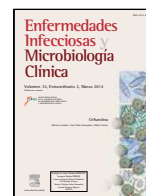




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Ceftarolina, un nuevo antimicrobiano de amplio espectro en la era de las multirresistencias

Juan Pablo Horcajada^a y Rafael Cantón^{b,*}

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona, España

^bServicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Ceftarolina
Multirresistente
Nuevos antimicrobianos
SARM
Streptococcus pneumoniae

La resistencia a los antimicrobianos se ha incrementado en los últimos años y representa un problema de salud pública. Entre los microorganismos grampositivos, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y *Streptococcus pneumoniae* son paradigma de la resistencia y la dispersión de clones multirresistentes. La ceftarolina, cefalosporina de amplio espectro que incluye SARM y *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, es el primer antibiótico betalactámico con potencial utilidad en las infecciones producidas por SARM. Los ensayos clínicos en fase III han demostrado su eficacia en la neumonía adquirida en la comunidad e infecciones de piel y tejidos blandos, actuales indicaciones del fármaco. Por su perfil microbiológico y características farmacológicas (PK/PD) podrían ampliarse sus indicaciones, incluyendo la bacteriemia, la endocarditis o incluso las infecciones osteoarticulares. Es de resaltar, además, su actividad frente a bacilos gramnegativos sensibles a cefalosporinas de tercera generación, por lo que tendría utilidad en las infecciones polimicrobianas en las que se sospeche o demuestre su presencia. El seguimiento clínico de los pacientes tratados con ceftarolina definirá su futura potencial utilidad.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Ceftaroline, a new broad-spectrum cephalosporin in the era of multiresistance

ABSTRACT

Keywords:

Ceftaroline
Multiresistant
New antimicrobials
MRSA
Streptococcus pneumoniae

Antimicrobial resistance has increased during the last few years, representing a public health concern. Among Gram-positive organisms, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Streptococcus pneumoniae* are paradigms of resistance and of the dispersion of multiresistant clones. Ceftaroline, a broad-spectrum cephalosporin that includes MRSA and penicillin-resistant *S. pneumoniae*, is the first β -lactam antibiotic useful in infections due to MRSA. Phase-III clinical trials have demonstrated its efficacy in the treatment of community-acquired pneumonia and in skin and soft tissue infections, which are the current indications for ceftaroline. Due to its microbiological and pharmacological (PK/PD) profiles, these indications could be expanded to include bacteremia, endocarditis, and even osteoarticular infections. Another notable feature is the activity of this drug against Gram-negative bacilli susceptible to third-generation cephalosporins, indicating that ceftaroline could be useful when these organisms are suspected or demonstrated in polymicrobial infections. Clinical follow-up of ceftaroline use will more clearly define future ceftaroline indications.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafael.canton@salud.madrid.org (R. Cantón).

Introducción

El panorama actual de la resistencia a los antimicrobianos, que se caracteriza por un incremento espectacular en algunos patógenos y una rápida dispersión de bacterias multirresistentes sin respetar fronteras geográficas, ha hecho que la comunidad científica haya lanzado mensajes de gran preocupación y propuesto medidas para su contención¹. Esta alerta, también ha sido realizada por instituciones políticas y agencias gubernamentales, con iniciativas para promover el uso racional de los antimicrobianos y programas que estimulen la investigación y el desarrollo de nuevos compuestos que soslayen los mecanismos de resistencia²⁻⁴.

Entre los últimos antimicrobianos comercializados en Europa se encuentra la ceftarolina^{5,6}. Es una cefalosporina de amplio espectro con actividad frente a microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se caracteriza por su gran afinidad por las PBP (proteínas fijadoras de penicilina) incluyendo la PBP2a, presente en *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), y las PBP (2X, 2A, 2B y 3) de *Streptococcus pneumoniae*. Esta característica es parte de su sello de identidad y, por ello, se la ha clasificado como una cefalosporina de 5ª generación. Con su introducción en terapéutica se rompen dogmas en el tratamiento de la infección por SARM, ya que, por primera vez, posibilita la utilización de un antibiótico betalactámico en las infecciones producidas por este patógeno. Ceftarolina ha sido autorizada en Europa por la EMA (European Medicines Agency) para las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, y neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (<http://www.ema.europa.eu/>) e incluye SARM en su perfil de utilización. En este artículo se revisa el panorama actual de la resistencia y de las bacterias multirresistentes, el estado actual de la investigación en nuevos fármacos con actividad antimicrobiana y el lugar que ocupa ceftarolina bajo este prisma.

Resistencia a los antimicrobianos: una emergencia internacional

La resistencia a los antimicrobianos está dominada por un incremento mundial de los 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 virulencia⁷⁻⁹. Entre estos clones destacan los de SARM, en los microorganismos grampositivos, y en los gramnegativos los asociados a las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas, estos 2 últimos no incluidos en el espectro de actividad de la ceftarolina.

