

Antibióticos cefalosporánicos: Actualidades y perspectivas

Zalua Rodríguez-Riera, Blanca Idelmis Tolón-Murguía y Miguel Antonio López-López.*

Facultad de Ciencias y Tecnologías Nucleares, Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas. Avenida Salvador Allende y Luaces, Quinta de los Molinos. Plaza de la Revolución, Apdo. Postal 6163, La Habana, Cuba.

*Centro de Química Biomolecular. Avenida 200 y calle 21, Reparto Atabey, Playa, La Habana, Cuba. zalua@instec.cu

Recibido: 2 de julio de 2012.

Aceptado: 12 de octubre de 2012.

Palabras clave: antibióticos cefalosporánicos, cefalosporinas, mecanismos de resistencia bacteriana, ceftobiprol medocaril, ceftarolina fosamil.

Key words: cephalosporanic antibiotics, cephalosporins, mechanism of bacterial resistance, ceftobiprole medocaril, ceftoraline fosamil.

RESUMEN. Los antibióticos cefalosporánicos o cefalosporinas son los agentes antimicrobianos más indicados en la práctica médica, debido a su amplio espectro de actividad bacteriana, probada eficacia y alto perfil de seguridad. El objetivo de este trabajo consistió en brindar un panorama sobre las características principales de los antibióticos cefalosporánicos así como una actualización sobre los últimos fármacos introducidos en la clínica y las investigaciones de futuros compuestos. Como resultado se puede afirmar que recientemente, ha surgido una nueva generación de antibióticos cefalosporánicos de espectro extendido contra bacterias Gram positivas multiresistentes denominada cefalosporinas de quinta generación cuyos principales representantes son el ceftobiprol medocaril y la ceftarolina fosamil. Por otra parte, la búsqueda de nuevas cefalosporinas de acuerdo con la estrategia de obtención de antibióticos de espectro reducido contra patógenos específicos o grupos específicos de bacterias también resulta un campo de sumo interés con el objetivo de minimizar la aparición de nuevos tipos de cepas resistentes. Los antibióticos cefalosporánicos han evolucionado de generación en generación en correspondencia con el avance de los nuevos mecanismos de resistencia bacteriana que fueron surgiendo. En un inicio se basaban en el ingenio y las transformaciones estructurales empíricas realizadas por los químicos medicinales. Sin embargo, en este nuevo siglo, los estudios químico teóricos de estructura actividad en los antibióticos cefalosporánicos y su sitio de acción, han cobrado una gran importancia. El empleo de métodos de cálculo computacionales permite aproximarse, de una forma más certera, al diseño de nuevos compuestos y augura un gran futuro para el surgimiento de nuevas cefalosporinas.

ABSTRACT. The cephalosporanic antibiotic or cephalosporins are the most commonly prescribed antimicrobials in the medical practice, due to of their broad antibacterial spectrum, good efficacy and high safety profile. The objective of the present paper consisted in to offer a general view of the main characteristics of cephalosporanic antibiotic, as well as to update on the new drugs used in the clinical and the future research of new compounds. As a conclusion the authors can assert that recently there has emerged a new generation of extended-spectrum cephalosporanic antibiotics against multiresistant Gram positive bacteria called fifth-generation cephalosporins whose main representatives are ceftobiprole medocaril and ceftaroline fosamil. Moreover, the search for new cephalosporins in accordance with the strategy for obtaining narrow-spectrum antibiotics against specific pathogens or specific groups of bacteria is also a field of great interest in order to minimize the appearance of new types of resistant strains. The cephalosporanic antibiotics had evolved from generation to generation in connection with the advance of new mechanisms of bacterial resistance that have been emerging. At the beginning, was based on ingeniousness and empirical structural changes by medicinal chemists. However, in this new century, the theoretical chemical studies of structure-activity cephalosporanic antibiotics and its site of action, have gained importance. The use of computational methods for calculating allows to get closer more accurately to the design of new compounds and predicts a great future for the emergence of new cephalosporins.

