

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



Actividad *in vitro* de ceftobiprol contra *Staphylococcus aureus* en dos centros de tercer nivel

Por

DR. MANUEL PAZ INFANZÓN

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

NOVIEMBRE 2022

**Actividad *in vitro* de ceftobiprol contra *Staphylococcus aureus* en dos
centros de tercer nivel**

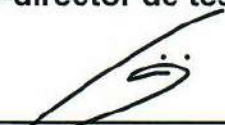
Aprobación de la tesis:



**Dra. Laura Marina Nuzzolo Shihadeh
Director de tesis**



**Dra. C. Paola Bocanegra Ibarias
Co-director de tesis**



**Dr. Eduardo Pérez Alba
Tutor de tesis
Coordinador de enseñanza**



**Dr. med. Adrian Camacho Ortíz
Asesor de tesis
Jefe del Servicio de Infectología**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitir que todo esto sea posible, por todas las bendiciones que me ha otorgado y la fuerza para superar las adversidades.

A mi Padre, José Manuel Paz Camarillo, por su constante e incondicional apoyo y cariño, por sus enseñanzas y por inculcarme sus valores con el ejemplo y ser un gran modelo por seguir en todos los aspectos. Por todo el esfuerzo y amor que ha puesto en mí.

A mi madre, Sara Infanzón Vázquez, por sus palabras y muestras de ánimo, afecto y cariño que nunca han faltado, todos los momentos en que su calor y comprensión me hicieron mejor persona, además de su constante recordatorio que puedo lograr más de lo que yo creo. Por todo el esfuerzo y amor que ha puesto en mí.

A todos mis profesores, que tuvieron la dedicación y paciencia para guiarme y nunca abandonarme durante todo el proceso de mi formación. Por todas las cosas que me enseñaron para ser mejor persona y profesionalista.

A todos mis compañeros de residencia que fueron pilar de mi formación, gracias por el apoyo en todos los momentos difíciles y por ser parte de los buenos momentos.

Agradecido con todos los pacientes que me han enseñado tanto, pero sobre todo humildad.

Contenido

CAPITULO I

RESUMEN.....	1
--------------	---

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN.....	2
-------------------	---

CAPITULO III

HIPÓTESIS.....	6
----------------	---

CAPITULO IV

OBJETIVOS.....	7
----------------	---

CAPITULO V.

MATERIAL Y MÉTODOS	8
--------------------------	---

CAPITULO VI

RESULTADOS.....	12
-----------------	----

CAPITULO VII

DISCUSIÓN.....	18
----------------	----

CAPITULO VIII

CONCLUSION 22

BIBLIOGRAFIAS..... 23

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla		Página
Tabla 1		página 12
Figura 1		página 13
Tabla 2		página 14
Figura 2		página 16

LISTA DE ABREVIATURAS

BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

CLSI: *Clinical & Laboratory Standards Institute*

ECOFF: *Epidemiological cut-off values*

EUCAST: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

PBP: proteínas de unión a la penicilina.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

SASM: *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina.

SNC: Sistema nervioso central

CAPITULO I

RESUMEN

Ceftobiprol es una cefalosporina con actividad contra bacterias Gram positivas incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina empleada para el tratamiento de infecciones causadas por estos microorganismos.

El objetivo de este estudio fue evaluar la actividad *in vitro* del ceftobiprol contra cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de muestras de pacientes de dos hospitales de tercer nivel.

Se encontró que el 91.8% de las cepas de *S. aureus* fueron susceptibles a ceftobiprol de un total de 219. De los SASM se detectó que el 99.1% eran susceptibles, solo una cepa se entró como resistente. En cuanto a los SARM el 83.8% fue susceptible a ceftobiprol. No hubo diferencias importantes entre los dos centros, sin embargo, se encontraron una mayor cantidad de cepas resistentes tanto SARM como SASM en el Hospital Universitario.

A pesar de que las proporciones no son similares a las reportadas en otros estudios, la actividad de ceftobiprol contra diferentes *S. aureus* estudiados sigue demostrando una actividad alta. Estas diferencias se pudieran corregir si se aumenta el número de muestra estudiadas.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

Ceftobiprol es una cefalosporina de quinta generación que tiene actividad de espectro extendido. Fue el primer antibiótico betalactámico en demostrar actividad *in vitro* contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *S. aureus* resistente a vancomicina.¹ Debido a las limitaciones de solubilidad del ceftobiprol, se desarrolló una prodroga, medocaril ceftobiprol, que es convertido rápidamente a ceftobiprol al ser administrado por vía intravenosa.²

Actualmente este antimicrobiano está aprobado para el tratamiento de neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), neumonías intrahospitalarias no asociadas a ventilación mecánica e infecciones de piel y tejidos blandos. Su dosis estándar es de 500 mg por vía intravenosa cada ocho horas.³

