



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Farmacocinética y farmacodinamia de ceftarolina

Santiago Grau^{a,*}, Luisa Sorlí^b y Sonia Luque^a

^aServicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España

^bServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:
Ceftarolina
Farmacocinética
Farmacodinamia

Ceftarolina se administra por vía intravenosa en forma de profármaco, ceftarolina fosamil, que es hidrolizado rápidamente por las fosfatasas plasmáticas a ceftarolina activa. En general, la farmacocinética de ceftarolina no difiere ostensiblemente de la de otras cefalosporinas. Se ha observado un aumento proporcional tanto de la concentración plasmática máxima (C_{max}) como del área bajo la curva (ABC) cuando se administra en dosis crecientes, lo que demuestra su farmacocinética lineal. La mitad de la dosis de ceftarolina se excreta por vía renal en forma activa. Los parámetros farmacocinéticos de ceftarolina administrada por vía intramuscular a diversas especies de animales fueron comparables a los observados por vía intravenosa, por lo que sería oportuna la investigación clínica de este fármaco por esta vía alternativa. Los pacientes con alteración de la función renal moderada-grave y los sometidos a hemodiálisis requieren ajuste de dosis. Se dispone de limitada experiencia sobre la farmacocinética de ceftarolina en niños, que ha dado lugar a diversas pautas estratificadas por grupos de edad. La farmacodinamia de esta cefalosporina se ha estudiado en modelos de infección animal o in vitro causados principalmente por *Staphylococcus aureus* (incluyendo SARM, cepas con sensibilidad intermedia a vancomicina [hVISA o hGISA]) y por cepas de *Streptococcus pneumoniae* con distinta sensibilidad a penicilina.

Al tratarse de un antibiótico dependiente del tiempo, el indicador farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) más estudiado ha sido el tiempo del intervalo durante el cual las concentraciones del antibiótico se mantienen por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI), calculado tanto como fármaco total ($T > CMI$) como en base a la fracción de fármaco libre ($fT > CMI$). Las simulaciones PK/PD efectuadas en estos modelos, desarrollados a partir de concentraciones obtenidas con las dosis habituales en humanos, han demostrado que ceftarolina presenta un buen comportamiento PK/PD frente a estos microorganismos, incluyendo las cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina, linezolid o daptomicina.

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

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftaroline

ABSTRACT

Keywords:
Ceftaroline
Pharmacokinetics
Pharmacodynamics

Ceftaroline is administered intravenously in the form of a prodrug, ceftaroline fosamil, which is rapidly hydrolyzed by plasma phosphatases to its active form, ceftaroline. In general, the pharmacokinetics of ceftaroline differ little from those of other cephalosporins. A proportional increase in both the peak plasma concentration (C_{max}) and the area under the curve (AUC) have been observed when the drug is administered in increasing doses, which demonstrates its linear pharmacokinetics. Half the dose of ceftaroline is excreted actively through the kidneys. The pharmacokinetic parameters of ceftaroline administered through the intramuscular route in diverse animal species were similar to those observed when the drug was administered intravenously and consequently clinical research into ceftaroline administered through this alternative route would be appropriate. Patients with moderate-severe alterations of renal function and those undergoing hemodialysis require dose adjustments. There is limited experience of the pharmacokinetics of ceftaroline in children, which has given rise to several schedules stratified by age groups. The pharmacodynamics of the drug have been studied in models of animal infection and in vitro infections caused mainly by *Staphylococcus aureus* (including methicillin-resistant *S. aureus* [MRSA], strains with intermediate vancomycin sensitivity [hVISA or hGISA]) and by *Streptococcus pneumoniae* strains with distinct sensitivities to penicillin.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sgrau@hospitaldelmar.cat (S. Grau).

Because ceftaroline is a time-dependent antibiotic, the most widely studied pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indicator is the time interval during which drug concentrations are maintained above the minimum inhibitory concentration (MIC), calculated both as total drug ($T > MIC$) and as free fraction of the drug ($fT > MIC$). The PK/PD simulations carried out in these models, developed on the basis of the concentrations obtained with routine doses in humans, have shown that ceftaroline has a good PK/PD profile against these microorganisms, including strains with reduced sensitivity to vancomycin, linezolid, and daptomycin.

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

Introducción

El conocimiento de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antimicrobianos es especialmente importante, ya que se han observado distintas relaciones entre las concentraciones alcanzadas en el organismo y la erradicación o la selección de resistencias de microorganismos frente a los que estos fármacos han demostrado eficacia *in vitro*¹. Por esta razón, el comportamiento farmacocinético de un nuevo antibiótico puede ser crítico para aprobar o descartar su utilización cuando se producen infecciones en determinadas localizaciones. Asimismo, el conocimiento de la farmacocinética de los antimicrobianos en poblaciones no incluidas en los ensayos clínicos, como pacientes pediátricos, de edad avanzada, trasplantados o los que presentan insuficiencia renal o hepática suele ser limitado, ya que los criterios de inclusión de la mayoría de ensayos clínicos no los contemplan. Estas poblaciones presentan unas características que pueden alterar el comportamiento farmacocinético de una molécula cuando se ha administrado a poblaciones estándar.

