

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOMEDICINA E  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



**TESIS DOCTORAL**

**PROYECTO ENDOKINETIC-CEF: TRATAMIENTO DE LA  
ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR *ENTEROCOCCUS FAECALIS* EN  
PROGRAMAS DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ENDOVENOSO  
DOMICILIARIO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Laura Herrera Hidalgo**

DIRECTORAS

María Victoria Gil Navarro

Alicia Gutiérrez Valencia

Sevilla, 2021

***A mi familia, en su sentido más amplio.***

# Agradecimientos

Este trabajo no habría sido posible sin la colaboración de muchas personas, a quienes quiero agradecer de corazón su tiempo y su ayuda.

En primer lugar, quiero expresar mi profundo agradecimiento a las Doctoras y directoras de esta Tesis Doctoral, Maria Victoria Gil Navarro y Alicia Gutierrez Valencia. Gracias por ser un ejemplo de trabajo, de perseverancia y de excelencia. Gracias por vuestro aliento y vuestra confianza que me han servido de guía en este largo camino. Gracias por, además de directoras, ser amigas y compañeras. Sin duda, este proyecto no habría salido adelante sin vuestra dedicación y vuestro apoyo.

A todo el equipo del proyecto ENDOKINETIC-CEF, a los que están y a los que nos han dejado, por haberos embarcado en este proyecto que empezamos desde cero. Gracias por haber dedicado tanto tiempo a enseñarme sobre endocarditis, sobre enterococos y sobre investigación. Quiero agradecerlos el haber apostado por el trabajo en equipo, aportando siempre lo mejor de cada uno y manteniendo la ilusión y la confianza durante estos años. Gracias por abanderar este proyecto allá donde se presenta y plantear constantemente nuevos retos que hacen que este grupo siga creciendo, siempre con el objetivo claro de conseguir el mejor tratamiento para los pacientes.

A todos los colaboradores del proyecto ENDOKINETIC-CEF, en especial a los voluntarios del ensayo clínico cuya participación desinteresada ha sido esencial para la realización de este trabajo. Al equipo de la Unidad de Ensayos Clínicos Fase I y Fase II por su acogida y su trato cálido de día y de noche.

A todos los integrantes del grupo de investigación “Infección Por El VIH Y Farmacocinética De Antivirales” del Instituto de Biomedicina de Sevilla, por acogerme como a una más y hacer que el trabajo sea menos trabajo y más diversión.

A todo el personal de la UGC de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío, por los cuatro años de formación y por apoyar este proyecto durante su desarrollo. En especial, a mis tutoras, por la implicación en la formación profesional y personal de los residentes y por potenciar lo mejor de cada uno de nosotros. A los residentes que me han acompañado y me acompañan, por fomentar el compañerismo y trabajar con entusiasmo. Por supuesto a Belen, por todos estos años juntas de esfuerzo y aprendizaje, acompañados de risas y buenos ratos.

A mis amigas de siempre y de ahora, por la alegría de compartir juntas tantos momentos de la vida y por la paciencia que habéis tenido y seguís teniendo conmigo.

A mi familia, por ser un pilar fundamental en mi vida. A mis padres por su amor infinito. A mis hermanas por su apoyo constante y por ser mi mayor orgullo. A la pequeña Olivia y mi familia sueca, por hacer de Uppsala un lugar cálido al que uno siempre quiere volver. A mi abuelo Joaquín por su vitalidad y su arrojo ante la vida que suponen el mejor ejemplo a seguir.

Y a mí familia más reciente, por descubrir la vida juntos y por hacerme más feliz de lo que podía imaginar.

# Índice

<b>Agradecimientos</b>	<b>3</b>
<b>Índice</b>	<b>5</b>
<b>1. Resumen</b>	<b>7</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>10</b>
2.1 Endocarditis infecciosa	11
2.2 <i>Enterococcus</i>	12
2.2.1. Endocarditis infecciosa por <i>Enterococcus faecalis</i>	13
2.2.2 Tratamiento de la endocarditis infecciosa por <i>Enterococcus faecalis</i>	14
2.3 Tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso	16
2.3.1 Tratamiento de la endocarditis infecciosa por <i>Enterococcus faecalis</i> en TADE	17
<b>3. Hipótesis</b>	<b>19</b>
3.1 Hipótesis principal	20
3.2 Hipótesis secundarias	20
<b>4. Objetivos</b>	<b>21</b>
4.1 Objetivo principal	22
4.2 Objetivos secundarios	22
<b>5. Resumen de los resultados del trabajo de investigación</b>	<b>23</b>
5.1. Resumen global de los resultados	24
5.2. Resumen específico de los resultados por artículo	27
5.2.1 Primer artículo	27
5.2.2 Segundo artículo	29
5.2.3 Tercer artículo	30
5.2.4 Cuarto artículo	31

6. Discusión	32
7. Conclusiones	38
8. Otra producción científica	40
9. Siglas	43
10. Referencias	48

# 1. Resumen

Esta tesis doctoral explora el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* para su utilización en los programas de tratamiento antibiótico endovenoso domiciliario (TADE), prestando especial atención a la adaptación a estos programas del tratamiento con la combinación de ampicilina y ceftriaxona. El objetivo de este trabajo ha sido aportar una visión amplia y crítica sobre las posibilidades de tratamiento antibiótico en este escenario e indagar en los aspectos más controvertidos de la adaptación del tratamiento con ampicilina y ceftriaxona a estos programas, como son la farmacocinética de ceftriaxona administrada a altas dosis y la estabilidad de soluciones antibióticas en las condiciones de uso habituales dentro de estos programas.

Este trabajo se ha dividido en cuatro estudios para abordar los diferentes objetivos. En primer lugar, se realizó un ensayo clínico para estudiar la farmacocinética de ceftriaxona administrada según la pauta propuesta para la adaptación del tratamiento combinado con ampicilina y ceftriaxona en el medio extrahospitalario, es decir, en una dosis única diaria de 4 gramos. La farmacocinética de esta nueva pauta se comparó con la de la pauta estándar cuya efectividad clínica ha sido avalada en estudios clínicos y que consiste en administrar 2 gramos de ceftriaxona cada 12 horas. En segundo lugar, se examinaron las alternativas terapéuticas estudiadas para el tratamiento de continuación de la endocarditis infecciosa por *E. faecalis* en el medio extrahospitalario mediante una revisión sistemática de la literatura. En tercer lugar, se ha determinado la estabilidad físico-química de dos soluciones antibióticas de ampicilina y ampicilina más ceftriaxona útiles para el tratamiento de esta entidad en programas de tratamiento antibiótico endovenoso domiciliario y en condiciones similares a las que encontramos en estos programas. Por último, se ha desarrollado un método analítico robusto, sencillo y versátil para la determinación de ceftriaxona en plasma mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas. Este método ha sido utilizado para el análisis de los fármacos en los diferentes estudios.

Los resultados del primer estudio han mostrado que la pauta de ceftriaxona propuesta para el tratamiento extrahospitalario con la combinación de ampicilina y ceftriaxona alcanzaba concentraciones valle significativamente menores que la pauta habitual, aunque con ninguna de las dos se alcanzó la concentración propuesta como objetivo para lograr la sinergia entre estos dos antibióticos. Por ello, su utilidad clínica queda supeditado al desarrollo de nuevos estudios que permitan definir un objetivo farmacocinético/farmacodinámico cuya relación con los resultados clínicos esté probada. En cuando al estudio de estabilidad, este aporta datos que permiten usar las soluciones estudiadas en los programas de tratamiento antibiótico endovenoso domiciliario. Esto supone un importante avance en la adaptación del tratamiento combinado con ampicilina y ceftriaxona al medio extrahospitalario y aumenta las opciones de tratamiento de la



endocarditis por *E. faecalis* en este ámbito. Además, aporta datos sobre la estabilidad de estas soluciones a temperaturas similares a las que se alcanzan en nuestro entorno, lo que aumenta su aplicabilidad en zonas con climas cálidos. El análisis de las alternativas terapéuticas llevado a cabo aporta una amplia visión de las mismas, destacando las fortalezas y debilidades de cada una de ellas y señalando aquellas que por sus buenos resultados de eficacia o por su fácil adaptación a los programas TADE parecen ser las opciones más atractivas. Por último, el método desarrollado para el análisis de fármacos cumplió todos los estándares exigidos por las guías internacionales y ha sido utilizado con éxito en los estudios que componen este trabajo.

En conclusión, este estudio supone una aproximación integral al tratamiento de la endocarditis infecciosa por *E. faecalis* en el ámbito extrahospitalario, en la que se realizan grandes avances y se pone de manifiesto las áreas de conocimiento que requieren nuevos estudios en este ámbito.

## 2. Introducción

## 2.1 Endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad infecciosa infrecuente que consiste en la inflamación del endocardio y las válvulas que separan las cámaras cardíacas debido a la presencia de microorganismos. A pesar de ser una enfermedad infecciosa relativamente poco frecuente, se caracteriza por una elevada morbimortalidad. Se considera el cuarto síndrome infeccioso potencialmente mortal más común (1), estimándose la mortalidad en los primeros 30 días de la infección alrededor del 20% (2). Por lo tanto, el diagnóstico y tratamiento precoz es esencial para reducir la mortalidad de esta enfermedad.

Sin embargo, el diagnóstico de esta patología se ve dificultado debido a que las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio son inespecíficos. En pocas ocasiones los pacientes presentan las manifestaciones "oslerianas" clásicas de la endocarditis, como son la bacteriemia o fungemia persistente, la valvulitis activa, los eventos embólicos y la presencia de fenómenos vasculares inmunológicos. Habitualmente las manifestaciones clínicas de la endocarditis consisten en fiebre y síntomas sistémicos inespecíficos. En este contexto el hemocultivo es una prueba diagnóstica fundamental y se recomienda realizarlo en pacientes considerados de riesgo, pacientes con eventos embólicos o con disfunción valvular detectada por ecocardiografía y en pacientes con fiebre de origen desconocido o de más de 48 horas de evolución (1, 3). Los Criterios de Duke modificados son aceptados y usados universalmente como guía para el diagnóstico de la EI. Estos fueron publicados inicialmente en 1994 y posteriormente actualizados en el año 2000 y, a pesar de su uso extendido, su sensibilidad oscila entre el 70 y 79% (1, 4). Estos criterios consisten en un algoritmo que combina una serie de hallazgos microbiológicos y ecocardiográficos considerados criterios mayores, y hallazgos clínicos y microbiológicos considerados criterios menores. Los pacientes son clasificados en 3 categorías: Endocarditis infecciosa definitiva, posible o descartada (1, 4, 5).

La epidemiología de la EI ha sufrido grandes cambios en las últimas décadas. Tradicionalmente, se consideraban grupos de riesgos a los pacientes adictos a drogas por vía parenteral y a los pacientes con fiebre reumática. En los últimos años el número de pacientes afectados de EI con estas patologías ha disminuido y ha aumentado la proporción de pacientes con dispositivos intracardiacos, material protésico y accesos vasculares de larga duración (1–3, 6). En la actualidad, uno de los principales factores de riesgo es la presencia de material protésico intracardiaco, ya que el 20% de las endocarditis se producen en pacientes con válvulas protésicas y el 4-8% en pacientes con dispositivos intracardiacos (2, 7). En cuanto a factores clínicos se consideran grupos de riesgos los pacientes inmunodeprimidos, pacientes con enfermedad renal crónica y pacientes de avanzada edad. Dentro de estos grupos, los pacientes en tratamiento con hemodiálisis y aquellos que reciben ciclos de quimioterapia, frecuentemente portan catéteres vasculares de larga duración, lo cual redundará en el riesgo aumentado para esta patología. También se considera un factor de riesgo el contacto con la asistencia sanitaria, frecuente en este grupo de pacientes y en los pacientes de edad avanzada (1, 3).

