

Ceftarolina: una nueva Cefalosporina de amplio espectro

Dr. Jorge Facal*, Dr. Fabio Grill**

* Profesor Director de Clínica Médica "1". Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas
 ** Médico Colaborador Especializado de la Clínica Médica "1" Especialista en Enfermedades Infecciosas y en Terapia Intensiva
 Coordinador de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Control de la Infección Nosocomial, Hospital Maciel.
 Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

Resumen: La resistencia a los antimicrobianos ha aumentado a nivel mundial en los últimos años con aparición de microorganismos multirresistentes. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) representa en la actualidad 30-40% del total de las infecciones causadas por *S aureus*.

Se han desarrollado nuevos antimicrobianos para superar el problema de la resistencia. Ceftarolina es una cefalosporina de 5ª generación de amplio espectro con actividad frente a microorganismos gramnegativos y grampositivos multirresistentes. Es activa frente a SARM, con gran poder bactericida y eficacia antibacteriana, capacidad reducida de selección de resistencias, gran tolerabilidad, incluso en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Las principales indicaciones son el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas y neumonía aguda comunitaria, si bien también existen estudios en infecciones osteoarticulares, bacteriemias y endocarditis.

Palabras clave: tratamiento, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, ceftarolina.

Summary: Antimicrobial resistance has increased worldwide in recent years with the appearance of multiresistant microorganisms. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) currently represents 30-40 % of all infections caused by *S aureus*.

New antimicrobials have been developed to overcome the problem of resistance. Ceftaroline is a 5th generation cephalosporin with broad spectrum activity against gram-negative organisms and multiresistant gram-positive. It is active against MRSA, with great bactericidal and antibacterial efficacy, reduced resistance selection, great tolerability, even in patients with renal or liver failure.

The main indications are the treatment of skin and soft tissue infections and community acute pneumonia, although there are studies on osteoarticular infections, bacteremia and endocarditis.

Key words: *Staphylococcus aureus* methicillin-resistant treatment, Ceftarolina

Introducción

La resistencia a los antimicrobianos se ha incrementado en los últimos años y representa un problema importante de Salud Pública, habiéndose constatado la aparición de microorganismos multirresistentes y la diseminación de los denominados clones de alto riesgo, que unen a su carácter multirresistente una gran capacidad para la persistencia y la diseminación y, en algunos casos, una mayor virulencia. ⁽¹⁻³⁾

Entre los microorganismos grampositivos, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) constituye un paradigma de la resistencia y de la dispersión de clones multirresistentes. En 1961 aparecen los primeros aislamientos de SARM y en la actualidad, ellos suponen un 30-40% del total de las infecciones causadas por *S. aureus*. ⁽⁴⁾

E-mail: jfacal@hotmail.com

Hasta hace no más de 15 años el SARM estaba limitado a los hospitales (*SARM asociado al hospital [SARM-AH]*), o centros de atención de crónicos o cuidados de ancianos entre otros. Sin embargo, desde inicios de la década del 2000, aparecieron en forma exponencial, cepas de SARM a nivel *extrahospitalario* con clones específicos (*SARM adquirido en la comunidad [SARM-AC]*), diferente al SARM-AH. Este nuevo SARM-AC, presenta diferencias fenotípicas, ya que recupera un espectro de antimicrobianos efectivos, sino que además produce infecciones de gravedad clínica, entre ellas infecciones invasivas de piel y tejidos blandos, y neumonías necrosantes. Este hecho puede deberse a la leucocidina de Valentin-Panton, que portan estas cepas.

Aunque se diferencian desde el punto de vista genotípico en los perfiles de sensibilidad a los antimicrobianos, actualmente se aíslan SARM-AH en la comunidad y SARM-AC en los hospitales, casi en las mismas proporciones. Por lo tanto, esta clasificación basada en el

origen de adquisición es de interés epidemiológico, pero sin trascendencia terapéutica en la actualidad.

El aumento de SARM ha llevado a un incremento de la utilización de glucopéptidos, que a su vez condiciona un descenso progresivo de su sensibilidad. Este hecho ha llevado a un continuo revisionismo por partes de los expertos de los puntos de corte de SARM a vancomicina.

El referido fenómeno se ha denominado “MIC creep”, ascenso de la concentración inhibitoria mínima o CMI. Se ha estado observando que el promedio de CMI frente a vancomicina se ha ido desplazando a la derecha, situándose en torno a 1,5 ug/mL en los últimos años.⁽⁵⁾

En los aislamientos de SARM con CMI de 2 ug/mL (*sensibles*) se puede observar un fenómeno característico de estas cepas que es la posibilidad de fracaso al tratamiento con vancomicina. Ello se debe a que dentro de estas cepas “*sensibles*” pueden identificarse, con mayor probabilidad, cepas con algún grado de tolerancia a vancomicina, que se denominan *cepas con heteroresistencia o VISA* (*S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina).

