



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Espectro antimicrobiano de ceftarolina. Actividad in vitro frente a estafilococos resistentes a la meticilina

Emilia Cercenado<sup>a,\*</sup> y María Isabel Morosini<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Ceftarolina  
SARM  
Microorganismos grampositivos  
multirresistentes  
*Staphylococcus aureus*  
Estafilococos coagulasa negativa  
PBP2a  
*mecA*  
*mecC*

El aumento de la resistencia bacteriana hace necesario el desarrollo de nuevos antimicrobianos. En particular, *Staphylococcus aureus*, agente causal frecuente de infecciones graves, es capaz de desarrollar multirresistencia antibiótica que incluye a glucopéptidos, linezolid y daptomicina. Aunque la incidencia de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) parece haberse estabilizado en los últimos años, es preocupante su amplia diseminación en los medios hospitalario y extrahospitalario. Ceftarolina es una nueva cefalosporina de amplio espectro con actividad bactericida frente a bacterias grampositivas incluyendo SARM y *Streptococcus pneumoniae* multirresistente. Además es activa frente a estafilococos resistentes a glucopéptidos, linezolid y daptomicina. La CMI<sub>90</sub> de ceftarolina frente a SARM oscila entre 0,5-2 mg/l y frente a estafilococos coagulasa negativa resistentes a la meticilina es de 0,5 mg/l. Ceftarolina posee también buena actividad frente a patógenos respiratorios como *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* y, aunque es activa frente a las enterobacterias, carece de actividad frente a las que producen betalactamasas de espectro extendido, carbapenemasas y las que hiperproducen AmpC, y tampoco es activa frente a los bacilos gramnegativos no fermentadores. Ceftarolina es una interesante adición al arsenal terapéutico frente a SARM y una alternativa importante para el tratamiento de las infecciones polimicrobianas causadas por microorganismos grampositivos multirresistentes.

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

### Antimicrobial spectrum of ceftaroline. In vitro activity against methicillin-resistant staphylococci

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Ceftaroline  
MRSA  
Multiresistant Gram-positive  
microorganisms  
*Staphylococcus aureus*  
Coagulase-negative staphylococci  
PBP2a  
*mecA*  
*mecC*

Because of the increase in bacterial resistance, there is a need for new antimicrobial agents. In particular, *Staphylococcus aureus* is a frequent cause of severe infections and has an extraordinary capacity to develop antibiotic multiresistance, including resistance to glycopeptides, linezolid, and daptomycin. Although the incidence of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) seems to have stabilized in the last few years, its wide dissemination in healthcare settings and in the community is a cause of concern. Ceftaroline is a new broad-spectrum cephalosporin with bactericidal activity against Gram-positive bacteria, including MRSA and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. In addition, this drug is active against staphylococci showing resistance to glycopeptides, linezolid, and daptomycin. The ceftaroline MIC<sub>90</sub> against MRSA ranges from 0.5-2 mg/L and that against methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci is 0.5 mg/L. Ceftaroline has also good activity against respiratory pathogens including *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. Although this drug is active against Enterobacteriaceae, it does not retain activity when these isolates produce extended-spectrum beta-lactamases, carbapenemases or hyperproduce AmpC. Ceftaroline is not active against nonfermentative Gram-negative bacilli. Ceftaroline is an interesting addition to the therapeutic armamentarium against MRSA and constitutes an important option for the treatment of polymicrobial infections caused by multidrug-resistant Gram-positive microorganisms.

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

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emilia.cercenado@salud.madrid.org (E. Cercenado).

## Introducción

Las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes constituyen un problema de salud pública con consecuencias clínicas, ya que conllevan un mayor fracaso clínico y una mayor morbilidad y mortalidad. Asimismo, este tipo de infecciones tiene importantes repercusiones económicas, puesto que suponen un aumento de los costes hospitalarios debido a los mayores cuidados sanitarios que requieren estos pacientes y al mayor tiempo de hospitalización<sup>1-3</sup>. En el caso de las infecciones por bacterias grampositivas, en las 2 últimas décadas se ha observado un progresivo aumento de la resistencia a los antibióticos utilizados para su tratamiento. Actualmente, la resistencia de *Staphylococcus aureus* y de estafilococos coagulasa negativa (SCon) a la meticilina, a las fluoroquinolonas y a los macrólidos, la pérdida de eficacia de la vancomicina frente a los estafilococos, la multirresistencia de los enterococos y la emergente resistencia a linezolid en estafilococos y enterococos, son los principales problemas terapéuticos<sup>4,5</sup>. Entre todos ellos es particularmente importante el incremento de las infecciones producidas por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) debido a su mayor virulencia y a su diseminación, tanto en el medio hospitalario como en el extrahospitalario<sup>2,6</sup>.

Hasta muy recientemente, la vancomicina se consideraba el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones graves por SARM; sin embargo, las frecuentes descripciones de fracasos clínicos con este compuesto debido a su baja penetración en ciertos tejidos (como el pulmonar), a su lenta actividad bactericida y al potencial aumento de sus concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) frente a cepas de SARM causantes de infecciones graves, así como la emergencia de cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia (VISA) o con resistencia a la vancomicina (VRSA), han cuestionado la eficacia de este antimicrobiano<sup>7</sup>. Afortunadamente, durante la última década se han desarrollado alternativas terapéuticas con actividad frente a SARM y a otras bacterias grampositivas multirresistentes, como el linezolid, la daptomicina y la tigeciclina<sup>8</sup>. A pesar de disponer de estos nuevos antimicrobianos, la resistencia continúa evolucionando y también se han descrito cepas resistentes a linezolid y a daptomicina<sup>9,10</sup>. Además hay algunas desventajas asociadas a estos nuevos antimicrobianos. El linezolid es bacteriostático y su utilización prolongada se ha asociado con el desarrollo de neuropatía periférica, acidosis láctica y trombocitopenia, la daptomicina carece de actividad en infecciones pulmonares y su utilización puede producir miopatía. Por su parte, en el caso de tigeciclina, además de tener acción bacteriostática, alcanza concentraciones muy bajas en sangre, lo que limita su utilización en infecciones graves. Recientemente se ha incrementado la oferta terapéutica con la inclusión de la ceftarolina, una nueva oximino cefalosporina parenteral de quinta generación, que presenta actividad bactericida frente a bacterias grampositivas multirresistentes incluyendo SARM, VISA y VRSA, así como frente a la mayoría de los patógenos grampositivos y gramnegativos causantes de neumonía extrahospitalaria<sup>11,12</sup>.

