

Susceptibilidad a Ceftarolina en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

Susceptibility Ceftaroline in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Cyndy L Figueredo D^{1*}, Joseph G Campero R¹, Doryanna Correa¹, Luis C Torres²

1. Laboratorio de Microbiología. Hospital Vargas de Caracas

2. Escuela de Bioanálisis. Universidad Central de Venezuela

*Correspondencia: Cyndy L. Figueredo D. Celular: 0424 3391394

E-mail: figueredoc86@hotmail.com

RESUMEN

Ceftarolina es un antibiótico de última generación del subgrupo de las cefalosporinas. Es el primer beta-lactámico comercializado que presenta actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). El objetivo del presente estudio fue describir el patrón de susceptibilidad a ceftarolina en SARM aislados en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Vargas de Caracas. **Material y métodos:** El aislamiento e identificación de las cepas se realizó por pruebas bioquímicas convencionales y las pruebas de susceptibilidad por el método de Difusión en Disco según CLSI 2015. **Resultados:** Se analizaron un total de 100 cepas SARM, de las cuales el 100% resultó sensible para ceftarolina (≥ 24 mm), con un rango de 26-35 mm, no detectándose ninguna cepa intermedia ni resistente. **Conclusión:** Ceftarolina muestra una excelente actividad *in vitro* frente a SARM, por lo que podría presentarse como una alternativa prometedora en el tratamiento de infecciones causadas por este microorganismo. **Palabras claves:** *S. aureus*, meticilino resistencia, Ceftarolina, antibióticos, betalactámicos.

ABSTRACT

Ceftaroline is an antibiotic of last generation cephalosporins subgroup. Is the first marketed beta-lactam having activity against Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). The aim of this study was to describe the pattern of susceptibility to ceftaroline in MRSA isolated in the Microbiology Laboratory of Hospital Vargas of Caracas. Methods: Isolation and identification of the strains was performed by conventional biochemical tests and susceptibility testing by disk diffusion method according to CLSI 2015. Results: A total of 100 MRSA strains were analyzed, of which 100% he was sensitive to ceftaroline (≥ 24 mm), with a range of 26-35 mm, not detected any intermediate or resistant strain. Conclusion: Ceftaroline shows excellent in vitro activity against MRSA, so it could be presented as a promising alternative in the treatment of infections caused by this organism.

Key words: *S. aureus* methicillin-resistant, Ceftaroline, antibiotic, betalactamic.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es una bacteria potencialmente patógena para el humano a nivel mundial, causante de diversas infecciones en piel y tejidos blandos, neumonía, septicemia, entre otras, debido a que posee diversos mecanismos de virulencia. Con la introducción de la penicilina en los años 40 como tratamiento, se logró el control de estas infecciones. ⁽¹⁾

No obstante, a pocos años de su inclusión se observó que aproximadamente 60% de los aislamientos presentaron resistencia a este antibiótico. Posteriormente en 1959, con la inserción en la industria farmacológica de la meticilina, se plantea una nueva alternativa, hasta que 2 años después de su uso se detecta la primera cepa de *S. aureus* resistente a este agente antimicrobiano denominándose a estas cepas *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). ⁽¹⁾

Desde entonces, se han notificado cepas SARM a nivel mundial constituyendo esto una alarma epidemiológica, especialmente en el ambiente hospitalario, debido a la elevada mortalidad asociada a este microorganismo y la resistencia a los antibióticos β -lactámicos los cuales son los más utilizados en la práctica clínica, siendo la exposición previa y el uso indiscriminado de antimicrobianos los factores implicados en la aparición de resistencia de cepas involucradas en infecciones nosocomiales. ⁽¹⁾

Sin embargo en la última década se ha reportado la aparición y diseminación de *S. aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad (SARM-Co) y diferentes estudios han sugerido que son más virulentos, poseen mayor capacidad de colonización, crecimiento y diseminación, así como mayor producción de factores de virulencia que *S. aureus* resistente a la meticilina adquirido en el hospital (SARM-Ho)⁽²⁾; el principal clon es el USA300 causante de brotes epidémicos en individuos sanos en EEUU, Canadá, Europa y Australia.⁽³⁾