La actividad antibacteriana del ceftobiprol se debe a la inhibición de la fracción de la transpeptidasa de las proteínas de unión a la penicilina (PBP, por sus siglas en inglés).² Esta cefalosporina tiene una potente actividad bactericida contra microorganismos Gram positivos y Gram negativos.⁴

Por otro lado, *S. aureus* es una bacteria Gram positiva agente causal de infecciones de piel, tejidos blandos y hueso, así como también de neumonías y bacteriemias asociadas a endocarditis. En 1960, debido al mayor uso de penicilinas, se describieron aislamientos de *S. aureus* resistente a meticilina. Este mecanismo de resistencia es debido a la expresión, principalmente, del gen *mecA* que codifica una variante de PBP denominada PBP2a, que presenta una menor afinidad por los betalactámicos.¹

La mayor interacción con la PBP2a de ceftobiprol es debido a la presencia de una cadena hidrofóbica larga en C3 que crea un cambio conformacional en PBP2a. Debido a lo anterior, ceftobiprol tiene afinidad cruzada con otras PBPs estafilocócicas como PBP1, PBP3 y PBP4, que también están presentes en especies de estafilococos coagulasa negativos.²

Este antimicrobiano también cuenta con actividad de amplio espectro contra bacterias Gram negativas por su alta afinidad a las PBPs de *Enterobacterales*, sin embargo, es degradado por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) así como por carbapenemasas. Ceftobiprol no es activo contra *Pseudomonas aeruginosa* que expresan betalactamasas de clase A, metalobetalactamasas (IMP, VIM) y carbapenemasas clase D (OXA-10).⁵ Es un pobre sustrato para AmpC y además pobre inductor de este. Tiene actividad contra *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Neisseria* spp.⁶

Por otro lado, ceftobiprol presenta actividad reducida o inexistente contra *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter baumannii*, Complejo *Burkholderia cepacia*, *P. aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Así mismo, conserva actividad contra anaerobios Gram positivos como *Clostridioides difficile*, *Peptococcus* spp. y *Fusobacterium nucleatum*, pero tiene actividad limitada contra anaerobios Gram negativos como *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides* spp.⁷

Como sucede con otros betalactámicos, la eficacia de ceftobiprol depende de los intervalos de las dosis para conseguir su actividad antimicrobiana. Este antibiótico tiene una vida media de tres a cuatro horas y la frecuencia de las dosis son cada 12 horas para SARM y cada 8 horas para *Enterobacterales*. Ceftobiprol tiene un volumen de distribución de 12 a 17L, unión a proteínas de 38% y es

eliminado en un 80% por vía urinaria.⁸ La penetración a sistema nervioso central (SNC) ha sido estudiada en modelos animales, reportando una penetración del 16% de los niveles séricos en meninges inflamadas.⁶ Su eliminación disminuye hasta un 80% en pacientes con enfermedad renal crónica, por lo que es necesario ajustar dosis con tasas de filtrado glomerular.⁹

El Comité Europeo del Antibiograma, EUCAST por sus siglas en inglés (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), se encarga de establecer métodos y criterios de interpretación estandarizados de pruebas de susceptibilidad a múltiples antibióticos en diferentes microorganismos. Los dos métodos principales que recomienda para realizar pruebas de susceptibilidad son microdilución en caldo y difusión en disco. Para determinar la susceptibilidad a ceftobiprol en *S. aureus* y *Enterobacterales* el EUCAST describe ambos métodos¹⁰.

Además, este comité creó una base de datos para conocer las concentraciones mínimas inhibitorias de cepas salvajes, llamada ECOFF (*Epidemiological cut-off values*) para especies de bacterias Gram positivas y Gram negativas, sin embargo, aún no está disponible para todas las especies de interés clínico. Por otro lado, el Instituto de estándares clínicos y de laboratorio, *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI), no tiene establecida metodología de detección ni puntos de corte para ceftobiprol.¹¹

En estudios *in vitro* en donde se utilizaron 12,000 aislamientos de 30 centros médicos de Estados Unidos, se observó que ceftobiprol tiene actividad contra aislamientos de *S. aureus* con susceptibilidad del 99.3% (43% de los cuales fueron SARM), estafilococos coagulasa negativo (100% susceptibilidad) y

S. pneumoniae (99.7% de susceptibilidad). En *Enterobacterales* se encontró susceptibilidad en los que no expresaban un fenotipo compatible con productores de BLEE. Entre los microorganismos analizados se encontró una susceptibilidad de 99.7% para *Escherichia coli* y de 99.6% en *Klebsiella pneumoniae* para este antimicrobiano.¹²