## Situación actual de la resistencia de los estafilococos a los antimicrobianos

### *Staphylococcus aureus*

Según los datos del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) de 2012<sup>4</sup>, *S. aureus* es el agente causal del 11,3% del total de las infecciones hospitalarias en nuestro país. Entre estas, el 5,2% está producido por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) y el 4,7% por SARM, lo que supone el 42% del total de las infecciones por *S. aureus*. Si bien estas cifras son elevadas, puesto que *S. aureus* constituye el segundo patógeno nosocomial más frecuente, en comparación con los 2 últimos años se ha observado una ligera disminución en la prevalencia de infecciones por SARM, ya que en 2009 estas constituían el 51% del total de las infecciones por *S. aureus*.

En el caso de las unidades de cuidados intensivos (UCI), también se ha observado en los últimos años una disminución en la incidencia de las infecciones por *S. aureus* y por SARM. Según el estudio ENVINHELICS de 2012<sup>13</sup>, la incidencia de infecciones por SARM en las UCI españolas, entre el total de las infecciones por *S. aureus*, fue del 22,5%, en comparación con el estudio de 2011, en el que la incidencia fue del 24%. Finalmente, en el séptimo estudio multicéntrico de prevalencia en España realizado en 2010, los aislados de SARM constituyeron el 27,9% del total de *S. aureus*, una cifra también ligeramente inferior a la obtenida en el sexto estudio realizado en 2006, en el que la prevalencia fue del 29,4%<sup>14,15</sup>. A esta disminución reciente de la prevalencia de la infección nosocomial tanto de *S. aureus* como de SARM pueden haber contribuido las campañas de higiene de manos, los programas de bacteriemia cero y neumonía cero, así como la disminución de los tiempos de estancia hospitalaria<sup>4</sup>.

Por otra parte, en la última década las cepas de SARM han aparecido también como causa de infecciones adquiridas en la comunidad en pacientes sin los factores de riesgo establecidos para la infección por estos patógenos y cuyo origen no está relacionado con el hospital o con los cuidados sanitarios<sup>16</sup>. Hay que tener en cuenta que las cepas de SARM comunitario pueden causar infecciones graves (neumonía necrosante, fascitis necrosante) que requieren ingreso en las UCI y que también se han descrito casos de neumonía grave posgripe producidos por estas cepas<sup>16-18</sup>. Las infecciones producidas por SARM de origen comunitario constituyen actualmente una epidemia en países como Estados Unidos, principalmente las debidas al denominado clon USA300, ya que además se han introducido con posterioridad en los hospitales y han producido epidemias nosocomiales<sup>17,18</sup>. Aunque en España la prevalencia de SARM de origen comunitario es actualmente baja, según los datos del Centro Nacional de Microbiología, hay que destacar un aumento significativo en los últimos años, si bien en este caso la mayoría de las cepas pertenecen al clon ST8-IVc y en mucha menor proporción también se ha detectado la emergencia del clon USA300 y la del ST398-V, un clon relacionado con animales, principalmente con ganado porcino<sup>19</sup>. Asimismo es de destacar en nuestro país la reciente emergencia de cepas de SARM de origen comunitario también de origen animal, pero que presentan el nuevo gen *mecC*, un gen diferente al *mecA* pero relacionado con este. Estas cepas pueden causar infecciones graves e incluso fatales originadas en la comunidad, como se ha comunicado recientemente<sup>20</sup>.

En Europa, los datos proporcionados en el informe anual de 2011 del *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net)<sup>21</sup> muestran que en España se ha observado una disminución significativa de las infecciones invasivas por SARM, que han pasado de constituir el 27% del total de las infecciones por *S. aureus* en 2008, al 22,5% en 2011. Esta disminución significativa también se ha observado en Francia, Bélgica, Alemania, Reino Unido e Irlanda, donde la incidencia actualmente oscila entre el 10 y el 24%. Según este mismo informe, Noruega es el país con menor incidencia de SARM (0,3%) y Portugal el de mayor incidencia (54,6%). En Estados Unidos, aunque el SARM es el patógeno hospitalario grampositivo resistente a antibióticos más frecuente, la prevalencia de infecciones invasivas causadas por SARM también ha disminuido en los últimos años, tanto las de origen nosocomial como las de origen comunitario. Según los datos de un estudio multicéntrico realizado entre 2005 y 2008, desde 2005 se observó una disminución anual del 9,4% en las de origen hospitalario (del 14,7 al 3,8%) y del 5,7% en las de origen comunitario (del 9,7 al 1,6%) y esta disminución fue mayor entre las infecciones que cursaban con bacteriemia<sup>2</sup>. No obstante, hay que destacar que, a pesar de la disminución en la prevalencia de la infección por SARM, muchas cepas de *S. aureus* son resistentes a otros antimicrobianos e incluso algunas de ellas han desarrollado mecanismos de resistencia a los nuevos antimicrobianos como linezolid y daptomicina<sup>9,10</sup>. En general, las cepas de SASM suelen ser sensibles a la mayoría de los antimicrobianos de otros grupos, mientras que las cepas resistentes a la meticilina suelen ser multirresistentes. Según los datos del sép-

