



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Utilidad potencial de ceftarolina fosamil en las infecciones osteoarticulares

Javier Cobo Reinoso^{a,*} y Javier Ariza Cardenal^b

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España

^bServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Ceftarolina
Osteomielitis
Artritis
Infección de prótesis articulares

Las infecciones osteoarticulares (IOA) abarcan un conjunto amplio de escenarios clínicos, habitualmente complejos, cuyo abordaje es frecuentemente medicoquirúrgico. A esta complejidad cabe añadir un bajo grado de evidencia en la literatura médica sobre estas infecciones. No obstante es posible —y necesario— integrar información microbiológica, farmacológica, experimental y clínica para conseguir los mejores resultados clínicos posibles. La elección del tratamiento antibiótico más conveniente dependerá sustancialmente del escenario clínico y, obviamente, de los microorganismos implicados. Dado el protagonismo de los estafilococos en las IOA es pertinente dilucidar el papel que puede desempeñar un nuevo fármaco antiestafilocócico en estas infecciones. La incorporación de ceftarolina supone, para el clínico que maneja IOA, la *recuperación* de un fármaco betalactámico para tratar estafilococos resistentes a la meticilina. Desde esta perspectiva es posible orientar el papel potencial de este nuevo antibiótico para el manejo de las IOA en sus diversos escenarios y la investigación clínica necesaria para su incorporación a la práctica clínica.

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

Potential utility of ceftaroline fosamil in osteoarticular infections

ABSTRACT

Keywords:

Ceftaroline
Osteomyelitis
Arthritis
Prosthetic joint infection

Osteoarticular infections (OAI) include a wide-usually complex-spectrum of clinical scenarios. The approach is usually medical-surgical. In addition to this complexity, there is a low grade of evidence in the medical literature on these infections. Nevertheless, it is possible—and necessary—to integrate microbiological, pharmacological, experimental and clinical information to achieve the best possible clinical results. The most appropriate choice of antibiotic therapy largely depends on the clinical scenario and, obviously, on the microorganisms involved. Given the protagonism of staphylococci in OAI, it is appropriate to elucidate the role that could be played by a new antistaphylococic agent in these infections. For clinicians who manage OAI, the incorporation of ceftaroline represents the recovery of a beta-lactam to treat methicillin-resistant staphylococci. This perspective can be used to guide the potential role of this new antibiotic for the management of OAI in various scenarios and the clinical research required for its introduction in clinical practice.

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

Introducción

Las infecciones osteoarticulares (IOA) se caracterizan por su complejidad y por la necesidad de un abordaje multidisciplinar¹. Habitualmente precisan procedimientos quirúrgicos y tratamientos prolongados con antibióticos. Además, en su evolución presentan un mayor riesgo de fracasos clínicos y recaídas que el resto de las infecciones convencionales^{2,3}. El número de variables implicadas en la toma de decisiones y en los resultados (localización anatómica, pre-

sencia y tipo de implantes, procedimientos quirúrgicos posibles, necesidad de mantener la función y no solo erradicar la infección, etc.) hace extraordinariamente difícil la investigación clínica, el diseño de ensayos clínicos y, en definitiva, la interpretación de la literatura médica en este terreno de la infectología^{4,5}. Por otra parte, la mayor parte de las publicaciones se llevan a cabo desde el ámbito puramente traumatológico (quirúrgico) o infectológico (médico), de manera que, a menudo, carecen de información relevante.

Por razones demográficas se prevé un incremento de las IOA en los próximos años, especialmente en lo que se refiere a las asociadas a prótesis articulares⁶. Aunque la mortalidad directa sea baja, la complejidad de estos procesos hace que los recursos y los costes dedicados a su atención sean muy elevados^{6,7}.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.cobo@salud.madrid.org (J. Cobo Reinoso).

A este escenario de complejidad debemos añadir las dificultades que para el tratamiento antimicrobiano supone el incremento progresivo de las resistencias. El aumento de la frecuencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y, más recientemente, de carbapenemasas supone una dificultad importante, ya que la resistencia a quinolonas (elemento clave para el tratamiento de muchas de estas infecciones) es habitual en estas cepas^{8,9}. También en el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, microorganismo frecuente en estas infecciones, las dificultades son cada vez mayores. Pero, sin duda, los patógenos más prevalentes en las IOA son los estafilococos, donde la resistencia a meticilina, particularmente en las especies de estafilococos coagulasa-negativa (SCoN), es habitual. En este contexto, la disponibilidad de un nuevo fármaco con actividad antiestafilocócica merece una reflexión acerca de su utilidad potencial.