Ceftarolina fosamil es el profármaco de una nueva cefalosporina, ceftarolina, la primera que, manteniendo el espectro de actividad de otras frente a los microorganismos más comunes en las infecciones de piel y tejidos blandos (IPPB) y neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), también es activa frente a *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM)². En octubre de 2010, ceftarolina recibió su aprobación para ser comercializada en Estados Unidos para el tratamiento de las IPPB y NAC³. El objetivo de la presente revisión es describir las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de ceftarolina en las distintas poblaciones en las que se ha estudiado.

Farmacocinética

Ceftarolina presenta una limitada solubilidad en agua, lo que hizo necesaria su formulación en forma de profármaco que incluye un grupo fosfato con el objetivo de optimizar la preparación de este antibiótico para su uso parenteral. La administración intravenosa (i.v.) de ceftarolina fosamil lleva consigo su conversión rápida a ceftarolina activa por parte de las fosfatasa plasmáticas⁴ (fig. 1). Las características farmacocinéticas de ceftarolina no difieren ostensiblemente de las de otras cefalosporinas. Se dispone de información sobre los parámetros farmacocinéticos de ceftarolina administrada en dosis única creciente, desde 50 hasta 1.000 mg a 40 voluntarios sanos⁵. Este estudio mostró un aumento proporcional tanto de la concentración máxima (C_{max}) como del área bajo la curva (ABC) cuando se utilizó esta estrategia de dosificación. En un ensayo doble ciego en el que se utilizaron dosis crecientes de ceftarolina, 300 mg/12 h, 600 mg/12 h y 800 mg/24 h en 24 voluntarios sanos se analizaron los parámetros farmacocinéticos de este antibiótico administrado en régimen de dosis múltiples has-

ta un total de 14 días⁶. La tabla 1 recoge datos farmacocinéticos de este estudio junto con información complementaria^{7,8}. El peso corporal mostró un efecto muy limitado en el volumen de distribución de ceftarolina, tanto en el compartimento central como en el periférico⁹. Se dispone de información limitada sobre su penetración a tejidos. En un modelo animal se observó una penetración de ceftarolina en el pulmón que alcanzó el $42,0 \pm 11,2\%$ de la concentración plasmática tras la administración de una dosis i.v. de 20 mg/kg¹⁰. En un estudio en un modelo en ratones con meningitis causada por microorganismos gramnegativos (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*), la penetración de ceftarolina en las meninges inflamadas fue aproximadamente del 15%, y del 3% en las no inflamadas^{11,12}.

Ceftarolina presenta una baja proporción de unión a proteínas plasmáticas (19%)¹³. Tan solo una pequeña fracción (media del 7,4%) de la forma activa de ceftarolina se transforma en un metabolito inactivo, ceftarolina M-1, el cual se elimina principalmente por vía renal^{5,6}. La mitad de la dosis de ceftarolina se excreta por vía renal en forma activa¹⁴.

Se dispone de datos farmacocinéticos de ceftarolina administrada por vía intramuscular (i.m.) en un modelo animal de endocarditis¹⁵. La biodisponibilidad de ceftarolina administrada por esta vía se si-

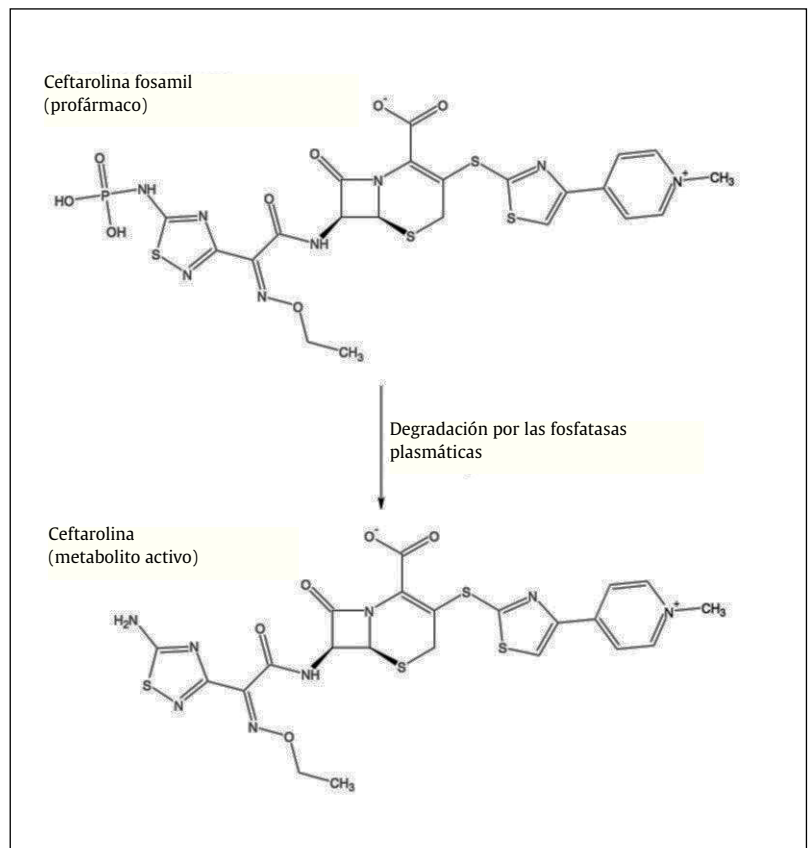


Figura 1. Conversión de ceftarolina fosamil a molécula activa.

