

Ceftarolina y ceftobiprol, nuevas cefalosporinas

Ceftaroline and ceftobripol as new cephalosporines

A pesar de que ya Pasteur y Koch habían observado los estafilococos, fue Ogston en 1880, quien les dio su nombre (*staphyle*= racimo y *kokkos*= granos), y años después, en 1884, Rosenbach, quien los relacionaría con la sepsis de las heridas y la osteomielitis. Durante años sufrieron los pacientes las afecciones provocadas por este germen sin tratamiento específico, el cual se había adueñado del nosocomio y llevaba al fracaso a más del 50 % de las intervenciones quirúrgica de la época.

Hubo que esperar mas de medio siglo, hasta que dos científicos de la universidad de Oxford, Ernest Chain y Howard Florey, retomaran los descubrimientos de Alexander Fleming y lograran en 1941 la primera aplicación de la penicilina, la cual apaciguó durante algunos años esta problemática, tomando fuerza nuevamente a mediado de la década de los 50 cuando más del 50 % de las cepas de estafilococos producían una enzima que era capaz de hidrolizar las penicilinas, las penicilinasas.¹

El descubrimiento del núcleo de la penicilina (6 aminopenicilánico) favoreció la aparición de las penicilinas semisintéticas, dentro de ellas las llamadas penicilinas antiestafilocócicas: oxacilina, meticilina, dicloxacilina, fluocloxacilina, nafcilina. Estos compuestos, con gran efectividad sobre los estafilococos hasta nuestro días, se vieron a principio de la década de los 60, inactivadas por la aparición de una cepas de estafilococos que habiendo presentado mutaciones cromosómicas eran resistentes, no solo a las penicilinas sino también a todos los betalactámicos (cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos), fueron llamadas cepas de *Staphylococcus aureus* meticillin resistente (sigla en inglés MRSA).²

Esta mutación está representada en el gen *mecA*, el cual codifica la proteína transportadora de penicilina PBP 2a, quitándole de esta forma su afinidad por los betalactámicos. El gen se ubica en una isla cromosómica denominada cromosoma en casete estafilocócico (SCC mec), que es el elemento genético que lo transporta, existiendo 5 alelos (I-V); las cepas hospitalarias se asocian exclusivamente con los tipos I-III, que por su tamaño mayor portan genes adicionales de resistencia para otras familias de antimicrobianos, aminoglucósidos, fluorquinolonas, macrólidos, lincosamidas, rifampicinas y otras.³

La aparición de estas cepas provocó la reincorporación de un antimicrobiano un tanto desplazado del mercado por sus efectos adversos, la vancomicina, que retomó el protagonismo en las infecciones provocadas por este tipo de cepas MRSA. Se mantuvo como única opción terapéutica hasta 1999 cuando aparece una combinación de estreptograminas (quinupristina-dalfopristina) también efectiva frente a las cepas MRSA.⁴ En el 2000, la aprobación por la FDA de un nuevo compuesto con un nuevo mecanismo de acción, el Linezolid, abre nuevas esperanzas frente a las cepas MRSA, las cuales se habían extendido por todo el mundo y en muchos países sobrepasaban el 50 % de de las cepas de estafilococos aisladas en los hospitales. En el 2003, aparece el primer compuesto lipopéptido, la daptomicina,⁵ también con potente acción frente a cepas MRSA, solo que no podía ser utilizado en las infecciones respiratorias, porque era inactivado por el surfactante pulmonar.

La aparición en 1997 de las primeras cepas de estafilococos medianamente resistente a la vancomicina, seguido en el 2002 del primer reporte en EE. UU. de cepas de estafilococos resistentes a vancomicina, creó una alarma en el mundo científico.

