



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Estudio multicéntrico sobre la actividad in vitro de ceftarolina frente a *Staphylococcus aureus* aislados en España



Alberto Tenorio-Abreu^{a,*}, Jesús Gil Tomás^b, Miguel Ángel Bratos Pérez^c, Alberto de la Iglesia Salgado^a, María Borrás Mániz^b, Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo^c, Ana Ávila Alonso^c, Javier Colomina Rodríguez^b, Juan Antonio Pérez Cáceres^a, José María Saavedra Martín^a, Adriana Márquez Sanabria^a, Ana Domínguez Castaño^a y Matilde de la Iglesia Salgado^a

^a Unidad de Gestión Clínica de Microbiología, Complejo Hospitalario de Huelva, Huelva, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de la Ribera, Alrcira, Valencia, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de septiembre de 2013

Aceptado el 24 de febrero de 2014

On-line el 3 de agosto de 2014

Palabras clave:

Ceftarolina

Staphylococcus aureus

Concentración mínima inhibitoria

Concentración mínima bactericida

R E S U M E N

Introducción: Ceftarolina fosamil es un nuevo antibiótico de última generación del subgrupo de las cefalosporinas. Es el primer beta-lactámico comercializado que presenta actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). El objetivo del presente estudio es determinar los valores in vitro de la concentración mínima inhibitoria (CMI) y de la concentración mínima bactericida (CMB) de ceftarolina frente a cepas de *S. aureus*, tanto sensible a la meticilina (SASM) como resistente.

Material y métodos: Se realizó un estudio multicéntrico en el que participaron 4 hospitales representativos de la geografía española. Mediante el método de microdilución en caldo se determinaron los valores de CMI y CMB de la ceftarolina frente a cepas de *S. aureus* (SARM y SASM).

Resultados: Se analizaron un total de 266 cepas de *S. aureus* (95 SARM y 171 SASM). En las 266 cepas analizadas, todos los valores de CMI se encontraron dentro de la categoría de sensible (valor ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$), no detectándose ninguna cepa intermedia ni resistente. Las CMI₅₀ y CMI₉₀ para SARM fueron de 0,25 y 0,5 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, con un rango de 0,125 a 1 $\mu\text{g/ml}$. Las CMI₅₀ y CMI₉₀ para SASM fueron de 0,125 y 0,25 $\mu\text{g/ml}$, con un rango de 0,125 a 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Las CMB₅₀ y CMB₉₀ para SARM fueron de 0,5 y 1 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, con un rango de 0,125 a 1 $\mu\text{g/ml}$. Las CMB₅₀ y CMB₉₀ para SASM fueron de 0,25 y 0,25 $\mu\text{g/ml}$, con un rango de 0,125 a 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Conclusión: Ceftarolina muestra una excelente actividad in vitro frente a *S. aureus*, incluyendo cepas SARM, por lo que podría presentarse como una alternativa prometedora en el tratamiento de infecciones causadas por esta bacteria.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

In vitro activity of ceftaroline against Spanish isolates of *Staphylococcus aureus*: A multicenter study

A B S T R A C T

Introduction: Ceftaroline fosamil is a new-generation antimicrobial agent of cephalosporins subgroup. It is the first commercially available beta-lactam antibiotic that exhibits activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The aim of this study is to determine the *in vitro* Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and Minimum Bactericidal Concentration (MBC) values of ceftaroline against *S. aureus* strains (including MRSA).

Material and methods: A multicenter study involving four hospitals representative of the Spanish geography was performed. MIC and MBC values against both the methicillin-resistant and sensitive strains of *S. aureus* (MRSA and methicillin-sensitive *S. aureus* [MSSA]) were determined using a broth microdilution method.

Keywords:

Ceftaroline

Staphylococcus aureus

Minimum inhibitory concentration

Minimum bactericidal concentration

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: albeteno@hotmail.com (A. Tenorio-Abreu).