Tabla 1

Valores medios de los parámetros farmacocinéticos de ceftarolina administrada en dosis múltiples en perfusión de 60 min en voluntarios sanos

	300 mg/12 h		600 mg/12 h		800 mg/24 h	
	Día 1	Día 14	Día 1	Día 14	Día 1	Día 7
C _{max} (mg/l)	10	8,4	19,0 ± 0,71*	21,3 ± 4,10*	29	31
T _{1/2} (h)	2,5	2,6	1,6 ± 0,38*	2,66 ± 0,4*	2,2	2,6
¹ ABC (mg.h/l)	26	24	56,8 ± 9,31*	56,2 ± 8,9*	72	73
Cl _{renal} (ml/min)	-	72,9	68,8 ± 19,8*	118,9 ± 72,8*	-	63,4
V _d (l/kg)	-	0,45	-	0,34	-	0,31

ABC_{0-∞}: área bajo la curva desde 0 a infinito para el día 1; ABC_{7c}: en el estado estacionario para los días 7 o 14; C_{max}: concentración máxima; Cl_{renal}: aclaramiento renal; T_{1/2}: semivida de eliminación; V_d: volumen de distribución calculado según dosis/C_{max}/peso promedio (kg) de la cohorte.

*Valores de desviaciones estándar⁷.

Datos tomados de las referencias 6, 7 y 8.

tuó, como mínimo, en un 90% de los valores observados tras su administración i.v., con una C_{max} que aumentó proporcionalmente con la dosis. En otro estudio se evaluó el perfil farmacocinético de ceftarolina fosamil administrada por vía i.m. o i.v. en 3 especies de animales distintas¹⁶ (tabla 2). Los parámetros farmacocinéticos observados en ratas, conejos y monos tras su administración por vía i.m. fueron comparables a los observados por vía i.v., por lo que sería oportuna la investigación clínica de este fármaco por esta vía alternativa.

Farmacocinética de ceftarolina en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se dispone de información procedente de 7 ensayos clínicos en fase I que incluyeron un total de 185 pacientes adultos con diversos grados de función renal¹⁷. El comportamiento farmacocinético del profármaco, ceftarolina fosamil, se ajustó a un modelo tricompartmental de orden cero (fase dual de primer orden para la administración i.m.) y de primer orden para la fase de eliminación. Los resultados observados indicaban la probable necesidad de efectuar ajustes de dosis en insuficiencia renal moderada y grave. Otro estudio en 18 personas adultas estratificadas en 3 cohortes de 6, atendiendo a la función renal, analizó la farmacocinética de ceftarolina fosamil administrada en dosis única de 600 mg^{8,18} (tabla 3). En pacientes con insuficiencia renal se observó un aumento del ABC y del tiempo de semivida de eliminación (T_{1/2}) pero no de la C_{max}. Los resultados parecían indicar que no eran necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada. En otro análisis se efectuó una simulación de Monte Carlo basada en los resultados farmacocinéticos observados en los ensayos en fases I y II con el objetivo de efectuar unas recomendaciones de ajuste de dosis de ceftarolina en pacientes con insuficiencia renal¹⁹. Los resultados de predicción del modelo, basados en los valores observados de ABC y C_{max}, dieron lugar a la recomendación de ajuste de dosis de ceftarolina únicamente en pacientes con aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) entre 30

Tabla 3

Parámetros farmacocinéticos de ceftarolina administrada en dosis única de 600 mg en 3 cohortes de personas estratificadas según aclaramiento de creatinina

	Clcr (> 80 ml/min)	Clcr (51-80 ml/min)	Clcr (31-50 ml/min)
C _{max} (mg/l)	27 ± 7	28 ± 5	31 ± 5
T _{1/2} (h)	2,8 ± 0,4	3,7 ± 0,7	4,6 ± 1,2
ABC _{0-∞} (mg.h/l)	68 ± 18	95 ± 26	120 ± 13
Cl _{renal} (ml/min)	54,6	30,8	19,3
% dosis en orina	46,4	31,2	24,9

ABC_{0-∞}: área bajo la curva desde 0 a infinito para el día 1; Cl_{cr}: aclaramiento de creatinina; Cl_{renal}: aclaramiento renal; C_{max}: concentración máxima; T_{1/2}: semivida de eliminación.

