

P-16. Eficacia y seguridad de la combinación de daptomicina y ceftarolina en la endocarditis por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). Estudios *in vitro* de las combinaciones de daptomicina con fosfomicina o antibióticos β -lactámicos

C. García de la Mària¹, F Duss², A. Croxatto², J. Ambrosioni¹, M. Hernández-Meneses¹, F. Marco¹, E. Sandoval¹, A. Tellez¹, O. Manuel², J.M. Miro¹ y el Grupo de Estudio de la Endocarditis del Hospital Clínic. ¹Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona, Barcelona. ²Lausanne University Hospital Center, Lausanne, Switzerland

*E-mail: jmmiro@ub.edu

Introducción: *Staphylococcus aureus* es el agente etiológico más frecuente de la endocarditis Infecciosa (EI) en nuestro entorno. Casi un 30% de los aislados presentan resistencia a la meticilina. En estos casos, vancomicina es el antibiótico de elección a pesar de tener un efecto sub-óptimo, incluso cuando se ajusta al parámetro farmacocinético ABC/CMI>400. Daptomicina es el antibiótico alternativo que debe darse a dosis altas y combinada con un β -lactámico (*Dhand A, et al. Clin Infect Dis. 2011; 53:158-163*) o fosfomicina (*Miro JM et al. Antimicrob Agents Chemother; 2012; 56:4511-5*), pero existe poca experiencia clínica.