timo estudio multicéntrico de estafilococos realizado en 2010 y antes mencionado, la resistencia de *S. aureus* a diferentes antimicrobianos (incluyendo cepas sensibles y resistentes a la meticilina) fue del 31% a ciprofloxacino, 24% a eritromicina, 20% a clindamicina, 15% a tobramicina, 7% a gentamicina, 6,2% a mupirocina y 1% a rifampicina. No se observó resistencia a cotrimoxazol, vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina. En el caso particular de las cepas de SARM, la mayoría fueron resistentes a ciprofloxacino y los patrones de multi-resistencia más frecuentes fueron eritromicina-ciprofloxacino-tobramicina (21%), eritromicina-ciprofloxacino (17,5%), ciprofloxacino (17,5%) y tobramicina-ciprofloxacino (11,7%)<sup>15</sup>. En cuanto a la actividad de la vancomicina frente a *S. aureus*, en 1997 se describió en Japón el primer aislado con sensibilidad disminuida a este antimicrobiano (VISA, *vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*) y la existencia de cepas con resistencia heterogénea (presencia de células resistentes en una mayoría de población sensible, pero que al ser resistentes se pueden seleccionar durante el tratamiento con vancomicina)<sup>22</sup>. Posteriormente, y aunque no son muy frecuentes, se ha comunicado la presencia de cepas con estas mismas características de sensibilidad en Estados Unidos, España y resto de Europa<sup>23</sup>. La descripción en 2002 de cepas de SARM con resistencia de alto nivel a vancomicina y la demostración de su transferencia plasmídica in vivo constituyó un motivo de preocupación y, aunque actualmente no son frecuentes y la mayoría se han detectado en Estados Unidos, es de destacar la reciente comunicación de una cepa con estas características en Portugal<sup>24,25</sup>. A pesar de la emergencia de estas cepas, la vancomicina sigue siendo uno de los antibióticos más utilizados para el tratamiento de la bacteriemia por SARM, así como de otras infecciones menos graves producidas por este microorganismo. Sin embargo, el fracaso del tratamiento con vancomicina no es infrecuente, incluso cuando las cepas de SARM son completamente sensibles a este antibiótico según los criterios del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)<sup>26</sup> y del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)<sup>27</sup> (punto de corte de sensibilidad en ambos casos, CMI  $\leq 2$  mg/l). Se ha descrito una reducción en la eficacia de la vancomicina frente a SARM cuando la CMI de vancomicina es de 2 mg/l, lo que sugiere que elevaciones moderadas en las CMI podrían explicar algunas evoluciones clínicas subóptimas<sup>28</sup>. Además, algunos estudios realizados en ciertas instituciones han comunicado un aumento de las CMI de vancomicina y de teicoplanina a lo largo del tiempo (fenómeno denominado "*MIC creep*"), aunque esta tendencia no ha podido ser validada por estudios multicéntricos más amplios<sup>28</sup>. Por otra parte, numerosos estudios han demostrado discrepancias entre los resultados de las pruebas de sensibilidad in vitro a la vancomicina (CMI = 1 mg/l o CMI = 2 mg/l) y la evolución clínica en pacientes infectados por SARM y tratados con este glucopéptido<sup>28</sup>. En definitiva, actualmente sigue siendo objeto de debate si ante una infección grave por SARM, la toma de decisiones sobre qué antimicrobiano se va a utilizar debe basarse o no en un valor de CMI de vancomicina. En un estudio multicéntrico realizado en 2010, 12 cepas de SARM (7,9%) presentaron una CMI de vancomicina de 2 mg/l<sup>15</sup>. Actualmente, otro de los aspectos de interés es la descripción de cepas de *S. aureus* tolerantes a la vancomicina y a la teicoplanina, ya que algunos estudios han sugerido que las infecciones causadas por cepas tolerantes a vancomicina son más difíciles de tratar, especialmente cuando causan endocarditis o infecciones en pacientes inmunocomprometidos. La tolerancia significa que estos antimicrobianos inhiben a las cepas pero no son bactericidas, lo que implica una relación entre la concentración mínima bactericida (CMB) y la CMI  $\geq 32$  (CMB/CMI  $\geq 32$ ). Los estudios que han analizado la prevalencia de tolerancia en cepas de SARM describen cifras de tolerancia a vancomicina del 6,1% y a teicoplanina del 18,8%<sup>29</sup>. En un estudio realizado en nuestro país en 105 cepas de SARM productoras de bacteriemia, el 13,3% fueron tolerantes a la vancomicina<sup>30</sup>.

En cuanto a la actividad de linezolid y de daptomicina frente a SARM, es de destacar que ambos son generalmente muy activos, aun-

que se han descrito cepas resistentes tanto a uno como al otro. En el caso de linezolid han aparecido cepas de SARM resistentes en pacientes tratados con este antimicrobiano durante largos períodos, pero también como consecuencia de la diseminación plasmídica de la resistencia a linezolid o por diseminación clonal entre pacientes hospitalizados, generalmente en UCI<sup>9</sup>. En España se ha descrito la existencia de cepas de SARM resistentes a linezolid en varios hospitales<sup>14,31,32</sup>. En el caso de la daptomicina se ha documentado una asociación entre la sensibilidad disminuida a vancomicina y la sensibilidad disminuida a daptomicina<sup>10,33</sup>, y aunque son muy poco frecuentes las cepas de *S. aureus* no sensibles a la daptomicina (CMI  $\geq 2$  mg/l), se han descrito aislados con estas características en pacientes tratados durante largos períodos con vancomicina y/o daptomicina, especialmente en los portadores de catéteres intravenosos o con otros dispositivos protésicos, así como en pacientes con endocarditis<sup>10,33</sup>. En un estudio multicéntrico realizado en 2008 en España que analiza la actividad de daptomicina y de linezolid frente a 755 cepas de SARM se detectó un aislado con resistencia a linezolid (CMI = 8 mg/l) y otro con sensibilidad disminuida a daptomicina (CMI = 2 mg/l)<sup>34</sup>. En diferentes estudios multicéntricos europeos e internacionales la resistencia de *S. aureus* a linezolid fue del 0,06%<sup>21,35</sup> y la prevalencia de cepas con sensibilidad disminuida a la daptomicina fue  $< 0,1\%$ <sup>36,37</sup>.

#### *Estafilococos coagulasa negativa*

Actualmente, el protagonismo de los SCoN como patógenos nosocomiales es creciente, especialmente como agentes causales de bacteriemia y de infecciones asociadas a catéteres vasculares y a otros dispositivos médicos, a lo que hay que añadir su resistencia a múltiples clases de antimicrobianos, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones que causan y que generalmente requiere la administración de glucopéptidos para su tratamiento. En gran medida, la patogenia de estos microorganismos está relacionada con su capacidad para adherirse a las superficies y formar biocapas que dificultan la penetración de los antimicrobianos. A pesar de ello, las infecciones causadas por SCoN, a diferencia de las producidas por *S. aureus*, se manifiestan como enfermedades subagudas o menos graves, que raramente se asocian con una elevada mortalidad<sup>38</sup>. Aunque el género *Staphylococcus* incluye 35 especies y 17 subespecies, *S. epidermidis* es la especie de SCoN que se aísla con mayor frecuencia en muestras clínicas. En el estudio multicéntrico realizado en España en 2010, las 5 especies de SCoN aisladas con mayor frecuencia fueron *S. epidermidis* (59,8%), *S. hominis* (13%), *S. haemolyticus* (7,5%), *S. saprophyticus* (7,5%) y *S. capitis* (2,5%)<sup>15</sup>. Según los resultados del estudio EPINE 2012, los SCoN fueron responsables del 8,3% de las infecciones nosocomiales y según el estudio ENVIN-HELICS 2012, del 8,4% de las infecciones producidas en las UCI<sup>4,13</sup>.