Relevancia de la resistencia a la meticilina en las infecciones estafilocócicas osteoarticulares

La resistencia a la meticilina en *Staphylococcus aureus* se asocia, al igual que en otros tipos de infecciones, con una gran morbilidad y un incremento de los costes. Según un estudio¹⁰, los pacientes con fractura proximal del fémur que presentaron infección por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) permanecieron 50 días más en el hospital que los controles que no la presentaron. En otro trabajo se ha puesto de manifiesto que los colonizados o infectados por esta bacteria prolongan su hospitalización 77 días más que el resto¹¹. Varios autores han comunicado peores resultados clínicos en las infecciones protésicas producidas por SARM que en las producidas por cepas sensibles¹²⁻¹⁴. Sin embargo, la mayor parte de los trabajos adolecía de un tamaño de la muestra escaso y, a menudo, los pacientes no habían recibido rifampicina. Muy recientemente, en un estudio multicéntrico español, se han podido estudiar 345 casos de infecciones sobre prótesis articulares posquirúrgicas y hematógenas por *S. aureus*, de las cuales 81 fueron producidas por SARM. La tasa global de fracasos terapéuticos fue similar para las cepas sensibles y resistentes a la meticilina, pero se detectaban más precozmente —habitualmente durante el tratamiento— los producidos por SARM, mientras que los ocasionados por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) aparecían más comúnmente tras la suspensión del tratamiento antibiótico¹⁵. Este hecho sugiere limitaciones importantes de los fármacos actuales frente a SARM en las infecciones protésicas.

Con independencia de que la propia colonización por SARM confiera un mayor riesgo de experimentar infecciones a los pacientes que la presentan¹⁶, las tasas de infección pueden también aumentar por la administración de una profilaxis antibiótica subóptima, dado que en muchos casos los pacientes son intervenidos antes de que se conozca la colonización por SARM y, por tanto, reciben cefalosporinas de primera o segunda generación. Por todo ello es importante considerar, en estas áreas quirúrgicas, políticas más agresivas de detección precoz de la colonización por SARM y descolonización y, eventualmente, introducir cambios en la profilaxis quirúrgica^{17,18}.

Finalmente, los SCoN constituyen la etiología más frecuente de las infecciones asociadas a biopelículas, en general, y a implantes osteoarticulares, en particular¹⁹. La resistencia a meticilina en SCoN (SCoNRM) es muy prevalente, específicamente en aislados procedentes de infecciones de prótesis articulares²⁰⁻²².

Limitaciones de los fármacos anti-*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina actuales en el tratamiento de las infecciones osteoarticulares

Vancomicina

Ha constituido el tratamiento estándar durante décadas para los estafilococos resistentes a la meticilina, pero con un pensamiento

generalizado de que su oferta frente a las infecciones por SARM era inferior a la de cloxacilina en las infecciones por SARM. En los modelos experimentales, vancomicina se ha mostrado habitualmente menos eficaz que sus comparadores^{23,24}. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que las cepas que muestran una concentración mínima inhibitoria (CMI) a vancomicina > 1 mg/l presentan peor respuesta clínica^{25,26}. Si bien esta información procede, esencialmente, de infecciones bacteriémicas, es razonable asumir el mismo hecho para las IOA. También hay estudios recientes que muestran un incremento de los valores de CMI de vancomicina en SCoN, cuyas implicaciones clínicas no son conocidas^{27,28}. La emergencia de cepas de enterococos resistentes a vancomicina y de cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a glucopéptidos (VISA), junto con los problemas de tolerabilidad y de eficacia subóptima, hace preciso evaluar agentes alternativos para el manejo de estas infecciones²⁹.

Teicoplanina

Con una actividad antiestafilocócica similar a la de vancomicina, sus principales ventajas derivan de la posibilidad de la administración intramuscular y la posología 1 vez al día. Ello la hizo popular para el tratamiento de IOA en régimen de hospitalización domiciliaria. Sin embargo, la dosificación más apropiada no está bien establecida y para infecciones por *S. aureus* se sugieren dosis muy superiores a las convencionales³⁰. Hay varios estudios no comparativos de IOA manejadas con teicoplanina que dan soporte a su utilización^{31,32}, pero actualmente no constituye una alternativa sólida para tratar infecciones complejas por SARM.

Daptomicina

Su administración una sola vez al día y su perfil de seguridad la sitúan como un fármaco atractivo para las IOA. Estudios recientes sugieren que podría ser más eficaz que vancomicina en el tratamiento de infecciones por *S. aureus* con CMI elevada a vancomicina^{33,34}. Aunque hay controversia sobre su difusión al tejido óseo^{35,36}, en varios modelos experimentales en infección de cuerpo extraño, daptomicina consigue mejores resultados que vancomicina^{23,37}. Los datos poscomercialización de utilización de daptomicina muestran buenos resultados clínicos en IOA, incluyendo las producidas por SARM^{38,39}. La experiencia clínica y experimental acumulada sugiere la necesidad de utilizar dosis elevadas (≥ 8 mg/kg) o combinaciones del antibiótico para garantizar su eficacia⁴⁰⁻⁴². Entre sus limitaciones debemos considerar su administración exclusiva parenteral, la descripción de resistencias durante el tratamiento⁴³ y el alto coste, particularmente si se emplean las dosis elevadas requeridas.