Esta resistencia esta mediada por el gen *mecA*, que codifica la transcripción de una proteína ligadora de penicilina adicional conocida como PBP2a o PBP2' con actividad transpeptidasa, la cual continúa sintetizando peptidoglicano para la pared celular aun cuando las PBP normales estén inhibidas por los antibióticos, no está presente en las cepas sensibles a meticilina y no tiene afinidad por los antibióticos β -lactámicos (incluidas

cefalosporinas, combinaciones con inhibidores de β -lactamasas y carbapenemes) excepto ceftarolina y ceftobiprol.⁽⁴⁾

Ceftarolina es una cefalosporina de cuarta generación, bactericida, la cual tiene alta afinidad por las PBP2a por lo que mantiene potente actividad *in vitro* contra SARM, siendo una opción terapéutica, sobre todo cuando se presenta resistencia a otros antimicrobianos.⁽⁵⁾ Fue aprobada para su uso en adultos mayores de 18 años en octubre del 2010 por la Food And Drug Administration (FDA) en EEUU, para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) e infecciones bacterianas de la piel y partes blandas (IBPPB), causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* (sensibles y resistentes a la meticilina), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* no productoras de betalactamasas.⁽⁶⁾ Fue autorizada en agosto del 2012 para su distribución en la Unión Europea, por el European Medicines Agency (EMA)⁽⁷⁾.

Es un antimicrobiano semisintético, derivado de cefozopran una cefalosporina de cuarta generación, con una modificación importante, la adición de un anillo de 1,3 - tiazol a la posición 3 del anillo de cefem a través de un enlazador de azufre, que se cree que es responsable de la actividad anti-SARM.⁽⁵⁾

Al igual que otros antibióticos β -lactámicos, reacciona químicamente con las proteínas de unión a penicilina (PBP) para formar uniones estables (aciloenzimas inactivas), evitando el entrecruzamiento de peptidoglicano en la pared celular bacteriana. Esto conduce a una pared celular debilitada, que finalmente se rompe debido a las fuerzas de presión osmótica.⁽⁵⁾

Existe en dos presentaciones: Teflaro distribuida por Forest Laboratories Inc (EEUU) en Estados Unidos, Canadá y Japón; y Zinforo distribuido por AstraZeneca (Europa) en el resto del mundo.⁷ Aun no se distribuye en Venezuela.

En Venezuela se cuenta con escasos estudios previos que reflejen el comportamiento local de ceftarolina en cepas de SARM, por lo que con éste trabajo se pretende realizar una evaluación de la susceptibilidad *in vitro* a ceftarolina en cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes aislados en el Hospital Vargas de Caracas período Marzo 2014–Marzo 2015, que permitan establecer su posible eficacia terapéutica en las infecciones causadas por este microorganismo, y así poder documentar la actividad de este fármaco que podría traer implicaciones favorables en la clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se procesaron 100 cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (una por paciente) a partir de diversas muestras: infecciones de piel y partes blandas (IPPB; 92/100) e infecciones del tracto respiratorio inferior (TRI; 8/100), siendo las principales muestras de aislamiento las secreciones de piel (heridas y úlceras) 42% (42/100), abscesos 26% (26/100) y celulitis 11% (11/100); y 15 cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina.

Se realizó la identificación de las cepas cultivadas en agar sangre mediante pruebas convencionales y mediante el kit de co-aglutinación de la proteína A de *S. aureus* denominado Staphytest de la casa comercial OXOID, a partir de colonias aisladas, bien definidas, lisas, opacas y convexas, con una coloración crema, amarillenta a dorada y con β hemólisis. Posteriormente se les realizó la coloración de Gram para determinar la morfología y afinidad tintorial característica, es decir, cocos Gram positivos agrupados en racimos irregulares.

La determinación de la susceptibilidad antimicrobiana se realizó en agar Mueller Hinton a través del método de difusión en disco descrito por Kirby-Bauer⁽⁸⁾, de acuerdo a las normas del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) documento M100- S25, vol 35, N° 3, 2015⁽⁹⁾.

Para detectar la meticilino resistencia se utilizó el disco de cefoxitin de 30 μ g de acuerdo a los lineamientos del CLSI 2015⁽⁹⁾. Las cepas se conservaron en agar nutritivo y posteriormente aisladas en agar sangre para el ensayo de susceptibilidad descrito anteriormente, con el disco de ceftarolina (CPT) de 30 μ g, el cual se adquirió a través de la distribuidora Fisher Scientific de EE.UU.