Acorde con el cambio en el perfil de pacientes, se ha producido un cambio en el perfil de los microorganismos causantes. La frecuencia de EI por el grupo de *Streptococcus viridans* ha disminuido notablemente y, por el contrario, ha aumentado la proporción de endocarditis causadas por especies de los géneros *Staphylococcus spp* y *Enterococcus spp*, siendo actualmente el microorganismo más común *Staphylococcus aureus* (1, 8–10). El tratamiento antibiótico de la EI es complejo y depende del microorganismo causante, de las características del paciente y del posible abordaje quirúrgico. Son variables fundamentales a la hora de elegir el tratamiento antibiótico la actividad bactericida del mismo, el efecto inóculo, la penetración de cada fármaco en el foco de la infección y la duración del tratamiento antimicrobiano. Para conseguir erradicar la infección de las vegetaciones es necesario que el tratamiento antibiótico tenga actividad bactericida. En ocasiones, el tratamiento en monoterapia es insuficiente y es necesario utilizar una combinación de dos antibióticos con acción sinérgica (1, 7). A su vez, esto se ve dificultado por tres factores: la baja penetración de los fármacos en las vegetaciones dada la composición de las mismas, la generación de biofilm que actúa como una barrera mecánica y el efecto inóculo que se genera en focos donde se acumulan un elevado número de bacterias (1, 11–13). Se ha demostrado que, una alta densidad bacteriana *in vivo* de  $10^8$ - $10^{11}$  unidades formadoras de colonias (UFC) por gramo de tejido produce un aumento de la concentración mínima inhibitoria (CMI) respecto a aquella medida *in vitro*. Este fenómeno se conoce como efecto inóculo y contribuye a disminuir la efectividad de los antibióticos en el tratamiento de la EI. Este fenómeno no afecta por igual a todos los antibióticos y es más notorio en aquellos antibióticos que actúan sobre la síntesis de la pared celular, debido a que las bacterias que forman las vegetaciones se encuentran en una fase estacionaria en la que la tasa de proliferación bacteriana es baja (14).

La duración del tratamiento antimicrobiano y el régimen de dosificación son también elementos claves para conseguir un tratamiento antibiótico eficaz. En general, el tratamiento de esta enfermedad oscila entre 2 y 6 semanas desde la negativización de los hemocultivos, en el caso de tener hemocultivos positivos, o desde la obtención de un cultivo positivo de material extraído tras la cirugía. Respecto al diseño del régimen de dosificación, es fundamental tener en cuenta los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) de los antimicrobianos empleados para optimizar su actividad (1, 3, 5, 7). Ambos factores son esenciales para la adaptación del tratamiento intravenoso intrahospitalario al ámbito extrahospitalario. El tratamiento extrahospitalario puede ser tanto intravenoso, mediante programas de tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE), como oral. Estas dos modalidades presentan numerosas ventajas para los pacientes y los sistemas de salud, pero la adaptación de los regímenes terapéuticos es, en ocasiones, compleja. En los últimos años, ha habido avances notables en el tratamiento de la EI a los programas TADE, aunque aún son necesarios estudios que permitan recomendar regímenes terapéuticos concretos aplicables en el ámbito ambulatorio para cada escenario y para establecer la duración óptima del mismo (1, 15–18).

## 2.2 *Enterococcus*

Dentro de la familia *Enterococcaceae*, se encuentra el género *Enterococcus* integrado por 50 especies (19). Este género está compuesto por bacterias gram positivas no formadoras de esporas de forma ovoide dispuestas en parejas, cadenas o grupos. Los enterococos se caracterizan por ser microorganismos anaerobios facultativos ubicuos y versátiles, lo que les confiere gran capacidad de adaptación. Como consecuencia poseen gran resistencia a condiciones estresantes y a múltiples familias de antimicrobianos (19, 20).

Las especies de este género forman parte de la microbiota habitual de los mamíferos, entre ellos la del ser humano. A su vez, son la segunda causa más común de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS), especialmente en pacientes hospitalizados y tratados con antibióticos (19, 21). Esto se debe a que, dada la plasticidad de su genoma, tienen una gran capacidad para mutar y adquirir nuevas resistencias, que se suman a las resistencias intrínsecas y a la baja susceptibilidad que presentan frente a antibióticos comúnmente usados, como las penicilinas. Las principales infecciones causadas por estos microorganismos abarcan infecciones del tracto urinario (ITUs), de piel y partes blandas, abdominales y del tracto biliar, de herida quirúrgica, de quemaduras, bacteriemias, endocarditis e infecciones asociadas a catéteres u otros dispositivos (20, 22).

El 75% de estas infecciones están causadas por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* (21). Su virulencia se asocia a la capacidad para evadir al sistema inmune, la capacidad para fijarse tanto a células hospedadoras, como a la matriz extracelular o a superficies inertes y a la capacidad para generar biofilm. Generalmente *E. faecalis* es considerada una especie más virulenta, pero con mejor perfil de sensibilidad a los antimicrobianos que *E. faecium* (20).

### **2.2.1. Endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis***

La endocarditis enterocócica es la tercera causa más frecuente de EI y en el 90% de estas infecciones *E. faecalis* es el agente causal (1, 23). El número de casos diagnosticados de EI causados por *E. faecalis* ha aumentado notablemente en las últimas décadas y actualmente representa aproximadamente el 15% de las IE. No obstante, existen amplias diferencias entre los casos reportados en diferentes zonas geográficas, debido en parte a la diferencia tanto en la disponibilidad de recursos sanitarios, así como en la tasa de publicación de datos entre países de renta media-baja y de renta alta. Además, el hecho de que la mayoría de los datos procedan de centros de referencia para el tratamiento de EI, puede introducir un sesgo de derivación (24, 25).

La EI por *E. faecalis* se presenta habitualmente como un cuadro subagudo que se manifiesta mediante síntomas sistémicos inespecíficos como malestar, fatiga y fiebre, que puede ir acompañado de un síndrome constitucional y anemia crónica en pacientes ancianos o inmunodeprimidos con comorbilidades, lo cual

dificulta su diagnóstico (23), provocando un retraso notable del mismo (26). El perfil de paciente que sufre esta patología es un adulto, principalmente varón, con una edad media de 70 años y con presencia de comorbilidades. El porcentaje de estas infecciones que son consideradas IRAS ha aumentado significativamente en los últimos años, y actualmente se considera que constituyen el 50% de las EI por *E. faecalis* (23, 24).

Esta enfermedad, al contrario de lo que sucede en endocarditis de otras etiologías, presenta una baja incidencia de fenómenos inmunológicos y de afectación cutánea o vascular. La tasa de embolia pulmonar es también baja, en cambio, la proporción de fallos cardíacos *de novo* es superior a la de otras EI (24, 27). Este tipo de endocarditis afecta en mayor medida a las válvulas cardíacas izquierdas, principalmente a la válvula aórtica. Numerosos estudios indican que la tasa de infección por *E. faecalis* sobre válvulas protésicas y dispositivos cardíacos y el desarrollo de abscesos perianulares es superior a la de otras endocarditis, probablemente debido a la capacidad de adhesión y de generación de biofilm de numerosas cepas de esta especie (24, 27, 28). A pesar de que la población afectada por esta patología tiene un alto riesgo de complicaciones quirúrgicas, el número de pacientes con EI por *E. faecalis* tratados mediante cirugía cardíaca ha aumentado en las últimas décadas y asciende al 40% del total de las endocarditis enterocócicas (23, 28, 29). En el 25-50% de los casos la puerta de entrada de la infección es desconocida, aunque los focos más comunes son el tracto genitourinario y gastrointestinal, dado que son la localización más frecuente de este microorganismo en condiciones no patológicas (27, 30, 31). La EI por *E. faecalis* se ha relacionado recientemente con la presencia de cáncer colorrectal. Esto se debe, a que se ha observado en este tipo de pacientes alteraciones en la microbiota, y se le ha atribuido a *E. faecalis* una posible actividad inmunogénica y proinflamatoria, sin embargo, estudios previos le atribuían a esta cepa una actividad protectora y antiinflamatoria (26). Para esclarecer la actividad de *E. faecalis* respecto a la inmunidad y su relación con el cáncer colorrectal son necesarios más estudios y de esta manera determinar la necesidad del rastreo sistemático del cáncer colorrectal en pacientes con EI por *E. faecalis*.

La tasa de recaída en este tipo de infecciones se ha mantenido estable entre el 5 y el 7% en la última década y su reducción supone uno de los principales retos actuales en el abordaje de esta patología. Esto se atribuye generalmente a la fragilidad de los pacientes afectados, a la falta de avances en tratamiento disponible y a la virulencia de las cepas causantes de las infecciones (23, 27, 29).

### **2.2.2 Tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis***

El tratamiento de la EI por *E. faecalis* supone un reto debido a la baja susceptibilidad a la acción de los antibióticos y al desarrollo de resistencias a los mismos (1, 7, 32). Durante años, el tratamiento de referencia ha consistido en la combinación de un antibiótico  $\beta$ -lactámico con un aminoglucósido durante 4 a 6 semanas,

generalmente ampicilina y gentamicina (AG), a pesar de ser una combinación altamente nefrotóxica (28). El tratamiento combinado con AG permite conseguir un efecto sinérgico con actividad bactericida (33). En el caso de reacción adversa o alergia a penicilinas, o infecciones por cepas de *E. faecalis* resistentes a penicilina, ampicilina ha sido generalmente sustituida por vancomicina, incrementando el riesgo de nefrotoxicidad (1). Una estrategia propuesta para reducir la toxicidad en el tratamiento con AG, es la disminución de la duración del tratamiento con gentamicina a dos semanas. Este régimen de tratamiento ha demostrado menor incidencia de nefrotoxicidad sin menoscabo de la eficacia clínica del tratamiento, por lo que es una alternativa para pacientes frágiles infectados por cepas que no presenten alta resistencia a los aminoglucósidos (no-HLAR, del inglés non high level aminoglycoside resistance) (34, 35). Este paradigma ha cambiado en las últimas décadas debido a la aparición y dispersión de cepas altamente resistentes a aminoglucósidos (HLAR), así como al aumento de la fragilidad y a la presencia de comorbilidades en los pacientes que han llevado a la búsqueda de alternativas terapéuticas con mejor perfil de seguridad (1, 23, 36). La alternativa más estudiada es la combinación de dos antibióticos  $\beta$ -lactámicos: ampicilina y ceftriaxona (AC) (1). El tratamiento de la EI por *E. faecalis* con AC se sustenta en extensos estudios de cohortes que han demostrado iguales resultados clínicos que AG, con una menor nefrotoxicidad y pudiendo ser usados en cepas HLAR (28, 29, 37–39), por lo que en la actualidad se posiciona como una alternativa terapéutica (1, 7, 32), e incluso se recomienda su uso prioritario (23). Su principal desventaja es el posible aumento de las infecciones por *Clostridium difficile* por el tratamiento prolongado con ceftriaxona, pero este hecho no ha sido constatado en las cohortes estudiadas (32).

El tratamiento de infecciones causadas por *E. faecalis* con ceftriaxona requiere una explicación, ya que este microorganismo es intrínsecamente resistente a las cefalosporinas. Esta resistencia se explica por la baja afinidad por las proteínas de unión a penicilinas (PBPs) que expresa *E. faecalis* en su superficie (36). A pesar de ello, se ha demostrado que la combinación AC tiene un efecto sinérgico que proporciona actividad bactericida frente a *E. faecalis* independientemente de la CMI a ceftriaxona. El fundamento de este fenómeno parece estar relacionado con la inhibición de diferentes PBPs. Concretamente, se postula que la saturación por parte de ceftriaxona de las PBPs no esenciales 2 y 3 es complementaria a la inhibición de las PBPs 4 y 5 por ampicilina lo que genera el efecto bactericida sinérgico. En estudios *in vitro*, este efecto se ha observado con concentraciones de ceftriaxona en el medio de 5-10 mcg/ml (40–42).