Linezolid

Su ventaja fundamental es la administración por vía oral con una excelente biodisponibilidad. La relación entre las concentraciones de linezolid en hueso y plasma se sitúa entre 0,2 y 0,5 según diferentes estudios y, por tanto, adecuada para tratar IOA⁴⁴. Su comportamiento en modelos animales de infección asociada a cuerpo es similar al de vancomicina, con reducciones modestas de las poblaciones bacterianas, mostrando su carácter bacteriostático⁴¹. Disponemos de bastantes estudios que han explorado su eficacia y seguridad en el tratamiento de diversas IOA, tanto en monoterapia como asociada a rifampicina^{45,46}. Entre las limitaciones cabe destacar el riesgo de toxicidad en tratamientos prolongados y la aparición de resistencias, tanto en *S. aureus* como en SCoN⁴⁷.

Tigeciclina

A pesar de llevar bastantes años comercializada hay muy poca información del empleo de tigeciclina en IOA. Se trata de un fármaco

bacteriostático, pero con elevada concentración en tejido óseo⁴⁸. Sin embargo, la experiencia clínica es anecdótica y la reciente llama la atención sobre mayores tasas de fracasos terapéuticos en infecciones graves, lo cual ha reducido considerablemente la utilización y el interés por este antimicrobiano⁴⁹.

Cotrimoxazol

Tras décadas de utilización, una buena parte de los estafilococos continúan manteniéndose sensibles a la asociación trimetoprim-sulfametoxazol. La ausencia de interés comercial ha determinado una escasa información sobre el papel de cotrimoxazol en estas infecciones. A pesar de ello disponemos de varios estudios que confirman su utilidad⁵⁰⁻⁵². Debe recordarse su potencial toxicidad cutánea y hematológica, así como la frecuente intolerancia digestiva si se emplean dosis elevadas⁵⁰. En nuestra experiencia se muestra como un fármaco útil y práctico para el tratamiento crónico supresor⁵³.

Formas clínicas y principios del manejo de las infecciones osteoarticulares

De manera muy general podemos distinguir 6 escenarios clínicos en las IOA más prevalentes: I, las artritis sépticas; II, las osteomielitis agudas hematógenas (incluyendo la espondilodiscitis); III, las osteomielitis crónicas y asociadas a material de osteosíntesis; IV, las infecciones de prótesis articulares manejadas con retención del implante e intención curativa; V, las infecciones sobre prótesis articulares manejadas con intención curativa pero con retirada del implante, y VI, las infecciones sobre prótesis articulares manejadas con tratamiento crónico supresor. Como podemos apreciar en la tabla 1, el tratamiento antibiótico presenta diferentes necesidades y planteamientos en cada uno de estos escenarios. Ello se debe a que, más allá de la sensibilidad del patógeno aislado, se deben considerar otros factores como el inóculo bacteriano, la presencia de cuerpo extraño (formación de biopelículas), si las bacterias productoras de infección se encuentran en fase de crecimiento logarítmico (planctónica) o en crecimiento estacionario, la cirugía que se prevé realizar y los objetivos del tratamiento (no siempre o exclusivamente erradicar la infección). Los antibióticos betalactámicos se muestran, en general, bactericidas frente a las bacterias en crecimiento exponencial. Por su eficacia y seguridad son los fármacos de elección en infecciones agudas y supurativas, sobre todo en las fases iniciales, especialmente si hay expresión bacteriémica. Por el contrario, no muestran buena actividad frente a bacterias en crecimiento estacionario y asociadas a biopelículas, donde otras familias de antimicrobianos (rifamicinas, quinolonas) o combinaciones de antibióticos se muestran más eficaces⁵⁴.

Información sobre ceftarolina en la infección ósea y protésica

Farmacocinética y farmacodinámica

Las propiedades farmacocinéticas (PK)/propiedades farmacodinámicas (PD) de ceftarolina se presentan en otros capítulos de este número monográfico.

Hay dificultades metodológicas y, por tanto, controversias acerca de la diferente penetración de los antimicrobianos en el tejido óseo. Una revisión reciente ha mostrado que la mediana de la relación entre las concentraciones plasmáticas y en hueso se sitúa alrededor del 20% para las cefalosporinas⁴⁴. Sin embargo varía considerablemente entre los diferentes estudios y compuestos analizados. Ceftarolina es una cefalosporina con baja unión a proteínas plasmáticas (< 20%), un volumen de distribución de 28,3 l (0,37 l/kg) y una semivida de eliminación de 2,6 h⁵⁵. No disponemos de estudios sobre la disponibilidad de ceftarolina en el tejido óseo. Cefepime, que presenta unas características farmacocinéticas muy parecidas, se muestra como la

cefalosporina con mejor comportamiento farmacocinético en el tejido óseo, con una relación entre las concentraciones en el hueso cortical y el plasma de 0,46, que alcanza 0,76 para el hueso esponjoso^{44,56}.