Objetivo: Describir un caso clínico de EI por SARM tratado con daptomicina y ceftarolina. Evaluar *in vitro* la eficacia de las combinaciones de daptomicina (DAP) y cloxacilina (CLO), fosfomicina (FOM) o ceftarolina (CFT) para la cepa aislada en el paciente más otras cinco cepas SARM procedentes de casos de EI de nuestro centro.

Métodos: 1. Descripción de un caso clínico.

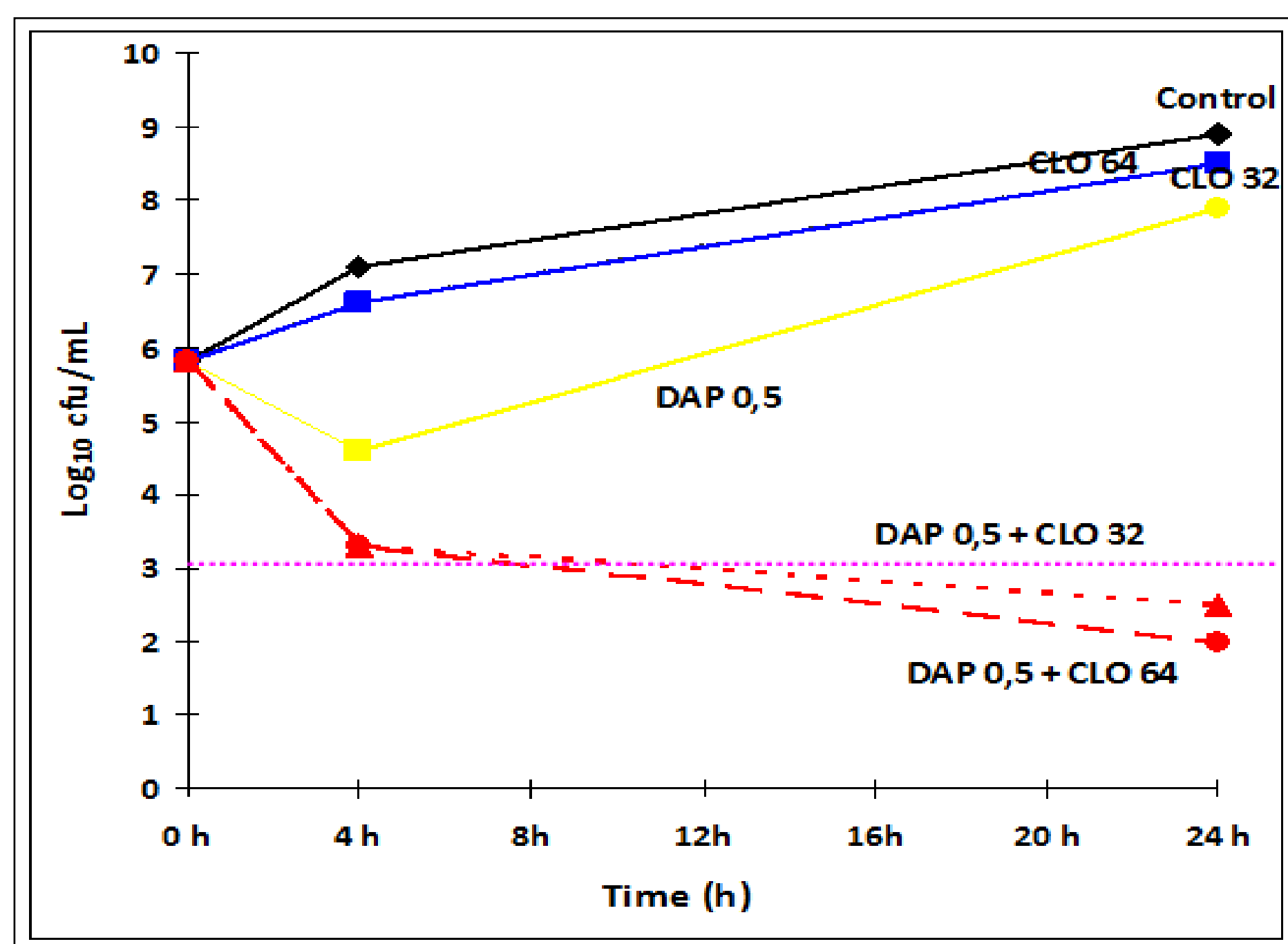
2. Estudio **IN VITRO:** Estudio de sinergia para las combinaciones de DAP+CLO; DAP+FOM y DAP+CFT por el método de curvas de letalidad. DAP se testó a concentración 1/2xCMI; CLO, FOM y CFT se testaron 1/2xCMI y 1xCMI. Cuando la CMI = 512 mcg/ml, se testó la concentración de 64 y de 32 mcg/ml. El inóculo utilizado fue entre 5×10^5 ufc/ml y 1×10^6 ufc/ml. **SINERGI:** Se define como el decremento de 2 o más \log_{10} en el número de ufc/ml en las combinaciones respecto al antibiótico solo más activo; además el recuento de ufc/ml en la combinación ha de ser al menos 2 \log_{10} menor que el inóculo inicial. Como última condición, al menos uno de los antibióticos tiene que estar presente en una concentración que no afecte de forma significativa el crecimiento del organismo testado cuando se prueba solo. **ACTIVIDAD BACTERICIDA:** Se define como el decremento de 3 o más \log_{10} en el número de ufc/ml en las combinaciones respecto al inóculo inicial.