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos cefalosporánicos o cefalosporinas son los antimicrobianos más indicados en la práctica médica, debido a su amplio espectro de actividad bacteriana, probada eficacia y alto perfil de seguridad.¹ Esta familia de antibióticos β-lactámicos se consideran agentes de primera línea en situaciones clínicas variadas tales como, infecciones cutáneas y de partes blandas, septicemia intrabdominal, infecciones del pie diabético, meningitis aguda, neumonía, endocarditis y en la profilaxis de la cirugía cardiotorácica, ortopédica, abdominal y pélvica.^{2,3}

Los agentes etiológicos de estas severas patologías son las bacterias Gram Positivas del género *Staphylococcus spp.*, como por ejemplo, el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SaRM). Actualmente estos gérmenes proliferan a nivel hospitalario y en la comunidad y son multiresistentes a la acción de numerosos agentes antimicrobianos.⁴ Este fenómeno ha hecho impostergable la necesidad de disponer de nuevos compuestos con actividad antimicrobiana selectiva frente a estas bacterias.^{5,6} Dentro de ellos, los antibióticos cefalosporánicos desempeñan un papel fundamental dada su potencia antibacteriana y baja toxicidad. En la actualidad, dos de estos compuestos están introducidos en el mercado y otros se encuentran en diferentes fases de estudio.⁷

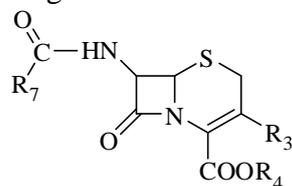
El objetivo de este trabajo consistió en brindar una panorámica sobre las características principales de los antibióticos cefalosporánicos así como una actualización sobre los últimos fármacos introducidos en la práctica médica y las investigaciones de futuros compuestos.

Clasificación de los antibióticos cefalosporánicos

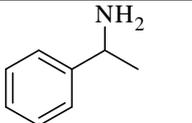
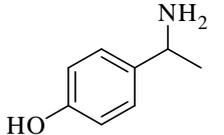
La clasificación de las cefalosporinas más utilizadas (desde el punto de vista clínico) agrupa a estos compuestos en "generaciones" sobre la base del espectro de actividad frente a diferentes gérmenes y su desarrollo histórico.^{8,9}

Las cefalosporinas de primera generación o de espectro reducido se aprueban para su uso clínico a partir de 1973. Son las más activas frente a la mayoría de los cocos Gram Positivos aerobios (*Staphylococcus spp.* sensibles y resistentes a penicilina) y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina pero no son activas contra las cepas resistentes a esta última. En la Tabla I se muestra algunos compuestos más representativos.

Tabla I. Cefalosporinas de primera generación

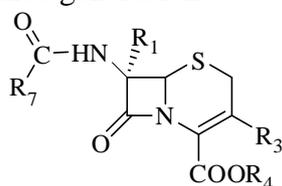


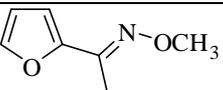
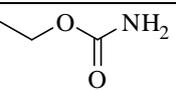
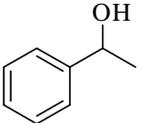
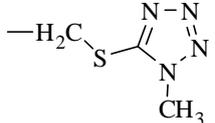
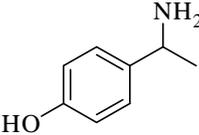
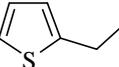
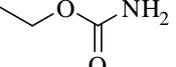
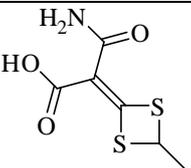
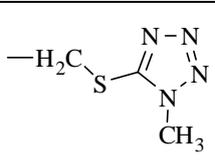
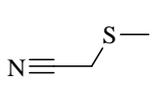
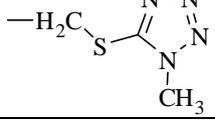
Nombre genérico	Nombre comercial	R ₇	R ₃	R ₄
Cefazolina	Ancef, Kefzol			Na
Cefalotina	Keflin			Na
Cefapirina	Cefadyl			Na

Cefalexina	Keflex		CH ₃	H
Cefadroxilo	Duricef		CH ₃	H

Las cefalosporinas de segunda generación, llamadas también de espectro expandido (**Tabla II**), se utilizan desde 1979. Tienen menor actividad frente a *Staphylococcus spp.* sensible a meticilina, pero son más efectivas frente a algunos gérmenes Gram negativos, en particular contra *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrea*. Las cefamicinas, compuestos análogos se caracterizan por la presencia de un grupo metoxi en la posición 7 α del núcleo cefem. Se clasifican dentro de esta generación porque tienen un espectro de actividad similar.