Resistencia en microorganismos gramnegativos

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) han supuesto una gran alarma en el ámbito sanitario. Se han establecido programas nacionales e internacionales de contención para evitar su diseminación, que sirven de modelo para futuras actuaciones en las que se detecte una rápida diseminación de las bacterias multirresistentes¹⁰. En Europa, inicialmente se detectaron las carbapenemasas de tipo VIM (metalo-betalactamasas o carbapenemasas de clase B), con posterioridad las KPC (carbapenemasas de clase A) y las NDM (New Delhi metalo-betalactamasas) y, finalmente, las de tipo OXA-48 (carbapenemasas de clase D)¹¹. Esta última se ha extendido rápidamente por los países del entorno mediterráneo y en Centroeuropa asociada a los viajes internacionales y la inmigración¹².

La incidencia de EPC es muy variable de unos países a otros, pero en la gran mayoría se observa un incremento notorio. Según los últimos datos publicados por el ECDC (estudio EARS-net)¹³, un 6,2% de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de hemocultivos es resistente a los carbapenems y < 0,1% en *Escherichia coli*. Estas cifras oscilan enormemente, con valores que alcanzan en *K. pneumoniae* el 60,5% en Grecia y el 28,8% en Italia. En España, aunque no se llega al

1% en este patógeno, se han detectado importantes epidemias en diferentes hospitales y la dispersión de OXA-48 representa uno de los problemas más acuciantes en el panorama de la resistencia¹⁴. En general, y aunque no de forma exclusiva, la dispersión de las carbapenemasas está unida a los denominados clones de alto riesgo (como ST10, ST258 o ST405 de *K. pneumoniae*), que se caracterizan por su epidemividad y perfil multirresistente, lo que limita las opciones terapéuticas y aumenta la mortalidad asociada¹⁵.

Con anterioridad al aumento de las EPC se produjo una gran dispersión de las BLEE, esencialmente de tipo CTX-M¹⁶. Esta situación ha estado facilitada por la presencia de los genes responsables de la producción de estas enzimas en plataformas con eficiente capacidad de transferencia (plásmidos y transposones), su asociación con elementos capaces de reclutar e integrar genes de resistencia a otros antimicrobianos (integrones) y su localización en clones de alto riesgo bien adaptados al hombre (ST131 de *Escherichia coli* o ST10 y ST11 de *K. pneumoniae*). Algunos de estos clones han sido capaces de adquirir también genes productores de carbapenemasas, ampliando su perfil multirresistente. En España, la incidencia de enterobacterias con BLEE inferida del programa EARS-Net del ECDC es elevada, y llega al 15,6% en *E. coli* y al 16,7% en *K. pneumoniae*¹³.

Otros microorganismos gramnegativos en los que también se ha observado un aumento de la resistencia son *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. En ambos casos, su carácter ubicuo y perfil multirresistente asociado a clones de alto riesgo ligados a la atención sanitaria, vaticinan un aumento de la resistencia en un futuro próximo^{17,18}.

Resistencia en microorganismos grampositivos

Si los problemas de resistencia en los microorganismos gramnegativos son acuciantes, no menos notorios son los descritos en los microorganismos grampositivos. En este grupo, *S. aureus* es el más importante, y la resistencia a la meticilina es el más relevante¹⁹. Aunque se han hecho grandes progresos en su control, la incidencia de aislados de SARM sigue siendo elevada en España, con cifras que superan el 22,5% de los aislados invasivos en 2012¹³. Asimismo, y aunque no representa un problema importante, la descripción creciente de aislados de SARM en nuestro país con resistencia al linezolid debida a mutaciones ribosomales, a la adquisición del gen *cfr* productor de una metilasa que altera el lugar de actuación del linezolid en el ribosoma, e incluso el aislamiento de cepas con ambos mecanismos, alertan del problema que representa la disminución de las opciones terapéuticas frente a este patógeno^{20,21}. También es ilustrativo el creciente interés en la descripción de aislados de *S. aureus*, sensibles y resistentes a la meticilina (SASM y SARM, respectivamente), que aun siendo sensibles a la vancomicina presentan valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina de 2 mg/l. Se han relacionado con el fracaso terapéutico cuando se utilizan los glucopéptidos en la misma línea que con los aislados con sensibilidad intermedia (CMI de vancomicina de 4-16 mg/l), denominados GISA (*glycopeptide intermediate S. aureus*) y que se caracterizan por una pared celular engrosada^{22,23}. La pérdida de actividad bactericida de la vancomicina y la teicoplanina en estos casos justifica la menor eficacia clínica de estos compuestos. Asimismo, recientemente se ha descrito por primera vez en Europa el aislamiento de una cepa de SARM con alto nivel de resistencia a la vancomicina (SARV) (CMI \geq 32 mg/l) debido a la adquisición del gen *vana* procedente de enterococo a través de plásmidos que portan el transposón Tn1546²⁴. Este aislamiento se suma a los anteriormente identificados en Estados Unidos, la Península Arábiga, Sudamérica y el Sudeste Asiático²⁵.

El aislamiento de cepas de SARM con sensibilidad disminuida a la daptomicina (CMI \geq 1 mg/l) es, por el momento, infrecuente y los aislados que la presentan tienen mutaciones en genes relacionados con la membrana celular (*mprF* y *ycfG*) y engrosamiento de la pared celular, siendo más frecuente en aislados GISA. Este tipo de aislados

se produce en pacientes con bacteriemia persistente y se asocia con una pérdida de eficacia clínica de este antimicrobiano²⁶.