Results: A total of 266 *S. aureus* strains were analyzed (95 MRSA and 171 MSSA). Ceftaroline bacterial sensitivity showed a mean MIC of 0.227 $\mu\text{g/ml}$ (SD = 0.146; range, 0.06 to 1 $\mu\text{g/ml}$). All MIC values of the 266 strains tested belonged to the sensitive category (value $\leq 1 \mu\text{g/ml}$). Intermediate or resistant strains were not detected. MIC₅₀ and MIC₉₀ values for MRSA were 0.25 and 0.5 $\mu\text{g/ml}$, respectively (range = 0.125–1 $\mu\text{g/ml}$). MSSA strains showed MIC₅₀ and MIC₉₀ values of 0.125 and 0.25 $\mu\text{g/ml}$, respectively (range = 0.125–0.5 $\mu\text{g/ml}$). MBC₅₀ and MBC₉₀ values for MRSA were 0.5 and 1 $\mu\text{g/ml}$, respectively (range = 0.125–1 $\mu\text{g/ml}$). MSSA strains showed MBC₅₀ and MBC₉₀ values of 0.25 and 0.25 $\mu\text{g/ml}$, respectively (range = 0.125–0.5 $\mu\text{g/ml}$).

Conclusion: Ceftaroline shows excellent *in vitro* activity against *S. aureus*, including MRSA strains. Therefore, this antibiotic may be a promising alternative for the treatment of infections caused by this bacterium.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Ceftarolina fosamil es un nuevo antibiótico del subgrupo de las cefalosporinas, perteneciente al grupo terapéutico J01 de los beta-lactámicos. Se considera una cefalosporina de quinta generación que, a diferencia de otras generaciones de cefalosporinas, presenta actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)¹. Al igual que otros beta-lactámicos, interfiere en la síntesis del peptidoglucano de la pared bacteriana mediante el bloqueo de la actividad transpeptidasa de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP). Este bloqueo impide la formación de la pared celular, facilitando el colapso y, en última instancia, la muerte de la bacteria. La actividad frente a las cepas SARM se debe a la alta afinidad que presenta la ceftarolina (no el resto de beta-lactámicos) por la proteína PBP2a codificada por el gen *mecA* presente en SARM. El anillo 1,3-tiazol unido a la posición 3 del núcleo cefem de la ceftarolina contribuye a la alta afinidad por las PBP2a y, por tanto, al efecto anti-SARM²⁻⁴.

La ceftarolina ha sido aprobada en 2012 por la Agencia Europea del Medicamento para su uso en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, y en la neumonía adquirida en la comunidad. Presenta actividad frente a enterobacterias (excepto las cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido [BLEE] y *Proteus vulgaris* y *Providencia* spp.)⁵, *Haemophilus* spp. y cocos grampositivos como *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* y *Streptococcus dysgalactiae*, aunque su principal valor terapéutico añadido es ser el primer beta-lactámico comercializado con actividad frente a cepas SARM. Ha sido recientemente comercializada en Estados Unidos y en algunos países de Europa.

S. aureus es la principal bacteria implicada en infecciones de piel y tejidos blandos, seguida de *S. pyogenes*⁶⁻⁹. Desde su descripción a comienzos de los años sesenta, el progresivo incremento de cepas de SARM, tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad^{10,11}, ha ido dificultando enormemente el tratamiento de estas infecciones, lo que obliga al uso alternativo de antibióticos como vancomicina, daptomicina o linezolid, que presentan un margen de seguridad más estrecho que el de las cefalosporinas¹²⁻¹⁶. En España la prevalencia de SARM en la última década se mantiene más o menos constante, alrededor del 25%¹⁷.

El objetivo del presente estudio es evaluar la actividad *in vitro* de la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB) de la ceftarolina frente a cepas de *S. aureus* procedentes de distintas áreas geográficas de España.

Material y métodos

Se trata de un estudio preclínico multicéntrico realizado en España para determinar la actividad *in vitro* de la ceftarolina frente a *S. aureus*. El trabajo se llevó a cabo con la participación de 4

hospitales (el Complejo Hospitalario de Huelva, compuesto por Hospital Juan Ramón Jiménez y Hospital Infanta Elena; el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, y el Hospital Universitario de La Ribera, en Alzira-Valencia).