Como se ha indicado, los SCoN son generalmente resistentes a múltiples antimicrobianos y, entre ellos, la resistencia a meticilina es más frecuente que la encontrada en *S. aureus*. En el estudio multicéntrico citado anteriormente, la resistencia a meticilina de SCoN en 2010 alcanzó el 60,3%. Además, las cepas de SCoN presentaron mayores tasas de resistencia a eritromicina (59,8%), clindamicina (50%), gentamicina (36%) y ciprofloxacino (50,7%) que *S. aureus*. Del mismo modo, y a diferencia de *S. aureus*, la resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol (29,7%) y a rifampicina (8,9%) es más frecuente entre los SCoN<sup>15</sup>. Según los datos del estudio ENVIN-HELICS 2012, la resistencia a meticilina de los SCoN alcanzó el 82,4%, a trimetoprim/sulfametoxazol el 48,1% y a gentamicina el 47,2%<sup>13</sup>. Actualmente, la resistencia de los SCoN a los glucopéptidos es muy poco frecuente. Estas cepas resistentes se aíslan de pacientes que han recibido tratamientos prolongados con glucopéptidos y la resistencia suele afectar más a la teicoplanina que a la vancomicina, siendo más frecuente en las especies *S. haemolyticus* y *S. epidermidis*. En el estudio multicéntrico de 2010 referido anteriormente no se detectó ninguna cepa de SCoN con resistencia a estos antimicrobianos; sin embargo, en otro estudio

multicéntrico realizado en 2008, en el que se analizó la actividad de diferentes antimicrobianos frente a 431 cepas de SCoN, la resistencia a teicoplanina fue del 0,2% y no se detectó ninguna cepa con resistencia a vancomicina<sup>15,34</sup>. Del mismo modo, en el estudio ENVIN-HELICS 2012 se detectó una cepa resistente a teicoplanina y otra a vancomicina<sup>13</sup>.

Una nueva complicación en el tratamiento de las infecciones por SCoN es la emergencia de cepas resistentes a linezolid. Aunque todavía no es muy frecuente parece haberse incrementado en los últimos años. La resistencia a este antimicrobiano se ha asociado con tratamientos prolongados con este compuesto y con la diseminación de clones resistentes favorecida por la presión selectiva ejercida por este antibiótico<sup>14,15,39</sup>. En el estudio multicéntrico realizado en 2008, la resistencia de los SCoN a linezolid fue del 0,5%, mientras que en el realizado en 2010 la resistencia fue del 4,3% y estas cifras son muy superiores en aislados procedentes de UCI. Así, en el estudio ENVIN-HELICS 2012, esta resistencia fue del 17,6%<sup>13,15,34</sup>. En cuanto a la daptomicina, en los estudios multicéntricos de 2008 y 2010 no se detectó ninguna cepa resistente o con sensibilidad disminuida; sin embargo, en el estudio ENVIN-HELICS 2012, 3 cepas presentaron sensibilidad disminuida a este antimicrobiano (6,9%)<sup>13</sup>.

### Espectro antimicrobiano de ceftarolina

Ceftarolina pertenece a la nueva subclase de antibióticos betalactámicos de amplio espectro con actividad bactericida in vitro frente a microorganismos grampositivos multirresistentes, incluyendo *S. aureus* y SCoN sensibles y resistentes a la meticilina, aquellos con sensibilidad reducida o con resistencia a la vancomicina, los que presentan resistencia al linezolid y los que tienen sensibilidad disminuida a la daptomicina. Ceftarolina es muy activa frente a *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad reducida o con resistencia a las penicilinas, cefalosporinas parenterales como ceftriaxona y cefotaxima, eritromicina y fluoroquinolonas<sup>40</sup>. Su actividad antibacteriana se debe a la unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) inhibiendo la síntesis de la pared celular. En los estafilococos, la ceftarolina se une a las PBP 1-4 y tiene una especial elevada afinidad por la PBP2a (asociada con la resistencia a la meticilina). Esta afinidad por la PBP2a hace que sea activa frente a SARM y frente a SCoN resistentes a la meticilina<sup>41</sup>. También se une a las 6 PBP de *S. pneumoniae* (PBP1A, 1B, 2X, 2A/B y 3) y a la PBP3 de las bacterias gramnegativas. Ceftarolina también es activa frente a los estreptococos beta-hemolíticos y estreptococos del grupo *viridans*, si bien su actividad es limitada frente a *Enterococcus faecalis* y nula frente a *Enterococcus faecium*. Ceftarolina tiene actividad frente a bacterias anaerobias grampositivas como *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces* spp., *Eubacterium* spp., *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum* y *Clostridium innocuum*, pero es inactiva frente a la mayoría de las bacterias anaerobias gramnegativas como *Bacteroides fragilis* y *Prevotella* spp.<sup>11,41</sup>. La actividad de ceftarolina incluye a diferentes especies de microorganismos gramnegativos aerobios y anaerobios facultativos, si bien deben excluirse las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), de la cefalosporinasa AmpC y de carbapenemasas, así como la mayoría de los bacilos gramnegativos no fermentadores, entre ellos *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*<sup>42</sup>.

Hay numerosos estudios a nivel mundial que indican la actividad in vitro de ceftarolina y en todos ellos los rangos de CMI obtenidos para los distintos microorganismos son muy similares. Globalmente, los valores de CMI<sub>90</sub> frente a SARM y frente a SASM son 1 y 0,25 mg/l, respectivamente. El rango de valores de CMI para los SCoN sensibles a meticilina (SCoNSM) es de 0,6-0,12 mg/l (generalmente más bajo que para SASM) y de 0,25-2 mg/l en el caso de los resistentes a meticilina (SCoNRM)<sup>43</sup>. El 90% de los aislados de *Streptococcus pyogenes* y de *Streptococcus agalactiae* son inhibidos por  $\leq 0,03$  mg/l y los de *Streptococcus pneumoniae* por  $\leq 0,5$  mg/l. Para *S. pneumoniae*, los valores de la media geométrica de las CMI de ceftarolina son de 0,005,

