



## Nuevas cefalosporinas

Tatiana Olarte-Luis<sup>1</sup>, Dolli Cáceres-Galíndez<sup>1</sup> y Jorge Alberto Cortés<sup>1</sup>

### New cephalosporins

Bacterial resistance has increased in Latin America and the world, making research and creation of new antimicrobials capable of eradicating resistant microorganisms essential. A review of new cephalosporins and their combinations with a beta-lactamase inhibitor was conducted, collecting data on the spectrum, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile and clinical studies of the current indications for ceftaroline, and the combinations ceftazidime with avibactam and ceftolozane with tazobactam. The first one has activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase negative *Staphylococcus* (SCoN) and against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, therefore approved for use in community-acquired pneumonia and acute bacterial skin and skin structure infections. Among the new combinations, ceftazidime, a third generation cephalosporin with antipseudomonal activity, associated with avibactam, a beta-lactamase inhibitor, has been shown to be effective in the treatment of abdominal infections and complicated urinary infections. Finally, the combination of ceftolozane with tazobactam has comparable action to ceftazidime with avibactam due to its activity against Gram negative rods, and in combination with metronidazole they do not present inferiority to meropenem in intra-abdominal infections. The clinical studies are presented, as well as the potential indications and clinical scenarios for their use of this cephalosporins.

**Keywords:** Ceftazidime; avibactam; ceftaroline; ceftolozane; ceftolozane/tazobactam, cephalosporins; antibiotic resistance.

**Palabras clave:** Cef tazidima; cefalosporinas; antiinfecciosos; resistencia a medicamentos.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses: JAC ha recibido grants de investigación de Pfizer y Merck. TOL y DCG no tienen conflictos de interés que declarar.

El presente estudio no tiene financiamiento directo.

Recibido: 26 de septiembre de 2017

Aceptado: 3 de julio de 2018

**Correspondencia a:**

Jorge Alberto Cortés  
jacortesl@unal.edu.co

### Introducción

Si en lugar a dudas, los antimicrobianos son pieza fundamental del arsenal médico para el tratamiento de pacientes con infecciones bacterianas. Sin embargo, de la mano con el descubrimiento de nuevos antimicrobianos se identificó la resistencia bacteriana como un problema creciente, que aumenta la mortalidad de los pacientes y los costos en salud.

La situación en América Latina es grave, según datos de la Organización Panamericana de Salud (OPS) recolectados por la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA), que reúne reportes de países de Las Américas, entre ellos Argentina, Brasil, Colombia y México.

Para 2014, la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* para cefalosporinas de tercera generación estaba entre 4 y 71% y entre 0 y 11% la resistencia a carbapenémicos. Para *Staphylococcus aureus* se reportan tasas de resistencia de 21 a 90% a meticilina<sup>1</sup>. Por otra parte, el estudio SENTRY reportó incidencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) para *Escherichia coli* y *K. pneumoniae* de 18,1%, 12,8%, 23,8%, 48,4%; y 60,4%, 49,9%, 59,2%, 33,3% en Argentina, Brasil, Chile, y México, respectivamente<sup>2</sup>. En la Tabla 1 se muestran las tasas de resistencia de los microorganismos mencionados

de acuerdo con la red ReLAVRA. De allí la importancia para nuestra región del desarrollo de nuevos antimicrobianos, capaces de inhibir o sobrepasar los mecanismos de resistencia prevalentes.

En países desarrollados se han hecho esfuerzos para estimular la investigación y aprobación de nuevas moléculas. Por ejemplo, desde 2004, la iniciativa *Bad bugs, no drugs* de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), creó un documento en el que propone soluciones legislativas para incentivar la investigación, descubrimiento y desarrollo de nuevos antimicrobianos para tratar microorganismos resistentes. Dentro de las soluciones está priorizar el descubrimiento de antimicrobianos, extensión de patentes, incentivos fiscales y alentar la publicación de guías de actualización de ensayos clínicos de antimicrobianos, entre otras. A pesar de esta y otras iniciativas, el número de antimicrobianos nuevos disponibles en el mercado, y específicamente en Latinoamérica, es muy limitado.

En el presente artículo se abordarán generalidades, propiedades farmacológicas, indicaciones y evidencia que respalda su uso, para las tres cefalosporinas licenciadas en los últimos cinco años en los Estados Unidos de América, como alternativa a infecciones por microorganismos resistentes: ceftarolina, ceftazidima/avibactam y ceftolozano/tazobactam.



Tabla 1. Porcentajes de resistencia en América Latina para SARM\* y enterobacterias con multi-resistencia, 2008 a 2010

	SARM	<i>Escherichia coli</i> BLEE (+)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE (+)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC (+)
Argentina	54%	5,1%	65%	7%
Bolivia	49%	-	49%	4-5%
Brasil	16%	-	55,6%	1,6%
Chile	90%	23,8%	-	-
Colombia	60%	7-11%	18,3-38,6%	6-7%
Cuba	60%	42,9%	8-9%	5-6%
Ecuador	29%	15,1%	60%	2%
México	30%	55-68%	37-38%	-
Paraguay	27%	1,4%	61%	1-3%
Perú	80%	50%	71%	0,4%
Venezuela	31%	12,5%	22-36%	3-4%

\*SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. BLEE:  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido. KPC: Carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae*. Con información de referencias (1) y (2).

## Química y espectro antimicrobiano

### Ceftarolina

Fue desarrollada por modificación estructural de cefozopran, una cefalosporina de cuarta generación<sup>3</sup>, adquiriendo actividad bactericida *in vitro* frente a microorganismos grampositivos multi-resistentes, incluyendo *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCoN) sensibles y resistentes a meticilina, aquellos con sensibilidad reducida o con resistencia a vancomicina, los que presentan resistencia a linezolid y los que tienen sensibilidad disminuida a daptomicina<sup>4</sup>. Adicionalmente, presenta actividad contra *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. Es decir, tiene actividad en infecciones bacterianas agudas de piel y en neumonía bacteriana adquirida en la comunidad<sup>5</sup>. Con respecto a las especies gramnegativas, ceftarolina es actualmente activa contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, aunque no tiene efecto sobre las cepas productoras de BLEE, y *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas en este último microorganismo)<sup>6</sup>.

Esta cefalosporina presenta una limitada solubilidad en agua, lo que hizo necesaria su formulación en forma de pro-fármaco, ceftarolina fosamil, que incluye un grupo fosfato que aumenta su solubilidad con el objetivo de optimizar su preparación para uso parenteral. La administración intravenosa (IV) de ceftarolina fosamil lleva consigo una conversión rápida a ceftarolina activa por parte de las fosfatasa plasmáticas<sup>7</sup>.

Su actividad antibacteriana se debe a la unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) inhibiendo la

síntesis de la pared celular<sup>6</sup>. Así, en *Staphylococcus* spp, ceftarolina se une a las PBP 1-4 y tiene una especial afinidad por la PBP2a (asociada con la resistencia a meticilina), favoreciendo su actividad frente a *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y frente a SCoN resistentes a meticilina<sup>4</sup>. No solamente tiene afinidad por la PBP2a, sino que parece inducir un cambio conformacional que expone el sitio activo favoreciendo la unión a una segunda molécula de ceftarolina. Las proteínas PBP-1A, 2B, y 2X le confieren actividad hacia *S. pneumoniae* resistente a penicilinas, comparado con  $\beta$ -lactámicos alternativos<sup>6</sup>.