Con el objetivo de detectar la resistencia inducible a clindamicina, los discos de éste y de eritromicina se colocaron a una distancia de 15-20 mm el uno del otro, para observar un aplanamiento del halo de inhibición alrededor del disco de clindamicina en la cara que enfrenta al disco de eritromicina (referido como una D), lo que indica un Test D positivo ⁽⁹⁾.

Para el control de calidad de las pruebas bioquímicas y de susceptibilidad se empleó la cepa *S. aureus* ATCC 25923 (sensible a meticilina) y *S. aureus* ATCC 4300 (resistente a meticilina), según criterios del CLSI 2015⁽⁹⁾.

RESULTADOS

Según la distribución de los aislados de SARM de acuerdo al servicio de procedencia, el mayor porcentaje se encontró en el área de emergencia con un 46% (46/100) [Pediátrica 26% (26/100) y Adultos 20% (20/100)], seguido del área de hospitalización con 31% (31/100) de los aislados (Medicina, Pediatría, Cirugía, Traumatología y UCI), 12% (12/100) provenían de otros hospitales (hospitalizados) y un 11% (11/100) eran de pacientes ambulatorios que acudieron directamente al Laboratorio de Microbiología procedentes de otros centros y que no estaban hospitalizados.

Del total de cepas analizadas, 66% (66/100) provenían de pacientes adultos y 34% (34/100) eran niños, además en ambos casos los aislamientos provenían de pacientes del sexo femenino 62% (62/100).

En cuanto a la susceptibilidad a los antibióticos en los aislamientos de SARM, se observó 100% de sensibilidad a ceftarolina y LNZ, no encontrándose ningún aislamiento ni intermedio ni resistente, 97% (97/100) de sensibilidad a SXT, 87% (87/100) de sensibilidad a tetraciclina. Además se obtuvo 67% (67/100) de resistencia a eritromicina, 44% (44/100) de resistencia a clindamicina (resistencia inducible con Test D positivo en 23 cepas), 38% (38/100) de resistencia a amikacina y tobramicina, 29% (29/100) de resistencia a gentamicina, 24% (24/100) de resistencia a CIP y 17% (17/100) de resistencia a LVX (Gráfico N° 1).

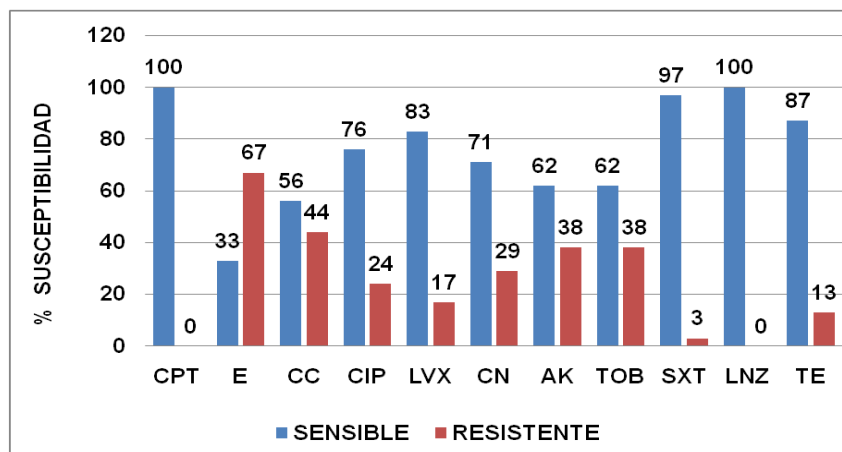


Gráfico N° 1. Perfil de susceptibilidad de SARM. Hospital Vargas de Caracas Marzo 2014-Marzo 2015.

CPT: Ceftarolina, E: Eritromicina, CC: Clindamicina, CIP: Ciprofloxacina, Levofloxacina, CN: Gentamicina, AK: Amikacina, TOB: Tobramicina, Trimetoprim/Sulfametoxazol, LZD: Linezolid, TE: Tetraciclina

LVX:
SXT:

Se analizaron 15 cepas SARM, encontrándose 100% de sensibilidad a ceftarolina, SXT, LZD, quinolonas, aminoglucósidos y TE. Se observó 20% (3/15) de resistencia a eritromicina y clindamicina (resistencia constitutiva).

De acuerdo a la distribución de los halos de inhibición obtenidos para ceftarolina en las cepas de SARM y SARM, se puede observar que el antibiótico es mucho más efectivo en las cepas SARM (30-35 mm) que en las de SARM (26-35 mm) (Gráfico N° 2), sin embargo en ambas se encontraba dentro de la categoría sensible de acuerdo al CLSI 2015 (Figura N° 1).