Datos tomados de las referencias 8 y 16.

y 50 ml/min, para los cuales se propuso una dosis de 400 mg/12 h en lugar de la estándar de 600 mg/12 h. Posteriormente se efectuó un estudio abierto para conocer el perfil farmacocinético de ceftarolina en pacientes con Cl_{cr} < 30 ml/min²⁰. Para ello se administraron dosis únicas de 400 mg a 6 pacientes con función renal normal, frente a 6 pacientes con insuficiencia renal grave (Cl_{cr} < 30 ml/min). El ABC fue un 115% superior y el T_{1/2} más prolongado en este último grupo de pacientes. Se observó una relación significativa entre el aclaramiento de ceftarolina y el Cl_{cr}. Los resultados mostraron la necesidad de desarrollar estudios poblacionales y aplicar simulaciones farmacocinéticas para establecer qué pautas terapéuticas concuerdan con los objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) en esta población. Un estudio abierto comparó la farmacocinética de ceftarolina en pacientes con función renal terminal sometidos a hemodiálisis frente a pacientes con función renal normal²¹. Seis pacientes con función renal terminal recibieron 2 dosis de 400 mg de ceftarolina, una 4 h antes de la hemodiálisis y otra después de este procedimiento, manteniendo un tiempo mínimo de lavado de 7 días entre ambas dosis. El grupo comparador recibió una dosis única de 400 mg de ceftarolina (tabla 4). Los resultados mostraron una mayor exposición a ceftarolina en el grupo con función renal terminal. Asimismo se observó una recuperación media de 76,5 mg (el 21,6% de la dosis administrada) tras la sesión de 4 h de hemodiálisis. Nuevamente se observa la necesidad de efectuar estudios poblacionales y simulaciones farmacocinéticas para establecer el régimen de dosificación de ceftarolina más adecuado en este grupo poblacional.

Insuficiencia hepática

Hasta la actualidad, no se dispone de datos sobre la farmacocinética de ceftarolina en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Recientemente se efectuó una comunicación de un estudio sobre la farmacocinética de ceftarolina administrada en una dosis única en

Tabla 2

Parámetros farmacocinéticos de ceftarolina administrada en dosis única por vía intramuscular (i.m.) o intravenosa (i.v.) en 3 especies de animales diferentes

	Ratas		Conejos		Monos	
	i.m.	i.v.	i.m.	i.v.	i.m.	i.v.
C _{max} (mg/l)	25,5	27,1	25,8 ± 11,6	67,8 ± 3,77	25,6	69,1 ± 12,8
T _{1/2} (h)	0,621	0,426	0,833 ± 0,181	0,410 ± 0,00701	1,17 ± 0,152	1,16 ± 0,0676
ABC _{0-∞} (mg.h/l)	37,4	16,3	39,7 ± 11,4	37,0 ± 7,84	72,1 ± 21,4	64,0 ± 12,1
T _{max} (h)	0,500	0,0830	0,438 ± 0,125	0,0830	0,500	0,0830

ABC_{0-∞}: área bajo la curva desde 0 a infinito; C_{max}: concentración máxima; T_{max}: tiempo correspondiente a la C_{max}; T_{1/2}: semivida de eliminación. Datos tomados de la referencia 14.

Tabla 4

Parámetros farmacocinéticos de ceftarolina en pacientes con función renal terminal (FRT) sometidos a hemodiálisis frente a pacientes con función renal normal

	FRT antes de hemodiálisis	FRT después de hemodiálisis	Función renal normal
C_{max} (mg/l)	17,5 ± 3,75	29,1 ± 3,75	16,5 ± 3,36
$T_{1/2}$ (h)	6,12 ± 0,81	6,16 ± 0,81	2,75 ± 0,22
ABC _{0-∞} (mg·h/l)	84,1 ± 18	128,5 ± 12,5	48,5 ± 9,2
Cl (ml/min)	4.870,71 ± 853,11	3.139,87 ± 321,89	8.493,66 ± 1.550,62
T_{max} (h)	1,01 ± 0,03	1,0 ± 0,0	1,03 ± 0,04

ABC_{0-∞}: área bajo la curva desde 0 a infinito para el día 1; C_{max} : concentración máxima; Cl: aclaramiento plasmático; T_{max} : tiempo correspondiente a la C_{max} ; $T_{1/2}$: semivida de eliminación.

Datos tomados de la referencia 19.

niños de entre 28 días y 12 años de edad²². Se utilizó un modelo farmacocinético poblacional para predecir a qué concentraciones de antibiótico sería expuesta esta población y cuáles serían las dosis recomendables. Se establecieron 3 grupos de edad y dosis, entre 6 y menos de 12 años (10 mg/kg en perfusión de 1 h), 2 y menos de 6 años (15 mg/kg en perfusión de 1,5 h) y, por último, 28 días y menos de 2 años (≥ 5 meses: 12 mg/kg y ≤ 5 meses: 8 mg/kg, ambas en perfusión de 1 h). Basándose en el modelo y la simulación farmacocinética efectuada se recomendaron distintas pautas de dosificación que oscilaron entre 12 mg/kg/8 h hasta un máximo de 400 mg/8 h para niños de entre 6 meses y menores de 18 años, y de 8 mg/kg/8 h para niños de entre 2 y menos de 6 meses de edad.