Las características farmacocinéticas de ceftarolina no difieren ostensiblemente de las de otras cefalosporinas. Sin embargo, sólo está disponible una formulación parenteral de ceftarolina que ha recibido aprobación reglamentaria para la administración IV<sup>6</sup>. En un modelo animal de endocarditis se encontraron concentraciones elevadas al ser administrada por vía intramuscular (IM), superior a 90% de los valores observados tras su administración IV<sup>7</sup>. Tras la administración de ceftarolina fosamil, su semivida de conversión a ceftarolina es 19 min *in vitro*, lo que se ha correlacionado *in vivo* con la vida media en voluntarios sanos con una o múltiples dosis ascendentes<sup>6</sup>. Así mismo, se ha observado que el área bajo la curva (ABC) y la concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) aumentan con la administración de dosis crecientes y que la vida media de esta cefalosporina es prolongada si se compara con los demás miembros de su grupo, llegando a ser hasta de 2,66 h<sup>3</sup>.

Ceftarolina se une a proteínas, en un porcentaje alrededor de 15 a 28%; sin embargo, estos valores no



se han comprobado *in vivo*, ni se tiene conocimiento de qué proteínas están implicadas<sup>6</sup>. De la misma manera, se dispone de información limitada sobre su penetración a tejidos, con información relacionada sólo en modelos animales<sup>7</sup>. Tampoco hay un claro conocimiento en cuanto a su metabolización, se cree que es mínima y no parece ser sustrato del sistema citocromo P450 (CYP)<sup>6</sup>. Mientras que su excreción, según estudios clínicos en sujetos sanos, es principalmente renal.

Ceftarolina presenta actividad bactericida tiempo-dependiente, como las demás cefalosporinas, con efectos post-antibióticos que se determinaron entre 0,8 y 7,2 h, siendo más largos los observados para *S. aureus* en comparación con otros organismos<sup>6</sup>. En la Tabla 2 se resumen los aspectos más importantes de farmacocinética y farmacodinamia de esta molécula.

En la Tabla 3 se resumen las CIM para ceftarolina de cocáceas grampositivas y bacilos gramnegativos más comunmente aislados en ambiente hospitalario.

### Ceftazidima/avibactam

Ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación, introducida en la práctica clínica en 1980, con un amplio espectro de cobertura contra cocáceas grampositivas y bacilos gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, contra la que podría ser un medicamento de elección. Sin embargo, con el aumento reciente de

la presencia de BLEE, carbapenemasas (por ej. KPC), y fenotipos multi-resistentes, su utilidad se ha limitado. Por ello, la novedad es su combinación con avibactam, un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa, sintético, no  $\beta$ -lactámico, que corresponde a un diazabiciclooctano, con actividad frente a  $\beta$ -lactamasas Ambler clase A, C y algunas D. La combinación de estos dos compuestos provee actividad contra *Enterobacteriaceae*, incluyendo cepas multi-resistentes y una actividad significativa frente a *P. aeruginosa*. Su actividad contra anaerobios gramnegativos es limitada. Avibactam tiene actividad similar al ácido clavulánico contra SHV-4 y similar a ácido clavulánico y tazobactam frente a CTX-M-15, pero posee una actividad mucho mayor en el resto de casos, especialmente contra carbapenemasa KPC-2 y las  $\beta$ -lactamasas clase C<sup>8</sup>. A la fecha, se encuentran en fase de realización diversos ensayos clínicos destinados a evaluar la efectividad de avibactam en combinación con otros  $\beta$ -lactámicos de amplio espectro.

El mecanismo de acción de ceftazidima es fundamentalmente inhibir la síntesis de la pared bacteriana. Esto lo logra mediante unión a PBPs, con acción inhibitoria, evitando el paso final de transpeptidación de los proteoglicanos de la pared de la bacteria, fundamental para la síntesis de la misma<sup>8</sup>. Ceftazidima tiene especial afinidad por las PBP3 de las bacterias gramnegativas, incluyendo a *P. aeruginosa*. Por su parte, avibactam inhibe muchas

Tabla 2. Farmacocinética de las nuevas cefalosporinas

	Ceftarolina	Ceftazidima/avibactam (Cz/A)	Ceftozolano/tazobactam (Cl/T)
Unión a proteínas (%)	15-28% (6)	Cz:10-17% (10) A: 8%	Cl: 18%(26) T: 30% (26)
Volumen de distribución (L)	Cc: 17,3 L (3) Cp: 4,89 L (3)	Cz:17 L (10) A:20-24 L (10)	Cl 12,5L (26)
Cmax	500 mg/ dosis: 6,6 mg/L (3)  600 mg/12 h x 14 días: 21,3 mg/L (3)	2 g/8 h: 90 mg/dl (10)  500 mg/8 h: 14,6 mg/dl (10)	1.000/500 mg/ 8 h: 74,4 mg/L (15)  2.000/1.000 mg/8 h: 117 mg/L(15)
ABC (0-∞)	500 mg/ dosis: 44,8 h.mg/L(3)  600 mg/12 h * 14 días: 56,2 h.mg/L (3)	2 g/8 h: 291 (10) 500 mg/8 h: 38,2(10)	1.000/500 mg dosis única: 30,1 mg.h/L (21,7-40,4) (11)
Vida media	2,53 -2,66 h (8)	Cz: 2 g/8 h 2,7 (10) A: 500 mg/8 h 2,7 (10)	Cl: 2,5-3,0 h (26) T: Aproximadamente 1 h (26)
Excreción	Renal (2)	Renal (8)	Renal Cl: Predominantemente sin cambios en orina (26) T: 80% sin cambios (26)

A: avibactam; ABC: área bajo la curva; Cc: compartimento central; Cp: compartimento periférico; Cmax: concentración máxima; Cl: ceftozolano; Cz: ceftazidima; T: tazobactam.



**Tabla 3. Concentraciones inhibitorias mínimas (CIM<sub>90</sub>) de microorganismos seleccionados para ceftarolina, ceftazidima/avibactam y ceftolozano/tazobactam**

	Ceftarolina	Ceftazidima/ avibactam	Ceftolozano/ tazobactam
<b>Cocáceas grampositivas</b>			
SASM	0,25 (4)	> 32 (30)	64 (26)
SARM	1 (4)		
SCoNSM	0,6 a 1,2		
SCoNRM	0,25-2 (4)		
<i>S. pyogenes</i>	< 0,008 (4)	0,5 (30)	8 (26)
<i>S. pneumoniae</i>	0,12 (4)		≤ 0,12 (26)
<b>Bacilos gramnegativos</b>			
<i>E. coli</i>	0,65 (4)	0,25 (8)	1 (13)
<i>E. coli</i> BLEE (+)	> 64 (4)	0,25 (8)	4 (13)
<i>K. pneumoniae</i>	0,5 (4)	0,5 (8)	> 32 (13)
<i>K. pneumoniae</i> BLEE(+)	> 64 (4)	1 (8)	> 32 (13)
<i>Enterobacter</i> spp.		1 (8)	8 (13)
<i>P. aeruginosa</i>	> 64 (4)	8 (8)	4 (13)

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. SCoNSM: *Staphylococcus coagulasa* negativa sensible a meticilina. SCoNRM: *Staphylococcus coagulasa* negativa resistente a meticilina. BLEE: β-lactamasa de espectro extendido.

clases de β-lactamasas al unirse de manera covalente, inhibiendo su acción. Contrariamente a otros inhibidores pertenecientes al grupo de los β-lactámicos, incluido tazobactam, la unión de avibactam a estas enzimas es lentamente reversible por vía de desacetilación, permitiendo su reutilización<sup>9</sup>.