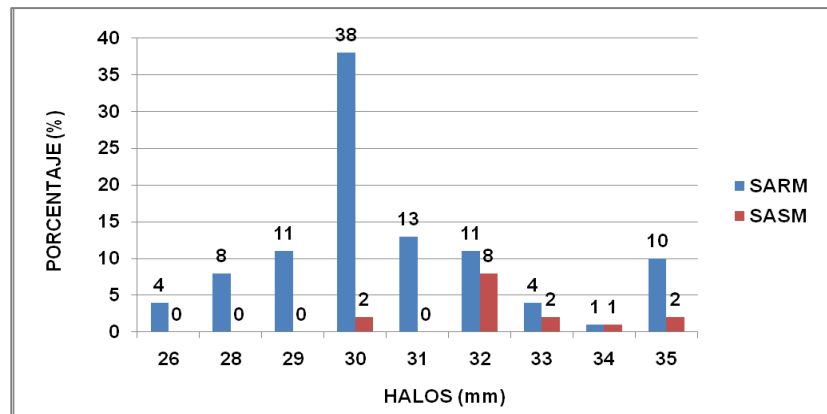


Gráfico N° 2. Distribución de los halos de Ceftarolina en las cepas de *S.aureus*. Hospital Vargas de Caracas Marzo 2014-Marzo 2015.

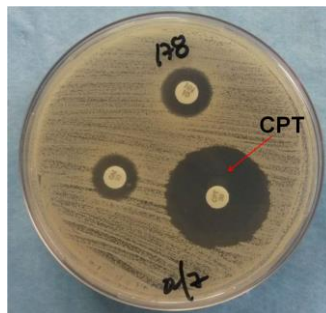


Figura N° 1. Susceptibilidad a Ceftarolina en cepas SARM

Se estudiaron los fenotipos de resistencia asociados de los SARM en estudio para relacionarlos posiblemente con las cepas hospitalarias o comunitarias. Se encontró resistencia asociada entre OXA y E en un 18% (18/100) y un 16% (16/100) presentó resistencia solo a OXA, éstos fenotipos (34%) se pudieran relacionar posiblemente con el fenotipo SARM asociados a la comunidad (SARM-Co). Igualmente un 20% (20/100) mostró resistencia para OXA, E y CC, 10% (10/100) a OXA, E, CC y AG (Aminoglucósidos) y 20% (20/100) a OXA, E, CC, AG y FQ (Fluoroquinolonas).

DISCUSIÓN

Los aislados de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) en hospitales y en la comunidad han aumentado a nivel mundial, en España un estudio multicéntrico reportó 36% de SARM en el 2013⁽¹⁰⁾, otro estudio realizado en EE.UU. en el 2012 informó un 53% de SARM y en Canadá se ha reportado en el 2009 un 79% de SARM. ⁽¹¹⁾

A nivel de Latinoamérica se reportó la prevalencia de SARM según datos de la Asociación Panamericana de Enfermedades Infecciosas, donde para el 2006 los aislamientos hospitalarios de SARM estaban distribuidos de la siguiente manera: Bolivia 55%, Brasil 54%, Argentina 51%, México 32%, Paraguay 30%, Chile 29%, Panamá 28%, Ecuador 25%, Uruguay, 24% y Venezuela 27%. Mientras que para los aislamientos comunitarios, en el 2003 se reportó un 27% en Perú y para el 2006 un 5,4% en Colombia y 12,4% en Venezuela.⁽¹²⁾

En Venezuela, de acuerdo a los datos del Programa Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (PROVENRA) se obtuvo 46,4% de SARM a nivel nacional durante 2011-2013.

Para el periodo Marzo 2014 - 2015, se obtuvo 67% de SARM en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Vargas de Caracas, similar al reportado según datos KERMIC para el año 2013 con un 68% de SARM en dicho laboratorio. Las diferencias en los datos presentados en los diversos estudios reflejan la circulación de cepas SARM a nivel mundial con tasas de prevalencia regionales y locales, evidenciando así el alto porcentaje de resistencia que estas cepas presentan a los antibióticos β -lactámicos. Además el grupo etario donde se encontró mayor número de cepas SARM correspondió a los adultos, tal vez esto pudiera relacionarse con mayor índice de portadores nasales, sin embargo se tendrían que efectuar estudios más controlados para avalar esta teoría. La resistencia a metilina en *S. aureus* está mediada por el gen *mecA*, el cual codifica una proteína fijadora de penicilina modificada (PBP2a) que le confiere resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos excepto ceftarolina y ceftobiprol.⁽⁴⁾ Es importante mencionar que en la actualidad se han reportado en humanos, aislamientos de SARM portadores del gen *mecC* descritos inicialmente en ganado bovino y otras especies animales, el cual codifica una proteína similar a la PBP2a con menor afinidad por la oxacilina que por ceftoxitin, lo que dificulta su detección mediante métodos fenotípicos, por lo que se deberían incluir la detección molecular de dichos genes.⁽¹³⁾