0,05 y 0,09 mg/l para las cepas sensibles, con sensibilidad intermedia y resistente a la penicilina, respectivamente, siendo las CMI siempre inferiores a las de todos los demás betalactámicos. Asimismo, ceftarolina mantiene buena actividad (CMI<sub>90</sub>, 0,5 mg/l) frente a los estreptococos del grupo *viridans* no sensibles a la penicilina. En el caso de *E. faecalis*, el rango de los valores de CMI<sub>90</sub> es de 4-8 mg/l y frente a *E. faecium* ceftarolina carece de actividad<sup>43,44</sup>. En el caso de los microorganismos gramnegativos implicados sobre todo en enfermedades respiratorias, ceftarolina mantiene el 100% de actividad; en *Haemophilus influenzae* se observan valores de CMI<sub>50/90</sub>  $\leq 0,008/0,03$  mg/l, con CMI<sub>90</sub> marginalmente más elevadas en el caso de cepas productoras de betalactamasas y en aquellas con resistencia cromosómica a ampicilina; en *Haemophilus parainfluenzae*, CMI<sub>50/90</sub>  $\leq 0,008/0,015$  mg/l y en *Moraxella catarrhalis*, CMI<sub>50/90</sub>, 0,06/0,12 mg/l (siendo la CMI<sub>90</sub> una dilución más baja en las cepas betalactamasa negativas). Con respecto a las enterobacterias, ceftarolina es activa, de forma similar a ceftriaxona y ceftazidima, frente a las cepas de *Escherichia coli* (CMI<sub>90</sub>, 0,25 mg/l) y *Klebsiella pneumoniae* (CMI<sub>90</sub>, 0,5 mg/l) no productoras de BLEE y frente a las que no muestran hiperexpresión de la betalactamasa AmpC (*E. coli*) ni son portadoras de AmpC de codificación plasmídica (*E. coli* y *K. pneumoniae*)<sup>43,44</sup>. En el caso de las cepas que producen las betalactamasas TEM o SHV clásicas (no BLEE) la CMI de ceftarolina aumenta si el inóculo empleado para la determinación de la sensibilidad in vitro es más elevado (10<sup>6</sup> UFC/depósito por el método de dilución en agar). El rango de CMI para *Morganella morganii* y *Proteaeae* sin mecanismos de resistencia adquirida a betalactámicos es de 0,06-0,5 mg/l. Ceftarolina demuestra menor actividad frente a *Klebsiella oxytoca* (cepas hiperproductoras de la betalactamasa K1; CMI<sub>90</sub> > 128 mg/l), *Enterobacter* spp. y *Serratia marcescens* (hiperexpresión de AmpC, CMI<sub>90</sub>  $\geq 4$  mg/l)<sup>42,44</sup>. Con respecto a las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, las CMI de ceftarolina son más elevadas cuando se trata de las del tipo CTX-M (> 128 mg/l) que cuando las BLEE son derivadas de TEM o de SHV (2-16 mg/l)<sup>44</sup>. La actividad de ceftarolina frente a los bacilos gramnegativos no fermentadores es escasa o nula. La CMI<sub>90</sub> de ceftarolina frente a *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* es de 16 mg/l<sup>42,44</sup>. En la tabla 1 se resumen los datos obtenidos en diferentes estudios de vigilancia de la actividad in vitro de ceftarolina realizados en Estados Unidos, Canadá y Europa, frente a microorganismos gramnegativos y grampositivos aislados de pacientes hospitalizados con infecciones de piel y tejidos blandos o neumonía adquirida en la comunidad<sup>40</sup>.

#### Actividad in vitro de ceftarolina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Como se indicó anteriormente, ceftarolina presenta actividad bactericida in vitro frente a SARM, *S. aureus* con sensibilidad intermedia a la vancomicina (tanto homogénea como heterogénea, VISA y hVISA) y frente a cepas resistentes a este antimicrobiano (VRSA), así como frente a cepas de *S. aureus* resistentes a linezolid y a las resistentes o con sensibilidad disminuida a la daptomicina. La actividad de la ceftarolina frente a SARM se debe a su gran afinidad por la PBP2a, que es aproximadamente  $\geq 256$  veces superior a la de otros betalactámicos. En concreto, la CMI<sub>50</sub> de la ceftarolina frente a la PBP2a de SARM es de 0,9 mg/l, en comparación con 408 mg/l para oxacilina, 677 mg/l para ceftriaxona y 57 mg/l para imipenem. La inhibición de esta PBP por la ceftarolina se traduce en alteraciones en la pared bacteriana y en la muerte celular. Además, la ceftarolina también tiene mayor afinidad por las principales PBP (PBP 1-3) de *S. aureus*, tanto de las cepas sensibles a la meticilina como de las resistentes<sup>11,45,46</sup>. Como consecuencia de esta mayor afinidad por las PBP, la ceftarolina es muy activa frente a SASM y SARM. La actividad de ceftarolina frente a SASM es 16 veces superior a la de ceftriaxona. En diferentes estudios in vitro se ha observado que ceftarolina es muy activa frente a SASM, con unas CMI que oscilan entre  $\leq 0,03$  y 1 mg/l.

**Tabla 1**

Resumen de la actividad in vitro de ceftarolina frente a microorganismos grampositivos y gramnegativos obtenida en estudios de vigilancia a nivel mundial

Microorganismos (n)	CMI (mg/l)		
	50%	90%	Rango
<b>Grampositivos</b>			
<i>S. aureus</i> (4.210)	0,5	1	≤ 0,12-2
SASM (1.963)	0,25	0,25	≤ 0,12-1
SARM (2.247)	0,5	1	≤ 0,12-2
SAIV (20) hSAIV (3)	0,5	1	0,25-1
SARV (10)	0,5	0,5	0,12-1
SANSD (7)	0,5	0,5	0,25-1
<i>S. pyogenes</i> (102)	≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008-0,015
<i>S. agalactiae</i> (104)	0,015	0,03	≤ 0,008-0,03
<i>E. faecalis</i> (357)	2	8	0,5 a > 32
VAN-S (102)	2	4	0,25-16
VAN-R (108)	4	8	0,5-16
<i>E. faecium</i> (43)	> 64	> 64	1 a > 64
<i>S. pneumoniae</i> (1.200)	≤ 0,008	0,12	≤ 0,008-0,5
PEN-S (678)	≤ 0,008	0,015	≤ 0,008-0,06
PEN-I (266)	0,03	0,06	≤ 0,008-0,25
PEN-R (256)	0,12	0,25	0,06-0,5
MULTI-R (127)	0,12	0,25	≤ 0,008-0,5
<b>Gramnegativos</b>			
<b>Enterobacterias</b>			
<i>E. coli</i> (1.097)	≤ 0,12	0,5	≤ 0,12 a > 64
BLEE (47)	nd	> 64	nd
AmpC (31)	nd	16	nd
<i>K. pneumoniae</i> (357)	≤ 0,12	0,5	≤ 0,12 a > 64
BLEE (12)	nd	> 64	nd
<i>K. oxytoca</i> (96)	0,25	4	≤ 0,12 a > 64
<i>H. influenzae</i> (770)	≤ 0,008	0,03	≤ 0,008-0,5
BLN (556)	≤ 0,008	0,015	≤ 0,008-0,06
BLP (214)	≤ 0,008	0,03	≤ 0,008-0,5
<i>M. catarrhalis</i> (200)	0,06	0,12	≤ 0,008-0,25
<i>P. aeruginosa</i> (470)	16	> 64	0,25 a > 64
<i>A. baumannii</i> (101)	> 16	> 16	2 a > 16