Tabla II. Cefalosporinas de segunda generación

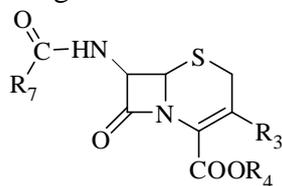


Nombre genérico	Nombre comercial	R ₇	R ₃	R ₁
Cefuroxima	Ceftin			H
Cefamandol	Mandol			H
Cefaclor	Ceclor		Cl	H
Cefoxitina*	Mefoxin			OCH ₃
Cefotetan*	Cefotan			OCH ₃
Cefmetazol*	Cemetol			OCH ₃

Las cefalosporinas de tercera generación o de amplio espectro son muy activas contra gérmenes Gram negativos y se utilizan desde los años 80. La ceftizoxima, cefotaxima, ceftriaxona y cefoperazona (**Tabla III**) son las que exhiben una mayor efectividad frente a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Las bacterias *Streptococcus*

pyogenes y *Streptococcus pneumoniae* de sensibilidad elevada o intermedia son sensibles a estos agentes. Solo la cefoperazona y la ceftazidima son activas frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Estas cefalosporinas son muy resistentes a la acción de las β -lactamasas de amplio espectro.

Tabla III. Cefalosporinas de tercera generación

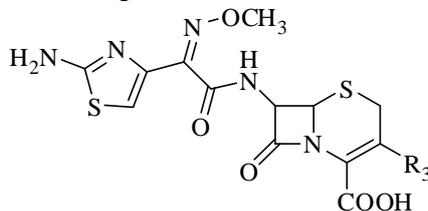


Nombre genérico	Nombre comercial	R ₇	R ₃	R ₄
Ceftioxima	Cefizox		H	Na
Cefotaxima	Claforan			Na
Ceftriaxona	Rocephin			Na
Cefoperazona	Cefobid			H
Ceftazidima	Fortaz Ceftaz Tazicef Tazidima			H/ Na
Cefixima	Suprax		-CH=CH ₂	H

Las cefalosporinas de cuarta generación (**Tabla IV**) surgen en 1992. Son compuestos zwitteriónicos que tienen en la posición 3 un sustituyente portador de un centro de amonio cuaternario que es responsable de su mayor espectro frente a gérmenes Gram negativos y positivos. En comparación con las de tercera generación tienen una actividad mayor frente a gérmenes Gram positivos, similar contra Gram negativos productores de β -lactamasas plasmídicas clásicas (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klesbsiella pneumoniae* y *Salmonella spp.*) y superior frente *Pseudomonas aeruginosa*.

Son estables frente a cepas productoras de algunas β -lactamasas de amplio espectro, pero son hidrolizados por otras y su actividad frente a anaerobios es limitada.

Tabla IV. Cefalosporinas de cuarta generación



Nombre Genérico	Comercial	R ₃
Cefoselis (FK-037)	Wincef	
Cefpiroma (HR-810)	Cefrom	
Cefepima (BMY- 28142)	Maxipime	
Cefaclidina (E1040)	Cefclidin	

En términos generales, a medida que las cefalosporinas evolucionan de la primera a la tercera generación ganan actividad frente a bacterias Gram negativas, la reducen frente a Gram positivas y mejoran su estabilidad frente a la acción de las β -lactamasas. Las cefalosporinas de cuarta generación tienen una acción similar a las de tercera generación frente a bacterias Gram negativas y alcanzan una actividad contra bacterias Gram positivas análoga a las de primera generación.

En años recientes, nuevos antibióticos se han clasificado como cefalosporinas de quinta generación, que se caracterizan por su espectro extendido frente a bacterias Gram positivas multiresistentes.^{10, 11} Ellos son el ceftobiprole medocaril y la ceftarolina fosamil que se describen con una mayor profundidad en el epígrafe 3 de este artículo.