La duración recomendada para el tratamiento antibiótico de la EI por *E. faecalis* oscila entre 4 y 6 semanas, en función de las características de la infección, del paciente y de la cepa aislada (1, 7, 29). Durante el periodo inicial del tratamiento (aproximadamente 2-3 semanas) el riesgo de complicaciones tales como fallo cardiaco, eventos embólicos o complicaciones perivalvulares es alto y los pacientes deben permanecer hospitalizados. Durante el resto del tratamiento el riesgo de complicaciones es bajo, y el único motivo por el que los pacientes permanecen hospitalizados es para recibir tratamiento antibiótico intravenoso (16, 43, 44). Por esta razón, en

los últimos años se han desarrollado estrategias para adaptar el tratamiento intrahospitalario de la EI por *E. faecalis* al ámbito extrahospitalario mediante programas TADE (45–48).

### 2.3 Tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso

Los programas TADE se definen como aquellos programas orientados a la administración de antibióticos por vía parenteral en pacientes ambulatorios como alternativa al tratamiento intrahospitalario. Los programas TADE se empezaron a implantar en los años 70 y su uso se ha incrementado desde entonces. Estos programas se han convertido en una modalidad de cuidado mundialmente usada que ha demostrado ser segura, eficaz y eficiente (15, 49). Los programas TADE aportan múltiples beneficios tanto a los pacientes como a los sistemas de salud. Por una parte, permiten una pronta incorporación de los pacientes a sus actividades diarias (trabajo, escuela etc.) y mejoran la percepción de su salud, acelerando la adaptación y recuperación de los mismos. Además, reducen el riesgo de complicaciones asociadas al ingreso y la aparición de infecciones nosocomiales que se asocian a largas estancias hospitalarias. Por otro lado, el alta temprana de estos pacientes reduce los costes asociados a la hospitalización y a sus complicaciones, y permite liberar camas hospitalarias altamente demandadas (44). Otra ventaja potencial en estudio es la posible disminución de las readmisiones hospitalarias (50).

Existen diferentes modalidades de administración y organización englobadas dentro de los programas TADE, en función del lugar de administración, el personal implicado y los recursos disponibles, y deben adaptarse a las necesidades del paciente. Entre ellos se pueden distinguir la autoadministración, el tratamiento a domicilio y el tratamiento en centros sanitarios sin implicar ingreso, por ejemplo, en hospitales de día. Estos factores determinan los criterios de inclusión de los pacientes en el programa, así como la elección de los antibióticos a emplear (43, 44, 51). La inclusión de un régimen antibiótico para un episodio infeccioso en un programa TADE concreto requiere que este sea clínicamente efectivo y eficiente, seguro y fácil de administrar; además de tener en cuenta los criterios PK/PD de los antimicrobianos utilizados (44, 52). Por ello, además del espectro antimicrobiano del fármaco y del perfil de resistencias del microorganismo infectante, es necesario tener en cuenta el tipo de programa TADE disponible, el modo de administración y número de administraciones diarias que se requieren, la toxicidad de tratamiento a largo y corto plazo y la estabilidad de los antimicrobianos en la solución. En ocasiones esto puede conllevar a cambios en el esquema de tratamiento, incluyendo dosis, frecuencia, vía o modo de administración o incluso cambio de antibiótico (44). Generalmente es preferible usar fármacos que requieran una única administración diaria, aunque el uso de fármacos que requieran dosis múltiples diarias está ampliamente extendido gracias a los estudios de estabilidad y la disponibilidad de dispositivos como bombas de infusión electrónica y los infusores elastoméricos (43, 44, 53, 54).

Los estudios de estabilidad de soluciones antibióticas para su uso en programas TADE deben realizarse en condiciones análogas a las que se usan en estos programas. Para ello es necesario controlar las condiciones



de conservación de la solución en cuanto a material del envase, temperatura y tiempo necesario para su correcta administración en domicilio. También es necesario testar soluciones de igual composición a las usadas en TADE respecto a naturaleza del disolvente, concentración del antibiótico y posibles excipientes (44, 46, 49, 53–55). La falta de estudios que cumplan estos requisitos y, en ocasiones, la disparidad de resultados supone un obstáculo para la expansión de estos programas. Generalmente los estudios de estabilidad asumen que la temperatura ambiente se encuentra alrededor de los 25 °C, lo cual no se corresponde con la realidad en numerosos hogares y en algunas estaciones del año. Además, se ha demostrado que la temperatura de las soluciones contenidas en infusores o bombas de perfusión electrónicas asciende hasta al menos 30 °C cuando se encuentran en contacto con o cerca del cuerpo de los pacientes (53, 54). Otro ámbito poco explorado es el estudio de la estabilidad de soluciones en las que se encuentran diluidos dos o más antibióticos, las cuales son de gran utilidad para el tratamiento de infecciones graves que requieren tratamiento antibiótico combinado, ya que el uso de dos bombas de administración simultáneas no es factible en la práctica clínica.

Respecto a la selección de pacientes, se consideran pacientes candidatos a programas TADE aquellos sin opción de tratamiento antibiótico vía oral, estables clínicamente y conocedores de los riesgos y beneficios de esta modalidad de tratamiento. Otros requisitos indispensables son que el paciente o su cuidador sean capaces de trabajar y comunicarse con el equipo de salud y que el domicilio cumpla unos requisitos mínimos de salubridad (44, 52).

### **2.3.1 Tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* en TADE**

La inclusión de pacientes con EI en programas TADE fue inicialmente desaconsejada por su gravedad y porque un gran número de pacientes que eran usuarios de droga vía parenteral. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado la utilidad de los programas TADE para el tratamiento de la EI en pacientes seleccionados, por lo que actualmente su inclusión se recomienda en la mayoría de las guías de tratamiento en TADE nacionales e internacionales (1, 15, 43, 44). El tratamiento ambulatorio de pacientes con EI por *E. faecalis* ha sido infrecuente debido a la dificultad para adaptar el tratamiento de elección, ampicilina combinada con ceftriaxona o con gentamicina, al ámbito extrahospitalario, por varios motivos. Por un lado, el tratamiento con gentamicina requiere monitorización de niveles plasmáticos y controles analíticos de manera continua (44) y por otro lado, la estabilidad de ampicilina ha sido cuestionada durante años debido a la disparidad en los resultados de diferentes estudios (56), por lo que estos fármacos no han sido usados regularmente en tratamientos extrahospitalarios. Respecto a ceftriaxona, esta ha sido ampliamente utilizada en programas TADE, debido a su larga vida media y su seguridad en pacientes con insuficiencia renal. La principal dificultad para la administración de la combinación ampicilina con ceftriaxona en el ámbito extrahospitalario es la necesidad de dos accesos venosos para administrar cada fármaco mediante una bomba de perfusión

electrónica, ya que la estabilidad de la mezcla de los dos antibióticos no ha sido estudiada hasta este momento. Mantener dos accesos venosos de manera simultánea en el mismo paciente reduce en gran medida la funcionalidad del paciente y hace inviable la opción de incluir este régimen de tratamiento en un programa TADE sin modificaciones.

En la última década han surgido nuevas alternativas para el tratamiento ambulatorio de estos pacientes. Un estudio en una pequeña cohorte de pacientes ha sugerido la administración de AC modificando el régimen posológico de ceftriaxona para administrarla en una única dosis diaria (45). Asimismo, se han propuesto alternativas de tratamiento intravenoso mediante antibióticos activos frente a *E. faecalis* con un buen perfil PK/PD y de seguridad para ser administrados como tratamiento de continuación en los programas TADE. Entre ellos cabe destacar los tratamientos basados en teicoplanina (57, 58) y dalbavancina (59, 60). Por último, el tratamiento secuencial con antibioterapia oral en pacientes seleccionados ha surgido como una opción segura y eficaz para el tratamiento de continuación de la endocarditis infecciosa de diferentes etiologías, incluyendo la causada por *E. faecalis* (17). Todas estas alternativas suponen grandes avances para mejorar el bienestar de los pacientes, pero requieren de nuevos estudios para determinar en qué pacientes son ventajosas y, en su mayoría, definir el régimen de dosificación y duración adecuada del tratamiento.

Por tanto, dado el incremento de las infecciones causadas por *E. faecalis* y el oportuno auge de los programas TADE, es necesario estudiar las opciones de tratamiento antimicrobiano de continuación para los pacientes con EI por *E. faecalis* en el ámbito extrahospitalario y definir cuál es la mejor alternativa en cada caso, para optimizar tanto los resultados clínicos de los pacientes como los recursos del sistema sanitario.

### 3. Hipótesis

### 3.1 Hipótesis principal

La EI causada por *E. faecalis* puede ser tratada en el ámbito extrahospitalario, de manera segura y eficaz, mediante la administración del tratamiento antimicrobiano intravenoso basado en AC en programas de TADE.

### 3.2 Hipótesis secundarias

- La concentración plasmática de ceftriaxona tras la administración de 4 gramos en una infusión corta es superior a la concentración que ha demostrado un efecto sinérgico con ampicilina en estudios *in vitro* (Cs= 5-10 microgramos por mililitro), y no existen diferencias con respecto a la administración de 2 gramos cada 12 horas.
- AC es una alternativa segura y eficaz de tratamiento de continuación en el ámbito extrahospitalario para la EI causada por *E. faecalis*.
- Las soluciones de ampicilina 12 gramos en 500 mililitros de cloruro sódico 0.9% y de ampicilina 12 gramos junto a ceftriaxona 4 gramos en 500 mililitros de cloruro sódico 0.9% son estables a temperatura ambiente (25°C) o superior (30-37°C) durante al menos 24 horas en envases de polipropileno.

## 4. Objetivos

#### 4.1 Objetivo principal

Determinar si el tratamiento extrahospitalario de la EI por *E. faecalis* basado en un régimen de AC en programas TADE es una alternativa terapéutica válida en cuanto a seguridad y eficacia.

#### 4.2 Objetivos secundarios

- Determinar si la concentración plasmática de ceftriaxona 24 horas después de la administración de 4 gramos en una infusión corta única es superior a Cs.
- Comparar los parámetros farmacocinéticos de ceftriaxona en dos regímenes basados en AC: 2 gramos cada 12 horas y 4 gramos cada 24 horas y el tiempo que la concentración plasmática libre de ceftriaxona se mantiene por encima de Cs en cada uno de ellos.
- Analizar las alternativas disponibles como tratamiento de continuación extrahospitalario para los pacientes en tratamiento antibiótico para la EI por *E. faecalis*.
- Desarrollar y validar un método analítico mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS/MS) para la identificación y cuantificación de ceftriaxona en muestras plasmáticas.
- Determinar la estabilidad de una solución de ampicilina 24 g/L diluida en cloruro sódico 0.9% y almacenada en un envase de polipropileno a 25, 30 y 35 °C tras 20, 24 y 30 horas de almacenamiento.
- Determinar la estabilidad de una solución combinada de ampicilina 24 g/L y ceftriaxona 8 g/L diluida en cloruro sódico 0.9% y almacenada en un envase de polipropileno a 25, 30 y 35 °C tras 20, 24 y 30 horas de almacenamiento.

## 5. Resumen de los resultados del trabajo de investigación

## 5.1. Resumen global de los resultados

Mediante el presente trabajo se han estudiado en profundidad las alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de la EI por *E. faecalis* en programas TADE, con especial interés en la combinación AC y su adaptación a estos programas. Este trabajo se ha estructurado en cuatro bloques que han derivado en cuatro publicaciones de alto nivel.