Por otro lado, para demostrar susceptibilidad en Gram positivos a ceftobiprol se realizó un estudio en 33 centros europeos en un periodo de cinco años. En los aislamientos de *S. aureus*, solo 1.7% de los SARM se identificaron como resistentes a ceftobiprol. En los aislamientos de *S. pneumoniae* solo 0.15% fueron resistentes.¹³

Los resultados obtenidos en estudios multicéntricos representan la actividad de ceftopibrol en diferentes microorganismos, sin embargo, los aislamientos son de hospitales de Estados Unidos y Europa. En América latina, incluido México, no hay estudios en los que se describan porcentajes de susceptibilidad de estos microorganismos a ceftobiprol, por lo que conocerlos es importante para el uso de este antibiótico en infecciones causadas por *S. aureus*.

CAPITULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alternativa

Más del 95% de las cepas de *S. aureus* de dos hospitales de tercer nivel de México no serán susceptibles a ceftobiprol.

Hipótesis nula

Más del 95% de las cepas de *S. aureus* de dos hospitales de tercer nivel de México serán susceptibles a ceftobiprol.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la susceptibilidad a ceftobiprol en aislamientos de *S. aureus* obtenidos en dos hospitales de tercer nivel de México.

Objetivos secundarios

- a) Analizar el patrón de susceptibilidad a ceftobiprol entre aislamientos de *S. aureus* susceptibles a penicilina y meticilina, resistentes a penicilina y susceptibles a meticilina, y SARM.
- b) Comparar los perfiles de susceptibilidad entre las cepas de los dos centros.
- c) Obtener una gráfica de distribución de halos de inhibición para ceftobiprol en *S. aureus*.

CAPITULO V.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

En este estudio se emplearon muestras de una colección de cepas de *S. aureus*, recolectadas en un periodo comprendido entre 2019 y 2021, obtenidas en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en Monterrey, y cepas provenientes del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. La identificación de especies se confirmó por espectrometría de masas MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization- Time of Flight*) y se realizaron pruebas de susceptibilidad para ceftobiprol mediante difusión en disco.

Método de reclutamiento

Se emplearon cepas de un cepario del laboratorio de Infectología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en Monterrey, y cepas provenientes del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. Éstas identificaron previamente como causantes de infecciones clínicamente relevantes.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó empleando el programa SPSS 20.0.

Criterios de inclusión

- Cepas identificadas mediante MALDI-TOF MS como *S. aureus*, atribuidas a aislamientos clínicamente significativos.

Criterios de exclusión.

- Cepas diferentes a las mencionadas en los criterios de inclusión.

Descripción del protocolo

Las cepas que se analizaron en el estudio fueron obtenidas previamente de muestras clínicas y se encontraban en crioconservación almacenadas a -80°C. La determinación de la susceptibilidad a ceftobiprol se realizó mediante difusión en disco utilizando los puntos de corte establecidos por el EUCAST 2022.¹⁰

Las cepas en crioconservación fueron reactivadas metabólicamente, previamente a realizar las pruebas de susceptibilidad, mediante dos resiembras seguidas en agar sangre e incubación a 37°C por 24 horas.

En todos los aislamientos se determinó la susceptibilidad a ceftobiprol mediante difusión en disco. Además, se determinó la susceptibilidad a penicilina y cefoxitina, así como la producción de betalactamasas de acuerdo a los establecido por el CLSI y EUCAST. Las cepas de control de calidad que se utilizaron para estos ensayos fueron *S. aureus* ATCC 25923 y *E. coli* ATCC 25922.^{11,14}

Para llevar a cabo las pruebas de difusión en disco a partir de agar sangre se preparó un inóculo bacteriano mediante suspensión directa de las colonias en solución salina hasta obtener una densidad de 0.5 en la escala de McFarland que corresponde a un estándar de turbidez. Esta suspensión se usó dentro de los primeros 15 minutos después de preparada.

Respecto a inoculación de las placas de agar, se utilizaron placas de agar Müller-Hinton (MH) previamente atemperadas. Con un hisopo estéril se tomó muestra de la suspensión y se inoculó en el agar para cubrir la superficie entera sin dejar espacios. Posteriormente se colocó un disco de ceftobiprol dentro de los primeros 15 minutos de haber inoculado el agar. La placa se incubó a 37°C de 16 a 20 horas para luego ser examinada de manera visual empleando una regla milimétrica para medir la zona de inhibición y los diámetros se interpretaron de acuerdo con los puntos de corte establecidos por el EUCAST del 2022.¹⁴ El punto de corte de susceptibilidad para la penicilina ≥ 26 mm, para cefoxitina ≥ 22 mm y ≥ 17 mm para ceftobiprol.