Modelos experimentales

Jacqueline et al⁵⁷ han comparado la eficacia de vancomicina, linezolid y ceftarolina (tras 4 días de tratamiento con dosis "humanizadas") en un modelo experimental animal de osteomielitis aguda y artritis séptica por SARM y *S. aureus* con sensibilidad intermedia a los gluco péptidos. Linezolid y ceftarolina fueron claramente más eficaces que vancomicina en las muestras de hueso y médula ósea, pero solo ceftarolina mostró una actividad significativa en el líquido articular⁵⁷.

Información clínica

La experiencia publicada sobre la utilidad de ceftarolina en las IOA es aún muy escasa (tabla 2)⁵⁸⁻⁶⁰. Obviamente, no se pueden extraer conclusiones de tan corta casuística. Resulta llamativo que en 4 de los 6 casos reportados (todos producidos por SARM), los médicos responsables eligieran dosis más elevadas que las recomendadas en la ficha técnica. Se empleó ceftarolina durante períodos prolongados y en 3 se detectó eosinofilia, 2 de ellas sintomáticas.

Apenas hace unos meses se ha comunicado la experiencia con ceftarolina, en un centro médico de Detroit, para indicaciones diferentes de las aprobadas actualmente por las autoridades reguladoras. El 89% de estos usos fueron, precisamente, para IOA. Se trató a 28 pacientes (25 casos de osteomielitis y 3 de artritis séptica) con importantes comorbilidades (el 53% padecía insuficiencia renal y el 71% diabetes). Hubo curación o mejoría en el 75% y 4 pacientes presentaron reacciones adversas, de los cuales 1 suspendió el tratamiento por leucopenia⁶¹.

Utilidad potencial de ceftarolina en los diferentes escenarios de las infecciones osteoarticulares

La incorporación de ceftarolina supone, desde la perspectiva del infectólogo que trata IOA, disponer de un betalactámico para tratar SARM y SCoNRM. Por tanto, inicialmente, podría considerarse su empleo en los escenarios en que se emplea cloxacilina (o betalactámicos con adecuada actividad antiestafilocócica) para el tratamiento de las IOA por estafilococos sensibles a la meticilina. Se añadiría la ventaja que, en determinados escenarios, supone su actividad frente a ciertas enterobacterias. Sin duda, este planteamiento precisa de mucha más información, tanto experimental como clínica, pero resulta razonable como punto de partida.

Con las consideraciones anteriores se revisa, a continuación, el posible papel de ceftarolina en los diferentes escenarios de IOA.

Escenario I: tratamiento empírico de la artritis séptica

Se trata de una infección frecuentemente bacteriémica con predominio de bacterias en fase planctónica y en la que se debe realizar un desbridamiento (con reducción rápida del inóculo) en las primeras horas. Por tanto, los fármacos de elección son los betalactámicos. En su tratamiento empírico es habitual emplear 2 betalactámicos (cloxacilina y ceftriaxona) hasta disponer del cultivo, dado que, aunque la etiología más frecuente es la estafilocócica, no son excepcionales los casos producidos por estreptococos o por bacilos gramnegativos, esencialmente enterobacterias. Ceftarolina permitiría una monoterapia empírica razonable prácticamente equivalente a la biterapia mencionada, con la ventaja de asegurar la cobertura de SARM desde el principio. En el caso de identificar SARM o SCoNRM en los cultivos, ceftarolina podría considerarse también para el tratamiento dirigido.