Existen descritos a nivel mundial cepas de SARM con alto nivel de resistencia a la vancomicina (SARV) (con CMI \geq 32 mg/L) debido a la adquisición del gen *vana*, procedente de enterococo a través de plásmidos que portan el transposón Tn154624.⁽⁶⁻⁷⁾

Todo esto ha llevado a la investigación de nuevos antimicrobianos para superar el problema de la resistencia.

En Uruguay, los nuevos antimicrobianos disponibles son *el linezolid, la tigeciclina* y, más recientemente, *la ceftarolina*, con importantes diferencias entre ellos en cuanto a efectividad clínica y seguridad.

Características microbiológicas

Ceftarolina es una oximino-cefalosporina semisintética de amplio espectro, con actividad frente a microorganismos gramnegativos y grampositivos.

Su efecto bactericida se ejerce en forma similar a otros antibióticos betalactámicos a través de la unión a enzimas unidas a membranas conocidas como proteínas fijadoras de penicilina (PBP), interfiriendo de esta forma con la síntesis de la pared celular y llevando a la lisis y muerte bacteriana.

Lo que la distingue, frente a otros betalactámicos, es la afinidad de alto grado por PBP2a, presente en SARM y por las PBP (2X, 2A, 2B y 3) de *Streptococcus pneumoniae*.⁽⁸⁻⁹⁾ Esta característica le ha valido su denominación como *cefalosporina de 5ª generación*.

Es la *primer clase de cefalosporinas con actividad frente a microorganismos grampositivos multiresistentes*, rompiendo así el dogma de la no utilización de un antibiótico betalactámico en el tratamiento de la infección por SARM.

Ceftarolina también es efectiva en el tratamiento de infecciones por SARV, GISA, hGISA, *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN) resistentes a oxacilina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina.

La actividad frente a *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* es limitada.

El espectro de actividad contra bacterias gramnegativas es comparable a muchas otras cefalosporinas e incluye *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, enterobacterias no resistentes a ceftazidima.

No tiene actividad contra cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), o productoras de carbapenemasas, ni contra las hiperproductoras de betalactamasa de tipo AmpC y AmpC plasmídicas. No tiene por tanto actividad frente a *Pseudomonas spp.* o *Acinetobacter spp.*

La actividad frente a anaerobios grampositivos se limita a *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* y *Propionibacterium spp.* Ceftarolina es inactiva contra la mayoría de anaerobios gramnegativos productores de betalactamasa.⁽¹⁰⁾

Dosis y administración

Ceftarolina fosamil es un profármaco de ceftarolina que se administra por vía intravenosa (I/V). Es rápidamente defosforilado a la forma activa en el compartimento plasmático. Se distribuye primariamente en el fluido extracelular y la unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (aproximadamente 20%).

Se elimina predominantemente por filtración glomerular y el clearance de creatinina (ClCr) es el principal predictor de la eliminación del fármaco.

Se administra habitualmente en dosis de 600 mg por vía I/V en 1 hora cada 12 h en adultos con función renal normal.

Requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal:

- moderada (con ClCr entre 30 y 50 mL/min): se administran 400 mg/12 h,
- grave (con ClCr entre 15 y 30 mL/min): la dosis es de 300 mg/12 h,
- en insuficiencia terminal (con ClCr < 15 mL/min): se administran 200 mg/12 h (incluyendo hemodiálisis).

Ceftarolina no es un sustrato para el sistema del citocromo P450 y por tanto, no inhibe ni induce sus isoenzimas. De esta forma, existe un *potencial mínimo de interacción* con otros fármacos que son sustratos de este sistema enzimático.

Eficacia clínica y seguridad

En octubre de 2010, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó *ceftarolina fosamil* para su uso en adultos para el *tratamiento de la neumonía aguda comunitaria* (NAC) y las *infecciones bacterianas complicadas de piel y partes blandas*.

La EMA, Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó su utilización en Europa en el último trimestre de 2012 para las mismas indicaciones.

Eficacia clínica

La *eficacia y seguridad* de ceftarolina en el tratamiento de pacientes con infecciones de *piel y partes blandas* se evaluó en 2 estudios prospectivos multicéntricos fase III, doble ciego, aleatorios y multinacionales, frente al comparador vancomicina asociado a aztreonam. Se trata de los estudios CANVAS (*CeftAroliNe Versus VAncomycin in Skin and skin structure infections*).