Ceftarolina una cefalosporina de cuarta generación, ha demostrado una potente actividad contra SARM causantes de infecciones asociadas a la atención en salud y en la comunidad. Los datos de susceptibilidad de ceftarolina frente a *S. aureus* obtenidos en este estudio muestran una excelente actividad *in vitro* del antibiótico. Todos los aislados analizados (SARM y SASM) fueron sensibles según los puntos de corte establecidos por el CLSI 2015 (≥ 24 mm), con un rango de 26-35 mm. Es importante señalar que no se encontraron reportes previos donde se evaluara la actividad de ceftarolina por el método de difusión en disco, por lo que la presente investigación permite evidenciar la utilidad de este método,

representando una opción para la determinación de la susceptibilidad a este antibiótico, sobre todo para aquellos laboratorios que no tengan la posibilidad de determinar CIM. Los resultados, tanto para SARM como para SASM, coinciden con lo descrito por algunos autores, no detectándose ningún aislado resistente ni intermedio a ceftarolina. Por ejemplo, Karlowsky et al. ⁽¹¹⁾, en un estudio realizado en Canadá encontraron un 100 % de sensibilidad para todas las cepas de *S. aureus* analizadas (871 SASM y 232 SARM), igualmente Tenorio et al. ⁽¹⁰⁾, en un estudio multicéntrico de España obtuvieron 100% de sensibilidad de todas las cepas analizadas (95 SARM y 171 SASM).

Sin embargo, la tasa de sensibilidad a ceftarolina en SARM en el Hospital Vargas de Caracas resultó mayor que otros estudios. Tal es el caso de un estudio publicado por Flamm et al. ⁽¹⁴⁾, en el que analizaron 186 cepas de SARM y 184 de SASM, aisladas en 15 centros médicos de 5 países: Argentina (2), Brasil (6), Chile (2), Colombia (1) y México (4) del programa AWARE en el 2010, obteniendo para estos países de Latinoamérica, una tasa general de sensibilidad a ceftarolina de 100% para SASM y 69,4% para SARM, con un 30,6% intermedio para éste, no encontrándose resistencia.

En un siguiente estudio, Flamm et al. ⁽¹⁵⁾, determinaron la actividad de ceftarolina frente a 956 aislados de *S. aureus* (547 SARM y 409 SASM) procedentes de 16 centros hospitalarios de 7 países (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Panamá y Venezuela) en el 2011. Los resultados, difieren con los del presente estudio, detectándose una tasa general de 38,4% de sensibilidad intermedia a ceftarolina en SARM (42% para los aislados de SARM de Venezuela). Hasta los momentos este es el único trabajo previo reportado sobre la actividad *in vitro* de ceftarolina en Venezuela.

Otros estudios multicéntricos en los que se incluyeron aislados procedentes de pacientes americanos, muestran datos que difieren del presente estudio. Farrell et al. ⁽¹⁶⁾ en un estudio realizado en Estados Unidos entre 2008 y 2010, donde analizaron 8.469 cepas de *S. aureus* (4453 SARM y 4016 SASM) reportaron 96,1% de sensibilidad a ceftarolina en cepas SARM, con 3,9% intermedio. Además Sader et al. ⁽¹⁷⁾, evaluaron la actividad *in vitro* de ceftarolina en 2143 cepas de *S. aureus* en EE.UU. entre Enero-Diciembre 2010, según grupo etario, reportando en cepas SARM (1071) una sensibilidad a ceftarolina de: 99,6% en ≤5 años, 100% 6-17 años, 98,3% 18-49 años, 97,6% 50-64 años y 97% ≥65 años; en un siguiente estudio Sader et al. ⁽¹⁸⁾, analizaron 19.350 cepas de *S. aureus* (9875 SARM y 9475 SASM), en Estados Unidos entre Enero de 2008 y Diciembre de 2011, donde ceftarolina presentó 97,2% de sensibilidad y 2,8% intermedio en las cepas SARM. Estas discrepancias pueden ser debido a

las diferencias en la circulación de los clones de SARM, reflejado en los patrones de susceptibilidad regional y local.