La cefoxitina se utilizó como surrogado para definir si la cepa es susceptible o resistente a meticilina de acuerdo con lo establecido en el CLSI.¹¹

Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados se utilizó el paquete SPSS 20.0. El análisis descriptivo consistió en medianas con rangos y las medias con desviación estándar. Para las variables cuantitativas, se efectuó la comparación entre grupos por medio de la t de Student o U de Mann-Whitney.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Pruebas de susceptibilidad para *S. aureus*.

En este estudio se analizaron un total de 219 cepas identificadas como *S. aureus*, las cuales fueron obtenidas de dos Hospitales Universitarios, uno localizado en Monterrey, Nuevo León y otro en Guadalajara, Jalisco. Estas cepas se recolectaron en un periodo entre 2019 a 2021. A todas se les realizaron pruebas de susceptibilidad para ceftobiprol, penicilina y cefoxitina mediante difusión en disco. El 61.1% (n=134/219) de las cepas fueron procedentes del Hospital Universitario de Monterrey y el 38.8% (n=85/219) del Hospital Civil de Guadalajara (Tabla 1).

El 83.6% de las cepas (n=183/219) fueron resistentes a penicilina. En el Hospital Universitario se encontró que 81.3% (n=109/134) de las cepas de *S. aureus* fueron resistentes a penicilina, mientras que en el Hospital Civil el 87.1% (n=74/85) fueron resistentes a este antibiótico.

Además, se observó que el 47.9% (n=105/219) de las cepas fueron resistentes a cefoxitina, con un porcentaje de resistencia para el Hospital Universitario y Hospital Civil de 50.7% (n=68/134) y 43.5% (n=37/85), respectivamente.

En lo referente al ceftobiprol se encontró que el 91.9% (n=201/219), de las cepas fueron susceptibles y el 8.2% (n=18/219) se categorizaron como resistentes. Al observar las pruebas de susceptibilidad entre los dos centros, en el Hospital Universitario se determinó que el 91.0% (n=122/134) fueron susceptibles en comparación con el Hospital civil en donde fue de 92.9% (n=79/85).

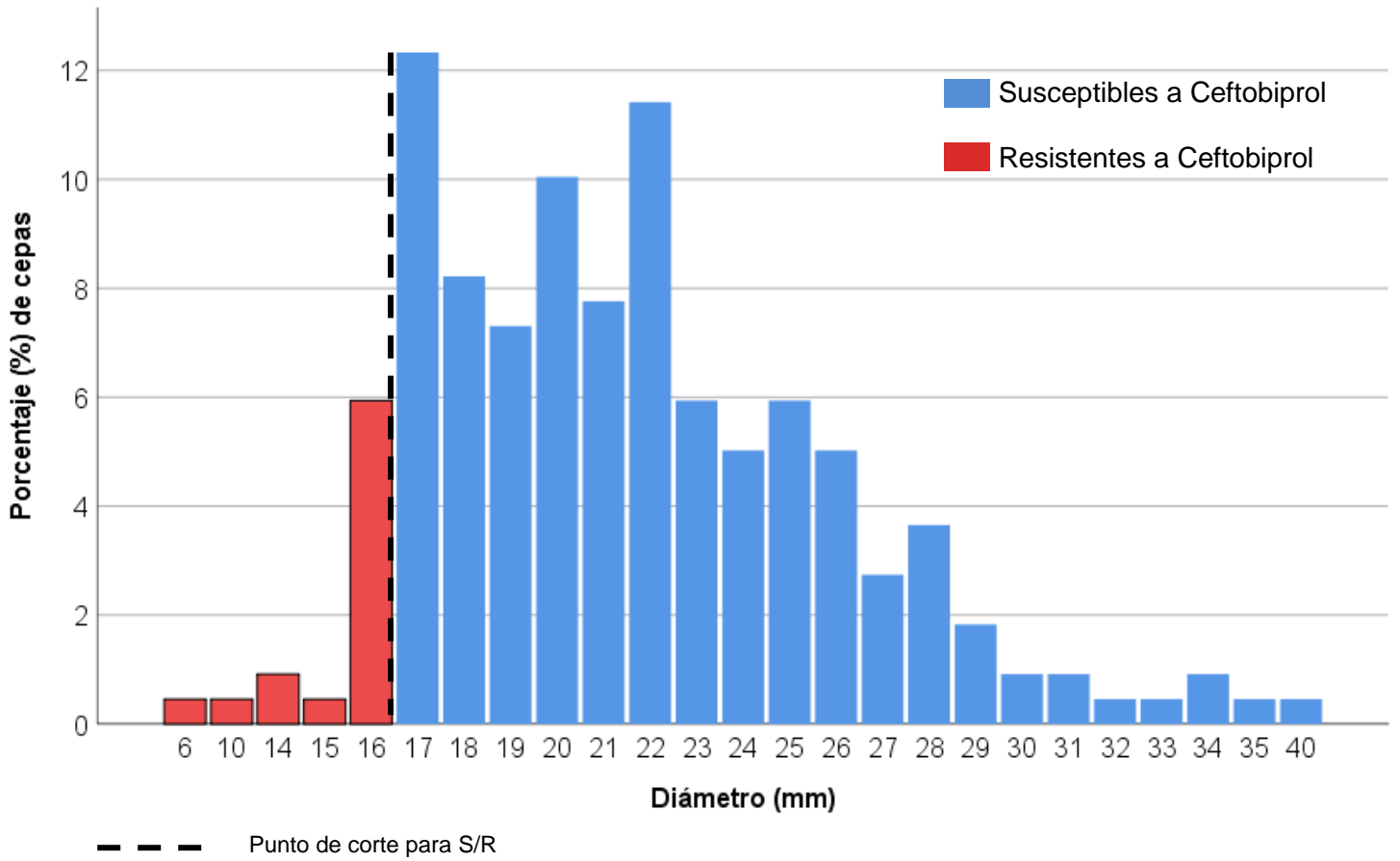
Tabla 1. Susceptibilidad de *S. aureus* a penicilina, cefoxitina y ceftobiprol.