En el primer trabajo se estudió cómo variaba la farmacocinética de ceftriaxona al adaptar el tratamiento combinado AC a los programas TADE. Se comparó la farmacocinética de ceftriaxona tras la administración según el régimen intrahospitalario (2 gramos cada 12 horas) con el régimen propuesto para la administración extrahospitalaria (4 gramos cada 24 horas). Para ello se diseñó un ensayo clínico fase II abierto y cruzado en voluntarios sanos. La exposición total a ceftriaxona, medida mediante el área bajo la curva ( $AUC_{0-24}$ , del inglés área under the curve) fue similar tras la administración de ambos regímenes terapéuticos. Sin embargo, la concentración libre de ceftriaxona ( $uC$ ) a las 24 horas del inicio del tratamiento fue significativamente inferior tras la administración de 4 gramos en una dosis única. Ambos regímenes presentaron  $uC_{24h}$  inferiores a la  $C_s$  propuesta, aunque el 90% de los voluntarios mantuvieron la  $uC$  por encima de este valor durante el 50% del intervalo terapéutico tras administrar 2 gramos cada 12 horas y durante el 33% del intervalo terapéutico tras administrar 4 gramos cada 24 horas. Estos resultados nos han permitido corroborar que ninguno de los dos regímenes terapéuticos estudiados permite alcanzar el objetivo farmacocinético propuesto, a pesar de que el tratamiento con la combinación AC administrando ceftriaxona 2 gramos cada 12 horas ha demostrado tener muy buenos resultados clínicos y permite mantener concentraciones superiores a la  $C_s$  durante un tramo mayor del intervalo terapéutico.

El segundo bloque de este trabajo ha consistido en el análisis pormenorizado de las alternativas terapéuticas estudiadas hasta la fecha para el tratamiento de continuación de la EI por *E. faecalis* en programas TADE. En este contexto se ha puesto de manifiesto que las combinaciones AC y AG son las dos alternativas terapéuticas cuyos resultados de eficacia han sido respaldados por largas cohortes de pacientes. Gracias a ello y a su mayor experiencia de uso son consideradas el tratamiento de elección para esta patología, aunque la combinación AG presenta peores resultados de seguridad. No existen datos sobre la adaptación de estas dos alternativas terapéuticas a los programas TADE, exceptuando las propuestas recogidas en este trabajo para la combinación AC. Existen otras alternativas intravenosas como son la administración de regímenes terapéuticos basados en dalbavancina, teicoplanina o daptomicina. Estos regímenes no cuentan con grandes estudios que avalen su eficacia y seguridad, pero sí se han reportado series de casos o cohortes de pacientes tratados en el ámbito extrahospitalario con estas alternativas. Parecen ser especialmente ventajosos, dadas sus características farmacocinéticas, aquellos basados en teicoplanina y dalbavancina. Por último, encontramos datos de pacientes que continuaron el tratamiento de esta patología vía oral en un ensayo



clínico multicéntrico de gran relevancia, aunque la representación de la endocarditis por *E. faecalis* en el mismo fue escasa, por lo que se requieren más estudios en este ámbito. En este estudio no se ha encontrado una recomendación consensuada sobre cuál es el tratamiento idóneo para la EI por *E. faecalis* en programas TADE, ya que existen importantes lagunas de conocimiento, en unas ocasiones respecto a la adaptación a los programas TADE, y en otras ocasiones respecto a la eficacia y seguridad de las alternativas terapéuticas estudiadas.

En el tercer apartado de este trabajo se ha abordado el estudio de la estabilidad fisicoquímica de dos disoluciones de antibióticos útiles para el tratamiento de la EI por *E. faecalis* en programas TADE con la combinación AC. Las soluciones estudiadas han sido ampicilina 24 g/L en cloruro sódico 0.9% y ampicilina 24 g/L más ceftriaxona 8 g/L en cloruro sódico 0.9%. Este estudio se ha llevado a cabo simulando las condiciones utilizadas en los programas TADE, para ello se usaron envases de polipropileno, cloruro sódico 0.9% como diluyente y tres temperaturas de conservación: 25, 30 y 37 °C durante 48 horas. Durante este periodo se determinó la cantidad remanente de la concentración inicial de cada fármaco a lo largo de las 48 horas (considerándose estable si se conservaba al menos el 90% de la concentración inicial), y se observaron cambios en el color y en la turbidez de las soluciones. A 25 y a 30 °C ambas soluciones fueron estables durante 30 horas. A 37 °C la solución de ampicilina 24 g/L fue estable durante 24 horas, en cambio, ninguno de los dos fármacos en la solución combinada mantuvieron concentraciones superiores al 90% de su concentración inicial a las 20 horas (primer punto de medida), por lo que fue considerada inestable. En ninguno de los casos hubo cambios significativos en el color o la turbidez de las soluciones. En resumen, gracias a este trabajo se ha establecido que estas dos soluciones son estables y pueden ser utilizadas en programas TADE cuando la temperatura oscile entre los 25 y los 30 °C, en cambio, en ambientes cálidos con temperaturas superiores (37 °C) la solución de ampicilina puede ser usada ya que mantiene la estabilidad, pero no la solución combinada.

En el cuarto y último bloque de este trabajo se expone el desarrollo y validación de un método analítico idóneo para la determinación analítica de ceftriaxona en plasma. Este método y dos variantes del mismo han sido utilizados para la determinación y cuantificación de ceftriaxona libre y total en plasma y total en suero fisiológico en los estudios analíticos que componen este trabajo. El método desarrollado es un método robusto y eficiente que permite un análisis ágil y de corta duración. Además, este método permite el análisis de un amplio rango de concentraciones. Su versatilidad ha permitido su adaptación al análisis de ceftriaxona libre, en un medio diferente y al análisis conjunto de dos analitos (ceftriaxona y ampicilina). La validación del método se hizo acorde a los estándares internacionalmente aceptados que recomienda la Food and Drug Administration (FDA).

El conjunto de estos estudios supone un avance en el conocimiento relativo al tratamiento de la EI por *E. faecalis* en el ámbito extrahospitalario, a pesar de que sigue habiendo importantes lagunas de conocimiento. La combinación AC se postula como la mejor alternativa por sus datos de eficacia y seguridad, a pesar de que aún se desconoce cuál es la manera óptima de adaptarlo a los programas TADE. Los resultados de farmacocinética y estabilidad de este trabajo permiten avanzar en el uso de mezclas antibióticas en estos programas y proponer nuevas estrategias para la administración del régimen AC en programas TADE. A su vez, se plantea la discusión de cuál es el objetivo farmacocinético de los regímenes que se diseñen para ceftriaxona en esta combinación antibiótica. Este trabajo también recaba la información disponible sobre nuevas alternativas potencialmente útiles en el tratamiento de los pacientes afectados por esta entidad y recalca la información que se requiere para su uso generalizado.

## 5.2. Resumen específico de los resultados por artículo

### 5.2.1 Primer artículo

Herrera-Hidalgo L, de Alarcón A, López-Cortes LE, Luque-Márquez R, López-Cortes LF, Gutiérrez-Valencia A, Gil-Navarro MV. Is Once-Daily High-Dose Ceftriaxone plus Ampicillin an Alternative for *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis in Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy Programs? *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Dec 16;65(1):e02099-20. doi: 10.1128/AAC.02099-20. PMID: 33046488; PMCID: PMC7927845.

#### Objetivos

- Estudiar la farmacocinética de ceftriaxona tras la administración de una dosis única diaria de 4 gramos y conocer la concentración valle que se obtiene.
- Determinar si esta pauta antibiótica alcanza concentraciones plasmáticas que permitan mantener la actividad sinérgica de la combinación AC durante 24 horas.
- Comparar la concentración valle y la exposición a concentraciones que producen sinergia con las que se obtienen tras la administración de 2 gramos de ceftriaxona cada 12 horas frente a la administración de 4 gramos cada 24 horas.

#### Material y métodos

- Ensayo clínico farmacocinético fase II abierto y cruzado en voluntarios sanos.
- Divido en dos fases de tratamiento separadas por un periodo de lavado de 10 días: durante la fase A los voluntarios recibieron 2 gramos de ceftriaxona cada 12 horas y durante la fase B recibieron 4 gramos de ceftriaxona en una dosis única.
- En cada fase se tomaron muestras sanguíneas durante 24 horas.
- Se determinó la concentración de ceftriaxona libre y total mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas.
- La farmacocinética se estudió mediante un modelo no compartimental.

#### Resultados

- En la fase A (2g/12h), las concentraciones valle medias total y libre de ceftriaxona fueron  $86.44 \pm 25.90$  mg/L y  $3.59 \pm 1.35$  mg/L.
- En la fase B (4g/24h), las concentraciones valle medias total y libre de ceftriaxona fueron  $34.60 \pm 11.16$  mg/L y  $1.40 \pm 0.62$  mg/L.
- La exposición total a ceftriaxona, medida mediante el  $AUC_{0-24}$ , fue similar en ambas fases.

- Ningún paciente en la fase B (4g/24h) alcanzó concentraciones valle que permitieran mantener la actividad sinérgica de AC, mientras que solo el 25% (n=3) alcanzaron este objetivo en la fase A (2g/12h).
- En cuanto a la seguridad, no se observaron efectos adversos grado 3-4.

#### Conclusiones

- Ninguno de los regímenes posológicos estudiados mantiene concentraciones superiores o similares a la concentración de sinergia propuesta durante 24 horas.
- Se desconoce la exposición a ceftriaxona necesaria para maximizar la actividad sinérgica con ampicilina frente a *E. faecalis* que se requiere para el tratamiento de la endocarditis infecciosa.
- La administración de una dosis única diaria de 4 gramos de ceftriaxona reduce el tiempo de exposición a la concentración de sinergia propuesta respecto a la administración de 2 gramos cada 12 horas.

## 5.2.2 Segundo artículo

Herrera-Hidalgo L, de Alarcón A, López-Cortes LE, Luque-Márquez R, López-Cortes LF, Gutiérrez-Valencia A, Gil-Navarro MV. *Enterococcus faecalis* Endocarditis and Outpatient Treatment: A Systematic Review of Current Alternatives. *Antibiotics* (Basel). 2020 Sep 30;9(10):657. doi: 10.3390/antibiotics9100657. PMID: 33007853; PMCID: PMC7600219.

### Objetivos

- Identificar y recopilar la evidencia científica que avala el uso de diferentes regímenes antibióticos para el tratamiento de la EI por *E. faecalis* en el ámbito ambulatorio.
- Evaluar y sintetizar los datos publicados de eficacia, seguridad y adaptación al medio ambulatorio publicados para facilitar la elección del mejor tratamiento en función de la evidencia disponible.

### Material y métodos

- Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones PRISMA.
- Se realizó una síntesis narrativa de los resultados.
- Los regímenes terapéuticos fueron clasificados en función del antibiótico principal empleado en las siguientes categorías: regímenes basados en aminoglucósidos, en la combinación de dos antibióticos  $\beta$ -lactámicos, en teicoplanina, en daptomicina o en dalbavancina o tratamiento oral.
- La calidad de los estudios se evaluó en función del tipo de estudio.

### Resultados

- Los regímenes para los que se encontró mayor evidencia en cuanto a su eficacia y seguridad fueron aquellos basados en aminoglucósidos y en la combinación de dos antibióticos  $\beta$ -lactámicos, sin embargo, existen pocos datos sobre su adaptación al medio extrahospitalario.
- Otras alternativas como teicoplanina o dalbavancina, se han usado con éxito en programas TADE, en cambio no han demostrado ampliamente su eficacia clínica.
- EL tratamiento de continuación vía oral es una alternativa prometedora.

### Conclusiones

- No existe evidencia suficiente para recomendar cuál es la mejor alternativa para el tratamiento de la IE por *E. faecalis* en el medio extrahospitalario.
- Nuestro trabajo aporta un examen pormenorizado de las posibles alternativas que podrían ser útiles en este ámbito.