Mecanismos de resistencia de las bacterias frente a la acción de los antibióticos cefalosporánicos

Está bien definido que los mecanismos de resistencia que desarrollan las bacterias frente a los antibióticos cefalosporánicos, actúan en cada una de las etapas implicadas en el despliegue de su actividad antibacteriana, que son independientes entre sí pero también pueden actuar sinérgicamente.^{12, 13}

El primer mecanismo de resistencia se basa en la modificación de la membrana externa de la bacteria con disminución de la permeabilidad de la pared microbiana lo que dificulta la llegada del antibiótico a su sitio de acción. Este fenómeno ocurre fundamentalmente en las bacterias Gram negativas porque tienen una membrana externa formada por múltiples capas de lípidos, proteínas y polisacáridos que dificultan la penetración de sustancias hidrofílicas como las cefalosporinas. Estos compuestos deben

penetrar a través de unos canales de naturaleza proteica denominados porinas, que al modificarse o desaparecer provocan resistencia.¹⁴

El segundo mecanismo consiste en la inactivación enzimática debido a la producción de β -lactamasas, enzimas que hidrolizan el enlace amida del anillo β -lactámico, lo que ocasiona su destrucción antes de que el antibiótico llegue al sitio de acción. En las bacterias Gram positivas las β -lactamasas estafilocócicas son las más importantes. Los gérmenes Gram negativos producen varias β -lactamasas de espectro extendido codificadas cromosómica o extra-cromosómicamente vía plasmidios y transposones.^{15, 16}

Constituye el mecanismo de resistencia más importante a la acción de las cefalosporinas porque provoca su total inactivación.

El tercer mecanismo es el surgimiento de cambios estructurales en las proteínas ligadoras de penicilinas (PBP), el sitio de acción de estos antibióticos. Dentro de las numerosas PBP, descritas las denominadas 1a, 1b, 2a, 2b, 3 y 5 son, en lo fundamental, los sustratos donde los antibióticos cefalosporánicos despliegan su acción antimicrobiana. Este mecanismo de resistencia se manifiesta principalmente en las bacterias Gram positivas, como es el caso de SaRM.^{17, 18}

Otro factor que también provoca resistencia a las cefalosporinas es el denominado eflujo activo del antimicrobiano, un mecanismo de membrana que expulsa el antibiótico que ha podido entrar hacia el medio externo de la célula bacteriana para evitar que alcance el sitio de acción. Ocurre fundamentalmente en las bacterias Gram negativas.¹⁹

En las últimas décadas, se ha puesto de manifiesto el incremento de cepas cada vez más resistentes a las cefalosporinas, ya que estos antibióticos por sus ventajas terapéuticas son fármacos de primera línea en la terapia intensiva hospitalaria o se utilizan de forma indiscriminada en la práctica médica, lo que favorece la diseminación intrahospitalaria y en la comunidad de bacterias multiresistentes.²⁰ Cada tratamiento con estos fármacos contribuye al proceso evolutivo por el que surgen nuevas bacterias resistentes o muchas que antes eran sensibles al arsenal terapéutico existente reaparecen como cepas resistentes.

Nuevos antibióticos cefalosporánicos para enfrentar la acción de bacterias Gram positivas multiresistentes

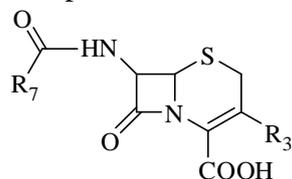
La incidencia cada vez mayor de infecciones causadas por las bacterias Gram positivas multiresistentes ha determinado la necesidad urgente de descubrir y desarrollar nuevos antibióticos con mecanismos de acción efectivos para su control. En años recientes, el linezolid (oxazolidinona), la daptomicina (lipopéptido) y la tigeciclina (gliciliclina, similar a las tetraciclinas) han sido aprobados como fármacos por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento de diferentes tipos de infección ocasionados por el SaRM.^{21, 22} Otros nuevos agentes como el sinercede, la quinupristina/dalfopristina, una combinación de estreptograminas, y nuevos lipoglicopéptidos como la dalbavancina y la telavancina, se encuentran en diferentes fases de estudio clínico.^{23, 24}

Los antibióticos cefalosporánicos también constituyen una familia que resulta de interés para la búsqueda de nuevos agentes con actividad frente a las bacterias Gram positivas multiresistentes, debido a su potencia antibacteriana y pocas reacciones adversas.²⁵ En la década de los 90 comienza el desarrollo de compuestos mediante la introducción de nuevos sustituyentes en las posiciones C-3 y C-7 del núcleo cefem con la finalidad de incrementar la reactividad química del anillo β -lactámico y alcanzar un mayor grado de afinidad por las PBP_s que caracterizan a las bacterias resistentes a los antibióticos β -

lactámicos en general.²⁶ Han sido ampliamente descritos la evaluación *in vitro* e *in vivo* y los ensayos clínicos de las nuevas cefalosporinas.²⁷⁻²⁹

En la **Tabla V** se muestra la estructura de los compuestos más importantes desarrollados hasta el momento, dos de los cuales fueron aprobados, en años recientes, por la FDA de los Estados Unidos para su comercialización mientras el resto, se encuentra en diferentes fases de ensayo clínico.