Tabla 1

Escenarios clínicos más frecuentes en las infecciones osteoarticulares

	Escenarios clínicos	Aspectos del tratamiento antibiótico	Aspectos del tratamiento quirúrgico
I	Artritis séptica	Es importante el tratamiento empírico inicial adecuado. Habitualmente el tratamiento parenteral no es inferior a 2 semanas. Duración total: 3-4 semanas	En grandes articulaciones es muy importante el drenaje precoz. En ocasiones es preciso realizar varios drenajes o lavados quirúrgicos
II	OM aguda hematógena (incluyendo espondilodiscitis)	En la OM aguda hematógena de los niños, los hemocultivos suelen ser positivos pero, de no serlo, es esencial el tratamiento empírico adecuado. En la espondilodiscitis el tratamiento no es empírico (salvo afectación neurológica y formas graves). La duración del tratamiento parenteral no suele ser inferior a 3 semanas (menor en los niños) y la duración total es de 4-6 semanas (incluso superior en el caso de la espondilodiscitis)	A menudo no es necesaria la cirugía. Su papel se limitaría a fracaso terapéutico en la OM aguda de los niños y a las complicaciones de la espondilodiscitis (grandes abscesos, afectación neurológica, inestabilidad de la columna, etc.)
III	OM crónica	El tratamiento debe ser dirigido. El tratamiento previo al desbridamiento quirúrgico no aporta beneficios (salvo en el caso de fracturas no consolidadas con material de osteosíntesis). La mayor parte del tratamiento puede ser realizado por vía oral. La duración del tratamiento es de 4-6 semanas tras la cirugía	La cirugía es esencial para conseguir la curación. Con frecuencia se precisa el concurso de cirujanos plásticos para la cobertura del defecto de partes blandas. En infecciones asociadas a material de osteosíntesis este suele retirarse una vez conseguida la consolidación de la fractura
IV	Infección de prótesis articular manejada con retención del implante e intención curativa	El tratamiento empírico debe iniciarse en cuanto se disponga de muestras valorables y, verosímelmente, es relevante su adecuación. Inicialmente (1-2 semanas) es conveniente que sea bactericida y por vía parenteral. En las infecciones estafilocócicas es importante emplear rifampicina asociada a otro antiestafilocócico. La duración no está bien establecida. Probablemente 6-8 semanas sea suficiente, pero tradicionalmente se han empleado 3-6 meses	Se reserva esta opción para infecciones precoces y hematógenas en las que el implante está estable y la situación de las partes blandas es aceptable. Es importante la precocidad del tratamiento quirúrgico, que consiste en el desbridamiento, irrigación y recambio de elementos fácilmente removibles
V	Infección de prótesis articular manejada con retirada del implante e intención curativa	Habitualmente se inicia el tratamiento nada más retirar el implante. Suele administrarse durante 6 semanas, pero estudios recientes cuestionan la relevancia de un tratamiento sistémico si se emplean espaciadores con antibióticos. Es posible que convenga emplear antiestafilocócicos de "amplio espectro" por la presumible participación de especies de SCoN no recuperados en los cultivos convencionales. En el segundo tiempo quirúrgico es razonable emplear una profilaxis de amplio espectro. En recambio en un solo tiempo deben administrarse antibióticos durante 4-6 semanas	Debe realizarse una retirada completa del material protésico y enviarse varias muestras para cultivo. Habitualmente se emplean espaciadores con cemento impregnado de antibióticos (vancomicina, aminoglucósidos, clindamicina, etc.), a altas concentraciones. En casos seleccionados algunos grupos llevan a cabo el implante de la nueva prótesis en el mismo tiempo quirúrgico
VI	Tratamiento crónico supresor	Reservado para casos seleccionados de infección de prótesis articulares y otros implantes que no van a poder retirarse y en los que la función se mantiene, con el objeto de reducir los síntomas y, tal vez, evitar o retrasar la disfunción. El tratamiento, por definición, es indefinido y los aspectos más relevantes del tratamiento son la seguridad, la tolerabilidad y facilitar el cumplimiento terapéutico	La cirugía puede estar indicada para reducir sustancialmente el inóculo y, sobre todo, para permitir la toma de muestras y una correcta filiación microbiológica

OM: osteomielitis; SCoN: estafilococos coagulasa-negativa.

Tabla 2

Casos clínicos de infección osteoarticular (IOA) tratados con ceftarolina

Referencia	Resumen	Tratamiento	Evolución y efectos adversos
58	80 años, infección sobre marcapasos y artritis séptica de cadera por SARM. Fracaso con vancomicina	Ceftarolina 600 mg/8 h (21 días) + daptomicina 7 mg/kg/día	Curación clínica y microbiológica. Ceftarolina suspendida por fiebre, eosinofilia y erupción cutánea
58	60 años. Infección bacteriémica de prótesis de rodilla por SARM	Ceftarolina 600 mg/8 h (22 días) + rifampicina	Curación tras recambio protésico en 2 tiempos. Ceftarolina suspendida por prurito y eosinofilia
58	Varón de 85 años. OM de la cabeza de metatarsiano por SARM	Ceftarolina 600 mg/8 h (42 días)	Curación con cirugía. Diarrea por <i>Clostridium difficile</i>
58	Varón de 36 años VIH+. Espondilodiscitis y absceso del psoas por SARM	Ceftarolina 800 mg/12 h (41 días)	Curación. Eosinofilia asintomática
59	Mujer de 56 años. OM del tobillo asociada a material de osteosíntesis por SARM	Ceftarolina 600 mg/12 h (35 días)	Curación (se retiró el material de osteosíntesis). No toxicidad
60	Mujer con diabetes y hepatopatía por VHC. Artritis/OM de cadera por SARM con absceso retroperitoneal. Fracaso de daptomicina con desarrollo de resistencia y endocarditis tricuspídea	Ceftarolina 600 mg/12 h (43 días)	Curación (se realizó desbridamiento)

OM: osteomielitis; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Escenario II: osteomielitis aguda hematológica y espondilodiscitis

Esencialmente podemos aplicar los argumentos del escenario I, con el matiz de que la espondilodiscitis con frecuencia es más una infección subaguda y es común la presencia de colecciones no drenadas y, por tanto, se debe considerar como una infección producida por bacterias tanto en fase planctónica como estacionaria. Es frecuente que se empleen los betalactámicos en las fases iniciales y otros antibióticos (o combinaciones) posteriormente. En pacientes con espondilodiscitis en que se sospeche la posibilidad de SARM o SCoNRM como agentes etiológicos podría contemplarse el empleo de ceftarolina en el tratamiento empírico y durante las primeras fases del tratamiento dirigido.