### 5.2.3 Tercer artículo

Herrera-Hidalgo L, López-Cortés LE, Luque-Márquez R, Gálvez-Acebal J, de Alarcón A, López-Cortés LF, Gutiérrez-Valencia A, Gil-Navarro MV. Ampicillin and Ceftriaxone Solution Stability at Different Temperatures in Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Jun 23;64(7):e00309-20. doi: 10.1128/AAC.00309-20. PMID: 32393486; PMCID: PMC7318038.

#### Objetivos

- Determinar la estabilidad de soluciones antibióticas útiles para el tratamiento de la EI por *E. faecalis* en programas TADE, utilizando condiciones análogas a las que se presentan en estos programas.
- Determinar la estabilidad de una solución de ampicilina de concentración 24 g/L a 25, 30 y 37°C.
- Determinar la estabilidad de una solución combinada de ampicilina 24 g/L y ceftriaxona 8 g/L a 25, 30 y 37°C.

#### Material y métodos

- Se prepararon dos soluciones en cloruro sódico 0.9%: Ampicilina 24 g/L y ampicilina 24 g/L junto con ceftriaxona 8 g/L.
- Las soluciones se conservaron a 25, 30 y 37 °C durante 48 horas tras la preparación.
- Se evaluó la estabilidad química y física durante este periodo.
- Las soluciones se consideraron estables si se mantenían más del 90% de la concentración inicial y el color y la limpidez se mantuvieron sin cambios respecto al momento de su preparación.

#### Resultados

- La estabilidad de la solución de ampicilina 24 g/L fue de 30 horas a 25 y 30 °C y de 24 horas a 37 °C.
- La estabilidad de la solución combinada de ampicilina 24 g/L y ceftriaxona 8 g/L fue de 30 horas a 25 y 30 °C y menor de 20 horas a 37 °C.

#### Conclusiones

- Los resultados de este estudio permiten incluir las soluciones de ampicilina y ampicilina y ceftriaxona combinadas en programas TADE gracias a la estabilidad demostrada a temperaturas similares a las que se alcanzan en nuestro medio.

## 5.2.4 Cuarto artículo

Herrera-Hidalgo L, Gil-Navarro MV, Dilly Penchala S, López-Cortes LE, de Alarcón A, Luque-Márquez R, López-Cortes LF, Gutiérrez-Valencia A. Ceftriaxone pharmacokinetics by a sensitive and simple LC-MS/MS method: Development and application. J Pharm Biomed Anal. 2020 Sep 10;189:113484. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113484. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32736331.

### Objetivos

- Desarrollar un método analítico sensible y rápido para determinar concentraciones de ceftriaxona en plasma en un amplio rango de concentraciones.
- Validar dicho método siguiendo las recomendaciones de la Food and Drug Administration (FDA).

### Material y métodos

- El análisis se llevó a cabo usando cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS/MS).
- La cromatografía se realizó con una columna Phenomenex Luna C18 (5 $\mu$ m, 150 x 2.0 mm).
- La fase móvil se compuso de un 70% de fase acuosa (agua) y un 30% de fase orgánica (acetonitrilo) a un flujo de 500  $\mu$ l/min con un programa de flujo isocrático.
- La preparación de la muestra se llevó a cabo mediante precipitación de proteínas y centrifugación.

### Resultados

- Se desarrolló y validó un método analítico con una duración total de 5 minutos.
- El rango de concentración que permite analizar es de 3 a 1000  $\mu$ g/ml.
- La precisión y exactitud en los análisis intradiarios e interdiarios fueron inferiores al 15% y, por tanto, cumplían los criterios de aceptación.

### Conclusiones

- Se ha desarrollado un método para la cuantificación de ceftriaxona en plasma sensible y robusto con múltiples aplicaciones en la monitorización terapéutica y en la investigación con este fármaco.

## 6. Discusión



El tratamiento de continuación de la EI causada por *E. faecalis* en el ámbito extrahospitalario no ha sido estudiado en profundidad hasta la fecha y, por lo tanto, no existe consenso sobre cuál es la mejor alternativa terapéutica en este escenario. Dadas las múltiples ventajas del tratamiento ambulatorio para estos pacientes, este trabajo se ha centrado en investigar cómo adaptar el tratamiento combinado intrahospitalario con AC al medio ambulatorio. Así mismo, se ha estudiado en profundidad cuáles son los regímenes de tratamiento más adecuados, en cuanto a su eficacia terapéutica y su adecuación al ámbito extrahospitalario

La combinación AC ha sido recomendada en las principales guías de tratamiento internacionales para el tratamiento de la EI por *E. faecalis* (1, 7) y, actualmente, es el tratamiento de elección en nuestro medio (27). Los estudios clínicos que inicialmente avalaron la utilidad de esta combinación son dos estudios españoles: El primero de ellos es un ensayo clínico, en el que se demostró la eficacia del tratamiento con AC en los pacientes con endocarditis infecciosa por *E. faecalis* resistentes a aminoglucósidos o con riesgo de toxicidad por los mismos (37). El segundo, es un estudio multicéntrico observacional prospectivo en el que se compararon dos grandes cohortes tratadas con Ampicilina-Gentamicina (AG) y AC, en el que se observaron tasas de curación similares con ambas combinaciones, pero menor nefrotoxicidad de la combinación con ceftriaxona (28). Gracias a estos estudios quedó establecido que el tratamiento con AC provoca una menor toxicidad y que es eficaz tanto en cepas resistentes como sensibles a aminoglucósidos. El régimen posológico AC intrahospitalario consiste en administrar ampicilina 2 g cada 4 horas y ceftriaxona 2 g cada 12 horas. Inicialmente, su uso en el ámbito extrahospitalario se encuentra limitado por una serie de inconvenientes que se describen a continuación y para los que se han propuesto alternativas mediante los estudios realizados en este trabajo.

En primer lugar, durante años ha existido controversia sobre la estabilidad de algunas de las soluciones antibióticas útiles en programas TADE, concretamente las soluciones de ampicilina y la solución combinada de ampicilina y ceftriaxona. Los estudios de estabilidad de soluciones antibióticas deben realizarse en condiciones análogas a aquellas en las que se va a utilizar. Estas condiciones incluyen temperatura, pH, disolvente, concentración, material del contenedor donde se almacene y cualquier otra condición que pueda influir en la degradación del fármaco a estudiar, como por ejemplo la presencia de otros compuestos o fármacos en la misma disolución. Hasta ahora, los estudios de los que disponíamos sobre la estabilidad de ampicilina abarcaban un amplio rango de concentraciones (5 a 50 g/L) (61–66) por lo que, en su mayoría, los resultados obtenidos no se podían aplicar a las soluciones que se preparan en los programas TADE. La preparación más común en la práctica clínica de esta solución tiene una concentración de 24 g/L y sólo el estudio de Juste *et al.* (63) analiza la estabilidad a esta concentración. En este estudio se encontraron resultados dispares en función de la técnica analítica empleada. En base a los resultados obtenidos en este estudio con la técnica analítica que proporciona unos resultados más precisos y fiables, la solución de

ampicilina 24 g/L en cloruro sódico al 0.9% es estable durante 24 horas. El principal inconveniente de este estudio, que reduce enormemente su aplicabilidad, es la ausencia de datos sobre la temperatura de conservación de la solución y el material del recipiente contenedor.

Una de las ramas del presente trabajo ha consistido en estudiar la estabilidad de las soluciones antibióticas. Nuestro trabajo aporta datos precisos sobre la estabilidad de la solución de ampicilina comúnmente usada en los programas TADE y en condiciones similares a las que pueden ocurrir en nuestro medio. Para ello, estudiamos su estabilidad a una concentración de 24 g/L en cloruro sódico al 0.9% en bolsas contenedoras de polipropileno, idénticas a aquellas que contienen los sueros en los que habitualmente se preparan. Utilizamos un método analítico basado en HPLC-MS/MS que proporciona una alta sensibilidad y especificidad, desarrollado según estándares internacionales (67). Otra aportación notable de nuestro estudio, es el análisis de un extenso rango de temperaturas (25-37°C) fácilmente alcanzables en la administración domiciliaria de antibióticos o a temperatura ambiente en climas cálidos (54). Por el contrario, en nuestro estudio no se incluyeron medidas del pH, factor que ha demostrado tener relevancia en la estabilidad de ampicilina (62, 68). Esto se debe a que es infrecuente la manipulación de soluciones intravenosas estériles para realizar medidas y correcciones de pH y, por lo tanto, su aplicación en la práctica clínica es limitada. En estas condiciones nuestro estudio ha demostrado que, en condiciones análogas a las utilizadas en los programas TADE, ampicilina es estable durante 30 horas en un rango de temperaturas de 25 a 30 °C y 24 horas a 37°C.

Además, otra aportación relevante de nuestro trabajo, dada la ausencia de datos al respecto, es un estudio de estabilidad de la combinación AC en una única solución combinada. La administración de AC en una misma bolsa de infusión es una opción atractiva, ya que reduciría la frecuencia de manipulación del acceso venoso y permitiría mantener concentraciones plasmáticas de ambos fármacos estables durante todo el periodo de administración. El principal obstáculo para su implantación es la falta de datos sobre la estabilidad química de la mezcla (69). En este estudio se ha demostrado que la combinación de la dosis diaria de AC para el tratamiento de la EI por *E. faecalis* puede ser diluida en una única bolsa de infusión para su administración conjunta en cloruro sódico al 0.9% y esta mezcla es estable durante 30 horas entre 25 y 30 °C. Habitualmente, se ha considerado una ventaja la larga semivida de eliminación de ceftriaxona, que permite administrarla en infusión corta cada 12 o 24 horas y, por lo tanto, la administración continua o extendida ha sido muy poco estudiada (70). Los resultados de este estudio invitan a estudiar la farmacocinética de ceftriaxona administrada en perfusión continua para asegurar de que, además de ser estable, permite alcanzar los objetivos PK/PD y la eficacia clínica demostrada por la combinación AC intrahospitalaria.

En segundo lugar, la administración del esquema AC intrahospitalario requiere el mantenimiento y uso simultáneo de dos accesos venosos, de manera que cada fármaco se administre por uno de ellos. Esta administración podría llevarse a cabo mediante el uso simultáneo de dos bombas electrónicas de administración, sin embargo, reduciría la calidad de vida y movilidad del paciente por lo que no se considera una opción viable. Otra opción podría consistir en que el paciente acudiera dos veces a un centro de administración o que el personal sanitario acudiera dos veces al día al domicilio del paciente para administrar ceftriaxona. La viabilidad de estas opciones depende del tipo de programa TADE del que se disponga, pero, por lo general, suponen una sobrecarga de trabajo y una disrupción de la vida del paciente y no son consideradas opciones aceptables. En cambio, existen dos opciones que sí permiten la adaptación del régimen AC al ámbito extrahospitalario y que han sido exploradas en este trabajo: Una de ellas consiste en la administración de la dosis diaria de ceftriaxona en una dosis única de 4 g y la otra consiste en la administración conjunta de AC en la misma bolsa de infusión.