Tabla V. Nuevos antibióticos cefalosporánicos



Nombre genérico	R ₇	R ₃
Ceftobiprol medocaril (BAL 5788)		
Ceftarolina fosamil (TAK-599)		
BMS-247243		
RWJ-54428		
S-3578		

El ceftobiprol medocaril fue el primer antibiótico β -lactámico con actividad bacteriana frente a SaRM aprobado como fármaco por la FDA en 2008.³⁰ Es una cefalosporina inyectable de espectro extendido que posee actividad *in vitro* frente a bacterias Gram positivas multiresistentes tales como SaRM, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *E. faecalis*.^{31, 32} Su actividad frente a las cepas resistentes a meticilina se explica por la combinación de una gran afinidad por las PBP2a (*Staphylococcus aureus*)

y las PBP2x (*Streptococcus pneumoniae*) con una gran estabilidad frente a un amplio rango de β -lactamasas. Este aspecto, unido a la velocidad de penetración en las bacterias Gram negativas, tales como *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *S. marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa*, su farmacocinética y perfil de seguridad la convierten en un importante agente antimicrobiano.³³ Los ensayos clínicos Fase III avalan su utilización en el tratamiento de la neumonía nosocomial e infecciones severas de la piel incluida la del pie diabético que anteriormente requerían terapia combinada de fármacos.^{34, 35}

Este fármaco es muy estable frente a la acción de las β -lactamasas bacterianas, tiene una farmacocinética similar a otras cefalosporinas excretadas fundamentalmente de forma renal y su gran perfil de seguridad es consistente con otras clases de cefalosporinas.³⁶

La ceftarolina fosamil (TAK-599 o PPI-090) es el profármaco del principio activo denominado ceftarolina fue sintetizado por Takeda Pharmaceutical Co., Ltd, desarrollado por Cerexa, Inc. y Forest Laboratories, Inc. y comercializado bajo la denominación de *Teflaro*.^{37, 38} Es un antibiótico cefalosporánico inyectable, de amplio espectro, aprobado en Estados Unidos en octubre del 2010 para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y neumonías adquiridas a nivel hospitalario y en la comunidad.^{39, 40}

La gran afinidad de este fármaco por las PBP2a y PBP2x es la responsable de su potente actividad frente a gérmenes Gram positivos multiresistentes como el SaRM, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (SaRV), el *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y gérmenes Gram negativos como *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.^{41, 42} Este compuesto mantiene las propiedades farmacocinéticas y perfil de seguridad alcanzadas por otras cefalosporinas de actividad similar.⁴³

Al analizar la relación estructura-actividad en la ceftarolina fosamil se observa que al igual que otras cefalosporinas, posee el núcleo betalactámico del anillo 7 β -cefalosporánico, lo que explica su mecanismo de acción común a otros fármacos de su misma familia. Sin embargo, lo realmente importante y distintivo son los otros grupos moleculares anexos, que le proporcionan unas características muy particulares relacionados con su actividad antibacteriana. Así, el grupo *N*-fosfanato perteneciente al radical (R₇) que se enlaza a la posición 7 β del núcleo cefem incrementa su solubilidad en agua y rápidamente se elimina con formación de la ceftarolina, el principio activo del compuesto. El anillo 1,3-tiazólico, característico de este fármaco, unido a la posición 3 del núcleo cefem (R₃) es el responsable de la potente actividad frente a SaRM. La unión del anillo 1,2,4-tiadiazol con el grupo oxima, enlazado a la posición 7 β , fue anteriormente utilizado en cefalosporinas de tercera generación, es responsable de la gran estabilidad frente a las β -lactamasas bacterianas y de la actividad frente a bacterias Gram negativas.^{44, 45}