Antibiótico	Hospital Universitario Monterrey % (n)		Hospital civil Guadalajara % (n)		Total % (n)	
	S	R	S	R	S	R
Penicilina	18.7 (25)	81.3 (109)	12.9 (11)	87.1 (74)	16.4 (36)	83.6 (183)
Cefoxitina	49.3 (66)	50.7 (68)	56.5 (48)	43.5 (37)	52.1 (114)	47.9 (105)
Ceftobiprol	91.0 (122)	9.0 (12)	92.9 (79)	7.1 (6)	91.9 (201)	8.2 (18)

%; porcentaje; n: total de cepas; S: susceptibles; R: resistentes.

En la figura 1 se describe la gráfica de distribución de halos de inhibición para ceftobiprol en *S. aureus* obtenido del total de cepas analizadas. La mayoría de las cepas se encuentran en un rango de 17 a 26mm de diámetro (78.8%; n=173), por encima del punto de corte para definir susceptibilidad. Por otro lado, las cepas resistentes tuvieron un rango de 6 a 16mm de diámetro (8.2%; n=18), teniendo la mayoría de estos 16 mm de diámetro (n=13), lo cual es más cercano al punto de corte de susceptibilidad.

Figura 1. Distribución de los halos de inhibición de *S. aureus* para ceftobiprol.



Actividad de ceftobiprol comparado con la susceptibilidad a penicilia y cefoxitina.

Posteriormente se analizó la actividad de ceftobiprol en función de la susceptibilidad a penicilina y cefoxitina. El 97.2% de las cepas susceptibles a penicilina también lo fueron a ceftobiprol, sin embargo, se observó que una de las cepas susceptibles a penicilina fue resistente a ceftobiprol (Tabla 2). (Tabla 2).

Respecto a la cefoxitina, de las cepas 105 resistentes a este antibiótico el 83.8% (n=88/105) fue susceptible a ceftobiprol. Mientras que, de las susceptibles a cefoxitina el 99.1% (113/114) lo fue a ceftobiprol, de la misma manera obteniendo una cepa resistente a ceftobiprol en este grupo (Tabla 2).

Tabla 2. Susceptibilidad a penicilina y cefoxitina comparado con actividad de ceftobiprol.