Ceftazidima presenta un modelo de dos compartimentos con una concentración plasmática máxima de 100 mg/ml, y un volumen de distribución de 0,3 L/kg. Al evaluarlo con diferentes concentraciones, se encontró que la farmacocinética de avibactam no se veía alterada por la presencia de ceftazidima y viceversa. La concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de avibactam aumenta de manera lineal con dosis entre 50 y 2.000 mg<sup>8</sup>.

La principal ruta de eliminación de ceftazidima/avibactam es renal. El volumen de distribución de ceftazidima es aproximadamente 15 L, y sólo 10 a 17% está unido a proteínas. La vida media es de 1,5 h, con un pico de concentración 30 min después de la infusión IV. Para avibactam, el pico de concentración plasmática se alcanza entre los 30 y 60 min posteriores a la infusión, seguido de un descenso bifásico. En adultos sanos, las concentraciones plasmáticas son directamente proporcionales al aumento de la dosis. La vida media de avibactam está entre 1,7 y 3,2 h, la que tiende a ser un poco mayor en pacientes ancianos. El volumen de distribución es de 20 a 24 L. Sólo 8% se encuentra unido a proteínas, y la mayor parte del fármaco se elimina sin cambios. El aclaramiento renal es de 10,4 a 13,8 L/h<sup>9</sup> (Tabla 2).

En estudios *in vitro*, el uso de ceftazidima/avibactam en infusión continua de 16 mg/L de ceftazidima con un régimen de 4 mg/L de avibactam, comparado con dosis única de avibactam en bacterias productoras de β-lactamasas (*Enterobacter cloacae* con des-represión de Amp-C y *K. pneumoniae* CTX-M-15 y SHV-5), ha demostrado reducción de la CIM de > 128 mg/mL para ceftazidima sola versus CIM < 4 mg/mL para ceftazidima/avibactam. El ABC fue un poco mayor en el régimen de dosis única<sup>8</sup>. Como se observa, esta combinación puede ser útil para las BLEE de las familias TEM, CTX, SHV, y las carbapenemasas de la familia KPC, así como para las AmpC identificadas en *P. aeruginosa* (Tabla 3).

### Ceftolozano/tazobactam

Es una nueva cefalosporina anti-pseudomonas que se comercializa junto a un inhibidor de β-lactamasa<sup>10</sup>. Estudios *in vitro* han demostrado actividad contra *P. aeruginosa*, incluyendo cepas resistentes, de resistencia múltiple y aquellas extremadamente resistentes<sup>10,11</sup> y contra otros microorganismos gramnegativos, entre ellos, las *Enterobacteriaceae* más comunes productoras de BLEE (CTX, SHV). Es mínimamente afectado por sobre-expresión AmpC, incrementos en mecanismos de eflujo y por deficiencia de porinas<sup>11</sup>.

Ceftolozano ejerce actividad bactericida por inhibición de las proteínas de unión a penicilina, resultando en inhibición de la síntesis de la pared celular y la subsecuente muerte celular<sup>12</sup>. Su estructura es similar a otras cefalosporinas de tercera o cuarta generación, pero con un sustituyente pirazol en la posición 3 que inhibe la hidrólisis mediada por las β-lactamasas Amp C y mejora su efecto sobre *P. aeruginosa*. Tazobactam es un inhibidor *in vitro* de las más comunes β-lactamasas de clase A y algunas de clase C que, por unión al sitio activo de estas enzimas, protege al ceftolozano de la hidrólisis, y amplía la cobertura para incluir la mayoría de las *Enterobacteriaceae*<sup>11</sup>.

Se encuentra disponible para inyección IV de 1 g de ceftolozano/0,5 g de tazobactam<sup>20</sup>, con un volumen medio de distribución en estado estacionario de ceftolozano de 13,5 L, correspondiente al volumen de fluido extracelular<sup>13</sup>. Ambos presentan baja unión a proteínas, siendo aproximadamente 16 a 21% para ceftolozano y 30% para tazobactam<sup>10</sup>. Este último es excretado sin cambios en orina, en cerca de 80%, y sólo genera un metabolito inactivo, M1, el que también es excretado sin cambios en la orina<sup>13</sup>; por su parte ceftolozano tiene una mínima metabolización debido a que se excreta, en más de 90%, sin cambios en orina<sup>14</sup>.

En adultos sanos, la infusión durante 60 min cada 8 h de ceftolozano/tazobactam a dosis de 1.000/500 mg y 2.000/1.000 mg presentó una C<sub>max</sub> de 74,4 mg/L y 117 mg/L, respectivamente, mientras que la vida



media fue de 3,12 h con menor dosis y 2,67 h a dosis de 2.000/1.000 mg<sup>14</sup>. A tazobactam en cambio, se le ha atribuido una vida media de aproximadamente una hora<sup>13</sup>. Los demás parámetros de farmacocinética y farmacodinamia se detallan en la Tabla 2, mientras que la susceptibilidad a microorganismos seleccionados se describe en la Tabla 3.

## Estudios clínicos

### Ceftarolina

La eficacia y seguridad de ceftarolina fosamil fueron evaluadas en dos grandes ensayos clínicos con asignación aleatoria, doble ciego, de fase 3, para neumonía adquirida en la comunidad e infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB). Se observó que ceftarolina fosamil no fue inferior al comparador (ceftriaxona para neumonía y vancomicina + aztreonam para IPTB) en ambas indicaciones. Para neumonía (FOCUS 1 y 2) las tasas de cura para ceftarolina fueron más altas que para ceftriaxona (84,3 vs 77,7%, IC 1,6-11,8%). De igual manera, entre los pacientes con neumonía por *S. pneumoniae*, las tasas de cura clínica fueron marcadamente más altas con ceftarolina (85,5 vs 68,6%). En el caso de IPTB (CANVAS 1 y 2), las tasas de éxito fueron similares entre ceftarolina y vancomicina + aztreonam (93,4 vs 94,3%, respectivamente) en pacientes con SARM; y en cuanto a tolerabilidad, ceftarolina fosamil fue bien tolerada, con perfil de seguridad similar al agente comparador<sup>15</sup>.

Específicamente en neumonía, el FOCUS 2, un estudio de asignación aleatoria, doble ciego, fase 3, que involucró 627 pacientes, de los cuales 315 recibieron ceftarolina fosamil y 307 ceftriaxona, con características de base comparables, demostró tasas de curación para NAC por *S. pneumoniae*, en la población por intención a tratar de 83,3% (35/42) y 70% (28/40) para ceftarolina y ceftriaxona, respectivamente, siendo los efectos adversos más comunes: diarrea, cefalea, hipokalemia, insomnio y flebitis para ceftarolina fosamil, y diarrea, insomnio, flebitis e hipertensión arterial para ceftriaxona<sup>16</sup>.