El desarrollo de estos nuevos antibióticos cefalosporánicos constituye un logro incuestionable de la química farmacéutica al lograr introducir en la práctica médica compuestos que permiten el tratamiento de enfermedades provocadas por bacterias Gram positivas multiresistentes con terapias, que evitan la combinación de 2 o más fármacos. Sin embargo la amplitud de este espectro antibacteriano también constituye un riesgo potencial en cuanto a la generación del fenómeno de la multiresistencia derivado de su aplicación en la práctica clínica. En este sentido, también se trabaja en la denominada estrategia de obtención de cefalosporinas de espectro reducido contra patógenos específicos o grupos específicos de bacterias con el objetivo de minimizar la aparición de nuevos tipos de cepas resistentes.

Esta estrategia se basa en la concepción de obtener cefalosporinas estructuralmente relacionadas con las de primera generación para aprovechar la actividad inherente de

estos compuestos frente a bacterias Gram positivas y con esta premisa, introducir modificaciones estructurales efectivas contra los SaRM. Un ejemplo es la cefalosporina denominada BMS-247243 que posee una buena afinidad por la PBP2a, lo que explica sus propiedades bactericidas frente a cepas de SaRM (valores de $CMI_{90} = 0,25-1 \mu\text{g/mL}$). Este derivado posee un sistema del tipo feniltioacetamido enlazado a la posición C-7 β del núcleo cefalosporánico el cual es portador de dos átomos de cloro que le proporcionan un elevado carácter lipofílico a la molécula y un grupo morfolino cuaternario en C-3, características que influyen de forma positiva, sobre su potencia bacteriana y solubilidad.^{46, 47} Este compuesto puede proporcionar un tratamiento efectivo frente a infecciones causadas por SaRM, *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*.

Otro antibiótico cefalosporánico que se desarrolla bajo este principio es el compuesto denominado RWJ-54428, que posee un alto nivel de actividad frente a bacterias Gram positivas multiresistentes debido a su gran afinidad por la PBP2a y PBP5. En particular resulta importante el hecho de que despliega una actividad 100 veces superior a la vancomicina contra cepas de *Enterococcus faecalis* resistente. Sin embargo, actualmente aún no se reportan estudios sobre su desarrollo activo como fármaco.

Por último, se estudia el S-3578 una cefalosporina que posee una potente actividad *in vitro* frente a SaRM, *P. aeruginosa*. Esto se explica por la presencia del grupo imidazoilpiridinio enlazado a la posición 3 del núcleo cefem un nuevo fragmento que permite una penetrabilidad en estas bacterias.⁴⁸ Este compuesto constituye un potencial agente antibacteriano para el tratamiento infecciones multimicrobianas o superinfecciones causadas por bacterias Gram positivas o Gram negativas pero al igual que el RWJ-54428, hasta la fecha no se han encontrado otros estudios.

La búsqueda de antibióticos cefalosporánicos, desde su introducción en la práctica médica, ha evolucionado de generación en generación correspondencia con el avance de los nuevos mecanismos de resistencia bacteriana que fueron surgiendo. En un inicio, se basó fundamentalmente en el ingenio y la transformaciones estructurales empíricas realizadas por los químicos medicinales. Sin embargo, en este nuevo siglo, los estudios químico teóricos de estructura actividad en los antibióticos cefalosporánicos y su sitio de acción, han cobrado una gran importancia.⁴⁹⁻⁵¹ La utilización de los métodos computacionales ha modificado el procedimiento de búsqueda empírica por un método más científico y certero que permitirá conocer con mayor profundidad los mecanismos de resistencias de las bacterias y la introducción de nuevos fármacos cefalosporánicos para eliminarlas.⁵²