Con independencia del aumento de la resistencia en SARM en los hospitales, la emergencia de clones específicos en ambientes no hospitalarios, incluido el animal (*community acquired/associated-MRSA* [CA-MRSA] y *livestock-associated-MRSA* [LA-MRSA]), abogan por una mayor dimensión del problema, ya que no quedan circunscritos a los hospitales en los que la selección ejercida con los antimicrobianos es un factor importante. En el medio extrahospitalario, un mayor *fitness* sería responsable de la amplia diseminación en este medio observada en estos últimos años²⁷. Este podría haber sido el caso del clon USA300 (o ST8-IV), ampliamente distribuido en el medio extrahospitalario en Estados Unidos (ST8-IVa) y Sudamérica (ST8-IVc), y asociado a infecciones agresivas de piel y tejidos blandos, y neumonías necrosantes. Este tipo de aislados, ligados a la producción de la leucocidina de Pantón-Valentine, también se ha descrito en Europa. Inicialmente se caracterizaban por su sensibilidad a los antimicrobianos, pero en la actualidad son, al igual que los SARM de origen hospitalario (*hospital associated-MRSA* [HA-MRSA]), multiresistentes y podrían desplazar a estos últimos en el medio hospitalario²⁸.

También hay que resaltar el aislamiento de clones de SARM con origen aparentemente animal (LA-MRSA), como el clon ST398, muy disperso en Europa. De su descripción inicial en los Países Bajos en cuidadores de granjas de cerdos ha pasado a estar presente en numerosos países con una rápida penetración en los hospitales, incluyendo España²⁹. También, en los 2 últimos años y con un presumible origen animal, ha alcanzado una importante notoriedad la detección de variantes *mec* diferentes de *mecA*, responsable de la resistencia a la meticilina en *S. aureus*. Esta variante, denominada *mecC* y asociada a una nueva estructura (tipo IX) de *SCCmec* (contiene el gen *mec*), también confiere resistencia a la meticilina y procede de ganado bovino en Dinamarca y Reino Unido³⁰. No se detecta con los sistemas moleculares convencionales y de aglutinación de látex basados en la detección de la PBP2a utilizados para detectar e identificar los aislados de SARM³¹. Este tipo de aislados se han descrito, por el momento, de forma esporádica en España^{32,33}.

En el enterococo, la situación es similar a la de SARM, ya que se observan importantes diferencias en distintos países. No obstante, en todos ellos tiene una importancia creciente en la infección nosocomial, ya que representa casi el 10% de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria¹³. *Enterococcus faecalis* es la especie más prevalente, aunque en los últimos años, *Enterococcus faecium* ha alcanzado una importante notoriedad por su mayor resistencia a los antimicrobianos. Más del 80% de los aislados de *E. faecium* son resistentes a la ampicilina debido, principalmente, a las mutaciones en el gen *pbp5* o a la hiperproducción de la PBP5³⁴. Es infrecuente la descripción de aislados de *E. faecalis* productores de betalactamasa y excepcional en *E. faecium*³⁵.

El mayor problema en enterococos es la resistencia adquirida a los glucopéptidos. Descrita inicialmente en la década de los ochenta en el Reino Unido, hoy en día es un problema importante en Estados Unidos y en algunos países de Europa como Irlanda o Portugal, en los que el número de aislados de *E. faecium* en bacteriemia alcanza cifras del 44,0 y el 23,3%, respectivamente. En España es inferior al 2%, aunque se han producido epidemias de forma esporádica en diferentes hospitales^{36,37}. Esta resistencia está mediada por diferentes operones (*vanA*, *vanB*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* y *vanN*). *vanA* y *vanB* son los más prevalentes³⁴. La transferencia de los genes *van* se asocia a transposones, Tn1546 para *vanA* y Tn5382 para *vanB*. En algunos hospitales se han descrito aislados con resistencia al linezolid causada por mutaciones en la subunidad 23S del ARN ribosómico y, en menor medida, ligado al gen *cfr* encontrado previamente en estafilococo. También se han descrito aislados con sensibilidad disminuida a la daptomicina³⁸.

Tanto en *E. faecalis* como en *E. faecium* se han descrito clones de alto riesgo agrupados en complejos clonales muy prevalentes en el medio hospitalario y que se caracterizan por su fácil persistencia y

perfil multiresistente³⁹. En *E. faecalis* se corresponden con CC2, CC9, CC28 y CC4 y en *E. faecium* con el denominado CC17, que agrupa la mayor parte de las cepas de origen hospitalario. Todas ellas pueden acumular resistencia a los glucopéptidos y las fluoroquinolonas.