Durante los meses de marzo a junio de 2013 cada centro hospitalario aportó aislamientos de SARM o de *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) procedentes de pacientes diferentes, tanto hospitalizados como ambulatorios. Solo se incluyó un único aislamiento por paciente. La distribución de aislados bacterianos por hospitales fue: 105 (40%) cepas del Hospital Juan Ramón Jiménez (41 SARM y 64 SASM), 48 (18%) cepas del Hospital Infanta Elena (8 SARM y 40 SASM), 67 (25%) cepas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (36 SARM y 31 SASM) y 46 (17%) del Hospital Universitario de La Ribera (10 SARM y 36 SASM). Un total de 193 (73%) aislados bacterianos procedían de muestras relacionadas con infección de piel y tejidos blandos, mientras que 73 (27%) procedían de muestras respiratorias. Los métodos para el aislamiento de *S. aureus* a partir de muestras clínicas fueron los propios de cada uno de los laboratorios de microbiología adscritos al estudio. La identificación de especie se realizó mediante los sistemas semiautomáticos de Microscan-Siemens (hospitales de Huelva y Alzira-Valencia) o de Wider-Francisco Soria Melguizo (Hospital de Valladolid). La resistencia a la meticilina se determinó mediante los criterios de resistencia a la oxacilina y/o ceftoxitina por los sistemas comerciales anteriormente mencionados (al igual que la sensibilidad a la vancomicina). Las cepas de *S. aureus* fueron almacenadas en crioviales para la conservación de cepas microbiológicas y congeladas a -80°C hasta su procesamiento.

La actividad antibacteriana de la ceftarolina fue determinada mediante el método de referencia de microdilución en caldo según establecen las normas del CLSI¹⁸. Se calcularon, tanto para SARM como para SASM, la CMI₅₀ y la CMI₉₀, así como la CMB₅₀ y CMB₉₀. La ceftarolina fue suministrada en forma de sustancia pura por los laboratorios de AstraZeneca. Se reconstituyó con dimetil sulfoxido al 30% en suero fisiológico isotónico. La solución madre se conservó en alícuotas a -80°C y preservada de la luz hasta su utilización. El rango de concentraciones probadas fue de 16 a 0,03 $\mu\text{g/ml}$. La lectura se realizó a las 24 h tras incubación a 35–37 $^\circ\text{C}$ en aerobiosis. El valor de CMI se determinó por la concentración de la última dilución con crecimiento bacteriano macroscópico negativo. Los puntos de corte de sensibilidad fueron los reconocidos por el CLSI (documento M100-S23, enero 2013)¹⁹, considerándose las categorías de sensible ($\leq 1 \mu\text{g/ml}$), intermedio (2 $\mu\text{g/ml}$) y resistente ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$). La CMB se estableció en base a la capacidad del antibiótico para producir la muerte del 99,9% del inóculo inicial de cada pocillo^{20,21}. Para calcular los valores de CMB, se sembraron directamente 10 μl de todos los pocillos sin crecimiento bacteriano macroscópico en placas de agar sangre y se incubaron a 35–37 $^\circ\text{C}$ durante 24 h en aerobiosis. El inóculo inicial se calculó en base a la escala de McFarland. Se preparó de cada aislado una suspensión al 0,5 de dicha escala (10⁸ UFC/ml) en suero salino fisiológico. Seguidamente, la

Tabla 1
Datos de CMI y CMB de ceftarolina en *Staphylococcus aureus*

	Aislados (n)	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI (rango)	CMB ₅₀	CMB ₉₀	CMB (rango)
<i>S. aureus</i>	266	0,25	0,5	0,06 a 1	0,25	1	0,125 a 1
SARM	95	0,25	0,5	0,06 a 1	0,5	1	0,125 a 1
SASM	171	0,125	0,25	0,06 a 0,25	0,25	0,25	0,125 a 0,5