La parte principal de este trabajo consiste en el estudio de la farmacocinética de ceftriaxona administrada en una única infusión de la dosis diaria completa. El tratamiento de continuación de la EI por *E. faecalis* mediante la administración de ampicilina 2g/4 horas y ceftriaxona 4g/24 horas, ha sido estudiado en un pequeño grupo de pacientes con resultados favorables (45). Hasta ahora se desconocía si esta pauta permitía mantener, durante todo el intervalo terapéutico, concentraciones plasmáticas de ceftriaxona libre suficientes para mantener la actividad sinérgica con ampicilina. En una serie de estudios preclínicos (40, 41) llevados a cabo por Gavalda *et al.* se demostró que, a pesar de la resistencia intrínseca de *E. faecalis* a ceftriaxona, su combinación con ampicilina daba lugar a actividad sinérgica. Este grupo asumió que la actividad sinérgica se debe al bloqueo de proteínas de unión a penicilinas (PBPs) complementarias por parte de ambos fármacos, como demostraron Mainardi *et al.* en otras combinaciones de antibióticos  $\beta$ -lactámicos (42). La concentración mínima de ceftriaxona con la que se demostró este efecto fue 5 mcg/mL ( $C_s$ ) y se estableció como objetivo PK/PD mantener concentraciones de ceftriaxona libre por encima de este umbral el 100% del intervalo terapéutico. Mediante un estudio de la farmacocinética de ceftriaxona en modelos humanizados, este mismo grupo propuso que la administración en humanos de 2g/12h de ceftriaxona podría alcanzar este objetivo, aunque esto no ha sido comprobado posteriormente.

Nuestro trabajo aborda el estudio de la cinética de ceftriaxona tras la administración de las pautas intra y extrahospitalaria propuestas en este escenario. La pauta de ceftriaxona propuesta para el tratamiento de continuación domiciliario de la EI por *E. faecalis* provoca una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas valle de este fármaco, sin embargo, la pauta intrahospitalaria, que ha demostrado su eficacia clínica en largas series de pacientes, tampoco alcanza las concentraciones plasmáticas valle necesarias para conseguir la actividad sinérgica. Este descubrimiento lleva a replantearse los objetivos PK/PD fijados y su

relación con la eficacia. Tal y como se discute en el primer artículo, se pueden plantear diferentes hipótesis sobre el porqué de este hallazgo. En primer lugar, cabe la posibilidad de que la actividad sinérgica entre ceftriaxona y ampicilina se produzca a concentraciones inferiores a las estudiadas. Tras los estudios de Gavalda *et al.* (40, 41) solo un estudio ha indagado sobre la sinergia a concentraciones menores de ceftriaxona (2 mcg/ml) con resultados positivos (71). Esta hipótesis necesita ser refutada con estudios de sinergia con mayor solidez, ya que, en este trabajo, sólo se incluye una cepa y los datos aportados son escasos. Otra posibilidad es que el tiempo del intervalo terapéutico en el que es necesario mantener la actividad sinérgica sea inferior al 100%. La máxima actividad de ampicilina se ha relacionado con concentraciones por encima de la CMI durante el 50-60% del intervalo terapéutico (72, 73). Por lo que existe la posibilidad de que durante este periodo de tiempo sea útil la potenciación de su actividad con la adición de ceftriaxona y, por lo tanto, no sea necesario mantener concentraciones de ceftriaxona por encima de 5 µg/ml durante todo el intervalo terapéutico. Si esta hipótesis fuera cierta, el 90% de los participantes en este ensayo clínico habrían alcanzado concentraciones suficientes de ceftriaxona durante la administración del esquema intrahospitalario, lo cual sería concordante con la eficacia clínica de esta pauta de tratamiento. En cambio, con la pauta diseñada para el medio extrahospitalario el objetivo PK/PD solo lo alcanzaría el 33% de los pacientes. Por último, podrían plantearse la posibilidad de que existan otros mecanismos subyacentes que justifiquen esta interacción, diferentes a los descritos por Mainardi *et al.* (42), por ejemplo, la prevención de la formación de biofilm (74). En resumen, actualmente no existe concordancia entre la eficacia clínica demostrada por la pauta AC para el tratamiento de la EI por *E. faecalis* y los objetivos PK/PD postulados para este escenario clínico, por ello es necesario un estudio en profundidad de los mecanismos de sinergia de esta combinación antibiótica y de la repercusión clínica de los mismos, así como establecer objetivos PK/PD que se correlacionen con la eficacia clínica del tratamiento.

Este estudio farmacocinético tiene importantes limitaciones. La primera, y ya discutida, es que los objetivos PK/PD establecidos fueron asumidos de estudios preclínicos. El régimen posológico intrahospitalario con AC fue propuesto por Gavalda y colaboradores para alcanzar estos objetivos basándose en estudios preclínicos, pero no han sido propiamente validados en esta patología y población. Esta laguna de conocimiento puede inducir a descartar o apoyar erróneamente el uso de una pauta antibiótica. Nuestro estudio ha demostrado que, a pesar de sus buenos resultados clínicos, la pauta AC intrahospitalaria no alcanza estos objetivos, por lo que son necesarios nuevos estudios para definir objetivos PK/PD que se correlacionen con la evolución clínica de los pacientes. En segundo lugar, la efectividad de la pauta AC ambulatoria no ha sido probada en un número suficiente de pacientes, lo cual es un requisito indispensable para su uso en la práctica clínica independientemente de los resultados farmacocinéticos. Por último, este estudio se ha llevado a cabo en voluntarios sanos jóvenes (mediana de edad de 28 años), sin comorbilidades ni alteraciones renales. Típicamente los pacientes que sufren esta patología son varones mayores de 65 años con comorbilidades

asociadas (27). En esta población es frecuente que se produzcan alteraciones fisiopatológicas que pueden dar lugar a alteraciones en la farmacocinética de ceftriaxona, como enlentecimiento de la eliminación por empeoramiento de la función renal o reducción de la unión a proteínas plasmáticas por disminución de la producción de albúmina (75, 76). Por ello la extrapolación de los resultados entre poblaciones es una aproximación imprecisa. Son necesarios futuros estudios que permitan conocer cómo afectan estas alteraciones a la farmacocinética de esta población y, en consecuencia, a la consecución de objetivos farmacocinéticos y clínicos en función de la dosificación de ceftriaxona.

Por último, este trabajo aborda las alternativas terapéuticas a la combinación AC para el tratamiento de continuación extrahospitalario de la EI por *E. faecalis*. La evidencia que apoyan las diferentes opciones de tratamiento de esta entidad es, en su mayoría, insuficiente y de baja calidad. Esto viene motivado por varias peculiaridades que dificultan su estudio. Por un lado, la inclusión de pacientes con EI en programas TADE se ha extendido en las últimas décadas (15, 16, 44, 77), pero durante años ha sido desaconsejada dada la dificultad de tratamiento de estas infecciones y su letalidad (43, 78). Esto ha motivado que el grueso de la evidencia de las pautas antibióticas que han demostrado efectividad clínica y con las que hay más experiencia de uso (AC y AG) se haya desarrollado en el ámbito intrahospitalario y su adaptación a los programas TADE no haya sido estudiada en profundidad. Además, la baja prevalencia de esta enfermedad y los múltiples factores que pueden influir en el resultado clínico, como son las válvulas afectadas o el tratamiento quirúrgico, hacen que escaseen los ensayos clínicos aleatorizados, u otros estudios de calidad, con una representación de pacientes afectados de EI por *E. faecalis*, homogénea y suficiente, que permitan obtener conclusiones definitivas. En cambio, son frecuentes los estudios retrospectivos y series de casos, en muchas ocasiones con pautas de tratamiento poco estandarizadas, que dificultan aún más establecer recomendaciones de tratamiento. La aparición de nuevos antimicrobianos con características favorables para su utilización en TADE y actividad frente a *E. faecalis*, como por ejemplo Dalbavancina, ha generado cierto interés para incluirlos en estos programas, pero sin que existan datos suficientes que avalen una eficacia similar al tratamiento estándar. Por todo ello, se requieren estudios de calidad que permitan dilucidar cuál es el mejor tratamiento de la EI por *E. faecalis* en el ámbito extrahospitalario.

## 7. Conclusiones

1. La alternativa de tratamiento de la EI por *E. faecalis* mediante la combinación AC adaptada a los programas de TADE, mediante la administración de ceftriaxona en una dosis única diaria de 4 gramos, no alcanzó los criterios PK/PD preestablecidos.
2. La pauta de tratamiento estándar de la EI por *E. faecalis* mediante la combinación AC en la que ceftriaxona se administra mediante infusiones cortas de 2 gramos cada 12 horas tampoco alcanzó los criterios PK/PD preestablecidos.
3. Los criterios PK/PD de eficacia asumidos para este tratamiento definidos en base a estudios realizados en animales mediante modelos humanizados, parecen no estar relacionados con la eficacia clínica del mismo, por lo que, es de vital importancia esclarecer objetivos PK/PD fiables para poder adaptar este tratamiento al ámbito extrahospitalario.
4. La estabilidad de la solución de ampicilina a una concentración de 24 g/L y de la solución combinada ampicilina 24 g/L junto a ceftriaxona 8 g/L es suficiente a 25-30 °C para permitir su inclusión en programas TADE con seguridad.
5. Las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la EI por *E. faecalis* en el ámbito extrahospitalario engloban el uso de otros antibióticos tanto por vía intravenosa como por vía oral. En conjunto, la evidencia disponible es escasa e inconsistente en cuanto a régimen terapéutico, dosis y duración del tratamiento, por lo que es necesario investigar, de manera rigurosa, la utilidad de estas alternativas. Cabe destacar los tratamientos basados en teicoplanina o dalbavancina dada su fácil adaptación a programas TADE y, en el caso de teicoplanina, la evidencia disponible en cuanto a su eficacia.

## 8. Otra producción científica



## 1. Premios

1. Premio a la Mejor Comunicación del VIII Congreso SEICAV.

Título: Estudio farmacocinético de ceftriaxona en dosis única versus dos veces al día para el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* en programas TADE

Autores: Laura Herrera Hidalgo, Alicia Gutiérrez Valencia, Rafael Luque Márquez, Luis Eduardo López Cortés, Arístides De Alarcón González, Juan Gálvez Acebal, Luis Fernando López Cortés, Maria Victoria Gil Navarro

Congreso: VIII Congreso de la Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares (SEICAV)

Lugar y fecha: 15 y 16 de noviembre de 2019. Madrid.

## 2. Comunicaciones a congresos

1. Comunicación oral

Título: Estudio farmacocinético de ceftriaxona en dosis única versus dos veces al día para el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* en programas TADE

Autores: Laura Herrera Hidalgo, Alicia Gutiérrez Valencia, Rafael Luque Márquez, Luis Eduardo López Cortés, Arístides De Alarcón González, Juan Gálvez Acebal, Luis Fernando López Cortés, Maria Victoria Gil Navarro

Congreso: VIII Congreso de la Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares (SEICAV).

Lugar y fecha: 15 y 16 de noviembre de 2019. Madrid.

2. Comunicación oral

Título: Farmacocinética de ceftriaxona aplicable al tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* en programas TADE.

Autores: Laura Herrera Hidalgo, Alicia Gutiérrez Valencia, Rafael Luque Márquez, Luis Eduardo López Cortés, Arístides De Alarcón González, Juan Gálvez Acebal, Luis Fernando López Cortés, Maria Victoria Gil Navarro por el Grupo Andaluz Para El Estudio De Las Infecciones Cardiovasculares De La Sociedad Andaluza (GAEICV-SAEI).

Congreso: XXI Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI).

Lugar y fecha: 22 y 23 de noviembre de 2019. Sevilla.

3. Comunicación escrita

Título: Estabilidad ampicilina y de la combinación ampicilina más ceftriaxona en el tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso.

Autores: L. Herrera Hidalgo, A. Gutierrez Valencia, R. Luque Márquez, L.E. López Cortés, A. De Alarcón González, J. Gálvez Acebal, L.F. López Cortés, M.V. Gil Navarro, por el Grupo Andaluz Para El Estudio De Las Infecciones Cardiovasculares De La Sociedad Andaluza (GAEICV-SAEI).

Congreso: XXI Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI).

Lugar y fecha: 22 y 23 de noviembre de 2019. Sevilla.

#### 4. Comunicación escrita

Título: Estabilidad de ampicilina y de la combinación ampicilina más ceftriaxona para el tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso.