RESULTADOS: 1. **Caso clínico:** Varón de 87 años que presenta al ingreso fiebre y astenia de 72h de duración. En los hemocultivos practicados el día 1 se aísla SARM (cepa SARM-1081) y se inicia tratamiento con VAN ajustando la dosis a una Cmin de 20 mg/L (CMI a VAN = 2 mg/ml). El día 3 se cambió el tratamiento a DAP (800 mg/24h/iv) más FOM (2 g/6h/iv). A los días 3, 5, 7 y 10 los hemocultivos siguieron positivos para SARM (CMI a DAP = 2 mg/L; CMI a FOM > 128 mg/L y CMI a CFT = 1,5 mg/L por E-test). El día 7 se practica un ETE que revela una insuficiencia mitral severa y una vegetación de 1.3 cm. Se efectuó un recambio valvular y se cambió FOM por CFT (600 mg TID) y DAP se mantuvo a la misma dosis. Los hemocultivos del día 11 fueron estériles y el cultivo de la vegetación fue negativo. El paciente recibió un total de 6 semanas de terapia antibiótica con DAP+CFT. A los seis meses de seguimiento está asintomático con hemocultivos negativos.

2. Estudios **IN VITRO**

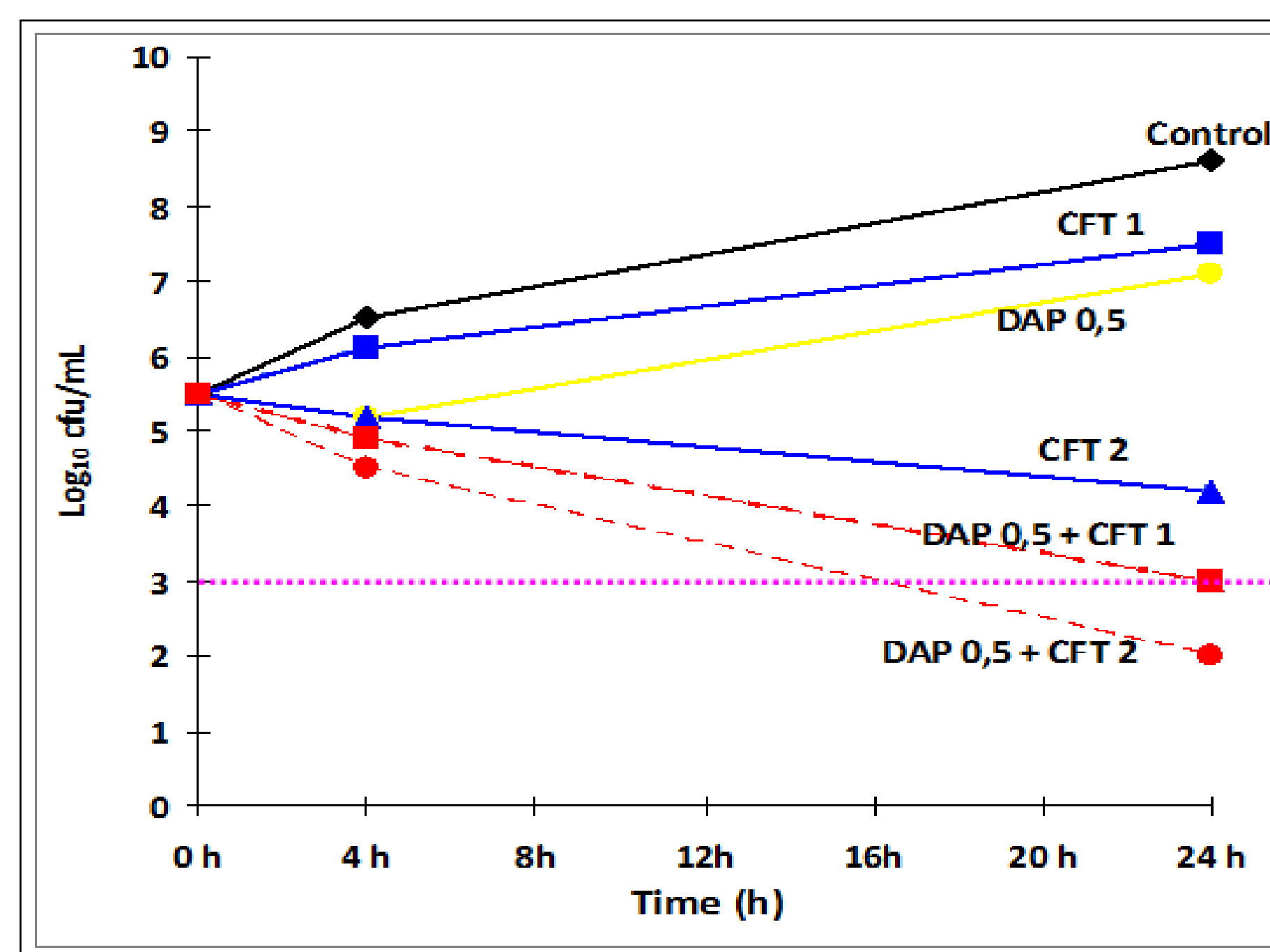
2.A Estudio *in vitro* cepa caso clínico (SARM-1081):