En infecciones cutáneas, particularmente en Latinoamérica, ceftarolina demostró una actividad potente frente a una colección reciente de patógenos asociados con IPTB en seis países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Venezuela) en 2012, como parte de la evaluación mundial de la resistencia a los antimicrobianos (AWARE) en la que se evaluó la actividad *in vitro* de ceftarolina y de antimicrobianos comparadores relevantes contra patógenos aislados de pacientes con IPTB asociadas al hospital. El estudio documentó que ceftarolina fue altamente activa (CIM<sub>90</sub> 0,25 mg/mL, proporción susceptible 100%) frente a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM), SARM (CIM<sub>90</sub> 2 mg/mL, proporción susceptible 83,3%) y *Streptococcus*

hemolíticos (CIM<sub>90</sub> 0,008-0,015 mg/mL, proporción susceptible 100%). La actividad de ceftarolina contra especies seleccionadas de *Enterobacteriaceae* dependía de la presencia o la ausencia de BLEE. Contra *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* no productoras de BLEE, la CIM<sub>90</sub> y el porcentaje susceptible para ceftarolina fueron 0,5 mg/mL y 94,1%; 0,5 mg/mL y 99,0%; y 0,5 mg/mL y 91,5%, respectivamente<sup>17</sup>.

Como recomendación general, se debe mantener la vigilancia una vez que se introduzca su uso en un país o región, por lo que se deben obtener especímenes apropiados para el examen microbiológico con el fin de aislar e identificar los patógenos causales y determinar su susceptibilidad a ceftarolina<sup>18</sup>.

### Ceftazidima/avibactam

Varios estudios han demostrado la eficacia de ceftazidima/avibactam en el tratamiento de infecciones abdominales complicadas e infecciones urinarias complicadas por *P. aeruginosa*.

El estudio REPRIZE, llevado a cabo entre enero de 2013 y agosto de 2014, comparó la eficacia de ceftazidima/avibactam con la mejor terapia disponible en pacientes con infecciones abdominales complicadas e infecciones urinarias complicadas por *P. aeruginosa*. Se recolectaron 333 pacientes que fueron asignados al azar, 165 al grupo de ceftazidima/avibactam y 168 a la mejor terapia disponible. En 163 (97%) de 168 pacientes en el grupo de mejor terapia disponible se les administró un carbapenémico, 161 (96%) como monoterapia. De los pacientes analizados (no todos los asignados en forma aleatoria), la cura clínica se observó en una proporción similar en el grupo con ceftazidima/avibactam (140 (91%) de 154 pacientes) vs aquel con la mejor terapia disponible (135 (91%) de 148 pacientes). Los eventos adversos fueron observados en 51 de los 164 pacientes (31%) del grupo de ceftazidima/avibactam y 66 de 168 (39%) del grupo de mejor terapia disponible, la mayoría de los cuales fueron de intensidad leve o moderada. Las alteraciones gastrointestinales fueron los eventos adversos más frecuentemente notificados para ambos grupos (13 y 18%, respectivamente) para los pacientes que recibieron ceftazidima/avibactam vs la mejor terapia disponible<sup>19</sup>.

Un estudio doble ciego comparó el uso de ceftazidima/avibactam + metronidazol vs meropenem + placebo en pacientes con infección intra-abdominal complicada confirmada que requerían intervención quirúrgica y antimicrobianos. Fueron asignados en forma aleatoria 1:1 para recibir 2.000 mg de ceftazidima + 500 mg de avibactam más una infusión de 500 mg de metronidazol vs 1.000 mg de meropenem más placebo cada 8 h por un mínimo de cinco días y máximo de 14 días. Ceftazidima/avibactam más metronidazol fue efectivo y bien tolerado



en pacientes con infección intra-abdominal complicada con una respuesta clínica favorable en 90%, similar al grupo de meropenem<sup>20</sup>.

### Ceftolozano/tazobactam

Para comprobar el amplio espectro del ceftolozano/tazobactam se han realizado diferentes estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*. Así, se comparó *in vitro* su actividad contra ceftazidima/avibactam en 120 cepas que incluían productoras de BLEE, enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) y *P. aeruginosa*, aisladas de pacientes de la Clínica Cleveland Abu Dhabi, en Emiratos Árabes Unidos. Se observó que las dos moléculas tienen actividad similar contra cepas productoras de BLEE (susceptibilidad mayor a 95% de los aislados) y *P. aeruginosa* (susceptibilidad superior a 94%). Pero se observaron diferencias importantes entre los dos productos frente a los aislados resistentes a carbapenémicos (45% de susceptibilidad frente a ceftazidima/avibactam y 10% frente a ceftolozano/tazobactam). También se observó que, aunque las tasas de susceptibilidad son similares entre las dos combinaciones, ceftazidima/avibactam tiene CIM más bajas contra productoras de BLEE, mientras que ceftolozano/tazobactam tiene CIM más bajas contra *P. aeruginosa*. Frente a aislados con metalo- $\beta$ -lactamasas New Delhi (NDM-1), la susceptibilidad fue muy baja para cualquiera de las dos moléculas<sup>21</sup>.

Debido a su amplia actividad microbiológica contra bacilos gramnegativos, se ha estimado su eficacia y seguridad en infecciones del tracto urinario (ITU) donde estos microorganismos predominan. El ASPECT-cUTI, por ejemplo, evaluó estos parámetros en el tratamiento de pacientes con ITU baja complicada o con pielonefritis. Se trata de un ensayo con asignación aleatoria 1:1, doble ciego, de no inferioridad, hecho en 209 centros de 25 países, entre julio de 2011 y septiembre de 2013, en pacientes de 18 años o más, recibiendo 1,5 g IV de ceftolozano/tazobactam cada 8 h vs 750 mg IV de levofloxacina una vez al día, durante 7 días. El criterio de valoración primario fue erradicación microbiológica y curación clínica 5-9 días después del tratamiento en la población analizada por intención de tratar modificada microbiológicamente (mMITT), con un margen de no inferioridad de 10%. En este grupo se incluyeron 800 pacientes, de los cuales 656 (82,0%) tenían pielonefritis. Ceftolozano/tazobactam fue superior a levofloxacina para la erradicación microbiológica y curación clínica [79,6 (306/398) vs 68,4% (275/402); IC 95%, 2,3-14,6], aunque 26% de los aislados fueron resistentes a levofloxacina, lo que explica buena parte de los resultados. Los efectos adversos fueron similares en los dos grupos y no fueron serios en su mayoría. Con este estudio, se puede concluir que el tratamiento con ceftolozano/tazobactam, comparado con altas dosis de levofloxacina, da mejores resultados en pacientes con

ITU baja complicada o con pielonefritis<sup>22</sup>, especialmente en escenarios de alta resistencia a las quinolonas; de ahí su aprobación por la FDA para ser usada en este tipo de infecciones.