Autores: Laura Herrera-Hidalgo, Alicia Gutierrez-Valencia, Rafael Luque-Márquez, LE López-Cortes, Arístides De Alarcón, Juan Gálvez-Acebal, LF López-Cortes, MV Gil-Navarro

Congreso: 15º Congreso de la Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD).

Lugar y fecha: 16 al 17 de abril de 2020. Alicante.

#### 5. Comunicación escrita

Título: ¿Podemos administrar ceftriaxona una vez al día más ampicilina para el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* en TADE?

Autores: Herrera-Hidalgo L.; de Alarcón A.; López-Cortes LE.; Luque-Márquez R.; López-Cortes LF.; Gutierrez-Valencia A.; Gil-Navarro MV.

Congreso: IX Congreso de la Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares (SEICAV).

Lugar y fecha: 16 al 17 de octubre de 2020. Virtual

## 9. Siglas

EI/ IE = Endocarditis infecciosa/ Infective endocarditis

UFC = Unidades formadoras de colonias

CMI/MIC = Concentración mínima inhibitoria/ Minimum inhibitory concentration

PK/PD = Farmacocinética/ Farmacodinámica

TADE/OPAT = Tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso/ Outpatient parental antibiotic therapy programs

IRAS = Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

ITUs = Infecciones del tracto urinario

AG = Tratamiento combinado de ampicilina y gentamicina/ Ampicillin plus gentamicin treatment

AC = Tratamiento combinado de ampicilina y ceftriaxona / Ampicillin plus ceftriaxone treatment

no-HLAR = Cepas que no presentan alta resistencia a aminoglucósidos/ Non high-level aminoglycoside-resistant

HLAR = Cepas altamente resistentes a aminoglucósidos/ High-level aminoglycoside-resistant

PBPs= Proteínas de unión a penicilinas

Cs = Concentración sinérgica de ceftriaxona

HPLC-MS/MS = Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tandem/ High performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry

g = Gramos/ Grams

mg = Miligramos/ Milligrams

µg = Microgramos/ Micrograms

L = Litro/ Liter

H = Horas/ Hours

Min = Minuto/ Minutes

C<sub>24h</sub> = Concentración 24 horas después del inicio de la primera dosis/ Concentration 24 hours after the first dose.

$u_{C_{24h}}$  = Concentración libre 24 horas después del inicio de la primera dosis/ Unbound concentration 24 hours after the first dose.

$C_{max}$  = Concentración máxima/ Maximun drug concentration

$uC_{max}$  = Concentración máxima libre/ Unbound maximun drug concentration

GM = Media geométrica/ Geometric mean

$AUC_{0-24}$  = Área bajo la curva de concentración-tiempo de 0 a 24 horas/ Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours

SD = Desviación estándar/ Standard deviation

CV = Coeficiente de variación/ Coefficient of variation

V = Volumen de distribución/ Volume of distribution

CL = Aclaramiento/ Clearance

$T_{1/2}$  = Tiempo de vida media/ Half-life

BMI = Índice de masa corporal/ Body max index

FDA = Food and Drug Administration

AB = Antibiótico/ Antibiotic

Ref = Referencia/ Reference

LD = Dosis de carga/ Loading dose

A = Ampicilina/ Ampicillin

C = Ceftriaxona/ Ceftriaxone

G = Gentamicina/ Gentamycin

PG = Penicilina G/ Penicillin G

V = Vancomicina/ Vancomycin

ND = Sin datos/ No data

L = Bajo/ Low

M = Moderado/ Moderate

S = Serio/ Serious

SC = Algunos problemas/ Some concerns

Y = Si/ Yes

N = No/ No

NA = No aplica/ Not applicable

NR = No reportado/ Not reported

NI= No informado/ Not informed

PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Reviewa and Meta-Analysis

ROB.2 = Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials

BOBINS-I = Risk of bias in Non-randomized studies of interventions tool

SQAT = Study Quality Asessment tool

T>MIC = Tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria/ Time above de minimum inhibitory concentration

T = Tiempo/ Time

P = Porcentaje/ Percentage

C<sub>0</sub> = Concentración inicial/ Initial drug concentration

TDM = Monitorización terapéutica de las concentraciones/ Therapeutic drug monitoring

CRO = Ceftriaxona/ Ceftriaxone

CFM = Cefixima/ Cefixime

HPLC-UV = Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a detección ultravioleta/ High performance liquid chromatography coupled with ultraviolet detection

DP = Potencial de desagregación/ Declustering potential

EP = Potencial de entrada/ Entrance potential

CE = Energía de colisión/ Collision energy

CXP = Potencial de la célula de salida/ Cell exit potential

MRM = Monitorización de reacción múltiple/ Multiple reaction monitoring

IS = Estandar Interno/ Internal standard

QC = Controles de calidad/ Quality control samples

LLOQ = Límite de cuantificación inferior/ Lower limit of quantification

LQC = Control de calidad inferior/ Lower quality control

MQC = Control de calidad medio/ Medium quality control

HQC = Control de calidad superior/ High quality control

ULOQ = Límite de cuantificación superior/ Upper limit of quantification

ACN = Acetonitrilo/ Acetonitrile

PE = Eficiencia del proceso/ Process efficiency

RE = Recuperación de la extracción/ Extraction recovery

ME = Efecto matriz/ Matrix effects

## 10. Referencias



1. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O’Gara P, Taubert KA. 2015. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 132:1435–1486.
2. Mostaghim AS, Lo HYA, Khardori N. 2017. A retrospective epidemiologic study to define risk factors, microbiology, and clinical outcomes of infective endocarditis in a large tertiary-care teaching hospital. *SAGE open Med* 5:1–9.
3. Vincent LL, Otto CM. 2018. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep* 20.
4. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, Bashore T, Corey GR. 2000. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis* 30:633–638.
5. El-Dalati S, Cronin D, Shea M, Weinberg R, Riddell J, Washer L, Shuman E, Burke J, Murali S, Fagan C, Patel T, Ressler K, Deeb GM. 2020. Clinical Practice Update on Infectious Endocarditis. *Am J Med* 133:44–49.
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, Thompson A. 2017. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines *Circulation*.
7. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL. 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European. *Eur Heart J* 36:3075–3128.
8. Pant S, Patel NJN, Deshmukh A, Golwala H, Patel NJN, Badheka A, Hirsch GA, Mehta JL. 2015. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 65:2070–2076.
9. Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, Astengo F, Rodríguez Pérez JA, Hall J, Ken Lee K, Bing R, Anand A, Nathwani D, Mills NL, Newby DE, Marwick C, Cruden NL. 2020. Incidence, Microbiology, and Outcomes in Patients Hospitalized With Infective Endocarditis. *Circulation* 141:2067–2077.
10. Holland DJ, Simos PA, Yoon J, Sivabalan P, Ramnarain J, Runnegar NJ. 2019. Infective Endocarditis: A Contemporary Study of Microbiology, Echocardiography and Associated Clinical Outcomes at a Major Tertiary Referral Centre. *Hear Lung Circ* 29:840–850.
11. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, Bouvet A, Pocardalo JJ, Carbon C. 1989. Evaluation of Antibiotic Diffusion into Cardiac Vegetations by Quantitative Autoradiography. *J Infect Dis* 159:938–944.
12. Crémieux A, Mazière B, Vallois J, Ottaviani M, Bouvet A, Pocardalo J, Carbon C. 1991.

- Ceftriaxone diffusion into cardiac fibrin vegetation. Qualitative and quantitative evaluation by autoradiography. *Fundam Clin Pharmacol* 5:53–60.
13. LaPlante KL, Rybak MJ. 2004. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 48:4665–4672.
  14. Eng RHK, Padberg FT, Smith SM, Tan EN, Cherubin CE. 1991. Bactericidal Effects of Antibiotics on Slowly Growing and Nongrowing Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 35:1824–1828.
  15. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ, Hersh AK, Gorski LA, Bosso JA, Rathore MH, Arrieta A, Petrak RM, Shah A, Brown RB, Knight SL, Umscheid CA. 2018. 2018 IDSA Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis* 1–35.
  16. Pericàs JM, Llopis J, González-ramallo V, Goenaga MA, Muñoz P, García-Leoni ME, Fariñas MC, Pajarón M, Ambrosioni J, Luque R, Goikoetxea J, Oteo JA, Carrizo E, Bodro M, Reguera-Iglesias JM, Navas E, Hidalgo-Tenorio C, Miró JM, Investigators and G. 2019. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment (OPAT) for Infective Endocarditis: a Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort. *Clin Infect Dis* 69:1690–1700.
  17. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, Bruun NE, Hofsten DE, Fursted K, Christensen JJ, Schultz M, Klein CF, Fosboll EL, Rosenvinge F, Schonheyder HC, Kober L, Torp-Pedersen C, Helweg-Larsen J, Tonder N, Moser C, Bundgaard H, Høfsten DE, Fursted K, Christensen JJ, Schultz M, Klein CF, Fosbøll EL, Rosenvinge F, Schønheyder HC, Køber L, TorpPedersen C, HelwegLarsen J, Tønder N, Moser C, Bundgaard H, Torp-Pedersen C, Helweg-Larsen J, Tønder N, Moser C, Bundgaard H, A. D. 2019. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 380:415–424.
  18. Kobayashi T, Ando T, Streit J, Sekar P. 2019. Current Evidence on Oral Antibiotics for Infective Endocarditis: A Narrative Review. *Cardiol Ther* 8:167–177.
  19. Selleck EM, Van Tyne D, Gilmore MS, Fiore E, Van Tyne D, Gilmore MS. 2019. Pathogenicity of Enterococci. *Microbiol Spectr* 7:GPP3-0053–2018.
  20. García-Solache M, Rice LB. 2019. The enterococcus: A model of adaptability to its environment. *Clin Microbiol Rev* 32:1–28.
  21. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, Pollock D, See I, Soe MM, Walters MS, Dudeck MA. 2020. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol* 41:1–18.
  22. Kristich CJ, Rice LB, Arias CA. 2014. Enterococcal Infection-Treatment and Antibiotic Resistance, p. . *In* Gilmore, MS, Clewell, DB, Ike, Y, Shankar, N (eds.), . Boston.
  23. Fernandez-Hidalgo N, Escolà-Vergé L, Pericas JM. 2020. Enterococcus faecalis endocarditis : what’s next ? *Future Microbiol* 15:349–364.
  24. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph Corey G, Selton-Suty C, Erpelding ML, Miro JM, Olaison L, Hoen B. 2013. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: Analysis from the international collaboration on endocarditis-prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 19:1140–1147.
  25. Njuguna B, Gardner A, Karwa R, Delahaye F. 2017. Infective Endocarditis in Low- and