AmpC: hiperproducción de betalactamasa cromosómica AmpC; BLEE: betalactamasa de espectro extendido; BLN-BLP: betalactamasa negativa-betalactamasa positiva; CMI: concentración mínima inhibitoria; hSAIV: *S. aureus* con expresión heterogénea de la sensibilidad intermedia a vancomicina; MULTI-R: multiresistente; nd: no definido; PEN-S-PEN-I-PEN-R: sensibilidad-sensibilidad intermedia-resistencia a penicilina; SAIV: *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina; SANSD: *S. aureus* no sensible a daptomicina; VAN-S-VAN-R: sensibilidad-resistencia a vancomicina. Adaptada de Lodise y Low<sup>40</sup>.

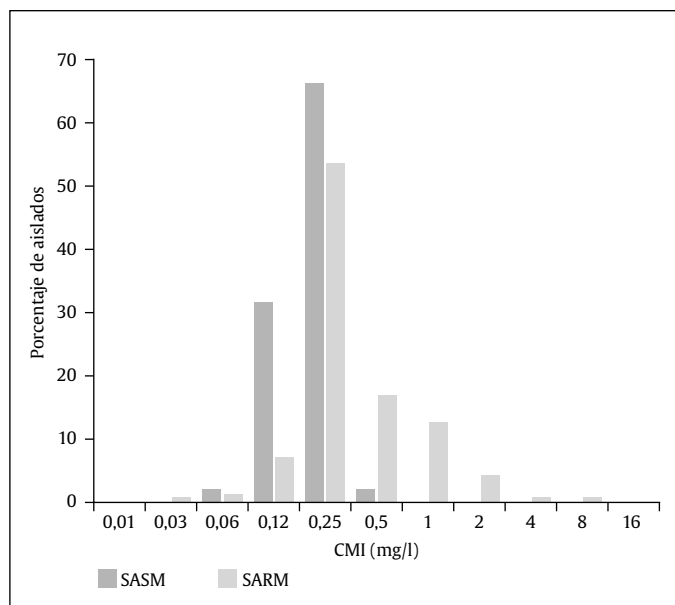
La CMI<sub>50</sub> de ceftarolina frente a SASM es de 0,25 mg/l y la CMI<sub>90</sub> oscila entre 0,25 y 0,5 mg/l, en comparación con 4 mg/l en el caso de ceftriaxona, 1 mg/l de vancomicina y ≤ 0,12 mg/l de imipenem. En cuanto a su actividad frente a SARM, en diferentes estudios publicados la CMI<sub>50</sub> oscila entre 0,25 y 1 mg/l y la CMI<sub>90</sub> entre 0,5 y 2 mg/l. La actividad de ceftarolina es 4 veces superior a la de vancomicina, con valores de CMI y CMB de 0,12 a 2 mg/l para ceftarolina y de 0,5 a 2 mg/l para vancomicina<sup>11,42-44</sup>. También es, al menos, 8 veces más potente que cefepima y 16 veces más que ceftriaxona frente a SARM<sup>11</sup>. En comparación con vancomicina y linezolid, los valores de CMI<sub>90</sub> de

ceftarolina son similares a los de estos antimicrobianos (CMI<sub>90</sub> 1-2 mg/l) pero, además, ceftarolina posee una buena actividad bactericida, frente a la lenta actividad bactericida de la vancomicina y a la actividad bacteriostática de linezolid, con unas CMB de 1, 2, y > 64 mg/l para ceftarolina, vancomicina y linezolid, respectivamente<sup>11,47</sup>. En cuanto a la actividad de ceftarolina frente a cepas de hVISA, en un estudio que analizó su actividad frente a este tipo de cepas, las CMI<sub>90</sub> y CMB<sub>90</sub> fueron ambas de 2 mg/l, mientras que los correspondientes valores para vancomicina fueron de 4 y 8 mg/l, respectivamente, y de 1 y > 16 mg/l para linezolid. Asimismo, ceftarolina ha demostrado actividad tanto frente a cepas de *S. aureus* sensibles como resistentes a linezolid, con valores de CMI entre 1 y 4 mg/l y frente a cepas con sensibilidad disminuida a la daptomicina, con valores de CMI<sub>50/90</sub> de 0,5/1 mg/l<sup>47,48</sup>. Ceftarolina también ha demostrado actividad in vitro frente a 9 cepas de SARM con el gen *mecC* (rango CMI, 0,25-1 mg/l; datos de la autora EC, no publicados).