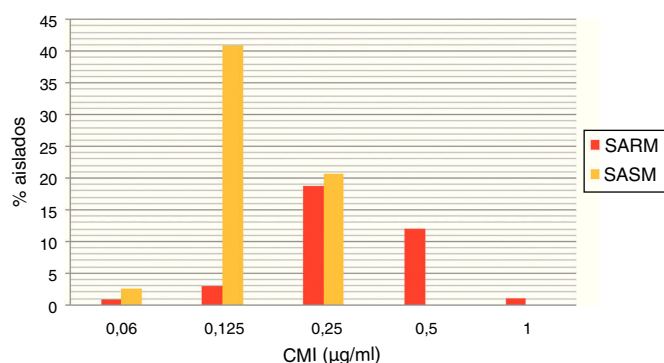
suspensión se diluyó al 1:100 en caldo Mueller Hinton. De esta dilución se dispensaron 50 µl en cada pocillo con diluciones de antibiótico y pocillo de control de crecimiento (100 µl volumen final de cada pocillo). Según los cálculos, el inóculo de cada pocillo fue de 5×10^4 UFC, con una concentración de 5×10^5 UFC/ml recomendada por Pearson et al.²¹. La muerte del 99,9% del inóculo inicial supuso una supervivencia ≤ 50 UFC. Al tomar 10 µl de cada pocillo sin crecimiento, el punto de corte se estableció en ≤ 5 UFC por placa de agar sangre. *Control de calidad:* en cada ensayo se determinó la CMI de la cepa control ATCC 29213 de *S. aureus*, obteniendo valores dentro del rango de referencia de CMI para la ceftarolina (entre 0,12 y 0,5 µg/ml), según establecen las normas del CLSI¹⁹.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos mediante el programa Excel del paquete Microsoft Office, versión 2010. Posteriormente, los valores de CMI y CMB de los grupos SARM y SASM se compararon mediante el test de Mann-Whitney, dada la ausencia de normalidad de la distribución de las variables analizadas, para verificar si existían diferencias estadísticamente significativas en los valores de ambos grupos con una significación estadística del 5%. Estos análisis se realizaron mediante el programa estadístico SPSS (versión 19.0).

Resultados

Se analizaron un total de 266 aislamientos de *S. aureus* procedentes de pacientes diferentes. De ellas, 95 (36%) fueron aislados SARM y 171 (64%) fueron aislados SASM. Con respecto a los pacientes, la edad media fue de 61 ± 21 años (mediana = 67, rango = 0-92) y el 57% (153/266) eran hombres.

En el estudio de sensibilidad bacteriana a la ceftarolina, el rango de valores de CMI global se situó entre 0,06 y 1 µg/ml. Todos los aislados bacterianos fueron sensibles a vancomicina. En los 266 aislamientos analizados, todos los valores de CMI se encontraron dentro de la categoría de sensible (valor ≤ 1 µg/ml), no detectándose ningún aislamiento intermedio ni resistente. El rango de CMB global se situó entre 0,125 y 1 µg/ml. En el 59% (156/266) de los aislamientos el valor de CMB coincidió con el valor de CMI, mientras que en el resto de los aislados bacterianos (41%, 110/266) la CMB fue de una dilución de concentración superior al de la CMI. No se observaron fenómenos de tolerancia ni efecto paradójico. En la [tabla 1](#) y en la [figura 1](#) se detallan las diferencias halladas entre los aislados SARM y SASM. Según el test de Mann-Whitney se

**Figura 1.** Porcentajes comparativos de CMI en cepas SARM y SASM.

hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de CMI (Mann-Whitney $U = 2.586$, $p < 0,0001$) y CMB (Mann-Whitney $U = 2.043,5$, $p < 0,0001$) para las series de SARM y SASM, siendo más alto el valor obtenido en ambos casos para SARM. Los controles de los inóculos bacterianos se encontraron dentro de los valores de normalidad considerados. Igualmente, las CMI halladas para la cepa control ATCC 29213 se encontraron dentro del margen establecido por el CLSI, obteniendo en todos los casos una CMI de 0,125 µg/ml.