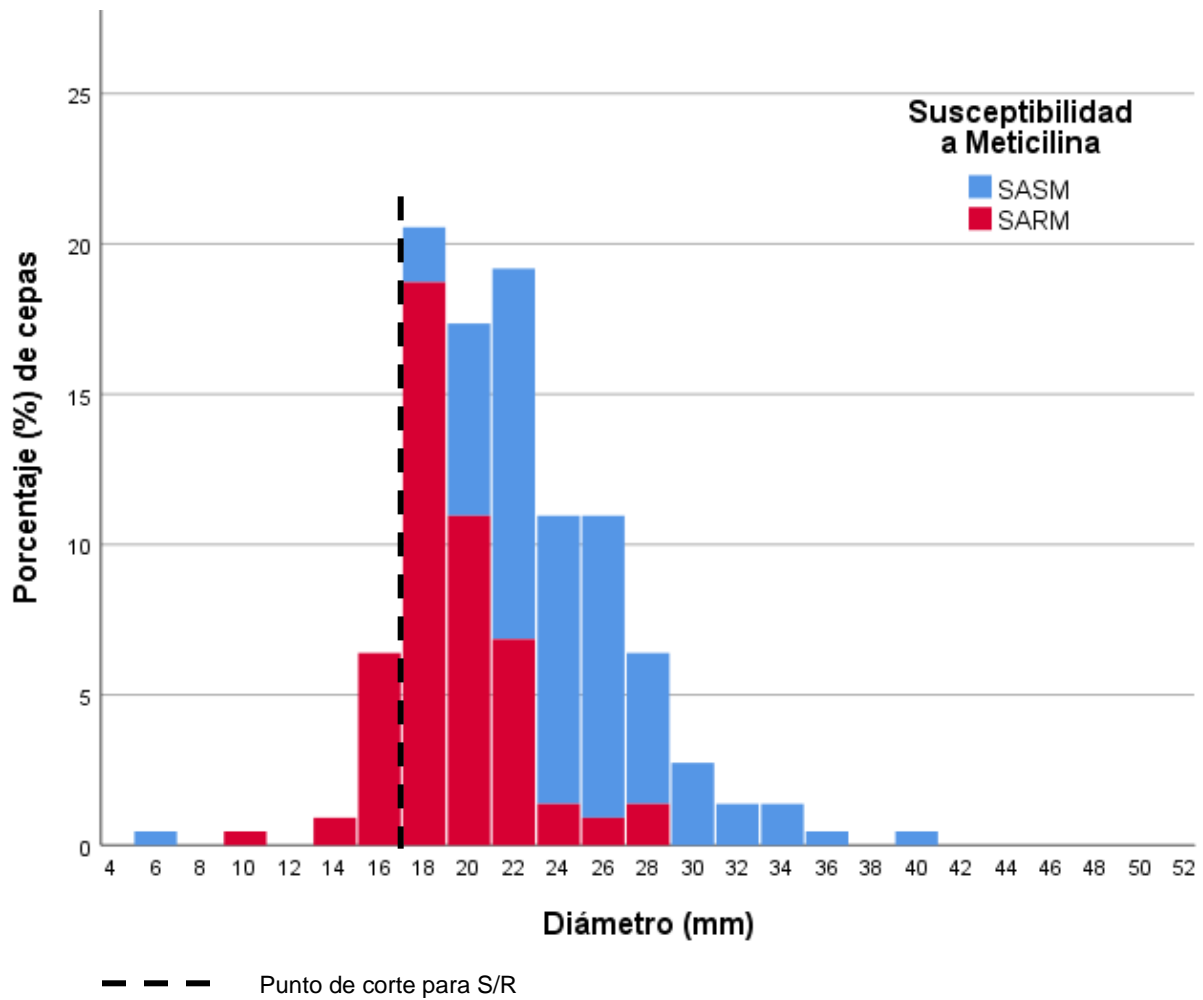
		Penicilina % (n)		Cefoxitina % (n)	
		S	R	S	R
BPR	S	97.2 (35)	90.7 (166)	99.1 (113)	83.8 (88)
	R	2.8 (1)	9.3 (17)	0.9 (1)	16.2 (17)

%; porcentaje; n: total de cepas; S: susceptibles; R: resistentes.

Posteriormente se analizó la distribución de los halos de inhibición entre las cepas de *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina (SASM) y SARM. En cuanto a la actividad de ceftobiprol contra SASM se pudo observar que la mayoría de las

cepas fueron susceptibles a este antibiótico. En la figura 2, de color azul, se evidencia que estas cepas se distribuyen en su mayoría por encima del punto de corte establecido por el EUCAST como susceptible.

Figura 2. Distribución de los halos de inhibición de las cepas susceptibles y resistentes a meticilina.



CAPITULO VII

DISCUSIÓN

En este estudio se analizaron 219 cepas de *S. aureus* obtenidas en dos diferentes hospitales de México se realizaron pruebas de susceptibilidad para penicilina, cefoxitina y ceftobiprol.

En la muestra analizada, el 91.9% de las cepas fueron susceptibles a ceftobiprol, este porcentaje es menor en comparación con otro estudio realizado en Europa, Turquía e Israel por Farrell y colaboradores¹³ en donde se detectó una susceptibilidad del 99.5%. La diferencia de proporción de susceptibilidad, podría deberse a la cantidad de cepas analizadas, además de que el periodo de estudio en el reporte previo fue del 2005 al 2010.

Sin embargo, en un estudio más reciente llevado a cabo por Pfaller y colaboradores, donde colectaron 2,930 aislamientos de *S. aureus* del 2006 al 2016 en Estados Unidos y detectó 99.7% de susceptibilidad al ceftobiprol¹⁵, dato muy similar al reporte de Farrell.