Escenario III: osteomielitis crónica

El componente sistémico es muy infrecuente. Tras la eliminación del tejido desvitalizado, el tratamiento antibiótico tiene la función de evitar la persistencia de la infección en el tejido óseo revascularizado. El componente planctónico es probablemente escaso y lo habitual es emplear otro tipo de antimicrobianos, esencialmente quinolonas o combinaciones. El papel de ceftarolina se limitaría a los primeros días y/o a las ventajas derivadas de su espectro en el caso, por ejemplo, de una infección polimicrobiana.

Escenario IV: infección de prótesis articular manejada con retención del implante e intención curativa

Este escenario comparte aspectos de los escenarios I y III, pues es frecuente la afectación sistémica (especialmente en infecciones "hematológicas") y, sin duda, hay un componente de infección planctónica. Sin embargo se trata, al mismo tiempo, de infecciones asociadas a cuerpo extraño con formación de biopelículas. El papel de ceftarolina, como el de cloxacilina, se limitaría al tratamiento inicial, aunque también, como otros betalactámicos, puede ser un antimicrobiano interesante para utilizar en combinación (rifampicina, fosfomicina, etc.). Así, en el mismo sentido de lo que ha sido reportado en la infección experimental y en la práctica clínica respecto de la combinación de daptomicina con cloxacilina frente a la infección por SARM^{23,62}, 2 estudios recientes sugieren que la combinación de ceftarolina y daptomicina es sinérgica, tanto frente a cepas de SARM susceptibles a daptomicina como con disminución o pérdida de la sensibilidad^{63,64}.

Escenario V: infección de prótesis articular manejada con retirada del implante e intención curativa

Los betalactámicos, como tales, no aportan ventajas para este tipo de infecciones, donde el componente sistémico es infrecuente. Sin embargo se especula si en este escenario, cuando la infección es producida por SCoN, sería conveniente emplear fármacos con actividad antiestafilocócica "universal" dado el carácter, a menudo polimicrobiano/policlonal de estas infecciones, no siempre puesto de manifiesto en los cultivos convencionales⁶⁵. Si se está de acuerdo con este planteamiento, ceftarolina tendría una utilidad similar a la vancomicina, por ejemplo, al asegurar una cobertura tanto frente a los estafilococos sensibles como resistentes a la meticilina presuntamente implicados.

Escenario VI: tratamiento antibiótico crónico supresor

Los fármacos parenterales no son, obviamente, una opción interesante para esta estrategia terapéutica.

Finalmente, debido a su espectro antimicrobiano, la utilización de ceftarolina se podría considerar en circunstancias muy seleccionadas de profilaxis en cirugía ortopédica con implante en pacientes colonizados por SARM o en el escenario V cuando va a realizarse el segundo

tiempo quirúrgico, dado que estos pacientes han sido expuestos a antibióticos y han permanecido hospitalizados durante semanas, de manera que puede asumirse una colonización por estafilococos resistentes a la meticilina⁶⁶. Con todo, esta indicación debería ser sopesada con mucha prudencia, por la razonable reticencia al empleo de los nuevos antibióticos en el terreno de la profilaxis antibiótica desde la perspectiva de una política racional y global de utilización de antibióticos.

Conclusiones

Las limitaciones de los antimicrobianos disponibles para el tratamiento de las IOA por grampositivos resistentes y multirresistentes, incluyendo SARM y SCoNRM, condicionan el interés por investigar el posible papel de nuevos agentes. Ceftarolina supone la *recuperación* de los betalactámicos para el tratamiento de estafilococos resistentes a la meticilina, microorganismos protagonistas en las IOA. Resulta llamativo que, en algunos centros, la utilización más frecuente, fuera de las indicaciones actualmente aprobadas, haya sido en este tipo de infecciones⁶¹. Sin embargo es mucho lo que necesitamos conocer antes de incorporar ceftarolina al tratamiento de las IOA. En tanto se disponga de nueva información debe considerarse una alternativa aún experimental para ellas. En este artículo se exponen los fundamentos que podrían orientar la utilización de ceftarolina en IOA en situaciones especiales y la investigación clínica que permita, en el futuro, su utilización reglada.