Cada estudio incluyó aproximadamente 700 pacientes. Ceftarolina mostró tasas de curación clínica similares a vancomicina más aztreonam en todas las subpoblaciones. Las tasas de curación clínica fueron del 91,6% para ceftarolina y del 92,7% para vancomicina y aztreonam. Por intención de tratar, las tasas de curación fueron del 85,8% para ceftarolina y del 85,8% para vancomicina y aztreonam. Las tasas de curación clínica para infecciones causadas por *S. aureus*, SARM y *S. aureus* sensible a meticilina, en la población microbiológicamente evaluable de ambos estudios en conjunto fueron del 93,1, 93,4 y 93%, respectivamente, para ceftarolina, y del 94,4, 94,3 y 94,5%, respectivamente, para vancomicina y aztreonam.⁽¹¹⁻¹⁵⁾

La eficacia y seguridad de ceftarolina fosamil para el tratamiento de los pacientes con *neumonía aguda comunitaria* se evaluó en los estudios FOCUS I y II.

Se trata de 2 estudios prospectivos fase III, doble ciego, aleatorios, multicéntricos y multinacionales que compararon la eficacia y seguridad de ceftarolina fosamil I/V frente a ceftriaxona I/V, durante 5-7 días, en adultos que fueron hospitalizados con NAC con riesgo PORT III o IV y excluyendo a los que tenían cultivo positivo para SARM.

Estos estudios incluyeron más de 1.200 pacientes. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (*estratificados por riesgo PORT*) para recibir ceftarolina fosamil 600 mg I/V cada 12 h, o ceftriaxona 1 g I/V cada 24 h.

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

En general, ceftarolina demostró una eficacia similar en comparación con ceftriaxona en tasas de curación clínica y radiológica en el test de curación (TOC) y al final del seguimiento. La curación clínica en pacientes con bacteriemia fue del 71% para ceftarolina y del 58,8% para ceftriaxona.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

Seguridad

El *perfil de seguridad* de ceftaroline fosamil fue evaluado en 1740 participantes en estudios clínicos y no se identificaron problemas de seguridad inesperados.⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

En el análisis integrado de los estudios FOCUS, los eventos adversos más frecuentes que ocurrieron en más del 2% de los sujetos que recibieron el fármaco fueron:

- diarrea (4,2%),
- cefalea (3,4%),
- insomnio (3,1%) y
- flebitis (2,8%).⁽¹⁹⁾

En el análisis integrado de los estudios CANVAS, los eventos adversos más comunes fueron:

- náuseas (5,9%),
- cefalea (5,2%),
- diarrea (4,9%),
- prurito (3,5%),
- rash (3,2%) y
- mareos (2,2%).⁽¹⁴⁾

La toxicidad renal se presentó en menos de 2% de los pacientes y hepática en menos de 3% de los tratados con ceftarolina fosamil.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* fue rara.⁽¹⁴⁾

Indicaciones actuales

Debido a su espectro antimicrobiano, perfil farmacocinético y características farmacodinámicas, ceftarolina se podría situar como el *primer antibiótico betalactámico activo frente a SARM*, con todas las ventajas que un betalactámico ofrece:

- gran poder bactericida y eficacia antibacteriana,
- capacidad reducida de selección de resistencias,
- gran tolerabilidad, incluso en pacientes con insuficiencia renal y hepática, y
- la posibilidad de terapias combinadas y de aumento de dosis para situaciones de mayor gravedad.

Las infecciones de piel y partes blandas son relativamente comunes. La mayoría suelen ser leves, pero ocasionalmente pueden ser graves, por lo que requieren ingreso hospitalario para tratamiento antimicrobiano intravenoso y, con relativa frecuencia, quirúrgico.

Las bacterias causantes de estos cuadros han cambiado muchas veces su perfil de sensibilidad antibiótica. Esto hace más difícil el tratamiento empírico y aumenta el riesgo de que la monoterapia sea insuficiente para cubrir todos los posibles agentes etiológicos.

En ese marco epidemiológico, ceftarolina, por su actividad frente a SARM, permite realizar el tratamiento empírico de las *infecciones de piel y partes blandas* con monoterapia.

Por otra parte, en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas por SARM se describen fallos de tratamiento con vancomicina en cepas con una CMI de 1 ug/mL o mayor, lo que incluye a algunas cepas que podrían ser clasificadas como susceptibles utilizando las guías actuales.⁽²⁰⁾

La *neumonía aguda comunitaria* es una infección común en todo el mundo, responsable de un gran número de hospitalizaciones y muertes. En los últimos años se

ha producido un aumento en la incidencia de esta patología en relación con el envejecimiento progresivo de la población. La ventaja comparativa de ceftarolina para su tratamiento en relación con otros antibióticos betalactámicos, es la actividad frente a SARM. Por esta razón, preferimos limitar su uso empírico en situaciones clínicas en las que existe firme sospecha de este microorganismo, reconociendo los factores de riesgo de SARM o dirigido frente a su demostración y con contraindicaciones para el uso de vancomicina (*CMI elevada, enfermedad renal crónica, imposibilidad de monitorización de los niveles de vancomicina*).