Como ya se mencionó, ceftolozano/tazobactam tiene actividad contra *P. aeruginosa* y enterobacterias productoras de BLEE, las que se asocian a infecciones intra-abdominales complicadas (cIAI). En este sentido, un estudio prospectivo, con asignación aleatoria, doble ciego, multicéntrico de fase 2, evaluó la respuesta clínica y microbiológica, además de la seguridad de esta combinación de antimicrobianos asociada a metronidazol comparándolos con meropenem. Se distribuyeron, en proporción 2:1, adultos con cIAI que requirieron intervención quirúrgica, de quienes cerca de la mitad tenía una patología apendicular, para recibir ceftolozano/tazobactam 1,5 g (1 g de ceftolozano y 0,5 g de tazobactam) IV cada 8 h (con o sin metronidazol 500 mg IV c/8 h) o meropenem 1 g IV c/8 h por 4 a 7 días. La población primaria para el análisis de seguridad fue por intención de tratar modificada (MITT), que incluyó a todos los pacientes asignados al azar que recibieron al menos una dosis del medicamento en estudio. En total, 82 pacientes recibieron ceftolozano/tazobactam (90,2% con metronidazol) y 39 meropenem. Para la población mMITT (MITT microbiológicamente) que incluyó los pacientes MITT con evidencia de un patógeno intra-abdominal basal, la cura clínica fue observada en 83,6% de los pacientes que recibieron ceftolozano/tazobactam (51/61) y 96% de los que recibieron meropenem (24/25), con una diferencia de 12,4% (IC 95%: -34,9% a 11,1%)<sup>24</sup>. En la población microbiológicamente evaluable, es decir con un patógeno intra-abdominal susceptible al antimicrobiano, la cura clínica se observó en 88,7% con ceftolozano/tazobactam y 95,8% con meropenem (diferencia de 7,1%; IC 95%, -30,7 a 16,9%). Sin embargo, la nueva combinación demostró éxito microbiológico específico contra *E. coli* (89,5%), *K. pneumoniae* (100%) y *P. aeruginosa* (100%), con tasa de eventos adversos similares a meropenem y buena tolerabilidad<sup>20</sup>.

Otro estudio importante de infecciones intra-abdominales es el ASPECT-cIAI, ensayo prospectivo, de asignación aleatoria, doble ciego, que también comparó ceftolozano/tazobactam (1,5 g) más metronidazol (500 mg) c/8 h con meropenem (1 g) c/8 h IV, pero en este caso durante 4 a 14 días, demostrando no inferioridad del primero en varias poblaciones evaluadas, usando margen de no inferioridad de 10%. En la población mMITT se evaluaron 389 pacientes con ceftolozano/tazobactam + metronidazol con tasa de curación de 83% (323/389) vs 87,3% (364/417) en los manejados con meropenem (diferencia de -4,2%; IC 95%, -8,91 a 0,54). Así mismo, en la población microbiológicamente evaluable, la tasa de curación fue de 94,2% (259/275) con la primera com-



binación vs 94,7% (304/321) con meropenem (diferencia de -1,0%; IC95%, -4,52 a 2,59)<sup>24</sup>. Es decir, que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estos regímenes antimicrobianos. Adicionalmente, en pacientes en los que se aisló alguna enterobacteria productora de BLEE, las tasas de cura fueron 95,8% (23/24) y 88,5% (23/26) en los grupos ceftolozano/tazobactam más metronidazol y meropenem, respectivamente, y 100% (13/13) vs 72,7% (8/11) en pacientes con BLEE CTX-M. Estos últimos datos sugerirían que ceftolozano/tazobactam + metronidazol podrían ser superiores a meropenem para los aislados con enzimas tipo CTX-M. Sin embargo, debido a la alta frecuencia de identificación de más de una enzima en los productores de BLEE<sup>25</sup> y la ausencia de genotipificación para la mayoría de los aislados, este resultado debería validarse en nuevos estudios. La tasa de eventos adversos fue similar en ambos grupos de medicamentos (44 vs 42,7%), siendo los más comunes náuseas y diarrea<sup>24</sup>.

Ahora bien, para determinar la utilidad de ceftolozano/tazobactam, específicamente contra microorganismos anaerobios estrictos en las infecciones intra-abdominales, se determinó la actividad *in vitro* de ceftolozano/tazobactam, meropenem y metronidazol contra anaerobios aislados en el ASPECT-cIAI. La actividad *in vitro* de ceftolozano/tazobactam fue muy variable entre las diferentes especies del grupo *Bacteroides fragilis*, con valores de CIM<sub>90</sub> entre 2 y 64 mg/mL. Otros bacilos gramnegativos anaerobios fueron *Fusobacterium* spp, *Parabacterioides distasonis* y *Prevotella* spp. Ceftolozano/tazobactam fue activo contra *Prevotella* spp, con una CIM<sub>90</sub> de 0,06 mg/mL en 10 aislados. La actividad más potente *in vitro* se observó contra microorganismos anaerobios estrictos grampositivos seleccionados, pero hubo un pequeño número de aislados disponibles, por lo que la significancia clínica de estos resultados es desconocida. Con este análisis se puede concluir que la actividad variable de ceftolozano/tazobactam contra anaerobios estrictos, hace necesario su uso en combinación con metronidazol para tratamiento de cIAI<sup>26</sup>.

## Usos potenciales de las nuevas cefalosporinas

En los siguientes párrafos se encuentra la información y la discusión en relación a usos no aprobados para estos productos, pero que pueden ser interesantes en el contexto clínico y microbiológico actual para América Latina. Los usos aprobados se encuentran en la Tabla 4. Es importante mencionar que para aquellos países en los que aún no se han introducido estas nuevas cefalosporinas, es muy valioso contar con datos basales de susceptibilidad. También será muy importante mantener la vigilancia de la susceptibilidad sobre las diferentes especies, así como sobre mecanismos específicos de resistencias como aquellos aislados de enterobacterias que contengan BLEE de las familias SHV, CTX-M (muy prevalente en Latinoamérica), así como microorganismos productores de enzimas KPC, como especies de *Klebsiella* y *P. aeruginosa*.

### Ceftarolina

Se han realizado diferentes estudios, entre ellos uno observacional, multicéntrico, retrospectivo, de pacientes adultos con bacteriemia por SARM tratados por al menos 72 h de ceftarolina, entre los años 2011 y 2015. En total, 211 pacientes se analizaron para perfil de seguridad, mientras que los resultados de eficacia se examinaron entre los pacientes que no habían eliminado la infección bacteriana en sangre antes de iniciar el antimicrobiano en cuestión (126 pacientes). Ceftarolina fue la segunda (54,0%) o la tercera (35,7%) terapia dirigida en la mayoría de los casos, y la mediana de duración de la bacteriemia pre-tratamiento con ceftarolina fue de tres días. Se observó éxito clínico en 86 de los 126 pacientes de la población de eficacia (68,3%), con una mortalidad intrahospitalaria en 28 pacientes (22,2%)<sup>27</sup>.