Otro microorganismo grampositivo relevante en el panorama de la resistencia, sobre todo en el ámbito extrahospitalario, es *Streptococcus pneumoniae*. En algunos países alcanzó valores muy elevados en la década de 2000, observándose con posterioridad una disminución. El reemplazamiento clonal derivado de las estrategias de vacunación y la disminución de la presión selectiva por un mejor uso de los antibiogramas podría haber sido el responsable de esta disminución⁴⁰⁻⁴³. No obstante, en los últimos años se está observando un repunte en las cifras de resistencia por la emergencia de nuevos clones, algunos de ellos no incluidos en la vacuna heptavalente⁴³. Según el último estudio EARS-net publicado¹³, la resistencia media a la penicilina en Europa en *S. pneumoniae* es del 3,9%, siendo los países con mayor resistencia Rumanía (37,2%), Bulgaria (28,6%), España (26,1%) y Lituania (13,5%). A pesar del alto porcentaje de resistencia observado en España, este valor es inferior al observado en años anteriores. La resistencia media a macrólidos es del 16,9%, con grandes variaciones entre países, que oscilan entre el 50% en Malta y el 3,5% en Latvia. España se sitúa con valores superiores al valor medio (26,4%), destacando que un 14,8% de los aislados son simultáneamente resistentes a la penicilina y los macrólidos. Los serotipos más importantes en Europa en los últimos años han sido 1, 3, 7 y 19. Mientras que la mayoría de los aislados de los serotipos 1, 3 y 7 fueron sensibles a la penicilina y los macrólidos, un 27% de los aislados que pertenecían al serogrupo 19 fue resistente a la penicilina y/o los macrólidos.

Innovación en nuevos antimicrobianos

El desarrollo de un nuevo antimicrobiano es, en general, un proceso largo que puede llegar a suponer hasta 15 años de investigación desde que se produce el descubrimiento de su molécula y se constata su actividad antimicrobiana hasta su aprobación y uso en terapéutica. Este proceso conlleva unos costes elevados debido a la necesidad de realizar estudios de toxicidad que demuestren la inocuidad del fármaco y ensayos clínicos que evidencien su eficacia terapéutica.

La investigación de nuevos antimicrobianos ha estado dominada por los problemas de resistencia que se han ido generando a lo largo de los años y son un reflejo de cómo la industria farmacéutica ha tratado de innovar superando estos mecanismos de resistencia. No obstante, este proceso se ha ralentizado y, desafortunadamente, cada vez son menos las compañías farmacéuticas que muestran interés por los antimicrobianos. En los últimos 12 años, los únicos antimicrobianos nuevos autorizados en Europa han sido el linezolid, la tigeciclina, la daptomicina, la fidaxomicina, el aztreonam lisina para inhalación, y, más recientemente, la ceftarolina (tabla 1). El linezolid y la daptomicina tienen un perfil de actividad frente a microorganismos grampositivos, mientras que la tigeciclina y la ceftarolina tienen un espectro que incluye tanto microorganismos grampositivos como gramnegativos^{5,6,44}. La fidaxomicina tiene un perfil esencialmente frente a microorganismos grampositivos, siendo muy activa frente a *Clostridium difficile*⁴⁵, y aztreonam lisina, con una formulación específica para inhalación respiratoria, tiene una buena actividad frente a gramnegativos, incluyendo *P. aeruginosa*⁴⁶. En la tabla 1 se recogen las indicaciones de estos antimicrobianos y año de aprobación de su comercialización en Europa. Esta relación de antimicrobianos refleja la necesidad surgida durante los años noventa y primera década del siglo actual de disponer de nuevos fármacos con actividad frente a SARM y *S. pneumoniae*. Ambos microorganismos presentaban, en aquellos años, cifras crecientes e importantes de resistencia^{28,40}. Asimismo, algunos de los antimicrobianos en proceso de autorización por la EMA o con ensayos clínicos avanzados reflejan también esta situación, ya que tienen una marcada actividad frente a microorga-

Tabla 1
Antimicrobianos autorizados en Europa (2001-2012)

Antimicrobiano	Año de autorización en Europa	Perfil de actividad	Indicaciones autorizadas*
Linezolid	2001	Grampositivos	Neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad IPTBc
Tigeciclina	2006	Amplio espectro	IPTBc, excluyendo infecciones de pie diabético Infecciones complicadas intraabdominales
Daptomicina	2006	Grampositivos	IPTBc EID debida a <i>Staphylococcus aureus</i> . Bacteriemia por <i>S. aureus</i> cuando está asociada con EID o con infección IPTBc
Aztreonam lisina	2009	Gramnegativos	Infección pulmonar crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en pacientes con fibrosis quística
Fidaxomicina	2011	Grampositivos	Tratamiento de la diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i>
Ceftarolina	2012	Amplio espectro	IPTBc Neumonía adquirida en la comunidad

EID: endocarditis infecciosa del lado derecho; IPTBc: infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

*Datos tomados de la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es>).

nismos grampositivos. No obstante, también se encuentran en diferentes fases de investigación clínica otros antimicrobianos que amplían el perfil de actividad y se caracterizan por tener una actividad frente a microorganismos gramnegativos (tabla 2)⁴⁷.

Ceftarolina

Características microbiológicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas

Ceftarolina es una oximino-cefalosporina semisintética. Es la primera de las cefalosporinas con actividad frente a microorganismos grampositivos multirresistentes, incluyendo MRSA, SARV, GISA, hGISA, estafilococos coagulasa negativa (SCN) resistentes a oxacilina y neumococo resistente a penicilina⁴⁸. Esta actividad se debe a su capacidad para unirse a la PBP2a de SARM y a la PBP2x de *S. pneumoniae*⁴⁹. Además, gracias a su acción sobre la PBP5, ceftarolina muestra una actividad microbiológica que podría ser clínicamente útil frente a la mayoría de cepas de *E. faecalis* con valores de CMI₉₀ de 4-8, siendo superiores (> 16 mg/l) para *E. faecium*^{50,51}.