Los ensayos clínicos fueron diseñados como de no inferioridad, pero hay datos que apuntan a una *eficacia superior* de ceftarolina, en forma de una respuesta clínica más precoz y una mayor tasa de curación clínica en las infecciones causadas por *S. pneumoniae*, lo que la convierte en un fármaco especialmente interesante en los

pacientes graves que ingresan en unidades de cuidados intensivos.⁽²¹⁾

Aunque la *bacteriemia y endocarditis* por SARM y *Enterococcus spp.* no se encuentran entre las indicaciones aprobadas en la actualidad, es posible que en un futuro puedan incluirse, dada la alta capacidad bactericida y seguridad a dosis altas de ceftarolina, y los excelentes datos de modelos experimentales y reportes de casos clínicos aislados.⁽²²⁾

Teniendo en cuenta sus características, ceftarolina también se postula como un posible fármaco de elección en determinadas *infecciones osteoarticulares*, especialmente las producidas por SARM e incluso por SCN resistentes a metilicina.⁽²³⁾ En estudios futuros se deberá definir con precisión el papel de este antibiótico en el tratamiento de estas infecciones.⁽²⁴⁾

Recibido: 26/08/2015
Aprobado: 18/09/2015

Bibliografía

- Baquero F, Coque TM. Multilevel population genetics in antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35:705-6.
- Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11:477-85.
- Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:185-230.
- Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Infecciones causadas por bacterias grampositivas multiresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.*) *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:543-551.
- Tenover F, Moellering R. The Rationale for Revising the Clinical and Laboratory Standards Institute Vancomycin Minimal Inhibitory Concentration Interpretive Criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:1208-15.
- Mavros MN, Tansarli GS, Vardakas KZ, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Impact of vancomycin minimum inhibitory concentration on clinical outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis and meta-regression. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40:496-509.
- Holmes NE, Johnson PD, Howden BP. Relationship between vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-intermediate *S. aureus*, high vancomycin MIC, and outcome in serious *S. aureus* infections. *J Clin Microbiol.* 2012;50:2548-52.
- Zapum A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2008;32:361-85.
- Kosowska-Shick K, McGhee PL, Appelbaum PC. Affinity of ceftaroline and other beta-lactams for penicillin-binding proteins from *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1670-7.
- Shirley DA, Heil EL, Johnson JK. Ceftaroline fosamil: a brief clinical review. *Infect Dis Ther* 2013;2:95-110.
- Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Withereil GW, et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase III, 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.
- Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T. CANVAS 1: the first phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl 4:iv41-51.
- Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T. CANVAS 2: the second phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl 4:iv53-65.
- Corrado ML. Integrated safety summary of CANVAS 1 and 2 trials: phase III, randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl 4:iv67-71.
- File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, et al. FOCUS 1 investigators. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 3:iii19-32.
- Low DE, File TM Jr, Eckburg PB, Talbot GH, David Friedland H, Lee J, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 3:iii33-44.
- File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blinded, multicenter phase III trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1395-405.
- Rank D, Baculik T, Eckburg PB, Smith A, Laudano J, Friedland HD. Integrated safety analysis of CANVAS and FOCUS studies: randomized, double-blinded, phase 3 studies of ceftaroline versus comparators in complicated skin and skin structure infection and community-acquired bacterial pneumonia (abstract no. P1531). *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:S437.
- Rank DR, Friedland HD, Luadano JB. Integrated safety summary of FOCUS 1 and FOCUS 2 trials: phase III randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;65:iv67-71.
- Lodise TP, Graves J, Evans A, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteriemia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3315-20.
- Calvo E, Zaragosa R. Ceftarolina fosamil en la neumonía comunitaria y nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(Supl 2):38-43.
- Almirante B, Pericás JM, Miro JM. Papel de la ceftarolina fosamil en el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis infecciosa. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(Supl 2):44-53.
- Cobo Reinoso J, Ariza Cardenal J. Utilidad potencial de ceftarolina fosamil en las infecciones osteoarticulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(Supl 2):32-37.
- Horcajada JP, Cantón R. Ceftarolina, un nuevo antimicrobiano de amplio espectro en la era de las multiresistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(Supl 2):1-7.