Conflicto de intereses

J. Cobo ha realizado labores de asesoría para AstraZeneca, Pfizer y Novartis.

J. Ariza ha realizado labores de asesoría para Pfizer y Novartis.

Bibliografía

- Ziran BH, Rao N, Hall RA. A dedicated team approach enhances outcomes of osteomyelitis treatment. *Clin Orthop.* 2003;414:31-6.
- Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet.* 2004;364:369-79
- Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? *Postgrad Med J.* 2000;76:479-83.
- Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infectious Diseases.* 2001;1:175-88.
- Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis.* 2005;9:127-38.
- Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty.* 2012;27 Suppl:61-5.
- Garrido-Gómez J, Arrabal-Polo MA, Girón-Prieto MS, Cabello-Salas J, Torres-Barrero J, Parra-Ruiz J. Descriptive analysis of the economic costs of periprosthetic joint infection of the knee for the public health system of andalusia. *J Arthroplasty.* 2013;28:1057-60.
- Peña C, Gudiol C, Calatayud L, Tubau F, Domínguez MA, Pujol M, et al. Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *J Hosp Infect.* 2008;68:116-22.
- Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1288-94.
- Nixon M, Jackson B, Varghese P, Jenkins D, Taylor G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on orthopaedic wards: incidence, spread, mortality, cost and control. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88:812-7.
- Tai CC, Nirvani AA, Holmes A, Hughes SP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in orthopaedic surgery. *Int Orthop.* 2004;28:32-5.
- Bradbury T, Fehring TK, Taunton M, Hanssen A, Azzam K, Parvizi J, et al. The fate of acute methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components. *J Arthroplasty.* 2009;24:101-4.
- Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;461:48-53.
- Parvizi J, Pawasarat IM, Azzam KA, Joshi A, Hansen EN, Bozic KJ. Periprosthetic joint infection: the economic impact of methicillin-resistant infections. *J Arthroplasty.* 2010;25:103-7.
- Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. REIPI Group for the Study of Prosthetic Infection. A large