En otro estudio retrospectivo realizado en el Hospital Henry Ford en Detroit, Michigan, E.U.A., se identificaron 30 casos de pacientes con bacteriemia por SARM tratados con ceftarolina fosamil entre mayo de 2011 y junio de 2013, los que fueron equiparados a 56 pacientes con bacteriemia por SARM tratados con vancomicina y 46

Tabla 4. Indicaciones aprobadas de las nuevas cefalosporinas

Indicaciones	Ceftarolina	Ceftazidima/avibactam	Ceftolozano/tazobactam
Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NAC)	FOCUS 1 y 2 File Jr. et al <sup>16</sup> Low, D et al <sup>17</sup>		
Infecciones bacterianas agudas de piel y tejidos blandos (IPTB)	CANVAS 1 Y 2 <sup>16</sup> AWARE <sup>18</sup>		
Infección complicada de vías urinarias		REPRISE Carmeli, Y. et al <sup>20</sup>	ASPECT-cUTI Wagenlehner, F. et al <sup>23</sup>
Infección intra-abdominal complicada (en combinación con metronidazol)		Lucasti, C. et al <sup>21</sup>	ASPECT-cIAI Solomkin, J. et al <sup>25</sup>



tratados con daptomicina. La tasa global de mortalidad a los 30 días fue de 13% (n = 4) en pacientes con ceftarolina frente a 24% (n = 11) en pacientes con daptomicina y 11% (n = 6) en pacientes con vancomicina ( $p = 0,188$ )<sup>28</sup>, lo que sugiere que el uso de ceftarolina pudiera ser comparable al de vancomicina.

Según esto, ceftarolina parece eficaz para bacteriemia por SARM como monoterapia y terapia combinada. Sin embargo, son necesarios estudios clínicos con asignación aleatoria, comparativos, adicionales, para delinear mejor el papel de ceftarolina en este contexto clínico.

Pese a que hay poca información al respecto, ceftarolina también ha sido usada en el tratamiento de infecciones invasoras complicadas causadas por SARM. Así, se realizó un análisis retrospectivo de ceftarolina para osteomielitis por SARM en pacientes adultos admitidos entre abril de 2011 y marzo de 2016 en cinco hospitales de Portland, Oregón, E.U.A., con 12 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que recibieron esta cefalosporina, en promedio por 45 días, después de otras terapias. Cinco de ellos (41,7%) cumplieron criterios para falla a ceftarolina; por su parte, el subgrupo de pacientes con osteomielitis vertebral (58%) tuvo estancias y tratamientos más largos, pero con tasas de éxito similares a aquellos con osteomielitis no vertebral (57 vs 60%), por lo que concluyen que ceftarolina es una alternativa viable para pacientes en que han fracasado o no pueden recibir otras terapias<sup>29</sup>.

Es importante mencionar que se ha evaluado ceftarolina en población adulta con IPTB complicadas, asociadas a respuesta inflamatoria sistémica y co-morbilidades subyacentes de base, en un estudio de fase 3, controlado, con asignación aleatoria 2:1, usando ceftarolina fosamil (600 mg c/8 h) o vancomicina (15 mg/kg c/12 h) más aztreonam (1 g c/8 h) por 5 a 14 días. Se evaluó el éxito con un test de cura 8 a 15 días después de la dosis final. Hubo curación en 396/506 (78,3%) pacientes tratados con ceftarolina versus 202/255 (79,2%) de los pacientes tratados con vancomicina + aztreonam (diferencia -1,0%, 95% IC -6,9 - 5,4) en la población por intención a tratar modificada. Al analizar la respuesta en la población clínicamente evaluable, se observó curación en 342/395 (86,6%) versus 180/211 (85,3%) pacientes (diferencia 1,3%, 95% IC -4,3 - 7,5), respectivamente, con lo cual se concluyó que ceftarolina es efectiva en este contexto específico de pacientes, demostrando no inferioridad a la terapia con vancomicina más aztreonam<sup>30</sup>.

### Ceftazidima/avibactam

Además de los usos aprobados por la FDA, ceftazidima/avibactam ha sido estudiada en infecciones nosocomiales, específicamente neumonía adquirida en el hospital (NAH) y neumonía asociada al ventilador (NAV). El estudio REPROVE, de fase 3, prospectivo, multicéntrico,

con asignación aleatoria y de no inferioridad, evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ceftazidima/avibactam en infusión IV de dos horas (2.000 mg/500 mg cada 8 h) comparado con meropenem en infusión IV de 30 min (1.000 mg cada 8 h) en pacientes adultos con NAH diagnosticada clínicamente o NAV. Los resultados fueron similares para los dos grupos con tasas de curación de 68,8 a 77,4% frente a 73,0 a 78,1% para ceftazidima/avibactam y meropenem, respectivamente, mostrando no inferioridad a meropenem<sup>31</sup> y por tanto, siendo una alternativa para uso en estos pacientes.

Otro escenario en el que está siendo estudiada la eficacia de ceftazidima/avibactam es frente a infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, especialmente en cepas multi-resistentes. En un estudio con simulaciones Monte Carlo se encontró que ceftazidima y avibactam en combinación eran capaces de lisar el bacilo tuberculoso extracelular. Se encontró que avibactam es un potente inhibidor del gen *blaC*, que codifica la  $\beta$ -lactamasa de *M. tuberculosis*<sup>32</sup>. En otra publicación, se comparó el uso de ceftarolina vs ceftazidima/avibactam para micobacterias del complejo *avium intracellulare* (MAC). En este estudio se encontró que ceftarolina tiene una mayor actividad contra MAC extracelular que frente a los intracelulares; para esta última población<sup>33</sup>. Sin embargo, faltan estudios clínicos, con pacientes con infecciones por micobacterias, para avalar estos resultados.

### Ceftolozano/tazobactam

El campo de acción de ceftolozano/tazobactam podría ir más allá de las infecciones intra-abdominales. Durante el año 2012 se aisló un total de 2.968 microorganismos de 59 centros médicos en E.U.A. y 15 países europeos. El aislado más común fue *P. aeruginosa* (34,3%, 1.019 cepas) y ceftolozano/tazobactam fue el  $\beta$ -lactámico más activo (CIM<sub>50/90</sub>, 0,5/4 mg/L; 94,1% inhibidas a  $\leq 8$  mg/L). *Pseudomonas aeruginosa* mostró moderada susceptibilidad a meropenem (CIM<sub>50/90</sub>, 0,5/> 8 mg/L; 73,7% susceptible), ceftazidima (CIM<sub>50/90</sub>, 2/> 32 mg/mL; 73,6% susceptible), cefepime (CIM<sub>50/90</sub>, 4/> 16 mg/L; 76,5% susceptible) y a piperacilina/tazobactam (CIM<sub>50/90</sub>, 8/> 64 mg/L) 69,5% susceptible<sup>12</sup>. Adicionalmente, ceftolozano/tazobactam mostró actividad contra muchos microorganismos multi-resistentes no susceptibles a meropenem, ceftazidima, ni piperacilina/tazobactam<sup>12</sup>. Vale la pena recordar que ceftolozano/tazobactam no tiene efecto sobre los aislados productores de KPC, que se identifican en aislados de *K. pneumoniae*, pero cuya frecuencia se ha incrementado en *P. aeruginosa*.