Frente a patógenos gramnegativos, el espectro de ceftarolina incluye *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, con valores de CIM₉₀ < 0,5 mg/l⁵⁰⁻⁵². Es activa frente a enterobacterias, pero no en las cepas resistentes a ceftazidima, las productoras de BLEE o carbapenemasas y las hiperproductoras de betalactamasa de tipo AmpC y AmpC plasmídicas^{50,53-55}. Ceftarolina no tiene actividad frente a *Pseudomonas* spp. o *Acinetobacter* spp. con valores de CMI₉₀ > 32 mg/l^{51,54}. La actividad de ceftarolina frente a anaerobios grampositivos incluye *Clostridium perfringens* (CMI₉₀ de 0,25 mg/l), *Peptostreptococcus* spp. (CMI₉₀ de 0,5 mg/l) y *Propionibacterium* spp. (rango de CMI₉₀ 0,06-0,25 mg/l). Ceftarolina carece de actividad clínicamente significativa frente a *C. difficile* (CMI₉₀ de 8 mg/l) y la mayoría de las bacterias anaerobias gramnegativas, incluyendo *Bacteroides fragilis* (CMI₉₀ de 64 mg/l)^{56,57}.

El parámetro farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) que mejor predice la actividad antibacteriana de ceftarolina es el tiempo por encima de la CMI (T>CMI), dado que es un antibiótico dependiente del tiempo⁵⁸. Se requiere el 40% de tiempo por encima de la CMI para una disminución de 2-log₁₀ unidades formadoras de colonias en *S. pneumoniae* y el 60% en *S. aureus*^{58,59}. Tiene un cierto efecto postantibiótico frente a *S. aureus* (0,7 a 7,2 h), *S. pneumoniae* (-1,9 a 1,8 h) y *E. coli* (-0,3 a 5,7 h)^{58,60}.

Ceftarolina fosamil es un profármaco de ceftarolina que se administra por vía intravenosa (i.v.) y se transforma en ceftarolina bioactiva en el compartimiento plasmático. Su unión a proteínas es de

aproximadamente el 20% (rango, 14,5-28%). El volumen de distribución es de 20,3 l de mediana, con un rango de 18,3-21,6 l. La administración de una dosis de 600 mg por vía parenteral durante 1 h 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 ± 4,1 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 múltiples⁶¹.

Ceftarolina es predominantemente eliminada por filtración glomerular y el aclaramiento de creatinina (ClCr) es el principal predictor de la eliminación del fármaco. Ceftarolina no es un sustrato para el citocromo P450 y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal⁶².

Ceftarolina fosamil se presenta en viales de 600 mg que se administran por vía i.v. 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, en insuficiencia renal grave (ClCr 15 y 30 ml/min) la dosis es de 300 mg/12 h y en insuficiencia renal terminal (ClCr < 15 ml/min) se administran 200 mg/12 h (incluyendo hemodiálisis)⁶².

Ceftarolina en los ensayos clínicos

En octubre de 2010, la *Food and Drug Administration* aprobó ceftarolina fosamil para su uso en adultos para el tratamiento de la NAC y las infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas en Estados Unidos. La EMA aprobó su utilización en Europa en el último trimestre de 2012.

La eficacia y seguridad de ceftarolina fosamil para el tratamiento de los pacientes con NAC 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^{63,64}. 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 microorganismo más

Tabla 2
Antimicrobianos en proceso de autorización o con ensayos clínicos avanzados