- multicentre study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis*. 2013;56:182-94.
16. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis*. 2003;36:281-5.
 17. Kim DH, Spencer M, Davidson SM, Li L, Shaw JD, Gulczynski D, et al. Institutional prescreening for detection and eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:1820-6.
 18. De Lucas-Villarrubia JC, López-Franco M, Granizo JJ, De Lucas-García JC, Gómez-Barrena E. Strategy to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* post-operative infection in orthopaedic surgery. *Int Orthop*. 2004;28:16-20.
 19. Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect*. 2007;55:1-7.
 20. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PF. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2386-91.
 21. Hellmark B, Unemo M, Nilsson-Augustinsson A, Söderquist B. Antibiotic susceptibility among *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections with special focus on rifampicin and variability of the *rpoB* gene. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:238-44.
 22. Molina-Manso D, Del Prado G, Ortiz-Pérez A, Manrubia-Cobo M, Gómez-Barrena E, Cordero-Ampuero J, et al. In vitro susceptibility of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections. *J Antibiot (Tokyo)*. 2012;65:505-8.
 23. Garrigós C, Murillo O, Euba G, Verdaguier R, Tubau F, Cabellos C, et al. Efficacy of usual and high doses of daptomycin in combination with rifampin versus alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:5251-6.
 24. Vaudaux P, Francois P, Bisognano C, Schrenzel J, Lew DP. Comparison of levofloxacin, alatrofloxacin, and vancomycin for prophylaxis and treatment of experimental foreign-body-associated infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1503-9.
 25. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:193-200.
 26. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;54:755-71.
 27. Natoli S, Fontana C, Favaro M, Bergamini A, Testore GP, Minelli S, et al. Characterization of coagulase-negative staphylococcal isolates from blood with reduced susceptibility to glycopeptides and therapeutic options. *BMC Infect Dis*. 2009;9:83.
 28. Rasigade JP, Raulin O, Picaud JC, Tellini C, Bes M, Grandi J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus capitis* with reduced vancomycin susceptibility causes late-onset sepsis in intensive care neonates. *PLoS One*. 2012;7:e31548.
 29. Moenster RP, Linneman TW, Call WB, Kay CL, McEvoy TA, Sanders JL. The potential role of newer gram-positive antibiotics in the setting of osteomyelitis of adults. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38:89-96.
 30. Matsumoto K, Kanazawa N, Ikawa K, Fukamizu T, Shigemi A, Yaji K, et al. Determination of teicoplanin trough concentration target and appropriate total dose during the first 3 days: a retrospective study in patients with MRSA infections. *J Infect Chemother*. 2010;16:193-9.
 31. LeFrock JL, Ristuccia AM, Ristuccia PA, Quenzer RW, Haggerty PG, Allen JE, et al. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections. *Teicoplanin Bone and Joint Cooperative Study Group, USA*. *Eur J Surg Suppl*. 1992;567:9-13.
 32. Tascini C, Tagliaferri E, Di Paolo A, Cioffi L, Del Tacca M, Lambelet P, et al. Three-times weekly teicoplanin as outpatient treatment of chronic osteoarticular infections. *J Chemother*. 2009;21:421-5.
 33. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: amatched cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1562-9.
 34. Moore CL, Osaki-Kiyon P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:51-8.
 35. Mader JT, Adams K. Comparative evaluation of daptomycin (LY146032) and vancomycin in the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:689-92.
 36. Traummüller F, Schintler MV, Metzler J, Spindel S, Mauric O, Popovic M, et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1252-7.
 37. Niska JA, Shahbazian JH, Ramos RI, Pribaz JR, Billi F, Francis KP, et al. Daptomycin and tigecycline have broader effective dose ranges than vancomycin as prophylaxis against a *Staphylococcus aureus* surgical implant infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2590-7.
 38. Corona Pérez-Cardona PS, Barro Ojeda V, Rodríguez Pardo D, Pigrau Serrallach C, Guerra Farfán E, Amat Mateu C, et al. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with knee and hip periprosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1749-54.
 39. Seaton RA, Malizos KN, Viale P, Gargalianos-Kakolyris P, Santantonio T, Petrelli E, et al. Daptomycin use in patients with osteomyelitis: a preliminary report from the EU-CORE(SM) database. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1642-9.
 40. Rose WE, Leonard SN, Rybak MJ. Evaluation of daptomycin pharmacodynamics and resistance at various dosage regimens against *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibilities to daptomycin in an in vitro pharmacodynamics model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:3061-7.
 41. Murillo O, Garrigós C, Pachón ME, Euba G, Verdaguier R, Cabellos C, et al. Efficacy of high doses of daptomycin versus alternative therapies against experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4252-7.
 42. Gould IM, Miró JM, Rybak MJ. Daptomycin: The role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42:202-10.
 43. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH. Daptomycin resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1058-60.
 44. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:89-124.
 45. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection*. 2004;32:8-14.
 46. Gómez J, Canovas E, Baños V, Martínez L, García E, Hernández-Torres A, et al. Linezolid plus rifampin as a salvage therapy in prosthetic joint infections treated without removing the implant. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:4308-10.
 47. Witte W, Cunny C. Emergence and spread of cfr-mediated multiresistance in staphylococci: an interdisciplinary challenge. *Future Microbiol*. 2011;6:925-31.
 48. Ji AJ, Saunders JP, Amorosi P, Wadgaonkar ND, O'Leary K, Leal M, et al. A sensitive human bone assay for quantitation of tigecycline using LC/MS/MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;48:866-75.
 49. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1963-71.
 50. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, et al. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:3086-91.
 51. Sánchez C, Matamala A, Salavert M, Cuchi E, Pons M, Anglés F, et al. Cotrimoxazole plus rifampicin in the treatment of staphylococcal osteoarticular infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1997;15:10-3.
 52. Euba G, Murillo O, Fernández-Sabé N, Mascaró J, Cabo J, Pérez A, et al. Long-term follow-up trial of oral rifampin-cotrimoxazole combination versus intravenous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:2672-6.
 53. Fresco C, Cobo J, Meije Y, Rodríguez JM, Pintado V, Alonso S, et al. Tratamiento antibiótico "supresor" en infecciones osteoarticulares. XVI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30 Espec Cong 1:1-8.
 54. Senneville E, Nguyen S. Current pharmacotherapy options for osteomyelitis: convergences, divergences and lessons to be drawn. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:723-34.
 55. Kaushik D, Rathi S, Jain A. Ceftaroline: a comprehensive update. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37:389-95.
 56. Breilh D, Boselli E, Bel JC, Chassard D, Saux MC, Allaouchiche B. Diffusion of cefepime into cancellous and cortical bone tissue. *J Chemother*. 2003;15:134-8.
 57. Jacqueline C, Amador C, Caillon J, Le Mabecque V, Batard E, Miègeville AF, et al. Efficacy of the new cephalosporin ceftaroline in the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acute osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1749-52.
 58. Lin JC, Aung G, Thomas A, Jahng M, Johns S, Fierer J. The use of ceftaroline fosamil in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis and deep-seated MRSA infections: a retrospective case series of 10 patients. *J Infect Chemother*. 2013;19:42-9.
 59. Watkins RR. Successful treatment of osteomyelitis from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with ceftaroline. *Infect Dis Clin Pract*. 2013;21:48-9.
 60. Jongsma K, Josen J, Heidari A. Ceftaroline in the treatment of concomitant methicillin-resistant and daptomycin-non-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis and osteomyelitis: case report. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1444-5.
 61. González RM, Chambers R, Davis SL, Susan L. Experience with ceftaroline (CFT) for bone and joint infections. San Diego: IDSA; 2012. Disponible en: <https://idsa.confex.com/idsa/2012/webprogram/Paper36160.html>
 62. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis*. 2011;53:158-63.
 63. Rose WE, Schulz LT, Andes D, Striker R, Berti AD, Hutson PR, et al. Addition of ceftaroline to daptomycin after emergence of daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* during therapy improves antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:5296-302.
 64. Werth BJ, Sakoulas G, Rose WE, Pogliano J, Tewhey R, Rybak MJ. Ceftaroline increases membrane binding and enhances the activity of daptomycin against daptomycin-nonsusceptible vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:66-73.
 65. Nilsson-Augustinsson A, Koskela A, Ohman L, Söderquist B. Characterization of coagulase-negative staphylococci isolated from patients with infected hip prostheses: use of phenotypic and genotypic analyses, including tests for the presence of the *ica* operon. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:255-65.
 66. Zingg W, Demartines N, Imhof A, Senn G, Rued C. Rapid colonization with methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci after surgery. *World J Surg*. 2009;33:2058-62.