Para analizar la adecuada exposición del tracto respiratorio inferior a esta combinación, se realizó un estudio fase 1, abierto, comparando la penetrancia de ceftolozano/tazobactam al líquido de revestimiento epitelial (LRE) contra la alcanzada por piperacilina/tazobactam (P/T)





Tabla 5. Usos potenciales de las nuevas cefalosporinas

Ceftarolina	Ceftazidima/avibactam	Ceftolozano/tazobactam
Bacteriemia por SARM <sup>26,27</sup>	Neumonía adquirida en el hospital y neumonía asociada al ventilador <sup>28</sup>	Neumonía por <i>P. aeruginosa</i> <sup>12,33</sup>
Osteomielitis por SARM en pacientes que en que otras terapias fracasaron <sup>31</sup>	Infecciones por micobacterias no tuberculosas (MAC)	Exacerbaciones pulmonares agudas de fibrosis quística <sup>34,35</sup>
Tuberculosis		

en 51 voluntarios sanos adultos, los que se asignaron en forma aleatoria para recibir ceftolozano/tazobactam 1,5 g IV c/8 h (infusión en 60 min) o P/T 4,5 g IV c/6 h (infusión 30 min). Se realizaron hemocultivos seriados, broncoscopias y lavados bronco-alveolares, en tiempos pre-especificados en cada grupo de tratamiento, analizando los datos mediante la relación entre ABC (LRE)/ ABC (plasma), siendo 0,48 para ceftolozano y 0,26 para P/T, con lo cual se demuestra que ceftolozano penetra bien al LRE con posterioridad a la administración parenteral de ceftolozano/tazobactam<sup>10</sup>.

En este mismo contexto, se realizaron simulaciones de Monte Carlo para determinar la dosificación de ceftolozano/tazobactam que tuviera una probabilidad de alcanzar el objetivo farmacocinético/farmacodinámico en más de 90% de los pacientes, teniendo en cuenta las CIM de los microorganismos relacionado con NAH. Este análisis sugeriría que se requieren dosis más elevadas a las usuales en este contexto. Este análisis se utilizará para realizar nuevos estudios clínicos con estas dosis mayores<sup>35</sup>.

Se ha utilizado en casos de pacientes con fibrosis quística (FQ), por los problemas de resistencia<sup>36,37</sup>, en quienes podrían requerirse dosis más elevadas, especialmente para aquellos aislados que tienen una CIM igual o superior a 8 µg/mL<sup>37</sup>.

En cuanto a la población diabética, se realizó un análisis *post hoc* en los pacientes de fase 3 de estudios ASPECT, 245 con y 1.802 sin diabetes mellitus (DM), con el fin de evaluar las características basales, la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam frente a los comparadores activos. Se observó que los pacientes con DM eran mayores, más pesados y tenían mayor número de co-morbilidades complicadas. Las tasas clínicas curación de cIAI y de cUTI entre los tratamientos del estudio fueron: cIAI, 75,4 vs 86,1%,  $p = 0,0196$ ; cUTI, 62,4 vs 74,7%,  $p = 0,1299$ , y fueron similares entre los grupos de tratamiento con ceftolozano/tazobactam y aquellos con grupos de comparación activos. Sin embargo, significativamente se reportaron mayores tasas de curación compuesta con ceftolozano/tazobactam que con levofloxacina en pacientes sin DM con cUTI (79,5 vs 69,9%,  $p = 0,0048$ ). Los pacientes con DM tenían tasas de curación más bajas y tasas de eventos adversos más

altas, probablemente debido a una mayor frecuencia de co-morbilidades en esta sub-población<sup>38</sup>.

## Conclusiones y escenarios de uso

Las nuevas cefalosporinas, o la combinación de las existentes con inhibidores de β-lactamasas ofrecen una alternativa para el manejo de los pacientes con infecciones por microorganismos resistentes, ampliando el espectro antimicrobiano. Aunque ceftarolina tiene efecto sobre SARM, su impacto no parece ser tan importante debido a que existe otras alternativas para su manejo. Las combinaciones de cefalosporinas con inhibidores ofrecen realmente alternativas de manejo en el contexto de enterobacterias multi-resistentes cuya presencia en América Latina se ha incrementado de forma importante y su introducción en los países puede contribuir al manejo de pacientes con infecciones graves cuyas alternativas actuales son limitadas. Las indicaciones actuales (Tabla 4) permitieron su aprobación, pero consideramos que su uso debe ser limitado a pacientes con factores de riesgo para infecciones por estos microorganismos portadores de mecanismos de resistencia, la que debe ser demostrada por pruebas moleculares y, por lo tanto, usadas de manera controlada. Su uso indiscriminado podría incrementar los costos en salud y contribuir al aumento de la resistencia antimicrobiana. En este contexto, deben manejarse dentro de un programa estricto de optimización de antimicrobianos, para ofrecer la mejor alternativa a pacientes seleccionados cuyas co-morbilidades o condición clínica atañe mayor morbi-mortalidad y en los cuales el uso de estas nuevas cefalosporinas puede repercutir en tasas de curación y supervivencia mayores. Existen escenarios de uso como bacteriemias y otros tipos de infecciones, en las cuales, bajo los mismos preceptos de uso controlado podrían ser de utilidad en nuestro medio (Tabla 5).

## Resumen

La resistencia bacteriana se ha incrementado en América Latina y el mundo, por lo que se requiere investigación y creación de nuevos antimicrobianos



capaces de erradicar a los microorganismos resistentes. Se realizó una revisión acerca de nuevas cefalosporinas y sus combinaciones con un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, recopilando información de espectro, farmacocinética, farmacodinamia y estudios clínicos de las indicaciones actuales para ceftarolina, ceftazidima/avibactam y ceftolozano/tazobactam. La primera, con actividad frente a *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativa sensibles y resistentes a meticilina, y contra *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina; por lo tanto, aprobada para uso en neumonía bacteriana adquirida en comunidad e infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos. Entre las nuevas combinaciones,

ceftazidima, una cefalosporina de tercera generación con actividad anti-pseudomonas, asociada a avibactam, un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, ha demostrado efectividad en el tratamiento de infecciones abdominales e infecciones urinarias complicadas. Por último, la combinación ceftolozano y el conocido tazobactam presenta acción comparable a la combinación de ceftazidima y avibactam por su actividad contra bacilos gramnegativos y, en combinación con metronidazol no presenta inferioridad a meropenem en infecciones intra-abdominales. Se presentan los estudios clínicos y las potenciales indicaciones y escenarios de uso de estas cefalosporinas.

