


Isabel Ramos¹
Adela Benítez-Cano¹ 
Sonia Luque²
Luisa Sorli³
Ramon Adalia¹

Penetración en líquido cefalorraquídeo y uso de ceftarolina en ventriculitis asociada a drenaje ventricular externo

¹Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital del Mar, Barcelona, España.

²Servicio de Farmacia. Hospital del Mar, Barcelona, España.

³Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Mar, Barcelona, España.

Article history

Received: 3 November 2023; Revision Requested: 20 November 2023; Revision Received: 5 January 2024;

Accepted: 1 February 2024; Published: 13 February 2024

Estimado Editor:

Ceftarolina es una cefalosporina de amplio espectro con actividad frente a bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *Staphylococcus epidermidis*, aprobada para el tratamiento de infecciones bacterianas de piel y partes blandas, así como para neumonía de adquisición comunitaria. Ceftarolina presenta baja unión a proteínas plasmáticas y buena penetración tisular, lo que lo convierten en un antibiótico idóneo para el tratamiento de meningitis postquirúrgicas y asociadas a drenajes ventriculares (DV).

Se trata de un paciente varón de 73 años, portador de una derivación ventrículo-peritoneal (DVP) por hidrocefalia secundaria a varias recidivas de un meningioma frontal izquierdo. El paciente ingresó en nuestra unidad de críticos tras intervención quirúrgica urgente con retirada de la DVP, drenaje de empiema frontal derecho y colocación de drenaje ventricular externo (DVE) por presentar meningoventriculitis secundaria. Se inició tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro con meropenem y vancomicina por vía intravenosa (i.v.). En el cultivo de LCR se aisló *S. epidermidis* resistente a meticilina (CMI >2 mg/L) y linezolid (CMI > 4 mg/L) y sensible a vancomicina (CMI 2 mg/L) y daptomicina (CMI ≤ 0.5 mg/L) [1], por lo que se retiró meropenem y se mantuvo vancomicina i.v. e intratecal. Por persistencia de fiebre, LCR con signos de infección y cultivos persistentemente positivos para *S. epidermidis*, se decidió iniciar tratamiento con ceftarolina i.v. de rescate (ceftarolina 600 mg cada 8 horas en perfusión extendida de 6 horas), ya que otras alternativas con sensibilidad demostrada como daptomicina se consideraron inadecuadas debido a su escasa penetración en LCR [2]. Previamente se determinó la sensibilidad del aislado de *S. epidermidis* frente a ceftarolina median-

te Etest® (bioMérieux España S.A.) obteniendo una CMI de 2 mg/L. Se determinaron los niveles plasmáticos de ceftarolina los días 8 y 16 día de tratamiento en dos momentos (previo al inicio de la siguiente dosis ($C_{min,ee}$) y tras 1 hora desde el inicio de la perfusión extendida ($C_{1h,pp}$). El día 16 se extrajo además una muestra de LCR de forma concomitante a la $C_{min,ee}$ (Tabla 1). Las muestras sanguíneas fueron extraídas en tubos heparinizados e inmediatamente centrifugadas y congeladas a -80°C hasta su análisis. La determinación de niveles plasmáticos y en LCR de ceftarolina se realizó mediante técnica analítica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) modificada. El límite de cuantificación fue 0,5 mg/L. La curva de calibración fue lineal en el rango de concentraciones de 0,5 a 100 mg/L, y la precisión y exactitud fueron ≤ 15% a altas, medias y bajas concentraciones y [3].

La evolución del paciente fue favorable, con mejoría clínica y analítica. Tras obtener varios cultivos de LCR negativos, se suspendió el tratamiento antibiótico al cabo de un mes y se colocó una nueva DVP.

Se ha descrito el uso de ceftarolina para el tratamiento de meningitis e infecciones asociadas a DVE causadas por SARM [4-8], con un único caso publicado sobre el tratamiento con ceftarolina para infección del SNC asociada a DVE por *S. epidermidis* [9]. Para el tratamiento de la meningitis asociada a DV estaría indicado el empleo de linezolid, que presenta una excelente tasa de penetración (30-70 %) [10]. En nuestro caso, la CMI > 4 mg/L de linezolid planteó un reto terapéutico dada la escasez de alternativas, y se optó por el tratamiento con ceftarolina.

Mediante el empleo de la dosis de 600 mg cada 8 horas en perfusión extendida de 6 horas se consiguió mantener las concentraciones plasmáticas de ceftarolina cinco veces por encima de la CMI del microorganismo durante las 24 horas del día ($fT100 \% > 5 \times CMI$), lo que se considera un índice PK/PD óptimo.