Daptomicina + Cloxacilina SARM-1081



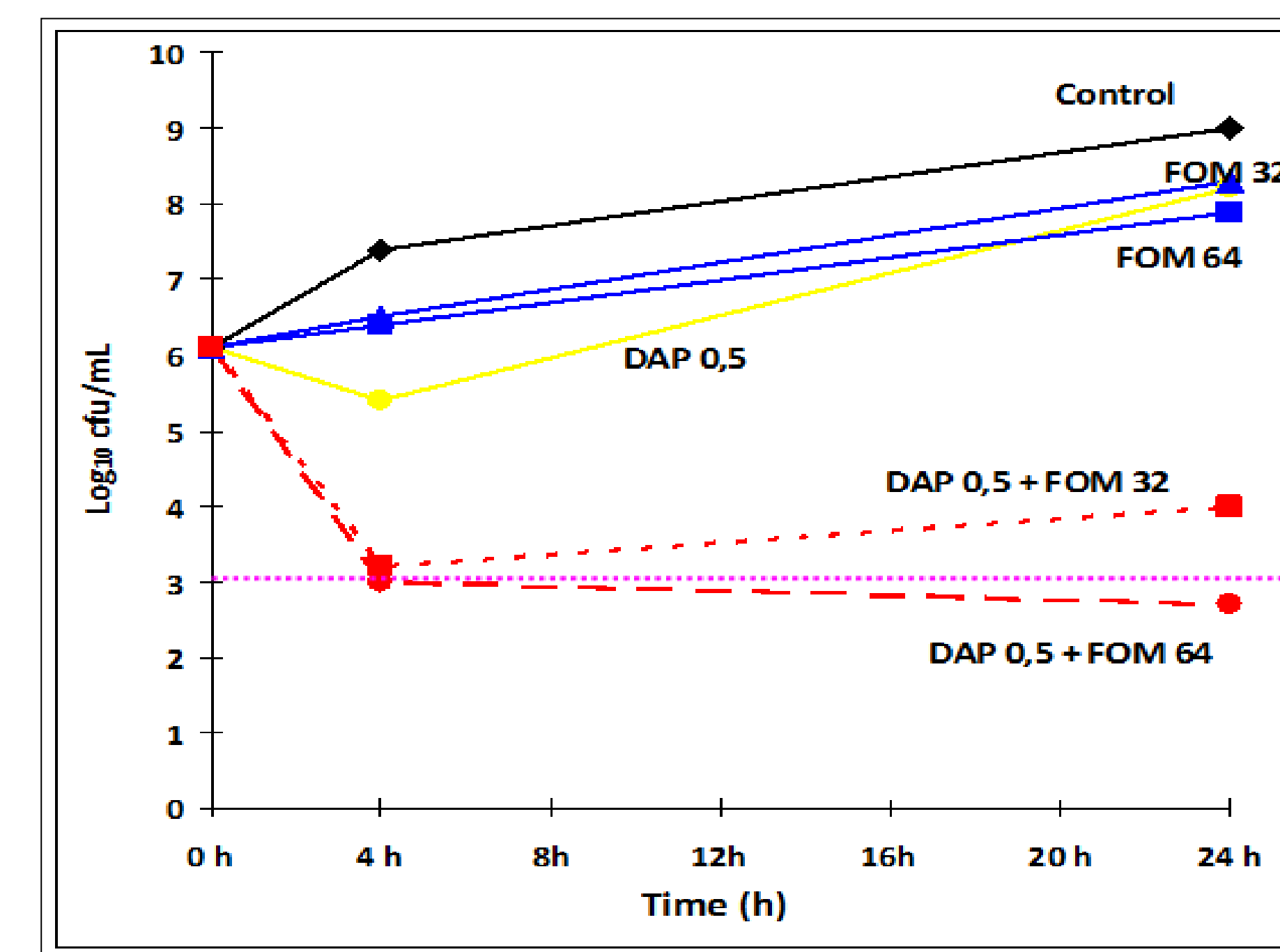
Sinergia/Bactericida

Daptomicina + Ceftarolina SARM-1081



Sinergia/Bactericida

Daptomicina + Fosfomicina SARM-1081



Sinergia/Bactericida

2.B Estudio *in vitro* 5 cepas SARM adicionales (HCP)

Cepas	Antibióticos			
	CMI/CMB (μ g/mL) *			
	Daptomicina	Cloxacilina	Ceftarolina	Fosfomicina
SARM-1081	1/1	512/512	1/4	128/>128
SARM-196	0,25/1	16/64	0,5/1	4/8
SARM-277	0,25/0,25	512/512	2/4	4/4
SARM-513	0,25/0,25	512/512	1/2	8/64
SARM-726	0,25/0,25	16/64	1/1	4/32
SARM-835	0,5/0,5	128/256	2/2	8/16

*CMI por microdilución en caldo

Cepas	DAP + CLO	DAP + CFT	DAP + FOM
SARM-1081	Sinergia/Bactericida	Sinergia/Bactericida	Sinergia/Bactericida
SARM-196	Sinergia	Sinergia/Bactericida	Sinergia/Bactericida
SARM-277	Sinergia/Bactericida	Sinergia/Bactericida	Sinergia/Bactericida
SARM-513	Sinergia/Bactericida	Sinergia/Bactericida	Sinergia
SARM-726	Sinergia	Sinergia/Bactericida	Sinergia/Bactericida
SARM-835	Sinergia/Bactericida	Sinergia/Bactericida	Sinergia/Bactericida

CONCLUSIONES: La combinación de daptomicina y ceftarolina fue eficaz y segura para tratar un caso de endocarditis por SARM que requirió cirugía cardíaca. Los estudios *in vitro* demostraron la eficacia de las combinaciones de DAP con antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana (β -lactámicos o fosfomicina). Las combinaciones de DAP+FOM y DAP+CFT fueron las que mostraron una mayor sinergia y actividad bactericida para las cepas testadas.