### Referencias bibliográficas

- 1.- OMS/PAHO. Antimicrobial resistance. Global Report on Surveillance. Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf) [Citado el 20 de agosto de 2017].
- 2.- Gales A C, Castanheira M, Jones R N, Sader H S. Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012; 73 (4): 354-60. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.007.
- 3.- Laudano J B. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 3: iii11-8. doi: 10.1093/jac/dkr095.
- 4.- Cercenado E, Morosini M. Espectro antimicrobiano de ceftarolina. Actividad *in vitro* frente a estafilococos resistentes a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32, 8-14. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(14\)70152-1](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(14)70152-1).
- 5.- Bhavnani S M, Hammel J P, Van Wart S A, Rubino C M, Reynolds D K, Forrest A, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses for efficacy of ceftaroline fosamil in patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57 (12): 6348-50. doi:10.1128/AAC.01748-13.
- 6.- Kiang T K, Wilby K J, Ensom M H. A critical review on the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical trials of ceftaroline. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54 (9): 915-31. doi: 10.1007/s40262-015-0281-3.
- 7.- Grau S, Sorlí L, Luque S. Farmacocinética y farmacodinamia de ceftarolina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 Supl 2: 15-20. doi: 10.1016/S0213-005X(14)70153-3.
- 8.- Zhanel G G, Lawson C D, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens P R, et al. Ceftazidime/avibactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination. *Drugs* 2013; 73 (2): 159-77. doi: 10.1007/s40265-013-0013.
- 9.- Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky J A. Ceftazidime/avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid* 2014; 9: 13-25. doi: 10.2147/CE.S40698
- 10.- Xiao A J, Miller B W, Huntington J A, Nicolau D P. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol* 2016; 56 (1): 56-66. doi: 10.1002/jcph.566.
- 11.- Chandorkar G, Xiao A, Mouksassi M S, Hershberger E, Krishna G. Population pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam in healthy volunteers, subjects with varying degrees of renal function and patients with bacterial infections. *J Clin Pharmacol* 2015; 55 (2): 230-9. doi: 10.1002/jcph.395.
- 12.- Farrell D J, Sader H S, Flamm R K, Jones R N. Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43 (6): 533-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.032.
- 13.- Cluck D, Lewis P, Stayer B, Spivey J, Moorman J. Ceftolozane-tazobactam: A new-generation cephalosporin. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72 (24): 2135-46. doi: 10.2146/ajhp150049.
- 14.- Hong M C, Hsu, D I, Bounthavong M. Ceftolozane/tazobactam: a novel antipseudomonal cephalosporin and  $\beta$ -lactamase-inhibitor combination. *Infect Drug Resist* 2013; 6: 215-23. doi: 10.2147/IDR.S36140.
- 15.- File Jr T M, Wilcox M H, Stein G E. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 3: S173-80. doi: 10.1093/cid/cis559.
- 16.- Low D E, File Jr T M, Eckburg P B, Talbot G H, Friedland H D, Lee J, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 3: iii19-32. doi: 10.1093/jac/dkr097.
- 17.- Hoban D, Biedenbach D, Sahn D, Reiszner E, Iaconis J. Activity of ceftaroline and comparators against pathogens isolated from skin and soft tissue infections in Latin America-results of AWARE surveillance 2012. *Braz J Infect Dis* 2015; 19 (6): 596-603. doi: 10.1016/j.bjid.2015.08.011.
- 18.- FDA. ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) for injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2014 [en línea]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/2068291bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/2068291bl.pdf) [Citado el 20 de agosto de 2017].
- 19.- Carmeli Y, Armstrong J, Laud P J, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime/avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISSE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16 (6): 661-73. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30004-4.
- 20.- Lucasti C, Popescu I, Ramesh M K, Lipka J, Sable C. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (5): 1183-92. doi: 10.1093/jac/dks523.
- 21.- Alatoon A, Elsayed H, Lawlor K, AbdelWareth L, El-Lababidi R, Cardona L, et al. Comparison of antimicrobial activity between ceftolozane-tazobactam and ceftazidime/avibactam against multidrug-



- resistant isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Infect Dis* 2017; 62: 39-43. doi: 10.1016/j.ijid.2017.06.007.
- 22.- Wagenlehner F M, Umeh O, Steenberg J, Yuan G, Darouiche R O. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *The Lancet* 2015; 385 (9981): 1949-56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00263-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00263-9).
- 23.- Lucasti C, Hershberger E, Miller B, Yankelev S, Steenberg J, Friedland I, et al. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (9): 5350-7. doi: 10.1128/AAC.00049-14.
- 24.- Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenberg J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis* 2015; 60 (10): 1462-71. doi: 10.1093/cid/civ097.
- 25.- González L, Cortés J A. Revisión sistemática de la farmacoresistencia en enterobacterias de aislamientos hospitalarios en Colombia. *Biomedica* 2014; 34 (2): 180-97. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.1550>.
- 26.- Armstrong E S, Farrell D J, Palchak M, Steenberg J N. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam against anaerobic organisms identified during the ASPECT-cIAI study. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60 (1): 666-8. doi: 10.1128/AAC.01964-15.
- 27.- Zasowski E J, Trinh T D, Claeys K C, Casapao A M, Sabagha N, Lagnf A M, et al. Multicenter observational study of ceftaroline fosamil for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61 (2). pii: e02015-16. doi: 10.1128/AAC.02015-16.
- 28.- Arshad S, Huang V, Hartman P, Perri M B, Moreno D, Zervos M J. Ceftaroline fosamil monotherapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a comparative clinical outcomes study. *Int J Infect Dis* 2017; 57: 27-31. doi: 10.1016/j.ijid.2017.01.019.
- 29.- Lalikian K, Parsiani R, Won R, Chang E, Turner R B. Ceftaroline for the treatment of osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a case series. *J Chemother* 2018; 30 (2): 124-8. doi: 10.1080/1120009X.2017.1351729.
- 30.- Dryden M, Zhang Y, Wilson D, Iaconis J P, González J. A Phase III, randomized, controlled, non-inferiority trial of ceftaroline fosamil 600 mg every 8 h versus vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and soft tissue infection with systemic inflammatory response or underlying comorbidities. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71 (12): 3575-84. DOI 10.1093/jac/dkw333.
- 31.- Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18 (3): 285-95. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30747-8.
- 32.- Deshpande D, Srivastava S, Chapagain M, Magombedze G, Martin K R, Cirrincione K N, et al. Ceftazidime-avibactam has potent sterilizing activity against highly drug-resistant tuberculosis. *Sci Adv* 2017; 3 (8): e1701102. doi: 10.1126/sciadv.1701102.
- 33.- Deshpande D, Srivastava S, Chapagain M L, Lee P S, Cirrincione K N, Pasipanodya J G, et al. The discovery of ceftazidime/avibactam as an anti-*Mycobacterium avium* agent. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72 (suppl\_2): i36-i42. doi: 10.1093/jac/dkx306.
- 34.- Flamm R K, Sader H S, Farrell D J, Jones R N. Ceftazidime/avibactam and comparator agents tested against urinary tract isolates from a global surveillance program (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 80 (3): 233-8. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.07.005.
- 35.- Xiao A J, Miller B W, Huntington J A, Nicolau D P. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol* 2016; 56 (1): 56-66. doi: 10.1002/jcph.566.
- 36.- Vickery S B, McClain D, Wargo K A. Successful use of ceftolozane-tazobactam to treat a pulmonary exacerbation of cystic fibrosis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacotherapy* 2016; 36 (10): e154-e159. doi: 10.1002/phar.1825.
- 37.- Monogue M L, Pettit R S, Muhlebach M, Cies J J, Nicolau D P, Kuti J L. Population pharmacokinetics and safety of ceftolozane-tazobactam in adult cystic fibrosis patients admitted with acute pulmonary exacerbation. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60 (11): 6578-84. doi: 10.1128/AAC.01566-16.
- 38.- Popejoy M W, Long J, Huntington J A. Analysis of patients with diabetes and complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection in phase 3 trials of ceftolozane/tazobactam *BMC Infect Dis* 2017; 17 (1): 316. doi: 10.1186/s12879-017-2414-9.
- 39.- INS. Estado del arte de la resistencia bacteriana y la vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas al cuidado de la salud en Colombia. 2009. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/IAAS/4.%20Estado%20del%20arte%20de%20resistencia%20bacteriana.pdf>.
- 40.- PAHO. Informe anual de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA), 2010. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=24101&Itemid=270&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=24101&Itemid=270&lang=en).