La capacidad de penetración de los fármacos en el SNC es

Correspondencia:
Adela Benítez-Cano
Hospital del Mar, Barcelona
Pº Marítimo 25-29, 08003 Barcelona
E-mail: abenitez-cano@psmar.cat

Tabla 1	Concentraciones de ceftarolina plasmáticas y en LCR al 8º y 16º día de tratamiento (mg/L).		
	Concentración plasmática		Concentración en LCR
	$C_{min,ee}$	$C_{1h,pp}$	$C_{min,ec}$
8º día	21,4	36,7	-
16º día	19,6	32,9	2,4

$C_{min,ee}$: concentración mínima en estado estacionario; $C_{1h,pp}$: concentración 1 hora posperfusión; LCR: líquido cefalorraquídeo.

uno de los principales factores determinantes de eficacia clínica en el tratamiento de la meningitis. En el caso de ceftarolina, estudios previos experimentales en modelos animales demostraron una capacidad de penetración aproximada del 14-15 % en meninges inflamadas, y alrededor del 3 % en meninge no inflamada, mientras que en humanos se han demostrado tasas de penetración inferiores, máximas de 7,6% en presencia de meninges inflamadas [4-7]. En nuestro caso, la tasa de penetración obtenida fue del 12,2 %. A pesar de que las tasas de penetración de ceftarolina en LCR son inferiores a las obtenidas con otros antibióticos como linezolid, su potencia y escasa fijación proteica (aproximadamente 20%), hacen que con frecuencia se alcancen concentraciones terapéuticas en LCR.

En conclusión, en tratamiento dirigido y de rescate puede ser una alternativa terapéutica útil en infecciones postquirúrgicas del SNC y asociadas a drenajes ventriculares. La penetración de ceftarolina, mejor que vancomicina o daptomicina, junto a su potencia in vitro la convierten en una opción interesante en este escenario.

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés

BIBLIOGRAFÍA

1. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. <http://www.eucast.org>.
2. Piva S, Di Paolo A, Galeotti L, Ceccherini F, Cordoni F, Signorini L, et al. Daptomycin Plasma and CSF Levels in Patients with Healthcare-Associated Meningitis. *Neurocrit Care*. 2019; 31:116-24. doi: 10.1007/s12028-018-0657-y.
3. Alarcia-Lacalle A, Barrasa H, Maynar J, Canut-Blasco A, Gómez-González C, Solinis MÁ, et al. Quantification of Ceftaroline in Human Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection: Application to Pharmacokinetic

Studies. *Pharmaceutics*. 2021; 13:959. doi: 10.3390/pharmaceutics13070959.

4. Kuriakose SS, Rabbat M, Gallagher JC. Ceftaroline CSF concentrations in a patient with ventriculoperitoneal shunt-related meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:953-4. doi: 10.1093/jac/dku464.
5. Chauzy A, Nadji A, Combes J-C, Defrance N, Bouhemad B, Couet W, et al. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of ceftaroline in neurosurgical patients with an external ventricular drain. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74:675-81. doi: 10.1093/jac/dky489.
6. Roujansky A, Martin M, Gomart C, Hulin A, Mounier R. Multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis* ventriculostomy-related infection successfully treated by intravenous ceftaroline after failure of daptomycin treatment. *World Neurosurgery* 2020; 136:221-5. doi: 10.1016/j.wneu.2020.01.013.
7. Cies JJ, Moore II WS, Enache A, Chopra A. Ceftaroline cerebrospinal fluid penetration in the treatment of a ventriculopleural shunt infection: a case report. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020; 25:336-9. doi: 10.5863/1551-6776-25.4.336.
8. Alonso A, Sánchez E, Ramos L, Sousa D, Serrano J, Míguez E, et al. Use of ceftaroline in complex central nervous system infections. *Rev Esp Quimioter*. 2023; 36:434-5. doi:10.37201/req/143.2022.
9. Roujansky A, Martin M, Gomart C, Hulin A, Mounier R. Multidrug-Resistant *Staphylococcus epidermidis* Ventriculostomy-Related Infection Successfully Treated by Intravenous Ceftaroline after Failure of Daptomycin Treatment. *World Neurosurg*. 2020; 136:221-5. doi: 10.1016/j.wneu.2020.01.013.
10. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes Rumí L, Valero López G, Baidez Guerrero AE, García Molina E, Díaz Pérez J, et al. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31:1-12. PMID: 29390599.