En este estudio no se encontró ningún aislamiento resistente a ceftarolina. En contraposición, Alm et al.⁽¹⁹⁾ caracterizaron molecularmente 4 aislamientos de SARM (3 de Tailandia y 1 de España) resistentes a ceftarolina (CIM 8 µg/ml), derivados de 8.037 cepas de SARM (0,04% de resistencia) del programa AWARE del 2010, encontrando que los aislamientos tenían una mutación Glu₄₄₇Lys en el dominio de unión a penicilina, adicional a una mutación Glu₂₃₉Lys en el dominio de unión no-penicilina de la PBP2a presente en cepas intermedio a ceftarolina, lo cual afecta la actividad *in vitro* de ceftarolina contra SARM aumentando la CIM. De igual manera, Jones et al.⁽²⁰⁾ encontraron en Europa 4 cepas SARM resistentes a ceftarolina (CIM >4µg/ml), aisladas en un mismo centro hospitalario de Atenas, Grecia, las mismas fueron caracterizadas molecularmente, comparándose con 2 cepas (1 sensible y 1 intermedia a CPT) aisladas del mismo centro, encontrándose que la cepa intermedia tenía en el gen *mecA* 2 sustituciones de aminoácidos (N₁₄₆K y E₁₅₀K) en el dominio de unión no-penicilina y de las cepas resistentes, 3 mostraron además de éstas, una sustitución adicional de N₂₀₄K y 1 mostro dos sustituciones adicionales N₂₀₄K y H₃₅₁N, por lo que el aumento de las CIM para ceftarolina están relacionadas con mutaciones en el gen *mecA*.

En cuanto a los fenotipos de resistencia en SARM, se encontró resistencia asociada para eritromicina (E), clindamicina (CC), aminoglucósidos (AG) y fluoroquinolonas (FQ) en un 20% de los aislados, igualmente se encontró un 20% con resistencia para E y CC, 10% presento resistencia a E, CC y AG, un 18% presento resistencia a E y un 16% presento resistencia solo a OXA, estos dos últimos fenotipos (34%) se pudieran relacionar posiblemente con el fenotipo SARM asociado a la comunidad (SARM-Co), el cual según diversos estudios solo expresa resistencia a β-lactámicos y sensibilidad variable a eritromicina, conservando buena sensibilidad al resto de las drogas antiestafilocócicas, además es más virulenta que las cepas asociadas a los hospitales (SARM-Ho) y afecta individuos sanos (carecen de factores de riesgos establecidos para una infección asociada a la atención en salud).^(21,22) Sin embargo se requiere una caracterización molecular para determinar el tipo de clon circulante a nivel local en el Hospital Vargas de Caracas.

Ceftarolina muestra una excelente actividad *in vitro* frente a las cepas de SARM aisladas en el Hospital Vargas de Caracas, en el periodo Marzo 2014 - Marzo 2015, por lo que podría presentarse como una alternativa prometedora en el tratamiento de Infecciones de piel y partes blandas y neumonía adquirida en

la comunidad causadas por este microorganismo, con todas las ventajas que un betalactámico ofrece: gran poder bactericida y eficacia antibacteriana, capacidad reducida de selección de resistencias, gran tolerabilidad, incluso en pacientes con insuficiencia renal y hepática, y la posibilidad de terapias combinadas y de aumento de dosis para situaciones de mayor gravedad.

Aunque no se encuentra entre las indicaciones aprobadas, la bacteriemia, endocarditis y osteomielitis por SARM se encuentran entre sus posibles futuras indicaciones, precisamente por su alta capacidad bactericida y seguridad a dosis altas y los excelentes datos de modelos experimentales. Sin embargo es preciso disponer de más información, tanto experimental como clínica, para poder posicionar el fármaco en estas indicaciones.