- Middle-Income Countries. *Cardiol Clin* 35:153–163.
26. Almeida CV de, Taddei A, Amedei A. 2018. The controversial role of *Enterococcus faecalis* in colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 11.
  27. Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, Gálvez-Acebal J, Kestler M, Valerio M, Hernández-Meneses M, Goenaga MÁ, Cobo-Belaustegui M, Montejo M, Ojeda-Burgos G, Sousa-Regueiro MD, de Alarcón A, Ramos-Martínez A, Miró JM, Investigators and the G. 2020. A Contemporary Picture of Enterococcal Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 75:482–494.
  28. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J, Gurgui MMM, Peña C, De Alarcón A, Ruiz J, Vilacosta I, Montejo M, Vallejo N, López-Medrano F, Plata A, López J, Hidalgo-Tenorio C, Gálvez J, Sáez C, Lomas JM, Falcone M, De La Torre J, Martínez-Lacasa X, Pahissa A. 2013. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 56:1261–1268.
  29. Pericas JM, Cervera C, Moreno AA, Garcia-de-la-Maria C, Almela M, Falces C, Quintana E, Vidal BB, Llopis J, Fuster D, Mestres CA, Marco F, Miro JM. 2018. Outcome of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis according to the length of antibiotic therapy: Preliminary data from a cohort of 78 patients. *PLoS One* 13:e0192387.
  30. Cabiltes I, Coghill S, Bowe SJ, Athan E. 2020. Enterococcal bacteraemia ‘silent but deadly’: a population-based cohort study. *Intern Med J* 50:434–440.
  31. Escolà-Vergé L, Peghin M, Givone F, Pérez-Rodríguez MT, Suárez-Varela M, Meije Y, Abelenda G, Almirante B, Fernández-Hidalgo N. 2019. Prevalence of colorectal disease in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: results of an observational multicenter study. *Rev Española Cardiol (English Ed)*.
  32. Beganovic M, Luther MK, Rice LB, Arias CA, Rybak MJ, Laplante KL. 2018. A review of combination antimicrobial therapy for *Enterococcus faecalis* bloodstream infections and infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 67:303–309.
  33. Munita JM, Arias CA, Murray BE. 2013. *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis : Is It Time to Abandon Aminoglycosides ? *Clin Infect Dis* 56:1269–1272.
  34. Dahl A, Rasmussen R V., Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, Moser C, Sogaard P, Arpi M, Bruun NE. 2013. *Enterococcus faecalis* infective endocarditis a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation* 127:1810–1817.
  35. Olaison L, Schadewitz K. 2002. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 34:159–166.
  36. Cercenado E. 2011. *Enterococcus*: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 29:59–65.
  37. Gavaldà J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, De la Torre-Cisneros J, Pena C, Martinez-Lacasa X, Sarria C, Bou G, Aguado JM, Navas E, Romeu J, Marco F, Torres C, Tornos P, Planes A, Falco V, Almirante B, Pahissa A. 2007. Treatment of *Enterococcus faecalis* Endocarditis with Ampicillin plus Ceftriaxone. *Ann Intern Med* 146:574–579.
  38. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, Moreno A, Garcia de la Maria C, Castañeda X, Armero Y, Gatell JM, Miro JM. 2014. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: From ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect* 20:O1075–O1083.

39. El Rafei A, DeSimone DC, Narichania AD, Sohail MR, Vikram HR, Li Z, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. 2018. Comparison of Dual  $\beta$ -Lactam therapy to penicillin-aminoglycoside combination in treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *J Infect* 77:398–404.
40. Gavaldà J, Torres C, Tenorio C, Lopez P, Zaragoza M, Capdevila JA, Almirante B, Ruiz F, Borrell N, Gomis X, Pigrau C, Baquero F, Pahissa A. 1999. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 43:639–646.
41. Gavaldà J, Cardona PJ, Almirante B, Capdevila JA, Laguarda M, Pou L, Crespo E, Pigrau C, Pahissa A. 1996. Treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* using once-daily dosing regimen of gentamicin plus simulated profiles of ampicillin in human serum. *Antimicrob Agents Chemother* 40:173–178.
42. Mainardi J, Gutmann L, Acar JF, Goldstein FW. 1995. Synergistic Effect of Amoxicillin and Cefotaxime against *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 39:1984–1987.
43. López Cortés LE, Mujal Martínez A, Fernández Martínez de Mandojana M, Martín N, Gil Bermejo M, Solà Aznar J, Villegas Bruguera E, Peláez Cantero MJ, Retamar Gentil P, Delgado Vicente M, González-Ramallo VJ, Ponce González MÁ, Mirón Rubio M, Gómez Rodríguez de Mendarozqueta MM, Goenaga Sánchez MÁ, Sanroma Mendizábal P, Delgado Mejía E, Pajarón Guerrero M. 2017. Executive summary of outpatient parenteral antimicrobial therapy: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the Spanish Domiciliary Hospitalisation Society. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 37:405–409.
44. Shah AB, Norris AH. 2016. *Handbook of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy For Infectious Diseases* 3 ed3 ed. CRG Publishing, a Division of The Curry Rockefeller Group, LLC, and the Infectious Diseases Society of America.
45. Gil-Navarro M V., Lopez-Cortes LE, Luque-Marquez R, Galvez-Acebal J, de Alarcon-Gonzalez A. 2018. Outpatient parenteral antimicrobial therapy in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *J Clin Pharm Ther* 43:220–223.
46. Herrera-Hidalgo L, López-Cortes LE, Luque-Márquez R, Gálvez-Acebal J, De Alarcón A, López-Cortes LF, Gutiérrez-Valencia A, Gil-Navarro MV. 2020. Ampicillin and ceftriaxone solution stability at different temperatures useful for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT). *Antimicrob Agents Chemother* 64:1–7.
47. Tritle BJ, Timbrook TT, Fisher MA, Spivak ES. 2019. Penicillin as a Potential Agent for Dual Beta-lactam Therapy for Enterococcal Endocarditis. *Clin Infect Dis* 1–2.
48. Suzuki H, Carlson JR, Matsumoto E. 2019. Treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis with penicillin G plus ceftriaxone. *Infect Dis (Auckl)* 0:1–4.
49. Chapman ALNN, Seaton RA, Cooper MA, Hedderwick S, Goodall V, Reed C, Sanderson F, Nathwani D. 2012. Good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults in the UK: A consensus statement. *J Antimicrob Chemother* 67:1053–1062.
50. Lee B, Tam I, Weigel B, Breeze JL, Paulus JK, Nelson J, Allison GM. 2015. Comparative outcomes of  $\beta$ -lactam antibiotics in outpatient parenteral antibiotic therapy: Treatment success, readmissions and antibiotic switches. *J Antimicrob Chemother* 70:2389–2396.
51. Pajaron M, Lisa M, Fernandez-Miera MF, Duenas JC, Allende I, Arnaiz AM, Sanroma-

- Mendizabal P, De Berrazueta JR, Farinas MC. 2017. Efficiency of a self-administered outpatient parenteral antimicrobial therapy (s-opat) for infective endocarditis within the context of a shortened hospital admission based on hospital at home program. *Hosp Pract* 45:246–252.
52. Candel FJ, Julian-Jimenez A, Gonzalez-Del Castillo J. 2016. Current status in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a practical view. *Rev Esp Quimioter* 29:55–68.
  53. Perks SJ, Lanskey C, Robinson N, Pain T, Franklin R. 2020. Systematic review of stability data pertaining to selected antibiotics used for extended infusions in outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) at standard room temperature and in warmer climates. *Eur J Hosp Pharm* 27:65–72.
  54. Voumard R, Van Neyghem N, Cochet C, Gardiol C, Decosterd L, Buclin T, de Valliere S. 2017. Antibiotic stability related to temperature variations in elastomeric pumps used for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT). *J Antimicrob Chemother* 72:1462–1465.
  55. Jenkins A, Hills T, Santillo M, Gilchrist M. 2017. Extended stability of antimicrobial agents in administration devices. *J Antimicrob Chemother* 72:1217–1220.
  56. Lewis PO, Jones A, Amodei RJ, Youssef D. 2018. Continuous Infusion Ampicillin for the Outpatient Management of Enterococcal Endocarditis: A Case Report and Literature Review. *J Pharm Pract* 089719001880496.
  57. Escolà-Vergé L, Fernández-Hidalgo N, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, González-López JJ, Bartolomé R, Almirante B. 2019. Teicoplanin for treating enterococcal infective endocarditis: A retrospective observational study from a referral centre in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 53:165–170.
  58. De Nadaï T, François M, Sommet AA, Dubois D, Metsu D, Grare M, Marchou B, Delobel P, Martin-Blondel G. 2019. Efficacy of teicoplanin monotherapy following initial standard therapy in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: a retrospective cohort study. *Infection* 47:463–469.
  59. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, Lagler H, Ramharter M, Steininger C, Vossen MG, Winkler S, Thalhammer F. 2018. Dalbavancin as primary and sequential treatment for gram-positive infective endocarditis: 2-year experience at the general hospital of vienna. *Clin Infect Dis* 67:795–798.
  60. Hidalgo-Tenorio C, Vinuesa D, Plata A, Martín Dávila P, Iftimie S, Sequera S, Loeches B, Lopez-Cortes LE, Fariñas MC, Fernández-Roldan C, Javier-Martinez R, Muñoz P, Arenas-Miras M del M, Martínez-Marcos FJ, Miró JM, Herrero C, Bereciartua E, De Jesus SE, Pasquau J. 2019. DALBACEN cohort : Dalbavancin as consolidation therapy in patients with endocarditis and / or bloodstream infection produced by gram - positive cocci. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 1–10.
  61. Nakamura T, Enoki Y, Uno S, Uwamino Y, Iketani O, Hasegawa N, Matsumoto K. 2018. Stability of benzylpenicillin potassium and ampicillin in an elastomeric infusion pump. *J Infect Chemother* 24:856–859.
  62. Kang MA, Kang J-S. 2012. Stability Test of Ampicillin Sodium Solutions in the Accufuser Elastomeric Infusion Device Using HPLC: UV Method. *Pharmacol & Pharm* 03:462–467.
  63. Juste J, Rosa M, Soy D, Sarasa M, Garcia C, Marco F, Tortajada C, Miro J, Codina C, Ribas

- J. 2001. Ampicillin solution stability for outpatient antibiotic therapy (OPAT) in patients with enterococcal endocarditis. *Environ Health Perspect* 7:145–148.
64. Maher M, Jensen KJ, Lee D, Nix DE. 2016. Stability of Ampicillin in Normal Saline and Buffered Normal Saline. *Int J Pharm Compd* 20:338–342.
  65. Zhang Y, Trissel LA. 2002. Stability of Ampicillin Sodium, Nafcillin Sodium, And Oxacillin Sodium in AutoDose Infusion System Bags. *Int J Pharm Compd* 6:226–9.
  66. Müller AUH, Haker I. 2003. The stability of amoxicillin , ampicillin , benzylpenicillin , flucloxacillin , mezlocillin and piperacillin in isotonic saline solutions when stored in an innovative infusion container ( Freeflex container ). *Eur J Hosp Pharm Sci* 49:106–110.
  67. US Food and Drug Administration. 2018. FDA, Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation. 2018 25.
  68. Tamura M, Shoji M, Fujita K, Nakamura S, Takahashi Y, Suzuki Y, Asakura M, Kimizuka S, Sasaki M, Sugawara K. 2017. Postpartum infective endocarditis with *Enterococcus faecalis* in Japan: A case report. *J Med Case Rep* 11:324.
  69. Trissel L. 2007. Compatibility of ampicillin sodium with common parenteral medications. Compatibility data. TriPharma.
  70. Roberts JA, Boots R, Rickard CM, Thomas P, Quinn J, Roberts DM, Richards B, Lipman J. 2007. Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. *J Antimicrob Chemother* 59:285–291.
  71. Liao C-H, Huang Y-T, Tsai H-Y, Hsueh P-R. 2014. In vitro synergy of ampicillin with gentamicin, ceftriaxone and ciprofloxacin against *Enterococcus faecalis*. *Int J Antimicrob Agents* 44:85–86.
  72. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. 2015. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 21:319–329.
  73. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. 2016. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin Ther* 38:1930–1947.
  74. Thieme L, Klinger-Strobel M, Hartung A, Stein C, Makarewicz O, Pletz MW. 2018. In vitro synergism and anti-biofilm activity of ampicillin, gentamicin, ceftaroline and ceftriaxone against *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 73:1553–1561.
  75. Hayton WL, Stoeckel K. 1986. Age-Associated Changes in Ceftriaxone Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 11:76–86.
  76. Luderer JR, Patel IH, Durkin J, Schneck DW, Hershey P, Nutley N. 1984. Age and ceftriaxone kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 35:19–25.
  77. Andrews MM, von Reyn CF. 2001. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 33:203–209.
  78. Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, Lima ALM. 2017. Recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy in Brazil. *Brazilian J Infect Dis* 21:648–655.