En un reciente estudio multicéntrico europeo que analiza la actividad de ceftarolina frente a 1.423 cepas de *S. aureus* (331 SARM), las CMI<sub>50/90</sub> de ceftarolina frente al total de *S. aureus* fueron 0,25/1 mg/l. En el caso de SARM estos valores fueron 1/2 mg/l y el 100% de las cepas se inhibieron con ≤ 2 mg/l. En otro estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos, la CMI<sub>90</sub> de ceftarolina frente a SARM fue de 1 mg/l, todas las cepas se inhibieron con ≤ 2 mg/l y un 1% de los aislados presentó una CMI de ceftarolina > 1 mg/l. En un estudio realizado en España, ceftarolina demostró una buena actividad frente a 542 cepas de *S. aureus* (372 sensibles a la meticilina y 170 resistentes) recogidas en un estudio multicéntrico realizado en 2010 en el que participaron 152 hospitales. Los valores de CMI<sub>50/90</sub> frente al total de *S. aureus* fueron 0,12/0,25 mg/l (rango, ≤ 0,06-1 mg/l), siendo activa frente al 100% de *S. aureus* (CMI ≤ 1 mg/l). En el subanálisis de la actividad de ceftarolina frente a las cepas sensibles a la meticilina, los valores de CMI<sub>50/90</sub> y el rango fueron 0,12/0,25 mg/l y ≤ 0,06-0,5 mg/l, respectivamente, mientras que frente a las cepas resistentes a la meticilina estos valores fueron ligeramente superiores: 0,25/0,5 mg/l y ≤ 0,06-1 mg/l, respectivamente. Solamente 3 cepas de SARM presentaron un valor de CMI = 1 mg/l<sup>49</sup>. En otro estudio que analizó la actividad de ceftarolina frente a 512 cepas de SARM productoras de bacteriemia, las CMI<sub>50/90</sub> fueron 0,5/1 mg/l (rango, ≤ 0,06-2 mg/l), y el 97,5% de los aislados se inhibió con una CMI ≤ 1 mg/l<sup>50</sup>. En la figura 1 se presenta la distribución de las CMI de ceftarolina frente a SASM y a SARM, donde se observa que los valores de CMI frente a SARM son superiores a los obtenidos frente a SAMS<sup>26</sup>. Finalmente, en un estudio multicéntrico realizado en China, la actividad de ceftarolina frente a SARM fue inferior a la encontrada en estudios europeos y norteamericanos. Si bien las CMI<sub>50/90</sub> frente a SASM fueron de 0,25 mg/l, en el caso de SARM (149 cepas) estos valores fueron 1 y 2 mg/l, respectivamente, y la CMI de ceftarolina fue > 1 mg/l, frente al 63,8% de las cepas de SARM analizadas, aunque en ningún caso la CMI de ceftarolina fue > 2 mg/l. Estas diferencias geográficas probablemente se deban a la diseminación en China de clones de SARM diferentes a los encontrados en Europa y en Estados Unidos<sup>51</sup>. Asimismo, también se han descrito en Grecia 4 cepas de SARM frente a las que la CMI de ceftarolina fue de 4 mg/l. Las cepas estaban clonalmente relacionadas y esta disminución de la sensibilidad se debía a la disminución de la afinidad de la ceftarolina por la PBP2a, como consecuencia de alteraciones en esta PBP<sup>52</sup>.

#### Actividad in vitro de ceftarolina frente a estafilococos coagulasa negativa resistentes a la meticilina

Tal como se ha indicado, la resistencia de los SCoN a la meticilina en nuestro medio alcanza valores que oscilan entre el 60,3 y el 82,4%, junto con tasas elevadas de resistencia a otros múltiples antimicrobianos, por lo que en muchas situaciones solamente se cuenta con los glucopéptidos para el tratamiento de las infecciones que producen.



**Figura 1.** Distribución de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de ceftarolina frente a *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (SASM) y *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM). Adaptada de www.eucast.org

Ceftarolina posee actividad bactericida in vitro frente a todas las especies de SCoN estudiadas, con valores de CMI<sub>90</sub> de 0,12 mg/l para las cepas sensibles a meticilina (SCoNSM) y de 0,5 mg/l para las cepas de SCoNRM<sup>41</sup>. Según otros estudios, ceftarolina es activa frente a SCoN con valores de CMI<sub>50/90</sub> de 0,25/0,5 mg/l (el 99,1% inhibido por  $\leq 1$  mg/l). En el caso de los SCoNRM, los valores de CMI<sub>50/90</sub> son 0,25/0,5 mg/l, en los aislados resistentes a linezolid los valores de CMI<sub>50/90</sub> son 0,5/0,5 mg/l y en los no sensibles a la daptomicina el rango de CMI es 0,03-0,12 mg/l<sup>53</sup>. Otros autores informan valores ligeramente superiores de CMI<sub>90</sub>,  $\leq 2$  mg/l para SCoNRM<sup>44</sup>. Finalmente, en el análisis de las cepas recogidas en el estudio multicéntrico nacional antes mencionado, ceftarolina demostró una buena actividad frente a 438 cepas de SCoN (166 sensibles a la meticilina y 272 resistentes). Los valores de CMI<sub>50/90</sub> de ceftarolina frente al total de SCoN fueron 0,12/0,5 mg/l (rango,  $\leq 0,06$ -2 mg/l), siendo activa frente al 97,7% de los SCoN (CMI  $\leq 1$  mg/l). En el subanálisis de la actividad de ceftarolina frente a las cepas sensibles a la meticilina, los valores de CMI<sub>50/90</sub> y el rango fueron  $\leq 0,06/0,12$  mg/l y  $\leq 0,06$ -0,5 mg/l, respectivamente, mientras que frente a las cepas resistentes a la meticilina estos valores fueron ligeramente superiores: 0,25/0,5 mg/l y  $\leq 0,06$ -2 mg/l, respectivamente. Solamente 6 cepas de SCoNRM mostraron un valor de CMI  $> 1$  mg/l (CMI = 1,5 mg/l, 4 cepas; CMI = 2 mg/l, 2 cepas)<sup>49</sup>.

## Conclusiones

Ceftarolina es una nueva cefalosporina de amplio espectro que posee actividad bactericida frente a bacterias grampositivas incluyendo SARM y *S. pneumoniae* resistente a los betalactámicos. Además posee una potente actividad in vitro frente a *S. aureus* y otros estafilococos resistentes o con sensibilidad disminuida a glucopéptidos, daptomicina y linezolid. Ceftarolina constituye, por tanto, una interesante adición al arsenal terapéutico frente a SARM y una opción importante para el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos grampositivos multirresistentes. Además, también posee buena actividad frente a patógenos respiratorios gramnegativos, incluyendo *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Aunque ceftarolina es activa in vitro frente a las enterobacterias, carece de actividad frente a las que producen BLEE, carbapenemasas o que hiperproducen la betalactamasa AmpC. Asimismo, no posee actividad frente a los ba-

cilos gramnegativos no fermentadores. La experiencia clínica acumulada es la que finalmente determinará la posición de este nuevo antimicrobiano en el arsenal terapéutico. El potencial para el desarrollo de resistencia en cepas de SARM se determinará con el tiempo y con su utilización.