A pesar de que el porcentaje de resistencia en las cepas de los dos hospitales analizados en este estudio es mayor que el de reportes previos, este valor no es mayor al 10% y pudiera considerarse como un porcentaje de resistencia bajo, además, conocer estos datos nos da un panorama sobre el

comportamiento de las cepas de *S. aureus* circulantes en hospitales de México ante el ceftobiprol.

En el análisis observó que hay un porcentaje mayor de cepas resistentes a ceftobiprol en el Hospital Universitario que el Hospital Civil, sin embargo, esto también puede deberse a que la mayor cantidad de muestras analizadas fueron de este centro. A pesar de esto el porcentaje de cepas resistentes en ambos centros fue menor al 10%.

Al analizar la distribución de los halos de inhibición para ceftobiprol en *S. aureus* la mayoría de las cepas se encontraron por arriba del punto de corte actual establecido por el EUCAST para definir susceptibilidad a ceftobiprol. Además, se observó que la mayoría de las cepas resistentes a ceftobiprol presentaron un halo de inhibición de 16 mm de diámetro lo que las coloca más cerca al punto de corte de susceptibilidad.

Las cepas de SASM analizadas en este estudio fueron susceptibles a ceftobiprol en el 99.1% de los casos, contrario a lo encontrado en estudio de *Farrell*,¹³ en donde fue del 100%. Esto puede deberse a que en nuestro estudio tuvimos una cepa resistente a ceftobiprol dentro del grupo de SASM la cual tuvo un diámetro de 6mm, esta cepa fue de un aislamiento del Hospital Universitario. Independientemente de este aislamiento la actividad de ceftobiprol, al menos *in vitro*, continúa siendo muy alta lo que también nos puede ayudar a su uso en situaciones clínicas donde lo amerite.

En cuanto a las cepas SARM el 83.8% fueron susceptibles a ceftobiprol, significativamente más bajo en comparación con el estudio previo en donde se observó susceptibilidad del 98.3%.¹⁶

A pesar de las diferencias que existen con los demás estudios respecto al porcentaje de cepas susceptibles, el ceftobiprol pudiera considerarse como una potencial opción terapéutica en pacientes mexicanos, que se tienen una infección con cepas SARM. En el caso de estos pacientes en donde el tratamiento que se usa generalmente es vancomicina, que presenta efectos adversos sobre la función renal y existe la necesidad de medir niveles séricos de este fármaco, lo que puede limitar su uso en ciertos escenarios, es aquí en donde el ceftobiprol pudiera considerarse como tratamiento empírico para este tipo de infecciones.¹⁷

Este es el primer estudio en Latino América en donde se analizó la susceptibilidad de *S. aureus* a ceftobiprol y se obtuvo la distribución de halos de inhibición para este antibiótico, esta información puede servir como referencia al considerar ceftobiprol como tratamiento en pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus*, en especial de manera empírica, ya que estos datos nos demuestran que la mayoría de las cepas de *S. aureus* se verán afectados por este antibiótico particularmente las cepas susceptibles a penicilina.

El estudio tiene ciertas limitaciones. La muestra no fue lo suficientemente grande comparado con otros estudios, sin embargo, nos da una idea de los patrones de susceptibilidad encontrados en hospitales de México. Esta

deficiencia se puede superar al aumentar el número de aislamientos y así darle un mayor poder al estudio. Otra importante limitación es que no se analizaron los mecanismos de resistencia presentes en los aislamientos con un fenotipo resistente a ceftobiprol, resultaría relevante analizar si estas cepas presentan mutaciones en el gen *mecA* y por ende una expresión de PBP2a mutada, lo que previamente se ha reportado en cepas resistencia a este fármaco¹⁸. Además, está información junto con un mayor número de aislamientos incluidos en el estudio permitiría obtener el ECOFF de las cepas y compararlo con el punto de corte establecido por el EUCAST.

Finalmente, este estudio nos ofrece información que podría contribuir a justificar el uso de ceftobiprol, sobre todo en pacientes infectados por cepas SARM en los que las opciones terapéuticas son limitadas. Además, es un motivador para realizar más estudios en relación a la actividad del ceftobiprol no solo contra *S. aureus*, sino también hacia otros microorganismos potencialmente difíciles de tratar, debido al aumento de resistencia bacteriana.

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

La actividad del ceftobiprol en las cepas del Hospital Universitario y Hospital Civil, fueron en su mayoría susceptibles a este antibiótico, por lo que abre un panorama para incentivar su uso en ciertas situaciones clínicas.

Las cepas de SARM fueron susceptibles a ceftobiprol en un 83.8% de los casos, una proporción baja en comparación a lo reportado en estudios europeos de cepas europeas e israelíes.

Si bien este es un estudio *in vitro*, es el primer estudio en Latinoamérica que describe la proporción de susceptibilidad de *S. aureus* a ceftobiprol y la distribución de halos de inhibición para este antibiótico contra *S. aureus* resistente y susceptible a meticilina.

