



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^{a,*}, Juan M. Pericás^b y José M. Miró^b

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bServicio 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"¹⁻⁴.

*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 meticilina¹⁵.

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^{1,3,6}.

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^{3,7,8}.

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/l³.

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*^{12,9}.

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*¹⁰.

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 daptomicina¹¹. 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 estudiados¹².

Bases farmacocinéticas y farmacodinámicas para el uso de ceftarolina fosamil en el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis infecciosa¹⁻⁴

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.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3401154>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3401154>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)