se

realizaron sobre muestras microbiológicas de sangre y/o válvula cardíaca conservadas y procesadas en el Servicio de Microbiología Clínica. Las bacterias fueron aisladas e identificadas por MALDI-TOF MS o fueron detectadas sobre muestra directa mediante amplificación por PCR del gen que codifica el ARN ribosomal 16S y la secuenciación posterior del amplicón generado. En todos los casos en los que se obtuvo crecimiento bacteriano, se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la ceftarolina y el ceftobiprole utilizando tiras E-test o el Sistema Microscan. Los resultados fueron interpretados de acuerdo con las directrices del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI).

Resultados: Se diagnosticaron 162 EI (sólo un caso fue una infección polimicrobiana). 80 aislados bacterianos fueron recuperados y testados. Los datos correspondientes a los resultados microbiológicos, incluyendo las CMIs para ceftarolina y ceftobiprole se detallan en la [tabla 1](#).

Tabla 1

Microorganismo	N	Rango CMI (mg/L) Ceftarolina	Rango CMI (mg/L) Ceftobiprole	CMI ₅₀ (mg/L) Ceftarolina	CMI ₅₀ (mg/L) Ceftobiprole	CMI ₉₀ (mg/L) Ceftarolina	CMI ₉₀ (mg/L) Ceftobiprole
<i>Enterococcus faecalis</i>	19	0.19–1.5	0.094–1.5	0.38	0.25	0.75	0.5
SAMS	11	0.125–0.25	0.25–0.75	0.19	0.38	0.19	0.5
SAMR	7	0.25–0.5	0.25–1	0.38	1	0.5	1
SEMR	14	0.064–0.38	0.38–1	0.125	0.75	0.25	1
SEMS	5	0.047–0.125	0.125–0.75	0.094	0.25	0.125	0.75
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	2	0.125–0.25	0.5–1				
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	0.094	0.25				
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0.006	0.012				
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	0.004	0.012				
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	0.003	0.016				
<i>Streptococcus galloyticus</i>	5	0.003–0.006	0.008–0.023	0.004	0.012	0.006	0.023
<i>Streptococcus gordonii</i>	3	< 0.002	0.008–0.06				
<i>Streptococcus oralis</i>	2	0.003–0.008	0.012–0.016				
<i>Streptococcus sanguinis</i>	3	< 0.002–0.008	0.016–0.032				
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1	0.032	0.25				
<i>Aerococcus urinae</i>	1	0.023	0.094				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	4–> 32	1.5–> 32				
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	1	0.064	0.023				

Conclusión: Los estudios *in vitro* han demostrado que ceftarolina y ceftobiprole tienen una excelente actividad contra bacterias Gram positivas incluyendo SAMR, estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina y *Streptococcus*. Nuestros datos lo confirman en cepas recuperadas de pacientes con EI. Sorprendentemente, han demostrado buena actividad *in vitro* contra *Enterococcus* (CMI₉₀ 0,75 g/mL para ceftarolina y 0,5 g/mL para ceftobiprole), a pesar de la resistencia intrínseca de este microorganismo a las cefalosporinas en general. Aunque el número de bacterias Gram negativas analizadas fue bajo, ambos antimicrobianos han mostrado buena actividad, excepto para *Pseudomonas aeruginosa* (como se esperaba dada su resistencia intrínseca al primero de ellos). Las cefalosporinas tienen gran actividad frente a bacterias del grupo HACEK; la única muestra de este grupo fue un *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* que presentó una CMI de 0.064 g/mL para ceftarolina y 0,023 g/mL para ceftobiprole. Nuestros datos confirman que, debido a su amplio espectro, la ceftarolina y el ceftobiprole podrían constituir una buena opción dentro del tratamiento inicial de la EI, sin embargo, estudios de sinergia y ensayos clínicos *in vivo* son necesarios para confirmar su enorme potencial.