BIBLIOGRAFIAS

1. Lupia T, Pallotto C, Corcione S, Bognione L, De Rosa FG. Ceftobiprole Perspective: Current and Potential Future Indications. *Antibiot 2021, Vol 10, Page 170*. 2021;10(2):170. doi:10.3390/ANTIBIOTICS10020170
2. Morosini MI, Díez-Aguilar M, Cantón R. Mechanisms of action and antimicrobial activity of ceftobiprole. *Rev Española Quimioter*. 2019;32(Suppl 3):3. Accessed April 5, 2022. /pmc/articles/PMC6755350/
3. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, et al. A Phase 3 Randomized Double-Blind Comparison of Ceftobiprole Medocaril Versus Ceftazidime Plus Linezolid for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):51-61. doi:10.1093/CID/CIU219
4. Flamm RK, Duncan LR, Hamed KA, Smart JI, Mendes RE, Pfaller MA. Ceftobiprole activity against bacteria from skin and skin structure infections in the United States from 2016 through 2018. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(6). doi:10.1128/AAC.02566-19/ASSET/942A8DCA-CC57-410D-8F1C-BAC1480BFB1C/ASSETS/GRAPHIC/AAC.02566-19-F0001.JPEG
5. Queenan AM, Shang W, Kania M, Page MGP, Bush K. Interactions of Ceftobiprole with β -Lactamases from Molecular Classes A to D. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(9):3089-3095. doi:10.1128/AAC.00218-07

6. Stucki A, Cottagnoud M, Acosta F, Egerman U, Luffer J, Cottagnoud P. Evaluation of ceftobiprole activity against a variety of gram-negative pathogens, including *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (β -lactamase positive and β -lactamase negative), and *Klebsiella pneumoniae*, in a rabbit meningitis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):921-925. doi:10.1128/AAC.01537-10/ASSET/F19B3226-DD49-4D7C-BF5A-4F332574439F/ASSETS/GRAPHIC/ZAC9991005080003.JPEG
7. Morosini, M. I., Diez-Aguilar, M., & Canton R. Q uimioterapia Q uimioterapia Ceftobiprole review. *Rev Esp Quimioter.* Published online 2019. Accessed March 29, 2022. www.seq.es
8. Peppard WJ, Johnston CJ, Urmanski AM. Pharmacologic options for CNS infections caused by resistant Gram-positive organisms. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(1):83-99. doi:10.1586/14787210.6.1.83
9. Cilloniz C, Domined C, Garcia-Vidal C, Torres A. Ceftobiprole for the treatment of pneumonia. *Rev Española Quimioter.* 2019;32(Suppl 3):17. Accessed March 29, 2022. [/pmc/articles/PMC6755349/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3125349/)
10. EUCAST Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing Antimicrobial susceptibility testing EUCAST disk diffusion method. Published online 2022. Accessed March 25, 2022. www.eucast.org
11. Lewis II JS. M100Ed32 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 32nd Edition. Published February 16, 2022. Accessed April 5, 2022. <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>

12. Hawser S, Kothari N, Karlowsky JA, Wiktorowicz T, Hamed K. In vitro susceptibility testing of ceftobiprole against 880 European respiratory tract infection isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* followed by whole genome sequencing of ceftobiprole-resistant isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(4):114978.
doi:10.1016/J.DIAGMICROBIO.2019.114978
13. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Ceftobiprole Activity against over 60,000 Clinical Bacterial Pathogens Isolated in Europe, Turkey, and Israel from 2005 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):3882-3888. doi:10.1128/AAC.02465-14
14. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. *EUCAST*. Published online 2022.
15. Pfaller MA, Flamm RK, Mendes RE, et al. Ceftobiprole activity against Gram-positive and -negative pathogens collected from the United States in 2006 and 2016. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(1).
doi:10.1128/AAC.01566-18/SUPPL_FILE/AAC.01566-18-S0001.PDF
16. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Ceftobiprole Activity against over 60,000 Clinical Bacterial Pathogens Isolated in Europe, Turkey, and Israel from 2005 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):3882-3888. doi:10.1128/AAC.02465-14
17. Holmes NE, Tong SYC, Davis JS, Hal SJV. Treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus*: Vancomycin and beyond. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):17-30. doi:10.1055/S-0034-

1397040/ID/JR01090-36

18. Chan LC, Basuino L, Diep B, Hamilton S, Chatterjee SS, Chambers HF. Ceftobiprole- and ceftaroline-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(5):2960-2963.
doi:10.1128/AAC.05004-14/ASSET/815BBC04-D668-4E3A-B0D0-CA5AD72AD874/ASSETS/GRAPHIC/ZAC0051539600001.JPEG