Referencias Bibliográficas

1. Sandra LB, Piña EJ, Paz A, Torres E. Determinación de la resistencia a meticilina y eritromicina de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en un hospital del estado Zulia. Rev Soc Ven Microbiol. 2012; 32(2):88-94.
2. Olarte N, Valderrama IA, Reyes KR, Garzón MI, Escobar JA, Castro B, et al. Colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en una unidad de cuidados intensivos de adultos de un hospital colombiano: caracterización fenotípica y molecular con detección de un clon de circulación en la comunidad. Biomédica. 2010; 30(3): 353-361.
3. Miller L, Diep B. Colonization, Fomites, and Virulence: Rethinking the Pathogenesis of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. Clin Infect Dis. 2008; 46: 752–60.
4. The Center for Food Security and Public Health. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. 2011. Disponible en: <http://www.cfsph.iastate.edu/factsheets/pdfs/mrsa.pdf>. (Consultado 10 de febrero 2014).
5. Jorgenson MR, DePestel DD, Carve PI. Ceftaroline Fosamil: A Novel Broad-Spectrum Cephalosporin with Activity Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Pharmacother. 2011; 45(11):1384-1398.
6. Food and Drug Administration (FDA). News and events. Disponible en: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm231594.htm>. (Consultado 05 de junio 2014)
7. European Medicines Agency (EMA). Zinforo (ceftaroline fosamil). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>. (Consultado 12 de junio 2015).
8. Torrico E, Trigoso C. Manual de procedimientos y control de calidad interno método de Bauer Kirby. Bolivia: Laboratorio Nacional de Referencia en Bacteriología Clínica INLASA; 2003.

9. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing M100-S25. 25a ed. 2015; 35(3).
10. Tenorio A, Gil J, Bratos M, De la Iglesia A, Borrás M, Ortiz R, et al. Estudio multicéntrico sobre la actividad *in vitro* de ceftarolina frente a *Staphylococcus aureus* aislados en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(2):101–104.
11. Karlowsky J, Heather A, DeCorby M, Lagace WPh, Hoban D, Zhanel G. *In Vitro* Activity of Ceftaroline against Gram Positive and Gram Negative Pathogens Isolated from Patients in Canadian Hospitals in 2009. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(6): 2837–2846.
12. Guzmán M, Mejía C, Isturiz R, Álvarez C, Bavestrello L, Gotuzzo E, et al. Epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. *Inter J Antimicrobial Agents*. 2009; 34: 304–308.
13. Paterson G, Harrison E, Holmes M. The emergence of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. 2014; 22(1): 42-47.
14. Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Spectrum and potency of ceftaroline against leading pathogens causing community-acquired respiratory tract and skin and soft tissue infections in Latin America, 2010. *Braz J Infect Dis*. 2013; 17(5): 564–572.
15. Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Ceftaroline activity tested against contemporary Latin American bacterial pathogens (2011). *Braz J Infect Dis*. 2014; 8(2): 187–195.
16. Farrell DJ, Castanheira M, Méndez RE, Sader HS, Jones RN. In Vitro Activity of Ceftaroline Against Multidrug Resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*: A Review of Published Studies and the AWARE Surveillance Program (2008–2010). *Clin Infect Dis*. 2012; 55 Suppl 3:206-214.
17. Sader HS, Flamm RK, Farrell D, Jones RN. Activity Analyses of Staphylococcal Isolates From Pediatric, Adult, and Elderly Patients: AWARE Ceftaroline Surveillance Program. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(3): 181-6.
18. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial Activity of Ceftaroline Tested against Staphylococci with Reduced Susceptibility to Linezolid, Daptomycin, or Vancomycin from U.S. Hospitals, 2008 to 2011. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013; 57(7): 3178–3181.
19. Alm R, McLaughlin R, Kos V, Sader HS, Lacones J, Lahiri S. Analysis of *Staphylococcus aureus* clinical isolates with reduced susceptibility to ceftaroline: an epidemiological and structural perspective. *J. Antimicrob Chemother*. 2014; 69(8): 2065-2075.
20. Jones RN, Mendes R, Sader R. Ceftaroline activity against pathogens associated with complicated skin and skin structure infections: results from an international surveillance study. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65 Suppl 4:17-31.

21. Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, Woods GL. Koneman Diagnostico Microbiológico. 6a ed. México, D.F: Editorial Médica Panamericana; 2013
22. Voyich JM, Otto M, Mathema B, Braughton KR, Whitney AR, Welty D, et al. Is Pantón-Valentine Leukocidin the Major Virulence Determinant in Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Disease?. J Infect Dis. 2006; 194(12):1761–1770.

Recibido: 22 de julio 2016

Aprobado: 03 de octubre de 2016