La ciencia no se conformaba con que los betalactámicos, los antimicrobianos más utilizados mundialmente, los menos tóxicos, los de mejor difusión, los de alta efectividad, no podían ser utilizados en las sepsis causadas por estas cepas MRSA y después de decenas de años de investigación aparecen los primeros betalactámicos con acción efectiva frente a dichas cepas: ceftarolina y ceftobiprol,⁶ las que algunos autores han llamado cefalosporinas de 5ta generación.⁷

Ceftobiprol es una cefalosporina activa tanto frente a *Staphylococcus aureus* como estafilococos coagulasa negativos, sensible y resistente a meticilina, así como frente a las cepas resistentes a vancomicina (VRSA). Este compuesto se une e inhibe a la mutada enzima PBP2a y de esta forma inactiva MRSA. Su espectro es similar al de las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima, cefpiroma), muy activo frente a *E. coli* y *K. pneumoniae* no productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *H. Influenzae*, *Morganella morganii*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y *Moraxella catarrhalis*. No es activo frente a los bacilos no fermentadores: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*, *Burkholderia cepacia* y *Pseudomonas aeruginosa*, ni frente a gérmenes anerobios como el *Bacteroides fragilis*.

Se administra por infusión continua en 30-60 min en dosis de 500 o 750 mg cada 12 h. Con excreción renal del 80 %. Tiene escasos efectos adversos: náuseas y disgeusia.⁸

Ceftarolina es también una cefalosporina activa tanto frente a *Staphylococcus aureus* como estafilococos coagulasa negativos sensible y resistente a meticilina (MRSA) así como frente a las recientes cepas vancomicina resistentes (VRSA) y daptomicina resistentes. También incluye en su espectro a *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo las cepas penicillin-resistentes), *Haemophilus influenza* (incluyendo las cepas productoras de betalactamasas), *Moraxella catarrhalis*, *Enterococcus faecalis*, incluyendo cepas vancomycin-resistentes e inactivo frente *Enterococcus faecium*.

Con una vida media de 3 h su excreción es a través del riñón, presentando escasos efectos adversos; diarrea, náuseas y rash. Se administra por vía endovenosa a 600 mg cada 12 h.⁹ Estas nuevas cefalosporinas han sido aprobadas en la sepsis de piel y partes blandas y en la neumonía adquirida en la comunidad.

Muchos autores no les agrada el término de cefalosporinas de quinta generación, ya que este pudiera crear confusión debido a que estos compuesto no son activos frente a las cepas que son resistentes a las cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, además tampoco los son frente a cepas de enterococos vancomicina resistentes, bacilos gramnegativos productores de BLEE y carbapenemasas, ni *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. Luego, su empleo en uso intrahospitalario, en cuanto a etiología de la resistencia bacteriana, ofrece pocas expectativas.¹⁰

MSC. MOISÉS MOREJÓN GARCÍA
Hospital Universitario "Cmdte. Manuel Fajardo"

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morejón M, Cué M. Salup R. Actualización en antimicrobianos sistémicos. La Habana: Editorial Ciencias Medicas; 2005. p. 42.
2. Boyce JM, Cookson B, Christiansen K, Hori S, Vuopio-Varkila J, Kocagöz S, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet Infect Dis. 2005;5(10):653-63.
3. Mohr JF, Murray BE. Point: Vancomycin Is Not Obsolete for the Treatment of Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2007;44:1536-42.
4. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st Century-A clinical super-challenge. N Engl J Med. 2009;360:439-43.
5. Boucher HW, Sakoulas G. Perspectives on Daptomycin Resistance, with Emphasis on Resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2007;45:601-8.
6. Talbot GH, Thye D, Das A, Ge Y. Phase 2 Study of Ceftaroline versus Standard Therapy in Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:10:3612-6.
7. Cruz ME, Sánchez EM. Cálculo de propiedades moleculares de cefalosporinas: cefradina, cefelxina, cefadroxilo, cefprozilo y ceftobiptole. MediSur [Internet]. 2010 Oct [citado 20 Feb 2011]; 8(5):17-25. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2010000500005&script=sci_arttext
8. Cédric J, Caillon J, Le Mabecque V, Miègeville AF, Hamel A, Bugnon D, et al. *In vivo* Efficacy of Ceftaroline (PPI-0903), a New Broad-Spectrum Cephalosporin, Compared with Linezolid and Vancomycin against Methicillin-Resistant and Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* in a Rabbit Endocarditis Model. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(9):3397-400.
9. Widmer AF. Ceftobiprole: A New Option for Treatment of Skin and Soft-Tissue Infections due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2008;46:656-8.
10. Casellas JM. CA-MRSA: Qué son? Cómo diagnosticarlos? Cómo tratar sus infecciones? La Gaceta Infect Microb Clin. 2008;2(2);1-4.