Clase	Antimicrobiano	Amplio espectro	Características más destacadas en su perfil de actividad
Cefalosporina/inhibidor de betalactamasas	Ceftarolina/avibactam	Sí	Enterobacterias con BLEE o KPC, SARM, <i>Streptococcus pneumoniae</i> multirresistente
Cefalosporina antipseudomonas/inhibidor de betalactamasas	Ceftazidima/avibactam	Sí	Enterobacterias con BLEE, KPC y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Caftolozano/tazobactam	Sí	Enterobacterias con BLEE y <i>P. aeruginosa</i>
Monobactam/inhibidor de betalactamasas	Aztreonam/avibactam	No	Enterobacterias con BLEE, KPC y B (metalo-betalactamasas) y <i>P. aeruginosa</i>
Carbapenem/inhibidor de betalactamasas	Imipenem/MK-7655	Sí	Enterobacterias con BLEE, KPC y <i>P. aeruginosa</i>
	Biapenem/RPX7009	Sí	Enterobacterias con BLEE, KPC y B (metalo-betalactamasas) y <i>P. aeruginosa</i>
Aminoglucósido	Plazomicina	Sí	Enterobacterias y <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistentes y <i>S. aureus</i> , incluyendo SARM. Escasa actividad frente a <i>P. aeruginosa</i>
Tetraciclina	Eravaciclina	Sí	Enterobacterias y <i>A. baumannii</i> multirresistentes y <i>S. aureus</i> , incluyendo SARM, y <i>E. faecium</i> . Escasa actividad frente a <i>P. aeruginosa</i>
	Omadaciclina	Sí	Enterobacterias multirresistentes, <i>S. aureus</i> , incluyendo SARM, y <i>S. pneumoniae</i> . Escasa actividad frente a <i>P. aeruginosa</i>
Cetólido	Cetromicina	No	<i>S. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> y <i>Legionella pneumophila</i>
	Solitromicina	No	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Moraxella catharralis</i>
Oxazolidinona	Tedizolid	No	<i>S. aureus</i> , incluidos resistentes a linezolid, <i>S. pneumoniae</i> . Ausencia de actividad frente a gramnegativos
	Redezolid	No	<i>S. aureus</i> , incluidos resistentes a linezolid, <i>S. pneumoniae</i> , enterococos. Ausencia de actividad frente a gramnegativos
	Posizolid	No	<i>S. aureus</i> , incluidos resistentes a linezolid, <i>S. pneumoniae</i> , enterococos, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Ausencia de actividad frente a gramnegativos
Quinolona-oxazolidinona	Cadazolid	No	<i>Clostridium difficile</i>
Lipoglicopéptido	Dalvabancina	No	<i>S. aureus</i> , enterococo
	Oritavancina	No	<i>S. aureus</i> , enterococo, incluyendo resistentes a vancomicina
Lipopéptido	Surotomycin	No	<i>C. difficile</i>
Péptido mimético	Brilacidina	Sí	Enterobacterias multirresistentes, <i>S. aureus</i>
Quinolonas	Nemonoxacino	No	Microorganismos grampositivos, incluyendo SARM y <i>S. pneumoniae</i> . Escasa actividad frente a enterobacterias y <i>P. aeruginosa</i>
	Ozenoxacino	No	Microorganismos grampositivos, incluyendo SARM y <i>Streptococcus pyogenes</i> y resistentes a ciprofloxacino. Menor actividad frente a enterobacterias y escasa frente a <i>P. aeruginosa</i>

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; KPC: carbapenemasas de clase A; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

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. Específicamente, en el FOCUS I las tasas de curación clínica favorecieron a ceftarolina en la población clínicamente evaluable y microbiológicamente evaluable, y microbiológicamente modificada con intención de tratar (mMITT)⁶³⁻⁶⁵. Hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de curación clínica en el TOC de la población clínicamente evaluable con ceftarolina frente a ceftriaxona (el 86,6 y el 78,2%, respectivamente, diferencia del 8,4%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,4-15,4). También hubo una diferencia del 13% (IC del 95%, 0,7-25,2) en la tasa de curación clínica entre ceftarolina (88%) y ceftriaxona (75%) en el TOC en mMITT⁶³. La curación clínica en pacientes con bacteriemia fue del 71% para ceftarolina y del 58,8% para ceftriaxona. Es de resaltar, además, que la curación clínica fue más precoz en el grupo de ceftarolina, de tal forma que al cuarto día, el 69,5% de los pacientes del grupo ceftarolina, frente al 59,4% de ceftriaxona, había

conseguido la estabilidad clínica. Entre los pacientes con infección por *S. pneumoniae* esta respuesta precoz fue incluso superior para ceftarolina (73%) que para ceftriaxona (56%)⁶⁶.

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, multinacionales frente a vancomicina más 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 la visita de TOC de todas las subpoblaciones⁶⁷⁻⁶⁹. Las tasas de curación clínica de la población clínicamente evaluable en el TOC de ambos estudios en conjunto 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, es decir, una diferencia del 0,3%. Las tasas de curación clínica para infecciones causadas por *S. aureus*, SARM y SASM, 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. La diferencia de respuesta microbiológica en la población microbiológicamente evaluable en ambos estudios en conjunto fue del -1,4% (IC del 95%, -4,8 a 2,0)⁶⁷.

Generalmente, ceftarolina fue bien tolerada en los estudios de fase III, en los que mostró un perfil de episodios adversos similar al de otras cefalosporinas⁷⁰⁻⁷². En el análisis integrado, el 19,4% de los pacientes informó de uno o más episodios adversos relacionados con el tratamiento, el más común fue la diarrea (3,2%). Otros menos frecuentes fueron la cefalea, las náuseas y el prurito. La mayoría de episodios adversos fueron leves o moderados (89%). En un total de 48 (3,7%) pacientes se suspendió la ceftarolina debido a un episodio adverso, aunque en poco más de la mitad (54,2%) el episodio se evaluó como no relacionado con el fármaco en estudio⁷⁰. El tratamiento con ceftarolina parece tener un bajo riesgo de desarrollo de diarrea por *C. difficile*. Esta solo se confirmó en 2 (0,2%) de los 1.305 pacientes incluidos en el análisis integrado de estudios clínicos⁷².