<https://doi.org/10.1016/j.circv.2020.03.044>

O-003

ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DE CEFTRIAXONA EN DOSIS ÚNICA VERSUS DOS VECES AL DÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR ENTEROCOCCUS FAECALIS EN PROGRAMAS TADE

Herrera Hidalgo Laura¹,
Gutiérrez Valencia Alicia¹,
Luque Márquez Rafael¹,
López Cortés Luis Eduardo²,
De Alarcón González Arístides¹,
Gálvez Aceval Juan²,
López Cortés Luis Fernando¹,
Gil Navarro María Victoria¹

¹ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

² Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla

Justificación La combinación de ampicilina y ceftriaxona es el tratamiento de elección para la endocarditis infecciosa (EI) por *Enterococcus faecalis*. Dada la falta de datos de estabilidad de la mezcla de ambos antibióticos y la inconveniencia de usar dos bombas simultáneamente, la inclusión de esta pauta de tratamiento en programas de tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE) requiere la administración de ceftriaxona en dosis única diaria, pero es necesario asegurar que esta dosificación permite una correcta exposición a este antibiótico. **Objetivo** Determinar si la dosis recomendada de ceftriaxona, administrada en una dosis única diaria de 4 gramos proporciona las concentraciones plasmáticas necesarias (2–4 mg/L) para mantener durante 24 horas la actividad sinérgica de ceftriaxona y ampicilina. **Método** Ensayo clínico fase II cruzado en voluntarios sanos, dividido en dos fases de tratamiento secuenciales (periodo de lavado de 7 días). El tratamiento con ceftriaxona consistió en 2 gramos cada 12 horas (2 dosis) en la fase A y 4 gramos en dosis única en la fase B. Durante ambas fases se tomaron muestras sanguíneas durante 24 horas. Se asumió una unión a proteínas plasmáticas de ceftriaxona del 90%. Los parámetros farmacocinéticos fueron calculados mediante un modelo no compartimental usando el complemento de Excell PKSolver. Las concentraciones de ceftriaxona fueron determinadas mediante LC-MS/MS, con un método validado según los criterios de la FDA. **Resultados** Se incluyeron doce voluntarios (cinco mujeres). La mediana de edad e IMC fueron 28 años y 26.1 kg/m², respectivamente. Durante el ensayo no se observaron efectos adversos o alteraciones analíticas grado 3 o 4. La media de la concentración de ceftriaxona 24 horas después de la primera dosis (C_{24h}) y la C_{24h} libre estimada (L-C_{24h}) fue 83.39 ± 25.90 mg/L (rango 47.98–135.73) y 8.34 ± 2.59 mg/L (rango 4.80–13.57) en la fase A y 34.60 ± 11.16 mg/L (rango 18.50–51.07) y 3.46 ± 1.12 mg/L (rango 1.85–5.11) en la fase B, respectivamente. En ambos casos la L-C_{24h} media fue superior a la concentración mínima necesaria que ha demostrado mantener la acción sinérgica con ampicilina. La exposición global, expresada como área bajo la curva (AUC₀₋₂₄), fue similar en ambas fases (p = 0.266). Los parámetros farmacocinéticos obtenidos en la fase B fueron: Concentración máxima (C_{max}) 417.46 ± 68.96 mg/L, vida media (T_{1/2}) 8.19 ± 2.01 h, constante de eliminación (K_e) 0.089 ± 0.022 h⁻¹, aclaramiento (CL) 1.20 ± 0.26 L/h y volumen de distribución (V_d) 0.20 ± 0.05 L/kg. Tras la administración de 4 gramos en dosis única, todos los voluntarios alcanzaron L-C_{24h} superiores a las necesarias para mantener actividad sinérgica con ampicilina durante al menos 20 horas, y en su mayoría (>80%) durante 24 horas. A pesar de que dos voluntarios obtuvieron L-C_{24h} menores de 2 mg/L, las concentraciones fueron muy