Discusión

Los datos de CMI de la ceftarolina frente a *S. aureus* obtenidos de este estudio realizado en España muestran una excelente actividad in vitro del antibiótico. Todos los aislados analizados fueron sensibles según los puntos de corte establecidos por el CLSI. Incluso teniendo en cuenta los valores de corte considerados por EUCAST (sensible ≤ 1 µg/ml y resistente > 1 µg/ml)²², más estrictos que los del CLSI, todos los aislamientos seguirían considerándose sensibles. En España solo existe un trabajo previo sobre la actividad in vitro de la ceftarolina. Se trata de un estudio multicéntrico presentado en el año 2012 en *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*²³ en el que se determina la CMI de la ceftarolina frente a 542 aislados de *S. aureus* (170 SARM y 372 SASM) procedentes de 152 hospitales. Los resultados de CMI₅₀, CMI₉₀ y los rangos, tanto para SARM como para SASM, coinciden con los del presente estudio, no detectándose ningún aislado resistente ni intermedio a la ceftarolina.

Otros estudios multicéntricos (CANVAS 1 y 2), en los que se incluyeron aislados procedentes de pacientes americanos y europeos²⁴, muestran datos de CMI y CMI₉₀ similares a los nuestros. En dichos estudios se analizaron 377 aislamientos de *S. aureus* (150 fueron SARM y 227 SASM) con una CMI media de 0,5 µg/ml, pero el rango osciló de 0,06 a 2 µg/ml, detectándose algunos aislados con CMI de 2 µg/ml. Dicho rango se encontró más cerca del límite alto en el caso de aislados SARM (0,25 a 2 µg/ml) frente a los aislados SASM (0,06 a 0,5 µg/ml), al igual que ocurre en el presente estudio, siendo esas diferencias estadísticamente significativas. En otro estudio estadounidense en el que participaron 82 hospitales se analizó una serie de 19.350 aislados de *S. aureus* (en el que el 51% eran SARM y se incluían cepas con sensibilidad reducida a vancomicina, daptomicina o linezolid), detectándose una tasa de sensibilidad del 99% (97% para SARM)²⁵. En nuestro estudio no hemos encontrado ningún aislamiento resistente o intermedio a la ceftarolina. En contraposición, un reciente estudio realizado en Turquía²⁶, en el que se evalúa la actividad de la ceftarolina frente a 192 aislados SARM, informa de un 95% de sensibilidad y un 5% de sensibilidad intermedia (CMI de 2 µg/ml), con un rango de 0,25-2 µg/ml.

En el presente trabajo, la CMB coincidió con el valor de CMI en el 59% de los aislados bacterianos, y el resto fue de tan solo una dilución superior a la CMI. Estos datos confirman el carácter bactericida de la ceftarolina. Entre la bibliografía revisada (base de datos Medline, descriptores utilizados: *ceftaroline* y *minimum bactericidal concentration*) solo se ha encontrado un estudio estadounidense²⁷ en el que se calcularon datos de CMB en una serie de tan solo 6 aislados de SARM, entre los que se incluían 2 cepas con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA). A diferencia de nuestros resultados, en dicho estudio el límite superior de los rangos de CMB fue

2 µg/ml, y tan solo se detectó una CMB de 2 µg/ml en una de las 2 cepas VISA.

En conclusión y en base a los resultados obtenidos, la ceftarolina muestra una excelente actividad in vitro frente a *S. aureus* aislados en hospitales españoles, incluyendo cepas SARM. Por tanto, podría presentarse como una alternativa prometedora en el tratamiento de infecciones causadas por esta bacteria en su implicación en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y neumonías, según su indicación aprobada.

Financiación

Laboratorios AstraZeneca.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los laboratorios AstraZeneca por suministrar la sustancia pura valorada de ceftarolina y por la financiación. Al servicio de Farmacia del Hospital Juan Ramón Jiménez, en especial al Dr. J. Ignacio Ynfante, por su ayuda técnica y suministro de disolventes orgánicos necesarios para el estudio. A la Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud (FABIS) por las gestiones y apoyo estadístico de Milagrosa Sánchez Martín.