Posición actual en la clínica

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. Todas estas ventajas convierten a ceftarolina en un fármaco de elección para infecciones graves por *S. aureus*, especialmente SARM, y por *S. pneumoniae*, incluyendo las neumonías graves comunitaria y nosocomial⁷³. En las infecciones de piel y partes blandas, incluyendo las producidas por SARM, ceftarolina ha demostrado ser muy eficaz y segura en monoterapia y es equivalente al tratamiento combinado con vancomicina y aztreonam, siendo una de las indicaciones actuales⁷⁴. Aunque no se encuentra entre las indicaciones aprobadas, la bacteriemia y la endocarditis por SARM y *Enterococcus* spp. se encuentran entre sus posibles futuras indicaciones, precisamente por su alta capacidad bactericida y seguridad a dosis altas y los excelentes datos de modelos experimentales⁷⁵. 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 meticilina⁷⁶. Además cuenta con la ventaja de ser activa frente a enterobacterias sensibles a cefalosporinas, cada vez más presentes en las infecciones de este tipo⁷⁷. Sin embargo es preciso disponer de más información, tanto experimental como clínica, para poder posicionar el fármaco en estas indicaciones.

Conclusiones

En la actual era de las multirresistencias, la llegada de nuevos antimicrobianos activos frente a bacterias resistentes a los antibióticos actuales es muy bienvenida. Ceftarolina viene a ocupar un hueco importante, la ausencia de antibióticos betalactámicos para infecciones por cocos grampositivos multirresistentes. Su incorporación a la clínica, en las indicaciones actuales y futuras, contribuirá sin duda a mejorar el manejo de infecciones de difícil tratamiento en las que las opciones terapéuticas son cada vez menores. La disponibilidad de nuevas alternativas facilitará el diseño de esquemas de tratamiento más eficaces y seguros, con una diversificación que beneficiará la posible reducción de las resistencias a los antimicrobianos.

Conflicto de intereses

Los autores han participado en reuniones y actividades de formación patrocinadas por AstraZeneca, MSD, Novartis y Pfizer.

Bibliografía

- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:1057-98.
- European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency. Joint Technical report: The bacterial challenge: time to react. Stockholm: ECDC; 2009.
- Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Brussels: Commission to the European Parliament and the Council; 2011.
- UK Five Year Antimicrobial Resistance (AMR) Strategy. London: UK Department of Health; 2013.
- Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 3:iii11-8.
- Garrison MW, Kawamura NM, Wen MM. Ceftaroline fosamil: a new cephalosporin active against resistant Gram-positive organisms including MRSA. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10:1087-103.
- 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.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
- Cantón R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2012;18:413-31.
- Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambi Andrusevi A, Cantón R, Carmeli Y, et al. European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) Working Group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill.* 2013;18:20525.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013.
- Oteo J, Sáez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:6344-7.
- Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:89-96.
- Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol.* 2006;9:466-75.
- García-Castillo M, Del Campo R, Morosini MI, Riera E, Cabot G, Willems R, et al. Wide dispersion of ST175 clone despite high genetic diversity of carbapenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains in 16 Spanish hospitals. *J Clin Microbiol.* 2011;49:2905-10.
- Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41:11-9.
- Stryjowski ME, Corey GR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An evolving pathogen. *Clin Infect Dis.* 2014;58 Suppl 1:S10-9.
- Sánchez García M, De la Torre MA, Morales G, Peláez B, Tolón MJ, Domingo S, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA.* 2010;303:2260-4.
- Sierra JM, Camoez M, Tubau F, Gasch O, Pujol M, Martín R, et al. Low prevalence of Cfr-mediated linezolid resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Spanish hospital: case report on linezolid resistance acquired during linezolid therapy. *PLoS One.* 2013;8:e59215.
- 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.
- Melo-Cristino J, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramírez M. First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet.* 2013;382:205.
- Moravvej Z, Estaji F, Askari E, Solhjoui K, Naderi Nasab M, Saadat S. Update on the global number of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VISA) strains. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42:370-1.
- Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Emergence of resistance to daptomycin in a cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* persistent bacteraemia treated with daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:568-71.
- Kouyos R, Klein E, Grenfell B. Hospital-community interactions foster coexistence between methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003134.