CONCLUSIONES

Del análisis del estudio bibliográfico realizado se puede concluir que en este nuevo siglo los antibióticos cefalosporánicos continúan siendo los antimicrobianos más indicados en la práctica médica, debido a su amplio espectro de actividad bacteriana, probada eficacia y elevado perfil de seguridad. Una nueva generación de antibióticos cefalosporánicos de espectro extendido contra bacterias Gram positivas multiresistentes ha surgido recientemente, nombradas cefalosporinas de quinta generación cuyos principales representantes, hasta la fecha, son el ceftobiprole medocaril y la ceftarolina fosamil. La búsqueda de nuevas cefalosporinas de acuerdo con la estrategia de obtención de antibióticos de espectro reducido contra patógenos específicos o grupos específicos de bacterias también resulta un campo de sumo interés con el objetivo de minimizar la aparición de nuevos tipos de cepas resistentes. El empleo de métodos de cálculo computacionales permite aproximarse, de una forma más certera, al diseño de nuevos compuestos y augura un gran futuro para el surgimiento de nuevos antibióticos cefalosporánicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Llor C, Cots JM, Gaspar MJ. Antibiotic prescribing over the last 16 years: fewer antibiotics but the spectrum is broadening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28: 893-7.
2. Beers MH. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 11th ed, Madrid: Elsevier, España, S.A; 2007:p.1555-58.
3. Suárez C, Gudiol F. Beta-lactams antibiotics. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2009;27(2):116-29.
4. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int. J. Infect. Dis*. 2010;Suppl 4:S7-11.
5. Stryjewski ME, Corey GR. New treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2009;15(5):403-12.
6. Welte T, Pletz MW. Antimicrobial treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia: current and future options. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2010;36(5):391-400.
7. Shahid M. beta-lactams and Beta-lactamase-inhibitors in current- or potential-clinical practice: A comprehensive update. *Crit. Rev. Microbiol*. 2009;35(2):81-108.
8. Mandell GL, Petri WA Jr. Chemotherapy of Microbial Diseases, Antimicrobial Agents: Penicillins, Cephalosporins, and other β -Lactam Antibiotics In *Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*, Laurence Brunton, John Lazo and Keith Parker Eds, 11th ed. New York: McGraw-Hill: 2005:p.1158-66.
9. American Society of Health-System Pharmacists. Cephalosporins. In: AHFS Drug Information 2010. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:p.91-106.
10. Kollef MH. New antimicrobial agents for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Crit. Care Resusc*. 2009;11:282-6.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twentieth Informational Supplement M100-S20. CLSI, Wayne, PA, USA, 2010
12. Theuretzbacher U. Resistance drives antibacterial drug development. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2011;11(5):433-8.
13. Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. *Mayo Clin. Proc*. 2012;87(2):198-208.
14. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in gramnegative bacterial pathogens. *Int. J. Med Microbiol*. 2010;300(6):371-9.
15. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect*. 2009;73(4):345-54.
16. Livermore DM. Beta-lactamases - The threat renews. *Curr. Protein Pept. Sci*. 2009; 10(5):397-400.
17. Macheboeuf P, Contreras C, Job V, Dideberg O, Dessen A. Penicillin binding proteins: Key players in bacterial cell cycle and drug resistance processes. *FEMS Microbiol. Rev*.2006;30:673-691.