Obesidad

En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico en fase I, abierto, cuyo objetivo es estudiar la farmacocinética de ceftarolina en dosis única en sujetos sanos adultos en función de su grado de obesidad y del cual todavía no se han publicado los resultados²³.

Farmacodinamia

Los estudios PK/PD de ceftarolina se han efectuado principalmente en modelos de infección animal o in vitro causados principalmente por *S. aureus*, incluyendo cepas SARM, y por *Streptococcus pneumoniae*. La elección de estos microorganismos se ha basado en su implicación en las infecciones en las que se ha estudiado este antibiótico, concretamente IPPB y NAC. Al tratarse de un antibiótico con actividad antibacteriana dependiente del tiempo, el indicador PK/PD más estudiado ha sido el tiempo del intervalo de administración durante el cual las concentraciones del antibiótico se mantienen por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) calculado tanto según la concentración de fármaco total ($T > CMI$) como según la fracción de fármaco libre ($ft > CMI$).

Un estudio se efectuó en un modelo de ratones neutropénicos con IPPB e infección pulmonar²⁴. Se utilizaron 4 pautas distintas de dosificación y se determinó el índice PK/PD óptimo para distintos microorganismos, con un análisis específico para la infección por SARM en piel. Se aplicó un modelo sigmoide de dosis-repuesta para estimar la dosis necesaria para alcanzar el efecto bacteriostático o bactericida que diera lugar a una reducción de 1 y 2 log₁₀ de unidades formadoras de colonias (UFC) en el muslo del animal. Para cepas con valores de CMI de 2 mg/l se superó el 95% de los objetivos PK/PD. Con el modelo basado en el intervalo de dosificación de 12 h se observó una media de $T > CMI$ para alcanzar efecto bacteriostático y bactericida, cuantificado como la disminución de 1 log₁₀ de UFC, del 26 y el 33%, respectivamente. Este valor se situó en el 45% para alcanzar la reducción de 2 log₁₀. Asimismo, basándose en el modelo desarrollado, la dosis de 600 mg/12 h parece ser ideal en humanos para alcanzar el éxito terapéutico en el tratamiento de IPPB en la práctica clínica ru-

tinaria. El objetivo de otra experiencia fue evaluar la actividad de ceftarolina in vivo en comparación con otros antibióticos antiestafilocócicos utilizando un modelo animal de endocarditis aórtica causada por SARM y cepas heterorresistentes de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a glucopéptidos (hGISA), así como predecir cuáles serían las dosis óptimas en humanos²⁵. Linezolid mostró únicamente una actividad moderada y no alcanzó un efecto bactericida frente a las 2 cepas de SARM estudiadas. Vancomicina mostró un efecto bactericida frente a SARM pero solo bacteriostático frente a hGISA. Sin embargo, ceftarolina mostró una elevada actividad frente a ambas cepas, con una disminución mínima de 6 log₁₀ de UFC/g en comparación con el crecimiento observado en los controles frente a los que se comparó. Asimismo, ceftarolina mostró una eficacia superior a linezolid y vancomicina frente a la cepa de hGISA. La aplicación de una simulación farmacocinética dio lugar a la observación de una concordancia entre las dosis utilizadas en el modelo animal con el perfil farmacocinético observado en humanos alcanzado con una dosis de ceftarolina de 600 mg/12 h. Otro estudio in vitro evaluó la actividad de ceftarolina frente a vancomicina en cepas de SARM y cepas heterorresistentes de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (hVISA) a través de un modelo experimental PK/PD que simulaba la farmacocinética de este antibiótico en humanos²⁶. Las CMI fueron similares para ambos fármacos y las concentraciones mínimas bactericidas (CMB) coincidieron con las CMI o mostraron una dilución más elevada que las respectivas CMI. Mientras que no se observaron cambios en las CMI y CMB de ceftarolina durante el ensayo, la exposición a vancomicina en el modelo PK/PD originó una elevación de la CMI de este antibiótico frente a las 2 cepas de hVISA. Los índices $ft > MIC$ y $ft > 2 \times CMI$ de ceftarolina fueron superiores al 94% en 4 de las 6 cepas estudiadas con las dosis administradas cada 8 h y fueron del 46% con el régimen de administración de cada 12 h. Únicamente se observaron valores muy reducidos de estos índices frente a una de las cepas hVISA. En el caso de vancomicina el valor de $fABC/CMI$ superó los 125 h⁻¹ para 3 cepas de SARM, pero fue inferior a este valor para las 2 cepas de hVISA y 1 de SARM.