## Conflicto de intereses

E. Cercenado ha participado como ponente en reuniones patrocinadas por Pfizer.

M.I. Morosini declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- McDonald LC. Trends in antimicrobial resistance in health care-associated pathogens and effect of treatment. *Clin Infect Dis*. 2006;42:S65-71.
- Kallen AJ, Mu Y, Bulens S, Reingold A, Petit S, Gershman K, et al. Health care-associated invasive MRSA infections, 2005-2008. *JAMA*. 2010;304:641-8.
- Nathwani D. Health economic issues in the treatment of drug-resistant serious Gram-positive infections. *J Infect*. 2009;59 Suppl 1:S40-50.
- Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. EPINE-EPPS 2012 (v1.1). Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/>
- Cercenado E. Actualización en las resistencias de las bacterias grampositivas. *Med Clin (Barc)*. 2010;135 Supl 3:10-5.
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007;298:1763-71.
- Micek ST. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis*. 2007;45:S184-90.
- Barton E, MacGowan A. Future treatment options for Gram-positive infections-looking ahead. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15 Suppl 6:17-25.
- Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1010-5.
- Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH. Daptomycin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1058-60.
- Duplessis C, Crum-Cianflone NF. Ceftaroline: a new cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Med Rev Ther*. 2011;3:a2466.
- Girish C, Balakrishnan S. Ceftaroline fosamil: a novel anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011;2:209-11.
- Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas. ENVIN-HELICS. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Informe 2012.
- Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al; y Grupo Español para el Estudio de Estafilococos. *Staphylococcus* spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:269-77.
- Cercenado E, Cuevas O, Gama B, Vindel A, Marín M, Bouza E; and the *Staphylococcus* Study Group. Present situation of antimicrobial resistance of *Staphylococcus* in Spain (2010): seventh nationwide prevalence study and emerging resistance to linezolid. 21<sup>st</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Milán, Italia: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2011. Abstract P-1060.
- Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de origen comunitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Supl 4:20-5.
- David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:616-87.
- Tenover F. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: It's not just in communities anymore. *Clin Microbiol Newslett*. 2006;28:33-6.
- Vindel A, Cercenado E, Trincado P, Cuevas O, Ballesteros C, Bautista V, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Spain (2004-2010). 51<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, USA: American Society for Microbiology; 2011. Abstract C2-078.
- 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 bacteremia. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:45-50.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2011. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu>
- Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet*. 1997;350:1670-3.
- Cercenado E, Coque MT. Epidemiología de la resistencia a los antimicrobianos en microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;5:14-26.

24. Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis*. 2008;46:668-74.
25. 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.
26. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2013. Disponible en: <http://www.eucast.org>
27. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 23rd informational supplement. Wayne, PA: M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
28. Van Hal SJ, Fowler VG Jr. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections? *Clin Infect Dis*. 2013;56:1779-88.
29. Traczewski MM, Katz BD, Steenbergen JN, Brown SD. Inhibitory and bactericidal activities of daptomycin, vancomycin and teicoplanin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected from 1985 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1735-8.
30. Cercenado E, Marín M, Padilla B, Vindel A, Bouza E. Inhibitory and bactericidal activities of daptomycin and vancomycin against bacteremic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates isolated over a period of 2 years (2008-2009) in a general hospital in Madrid (Spain). 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology 2010. Boston, USA, 2010. Abstract E-1549.
31. Morales G, Picazo JJ, Baos E, Candel FJ, Arribi A, Peláez B, et al. Resistance to linezolid is mediated by the *cfz* gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2010;50:821-5.
32. Cercenado E, Marín M, Insa R, Bouza E. Emerging linezolid resistance: dissemination of the *cfz* gene among *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* and inability of the Etest method for detection. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology 2010. Boston, USA, 2010. Abstract C2-1490.
33. Boucher HW, Sakoulas G. Perspectives of daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007;45:601-8.
34. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, López F, Gómez M; y Grupo VIRA. Actividad comparativa de la daptomicina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y frente a estafilococos coagulasa negativa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:13-6.
35. Flamm RK, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. An international activity and spectrum analysis of linezolid: ZAAPS program results for 2011. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74:54-61.
36. Sader HS, Fey PD, Fish DN, Limaye AP, Pankey G, Rahal J, et al. Evaluation of vancomycin and daptomycin potency trends (MIC creep) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in nine U.S. medical centers from 2002 to 2006. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4127-32.
37. Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of daptomycin tested against gram-positive strains collected in European hospitals: results from 7 years of resistance surveillance (2003-2009). *J Chemother*. 2011;23:200-6.
38. Kloos WE, Bannerman TL. Update on clinical significance of coagulase -negative staphylococci. *Clin Microb Rev*. 1994;7:117-40.
39. Bonilla H, Huband MD, Seidel J, Schmidt H, Lescoe M, McCurdy SP, et al. Multicity outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* associated with clonal spread of a *cfz*-containing strain. *Clin Infect Dis*. 2010;51:796-800.
40. Lodise TP, Low DE. Ceftaroline fosamil in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and acute bacterial skin and skin structure infections. *Drugs*. 2012;72:1473-93.
41. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1156-63.
42. 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.
43. Biek D, Critchley IA, Riccobene TA, Thye DA. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65 Suppl 4:iv9-16.
44. 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.
45. Llarull L, Fisher J, Mobashery S. Molecular basis and phenotype of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and insights into new beta-lactams that meet the challenge. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4051-63.
46. Moisan H, Pruneau M, Malouin F. Binding of ceftaroline to penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:713-16.
47. Saravolatz L, Pawlak J, Johnson L. In vitro activity of ceftaroline against community-associated methicillin-resistant, vancomycin intermediate, vancomycin-resistant and daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54: 3027-30.
48. 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.
49. 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. 52<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology 2012. San Francisco, USA, 2012. Abstract C2-130.
50. Cercenado E, Gama B, Sánchez-Carrillo C, Marín M, Rodríguez-Creixems M, Bouza E. Comparative in vitro activity of ceftaroline, daptomycin, linezolid, and vancomycin against 512 bacteremic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated over a period of 9 years (2004-2012) in Madrid (Spain). 52<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology 2012. San Francisco, USA, 2012. Abstract C2-127.
51. Zhang H, Xiao M, Yang QW, Wang Y, Wang H, Zhao Y, et al. High ceftaroline non-susceptibility in *Staphylococcus aureus* isolated from acute skin infections in 15 tertiary hospitals in China. *J Med Microbiol*. 2013;62:496-7.
52. Mendes RE, Tsakris A, Sader HS, Jones RN, Biek D, McGhee P, et al. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* displaying increased MICs of ceftaroline. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1321-4.
53. Frampton JE. Ceftaroline fosamil: a review of its use in the treatment of complicated skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia. *Drugs*. 2013;73:1067-94.