18. Josephine RH, Charlier P, Davies C, Nicholas RA, Pratt RF. Reactivity of Penicillin-Binding-Proteins with Peptidoglycan-mimetic β -lactams: What's wrong with these enzymes? *Biochemistry*. 2006, 45:15873-83.
19. Kamicker BJ, Sweeney MT, Kaczmarek F, Dib-Hajj F, Shang W, Crimin K. *et al.* Bacterial Efflux Pump Inhibitors. *Methods in Molecular Medicine. New Antibiotic Targets*. Champney: Human Press Inc: 2008: p.187-204.
20. Dancer SD. The problem with cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemoth.* 2001; 48:463-78.
21. Aksoy D.Y, Unal S. New antimicrobial agents for the treatment of gram-positive bacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008;14(5): 411-20.
22. Anstead G.M, Quinones G, Lewis J.S. Treatment of infections caused by resistant *Staphylococcus aureus*. *Methods Mol. Biol.* 2007;391:227-58.
23. Pan A, Lorenzotti S, Zoncada A. Registered and investigational drugs for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 2008;3(1):10-33.
24. Wilcox MH. MRSA new treatments on the horizon: current status. *Injury*. 2011;42 Suppl 5:S42-4.
25. Lagacé P, Rubinstein E. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. *Expert Opin. Drug Saf.* 2012;11(3):381-99.
26. Glinka, T.W. Novel cephalosporins for the treatment of MRSA infections. *Curr. Opin. Invest.* 2002; 3: 206-17.
27. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. β lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005;5: 479-89.
28. Page M.G.P. Anti- MRSA β -lactams in development. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006; 6:480-85.
29. Bush K, Macielag MJ. New β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors. *Expert Opin Ther Pat.* 2010;20(10):1277-93.
30. Vidailiac C, Rybak M.J. Ceftobiprole: first cephalosporins with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacotherapy*. 2009;29(5): 11-25.
31. Bush K, Heep M, Macielag MJ, Noel GJ. Anti-MRSA beta-lactams in development, with a focus on ceftobiprole: The first anti-MRSA beta-lactam to demonstrate clinical efficacy. *Expert Opin. Inv. Drug.* 2007;16:419-29.
32. Zhanel G, Lam A, Schweizer F, Thompson K, Walkty A, Rubinstein E, *et al.* Ceftobiprole: A review of a broad spectrum and anti-MRSA cephalosporin. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2008;9:245-54.
33. Anderson SD, Gums JG. Ceftobiprole: an extended-spectrum anti methicillin resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin. *Ann. Pharmacother.* 2008;42:806-16.
34. Noel G.J, Strauss R.S, Amsler K. Results of a double-blind, randomized trial of ceftobiprole treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008: 2-44.
35. Dauner DG, Nelson RE, Taketa DC. Ceftobiprole: A novel, broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(12):983-93.
36. Rizvi MW, Shujatullah F, Malik A, Khan HM. Ceftobiprole-A novel cephalosporin to combat MRSA. *Eastern Journal of Medicine.* 2011;16:1-8.
37. Parish D, Scheinfeld N. Ceftaroline fosamil, a cephalosporin derivative for the potential treatment of MRSA infection. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9:201-9.

38. Teflaro™ (Ceftaroline Fosamil Prescribing Information). New York, NY:Forest Laboratories, Inc. http://www.frx.com/pi/Teflaro_pi.pdf Acceso: 11 January 2011.
39. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Chemother.* 2011;66 Suppl 3:11-18.
40. Casapao AM, Steed ME, Levine DP, Rybak MJ. Ceftaroline fosamil for community-acquired bacterial pneumonia and acute bacterial skin and skin structure infection. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2012;13(8):1177-86.
41. Moisan H, Pruneau M. Binding of ceftaroline to penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:713-6.
42. Steed ME, Rybak MJ. Ceftaroline: a new cephalosporin with activity against resistant gram-positive pathogens. *Pharmacotherapy.* 2010; 30(4):375-89.
43. Kaushik D, Rathi S, Jain A. Ceftaroline: a comprehensive update. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(5):389-95.
44. Kanafani Z. Ceftaroline fosamil: drug profile and clinical data. *Future Microbiol.* 2011;6(1):9-18.
45. Jorgenson MR, DePestel DD, Carver PL. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Pharmacother.* 2011;45(11):1384-98.
46. Abbanat D, Morrow B, Bush K. New agents in development for the treatment of bacterial infections. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008;(5):582-92.
47. Johnson M.D, Decker C.F. Antimicrobial agents in treatment of MRSA infections. *Dis. Mon.*, 2008; 54(12):793-800.
48. Yoshizawa H, Kubota T, Itani H, Ishitobi H, Miwa H, Nishitani Y:New broad-spectrum parenteral cephalosporins exhibiting potent activity against both methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa* Part 2: synthesis and structure-activity relationships in the S-3578 series. *Bioorg Med Chem.* 2004;12:4211-19.
49. Luan F, Liu H, Gao Y, Guo L, Zhang X, Guo Y. A Quantitative Structure-Activity Relationship Study of Some Commercially Available Cephalosporins. *QSAR & Combinatorial Science.* 2009;28(9):1003-9.
50. Avram S, Duda-Seiman DM, Duda-Seiman C, Borcan F, Mihailescu.D. Predicted binding rate of new cephalosporin antibiotics by a 3D-QSAR method: a new approach. *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly.* 2010;141 (5): 589-97.
51. Goo KS, Sim TS. Designing new β -lactams: implications from their targets, resistance factors and synthesizing enzymes. *Curr. Comput. Aided Drug Des.* 2011;7(1):53-80.
52. Llarrull LI, Testero SA, Fisher JF, Mobashery S. The future of the β -lactams. *Curr. Opin. Microbiol.* 2010;13(5):551-7.