En otra experiencia, el potencial terapéutico de ceftarolina en el tratamiento de la infección por SARM resistente a vancomicina fue analizado mediante un modelo PK/PD in vitro²⁷. Para el estudio se utilizaron 4 cepas de SARM no sensibles a daptomicina, una de las cuales hVISA y otra VISA. Sobre la base del modelo de administración de 600 mg/12 h de ceftarolina, el $ft > CMI$ fue del 100% para una de las cepas y del 95% para el resto. El $fABC$ para daptomicina en dosis de 6 mg/kg fue aproximadamente de 108,7 µg·h/ml correspondientes a $fABC/CMI$ de 54 y 27 para los aislamientos con CMI de daptomicina de 2 y 4 mg/l, respectivamente. El $fABC$ para daptomicina en dosis de 10 mg/kg fue de 149,4 µg·h/ml, correspondientes a $fABC/CMI$ de 75 y 37 para los aislamientos con CMI de daptomicina de 2 y 4 mg/l, respectivamente. Se observó recrecimiento de las cepas, tanto cuando se expusieron al modelo de 6 mg/kg/24 h como frente a 10 mg/kg/24 h de daptomicina. Ceftarolina se consideró una alternativa terapéutica en infecciones causadas por este tipo de cepas. La farmacodinamia de este antibiótico se ha investigado en un modelo in vitro de NAC y de neumonía asociada a asistencia sanitaria causada por SARM, hVISA, VISA y *S. aureus* resistente a vancomicina (SARV)²⁸. Los índices PK/PD obtenidos para ceftarolina fueron $ft > CMI$ (92-100%), fC_{max}/CMI (16-133) y $fABC_{24}/CMI$ (58-483). Los índices PK/PD fueron óptimos para cepas con CMI ≤ 1 mg/l, mostrando un efecto bactericida (disminución $> 3 \log_{10}$ de UFC). La farmacodinamia de ceftarolina frente a cepas de SARM, *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) y VISA fue analizada en una experiencia in vitro que incluyó como objetivo secundario el riesgo de cambios en el perfil poblacional de las cepas estudiadas²⁹. Se analizó la actividad de concentraciones plasmáticas de fármaco libre procedentes de suero humano obtenidas con dosis de 600 mg/12 h y se expusieron a las cepas mencionadas durante 48 o 96 h. Los resultados demostraron que dosis de ceftarolina fosamil de 600 mg/12 h podrían ser suficientes para el tratamiento de infec-

ciones por *S. aureus* con CMI < 2 mg/l y que valores de $fT > CMI$ entre el 25-30% alcanzarían el objetivo farmacodinámico. Por otra parte, valores de $fT > CMI > 50\%$ serían necesarios para suprimir la emergencia de resistencia.

Un modelo en ratones neutropénicos e inmunocompetentes con infección por cepas de *S. aureus* que expresaban diversos fenotipos, evaluó la eficacia de ceftarolina mediante una simulación que incluía las concentraciones de ceftarolina observadas en humanos con dosis de 600 mg/12 h³⁰. Independientemente del grado de inmunidad de los ratones, se observó una disminución en la densidad bacteriana en los valores más elevados de CMI (4 mg/l), equivalente a una $fT > CMI$ del 27,5%. Con valores de $fT > CMI$ del 19,3 y del 70,5% se observaron reducciones en la densidad bacteriana de 1 y 2 log₁₀, respectivamente. Se dispone de información sobre un modelo neutropénico murino de infección pulmonar por diversas cepas de SARM³¹. Se utilizó un régimen de dosificación de ceftarolina en ratones, simulado del observado en humanos, con dosis de 600 mg. Las concentraciones de ceftarolina en líquido de revestimiento epitelial fueron similares con las correspondientes a las concentraciones séricas obtenidas de la simulación procedente de humanos. Un $fT > CMI$ entre 17 y 43% fue necesario para producir una disminución de 1 log₁₀ en la carga bacteriana. Transcurridas 24 h, el régimen de simulación humana con ceftarolina produjo una reducción de las UFC entre 0,64 y 1,95 log₁₀ frente a las diversas cepas de SARM estudiadas. El estudio mostró que ceftarolina administrada según el modelo descrito fue efectiva incluso frente a aislamientos de SARM con CMI > 4 mg/l.

De entre los modelos PK/PD efectuados con cepas de *S. pneumoniae* destaca uno realizado in vitro que examinó la actividad de ceftarolina en dosis de 600 mg/12 h frente a aislamientos de este microorganismo a través de un modelo monocompartmental³². El estudio incluyó el comportamiento PK/PD frente a 6 cepas distintas de *S. pneumoniae*. El $fT > CMI$ de ceftarolina osciló entre el 97,7 y el 100%, y el $fT > 4 \times CMI$ se situó entre el 59 y el 100%. Mientras que ceftriaxona alcanzó valores de $fT > CMI$ y de $fT > 4 \times CMI$ del 100% frente a 3 de las cepas estudiadas, estos valores fueron del 44 y el 0%, respectivamente, en una cepa de CMI de 8 mg/l y del 78,4 y el 10% frente a 2 cepas de CMI de 4 mg/l. Ceftarolina se mostró más efectiva y presentó una actividad bactericida más sostenida que ceftriaxona. Otro estudio similar al anterior utilizó un modelo animal en el que se aplicaron simulaciones de 600 mg/12 h de ceftarolina frente a 1 g/24 h de ceftriaxona frente a aislamientos de *S. pneumoniae* con distinta sensibilidad a penicilina³³. Este estudio analizó tanto los parámetros PK/PD obtenidos según las concentraciones de antibióticos totales como de fracción libre. Un $T > CMI$ del 40% para ceftarolina se asoció con una erradicación bacteriana completa, mientras que un $T > CMI$ del 100% para ceftriaxona no logró alcanzar este objetivo. Para ceftarolina un $fT > CMI$ del 14,3% fue suficiente para alcanzar la erradicación microbiológica y significativamente menor que el 25% necesario para ceftriaxona. La actividad farmacodinámica de ceftarolina frente a cepas de *S. pneumoniae* resistentes o con sensibilidad intermedia a penicilina se analizó en otro modelo in vitro³⁴. Las cepas de este modelo mostraron, asimismo, unos valores elevados de CMI de ceftarolina. Los parámetros pK/pD de ceftarolina fueron: $fT > CMI$ del 100%, $fC_{max} > CMI$ entre 30 y 1.875, y el $fABC_{24h}/CMI$ entre 232 y 14.500. Para ceftriaxona, el $fT > CMI$ osciló entre el 38 y el 100%, el $fC_{max} > CMI$ entre 32,3 y 150 y el $fABC_{24h}/CMI$ entre 23 y 1.533. Mientras que no se observó ni recrecimiento ni modificaciones de los valores de la CMI en las cepas expuestas a ceftarolina, las cepas con CMI de ceftriaxona entre 1 y 8 mg/l mostraron una disminución de crecimiento durante las primeras 6 h que se transformó en recrecimiento a las 12 h, sin reducción de la carga bacteriana con respecto al inóculo inicial.