28. Mediavilla JR, Chen L, Mathema B, Kreiswirth BN. Global epidemiology of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Curr Opin Microbiol.* 2012;15:588-95.
29. Graveland H, Duim B, Van Duijkeren E, Heederik D, Wagenaar JA. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. *Int J Med Microbiol.* 2011;301:630-4.
30. Ito T, Hiramatsu K, Tomasz A, De Lencastre H, Perreten V, Holden MT, et al. Guidelines for reporting novel *mecA* gene homologues. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4997-9.
31. Petersen A, Stegger M, Heltberg O, Christensen J, Zeuthen A, Knudsen LK, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the novel *mecC* gene in Denmark corroborates a zoonotic reservoir with transmission to humans. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:E16-22.
32. Romero-Gómez MP, Mora-Rillo M, Lázaro-Perona F, Gómez-Gil MR, Mingorance J. Bacteraemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene in a patient with urothelial carcinoma. *J Med Microbiol.* 2013;62:1914-6.
33. García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Bal M, Trincado P, Corredoira J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene: emergence in Spain and report of a fatal case of bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:45-50.
34. Cercenado E. *Enterococcus*: Phenotype and genotype resistance and epidemiology in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29 Suppl 5:59-65.
35. Sarti M, Campanile F, Sabia C, Santagati M, Gargiulo R, Stefani S. Polyclonal diffusion of beta-lactamase-producing *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol.* 2012;50:169-72.
36. López M, Cercenado E, Tenorio C, Ruiz-Larrea F, Torres C. Diversity of clones and genotypes among vancomycin-resistant clinical *Enterococcus* isolates recovered in a Spanish hospital. *Microb Drug Resist.* 2012;18:484-91.
37. Valdezate S, Miranda C, Navarro A, Freitas AR, Cabrera JJ, Carrasco G, et al. Clonal outbreak of ST17 multidrug-resistant *Enterococcus faecium* harbouring an Inc18-like:Trn1546 plasmid in a haemo-oncology ward of a Spanish hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:832-6.
38. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Infecciones causadas por bacterias Gram-positivas multirresistentes (*Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp.). *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:543-51.
39. Willems RJ, Hanage WP, Bessen DE, Feil EJ. Population biology of Gram-positive pathogens: High-risk clones for dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35:872-900.
40. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:402-10.
41. Jones RN, Jacobs MR, Sader HS. Evolving trends in *Streptococcus pneumoniae* resistance: implications for therapy of community-acquired bacterial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36:197-204.
42. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:217-25.
43. Song JH, Dagan R, Klugman KP, Fritzel B. The relationship between pneumococcal serotypes and antibiotic resistance. *Vaccine.* 2012;30:2728-37.
44. Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75:331-6.
45. Johnson AP, Wilcox MH. Fidaxomicin: a new option for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2788-92.
46. Máiz L, Girón RM, Oliveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, et al. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: systematic review of randomized controlled trials. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:1135-49.
47. Pucci MJ, Bush K. Investigational antimicrobial agents of 2013. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:792-821.
48. Steed ME, Rybak MJ. Ceftaroline: a new cephalosporin with activity against resistant gram-positive pathogens. *Pharmacotherapy.* 2010;30:375-89.
49. 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.
50. Ge Y, Biek D, Talbot GH, Sahn DF. In vitro profiling of ceftaroline against a collection of recent bacterial clinical isolates from across the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3398-407.
51. Karlowsky JA, Adam HJ, Decorby MR, Lagacé-Wiens PR, Hoban DJ, Zhanel GG. In vitro activity of ceftaroline against gram-positive and gram-negative pathogens isolated from patients in Canadian hospitals in 2009. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:2837-46.
52. Morrissey I, Ge Y, Janes R. Activity of the new cephalosporin ceftaroline against bacteraemia isolates from patients with community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33:515-9.
53. Critchley IA, Eckburg PB, Jandourek A, Biek D, Friedland HD, Thye DA. Review of ceftaroline fosamil microbiology: integrated FOCUS studies. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 3:iii45-51.
54. 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.
55. Mushtaq S, Warner M, Ge Y, Kaniga K, Livermore DM. In vitro activity of ceftaroline (PPI-0903M, T-91825) against bacteria with defined resistance mechanisms and phenotypes. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:300-11.
56. Citron DM, Tyrrell KL, Merriam CV, Goldstein EJ. In vitro activity of ceftaroline against 623 diverse strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1627-32.
57. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA. In vitro activity of ceftaroline against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2011;55:421-5.
58. Andes D, Craig WA. Pharmacodynamics of a new cephalosporin, PPI-0903 (TAK-599), active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in murine thigh and lung infection models: identification of an in vivo pharmacokinetic-pharmacodynamic target. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1376-83.
59. Keel RA, Crandon JL, Nicolau DP. Efficacy of human simulated exposures of ceftaroline administered at 600 milligrams every 12 h against phenotypically diverse *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4028-32.
60. Pankuch GA, Appelbaum PC. Postantibiotic effect of ceftaroline against gram-positive organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4537-9.
61. Casapao AM, Steed ME, Levine DP, Rybak MJ. Ceftaroline fosamil for community-acquired bacterial pneumonia and acute bacterial skin and skin structure infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:1177-86.
62. Ge JY, Liao S, Thye DA, Talbot GH. Ceftaroline (CPT) dose adjustment recommendations for subjects with mild or moderate renal impairment (RI). Program and abstracts of the 47th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Chicago, IL, 2007. Abstract 35
63. 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.
64. 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.
65. 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-blind, 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.
66. Eckburg PB, Friedl HD, Llorens L, Smith A, Witherell GW, Laudano JB, et al. Day 4 clinical response of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for community-acquired bacterial pneumonia. *Infect Dis Clin Pract.* 2012;20:254-60.
67. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Rank D, Baculik T, Eckburg PB, Smith A, Laudano J, Friedland HD. Integrated safety analysis of CANVAS and FOCUS studies: randomised, 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.
72. Rank DR, Friedland HD, Laudano 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;66 Suppl 3:iii53-9.
73. Calbo E, Zaragoza R. Ceftarolina fosamil en la neumonía comunitaria y nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32 Supl 2:38-43.
74. Cisneros JM, Barberán J. Papel de ceftarolina en infecciones de piel y partes blandas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 Supl 2:27-31.
75. Almirante B, Pericas 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.
76. Cobo J, Ariza J. Utilidad potencial de ceftarolina fosamil en las infecciones osteoarticulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 Supl 2:32-7.
77. Benito N, Franco M, Coll P, Gálvez ML, Jordán M, López-Contreras J, et al. Etiology of surgical site infections after primary total joint arthroplasties. *J Orthop Res.* 2014. Doi:10.1002/jor.22581. [Epub ahead of print].