Bibliografía

- Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PR, Rubinstein E, et al. Ceftaroline: A novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs*. 2009;69:809–31.
- Drusano GL. Pharmacodynamics of ceftaroline fosamil for complicated skin and skin structure infection: Rationale for improved anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* activity. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65 Suppl 4, iv33–iv39.
- Kosowska-Shick K, McGhee PL, Appelbaum PC. Affinity of ceftaroline and other β-lactams for penicillin-binding proteins from *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1670–7.
- Otero LH, Rojas-Altuve A, Llarrull LI, Carrasco-López C, Kumarasiri M, Lastochkin E, et al. How allosteric control of *Staphylococcus aureus* penicillin binding protein 2 enables methicillin resistance and physiological function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:16808–13.
- 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.
- Ho RC, Ho EC, Mak A. Cutaneous complications among i.v. buprenorphine users. *J Dermatol*. 2009;36:22–9.
- Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57:7–13.
- Rennie RP, Jones RN, Mutnick AH, SENTRY Program Study Group (North America). Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;45:287–93.
- Chang CM, Lee HC, Lee NY, Lee IW, Wu CJ, Chen PL, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* complicated skin and soft-tissue infections of extremities: emphasis on cirrhotic patients and gas formation. *Infection*. 2008;36:328–34.
- Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public health threat. *Lancet*. 2006;368:874–85.
- Nubel U, Roumagnac P, Feldkamp M, Song JH, Ko KS, Huang YC, et al. Frequent emergence and limited geographic dispersal of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:14130–5.
- Puzniak LA, Morrow LE, Huang DB, Barreto JN. Impact of weight on treatment efficacy and safety in complicated skin and skin structure infections and nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Ther*. 2013;35:1557–70.
- Duane TM, Capitano B, Puzniak LA, Biswas P, Joshi M. The impact of linezolid versus vancomycin on surgical interventions for complicated skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14:401–7.
- Peppard WJ, Daniels A, Fehrenbacher L, Winner J. Evidence based approach to the treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:96–104.
- Crank CW, Scheetz MH, Brielmaier B, Rose WE, Patel GP, Ritchie DJ, et al. Comparison of outcomes from daptomycin or linezolid treatment for vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection: A retrospective, multicenter, cohort study. *Clin Ther*. 2010;32:1713–9.
- Welte T, Pletz MW. Antimicrobial treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia: Current and future options. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36:391–400.
- European Centre for Disease Prevention and Control. EARS-Net [consultado 9 Dic 2013]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2010. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Nineteenth informational supplement M100-S20. CLSI, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-third Informational Supplement M100-S23. CLSI, Wayne, PA.
- García JA, Cantón R, Sanchez JE, Gómez-Lus ML, Martínez L, Rodríguez-Avial C, et al. Métodos especiales para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. Editor: Juan J. Pícazo. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2000.
- Pearson RD, Steigbigel RT, Davis HT, Chapman SW. Method of reliable determination of minimal lethal antibiotic concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1980;18:699–708.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 3.1, valid from 2013-02-11.
- Cercenado E, Gama B, Cuevas O, Marín M, Bouza E, Staphylococcus Study Group. Activity of ceftaroline tested against *Staphylococcus* collected from a nationwide study in Spain, 2010. Abstract C2-130. San Francisco, USA: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2012.
- 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.
- Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftaroline tested against staphylococci with reduced susceptibility to linezolid, daptomycin, or vancomycin from U.S. hospitals, 2008 to 2011. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:3178–81.
- Mengelöglü FZ, Taş T, Koçoğlu E, Copur Çiçek A, Yanık K, Güneş H, et al. In vitro activity of ceftaroline to MRSA isolates: A multicenter study. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47:677–83.
- Vidaillac C, Leonard SN, Rybak MJ. In vitro activity of ceftaroline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterogeneous vancomycin-intermediate *S. aureus* in a hollow fiber model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4712–7.