Conclusiones

Se dispone de un número limitado de estudios sobre la farmacocinética de ceftarolina y alguna experiencia aislada en poblaciones

especiales, concretamente en pacientes con insuficiencia renal y en pediatría. Ceftarolina presenta una farmacocinética lineal, es decir, existe una proporcionalidad entre las dosis administradas y los valores plasmáticos alcanzados. Estas dosis deben ajustarse en pacientes con alteraciones de la función renal entre moderadas y graves. La administración de esta cefalosporina por vía i.m. se ha relacionado con un buen perfil farmacocinético que hace interesante una investigación más profunda sobre su posible uso clínico por esta vía.

Las evaluaciones PK/PD efectuadas han demostrado que ceftarolina presenta, al igual que el resto de cefalosporinas, un comportamiento farmacodinámico dependiente del tiempo; es decir, que cuando se prolonga el intervalo de tiempo en que las concentraciones plasmáticas de fármaco libre superan la CMI se observa un mayor grado de erradicación microbiológica. El índice $fT > CMI$ se comporta como el mejor predictor de la eficacia de este antibiótico, condición que se ha demostrado en los distintos modelos in vitro y en animales en los que se ha estudiado. Por otra parte, estos estudios han demostrado una buena actividad de ceftarolina frente a cepas de SARM con distintos fenotipos y una actividad superior a ceftriaxona frente a diversas cepas de *S. pneumoniae*, a lo que hay que añadir un menor riesgo de selección de resistencias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998;26:1-10.
- File TM Jr, Wilcox MH, Stein GE. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 3:S173-80.
- FDA Approves Teflaro for Bacterial Infections. FDA US Food and Drug Administration [consultado 19-4-2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm231594.htm>
- Biek D, Critchley IA, Riccobene TA, Thyne DA. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-gram-positive activity. J Antimicrob Chemother. 2010;65 Suppl 4:S9-16.
- Ge Y, Floren L, Redman R, Wikler M, Liao S. Single-dose pharmacokinetics (PK) of ceftaroline (PPI-0903) in healthy subjects. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, CA, USA, 27-30 September 2006. Abstract A-1936.
- Ge Y, Redman R, Floren L, Liao S, Wikler M. The pharmacokinetics (PK) and safety of ceftaroline (PPI-0903) in healthy subjects receiving multiple-dose intravenous (IV) infusions. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, CA, USA, 27-30 September 2006. Abstract A-1937.
- 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.
- Zhanell GG, Sniezek G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PRS, Rubinstein E, et al. Ceftaroline. A novel broad spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Drugs. 2009;69:809-31.
- Ge Y, Liao S, Talbot GH. Population pharmacokinetics (PK) analysis of ceftaroline (CPT) in volunteers and patients with complicated skin and skin structure infection (cSSSI). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, IL, USA, 17-20 September 2007. Abstract A-34.
- Jacqueline C, Caillon J, Miegerville A, Launay E, Batard E, Ge Y, et al. Penetration of ceftaroline (PPI-0903), a new cephalosporin, into lung tissues: measurement of plasma and lung tissue concentrations after a short IV infusion in the rabbit. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, CA, USA, 27-30 September 2006. Abstract A-1938.
- Stucki A, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P. Efficacy of ceftaroline fosamil against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains in a rabbit meningitis model. Antimicrob Agents Chemother. 2013; doi:10.1128/AAC.00285-13. [Epub ahead of print].
- Cottagnoud P, Cottagnoud M, Acosta F, Stucki A. Efficacy of ceftaroline fosamil against penicillin-sensitive and -resistant *Streptococcus pneumoniae* in an experimental rabbit meningitis model. Antimicrob Agents Chemother. 2013 doi:10.1128/AAC.00286-13. [Epub ahead of print].
- Ge Y, Hubbel A. In vitro evaluation of plasma protein binding and metabolic stability of ceftaroline (PPI-0903). 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, CA, USA, 27-30 September 2006. Abstract A-1935.
- Riccobene TA, Fang Su S, Rank D. Single- and multiple-dose study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ceftaroline fosamil in combination with avibactam in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:1496-504.

15. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabeque V, Batard E, Miegerville AF, Biek D, et al. Evaluation of the efficacy of intramuscular (IM) administration of ceftaroline (CPT) against a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain in a rabbit endocarditis model (REM). 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC, USA, 25-28 October 2008. Abstract B-1003.
16. Ge Y, Maynard D, Rickert DE. Comparative pharmacokinetics of ceftaroline in rats, rabbits, and monkeys following a single intravenous or intramuscular injection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:912-4.
17. Van Wart SA, Forrest A, Bhavnani SM, Khariton T, Riccobene TA, Reynolds DK, et al. Population pharmacokinetics (PPK) of ceftaroline (CPT) in healthy and renally impaired subjects. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, CA, USA, 12-15 September, 2009. Abstract A1-004.
18. Ge Y, Thye D, Liao S, Talbot G. Pharmacokinetics (PK) of ceftaroline (PPI-0903) in subjects with mild or moderate renal impairment (RI). 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, CA, USA, 27-30 September, 2006. Abstract A-1939.
19. Ge Y, Liao S, Thye DA, Talbot GH. Ceftaroline (CPT) dose adjustment recommendations for subjects with mild or moderate renal impairment (RI). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, IL, USA, 17-20 September 2007. Abstract A-35.
20. Riccobene T, Fang E, Thye D. An open-label pharmacokinetic (PK), safety, and tolerability study of single intravenous (IV) doses of ceftaroline (CPT) in subjects with normal renal function or severe renal impairment. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, CA, USA, 12-15 September, 2009. Abstract A1-003.
21. Riccobene T, Jakate A, Rank D, Thye D. An open-label pharmacokinetic, safety and tolerability study of single-dose intravenous ceftaroline in subjects with end-stage renal disease on intermittent haemodialysis. 8th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Barcelona, Spain, 19-22 April 2008. P1455.
22. Riccobene T, Khariton T, Knebel W, O'Neal W, Ghahramani P. Pharmacokinetics (PK) of a single dose of ceftaroline fosamil (CPT-F) in children aged 28 days to 12 years: population PK modelling and simulation to support paediatric dose selection. 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Berlin, Germany, 27-30 April 2013. P902.
23. Rodvold KA. Pharmacokinetics of ceftaroline in normal and obese subjects. A phase I, open-label, single period, single-dose pharmacokinetic study. In: *ClinicalTrials.gov* [consultado 11-9-2013]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01648127>.
24. 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.
25. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabeque V, Miègeville A-F, Hamel A, Bugnon D, et al. In vivo efficacy of ceftaroline (PPI-0903), a new broad-spectrum cephalosporin, compared with linezolid and vancomycin against methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3397-400.
26. Vidailac C, Leonard SN, Ryback J. In vitro activity of ceftaroline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterogeneous vancomycin-intermediate *S. aureus* in a hollow fiber model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4712-7.
27. Steed M, Vidailac C, Ryback J. Evaluation of ceftaroline activity versus daptomycin (DAP) against DAP-nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3522-6.
28. Zhanel GG, Rosznagel E, Nichol K, Cox L, Karlowsky JA, Zelenitsky S, et al. Ceftaroline pharmacodynamic activity versus community-associated and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, heteroresistant vancomycin-intermediate *S. aureus*, vancomycin-intermediate *S. aureus* and vancomycin-resistant *S. aureus* using an in vitro model. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1301-5.
29. MacGowan AP, Noel AR, Tomaselli S, Bowker KE. Pharmacodynamics of ceftaroline against *Staphylococcus aureus* studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2451-6.
30. Keel RA, Crandon JL, Nicolau DP. Efficacy of human simulated exposures of ceftaroline administered at 600 milligrams every 12 hours against phenotypically diverse *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4028-32.
31. Bhalodi AA, Crandon JL, Biek D, Nicolau DP. Efficacy of ceftaroline fosamil in a *Staphylococcal* murine pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6160-5.
32. Steed ME, Vidailac C, Winterfield P, Biek D, Ryback MJ. Evaluation of ceftaroline activity versus ceftriaxone against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with various susceptibilities to cephalosporins in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2691-5.
33. Croisier-Bertin D, Piroth L, Charles P-E, Larribeau A, Biek D, Ge Y, et al. Ceftaroline versus ceftriaxone in a highly penicillin-resistant pneumococcal pneumonia rabbit model using simulated human dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3557-63.
34. Zhanel GG, Yachison C, Nichol K, Adam H, Noreddin AM, Hoban DJ, et al. Assessment of the activity of ceftaroline against clinical isolates of penicillin-intermediate and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* with elevated MICs of ceftaroline using an in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:1706-11.