

Originales

Miguel Fajardo Olivares
Rocío Hidalgo Orozco
Saray Rodríguez Gutierrez
Eugenio Garduno Eseverri
Francisco Félix Rodríguez
Vidigal
Manuel Robles Marcos

Actividad de daptomicina, ciprofloxacino, clindamicina y cotrimoxazol frente a diferentes cepas de *Staphylococcus* coagulasa negativo con sensibilidad conservada y disminuida para vancomicina

Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario Infanta Cristina.
Ctra de Portugal s/n
06080 Badajoz.

RESUMEN

Introducción. Los *Staphylococcus* coagulasa negativos (SCN) se han convertido en uno de los patógenos nosocomiales más frecuentes y con una elevada tasa de mortalidad, debido a la mayor supervivencia de enfermos graves, estados de inmunosupresión prolongados y presencia de materiales extraños, como catéteres, prótesis, marcapasos, etc. Además, existe un importante aumento en las resistencias frente a los antimicrobianos, sobre todo betalactámicos, y se ha documentado cómo el incremento en la CMI para vancomicina conlleva una pérdida de su eficacia clínica, por lo que se buscan nuevas alternativas terapéuticas, como daptomicina.

El objetivo de este trabajo es estudiar la actividad de daptomicina, ciprofloxacino, clindamicina y cotrimoxazol en dos grupos de SCN clínicamente significativos, uno con CMI₉₀ para vancomicina ≤ 1 mg/L y el otro con CMI₉₀ de 2 mg/L.

Métodos. Se identificaron y estudiaron las CMI₉₀ para ciprofloxacino, clindamicina y cotrimoxazol de 54 cepas de SCN clínicamente significativos mediante los paneles combo 22 de MicroScan (Dade behring, Siemens). La CMI₉₀ para daptomicina se realizó mediante Etest (AB BioMérieux, Solna, Suecia) en placas de Mueller Hinton (BioMérieux, Francia).

Resultados. En el Grupo I (CMI₉₀ para vancomicina ≤ 1 mg/L) se estudiaron 19 cepas y en el Grupo II (CMI₉₀ para vancomicina = 2 mg/L) se estudiaron 35 cepas. Expresadas en mg/L, los rangos de CMI₉₀ para daptomicina fueron 0.047-0.5 en el Grupo I y 0,064-0,5 en el Grupo II. Para ciprofloxacino hubo 8 cepas sensibles y 11 resistentes en el Grupo I y 10 sensibles y 25 resistentes en el Grupo II. Para clindamicina hubo 7 cepas sensibles y 12 resistentes en el Grupo I y 16 sensibles y 19 resistentes en el Grupo II. Finalmente, Para cotrimoxazol hubo 10 cepas sensibles y 9 resistentes en el Grupo I y 19 sensibles y 16 resistentes en el Grupo II.

Conclusiones. Los niveles de CMI para daptomicina no se ven influenciados por el aumento en la CMI para vancomicina. No existe diferencia estadísticamente significativa para la sensibilidad de ciprofloxacino entre los dos grupos de vancomicina. Con independencia de vancomicina, existe una clara relación entre la sensibilidad de ciprofloxacino con clindamicina y cotrimoxazol.

Palabras clave: *Staphylococcus*, daptomicina, vancomicina, ciprofloxacino, clindamicina.

Activity of daptomycin, ciprofloxacin, clindamycin and cotrimoxazole against coagulase-negative *Staphylococcus* strains with diminished susceptibility to vancomycin

ABSTRACT

Introduction. Coagulase Negative Staphylococci (CNS) have become one of the most common nosocomial pathogens and it has a high mortality rate due to the increased of seriously ill patients survival, long states immunosuppression and presence of foreign bodies, such as catheters, prostheses, pacemakers, etc. In addition, there is a significant increase in resistance to antimicrobial drugs, especially beta-lactams, and the increase in the MIC for vancomycin leads to a loss of clinical efficacy. This necessitates the search for new therapeutic alternatives, such as daptomycin.

The aim of this paper is to study the activity of daptomycin, ciprofloxacin, clindamycin and cotrimoxazole in two groups of clinically significant CNS. a MIC₉₀ with vancomycin ≤ 1 mg/L and the other with MIC₉₀ 2 mg/L.

Methods. We identified and studied MIC₉₀ to ciprofloxacin, clindamycin and cotrimoxazole from 54 strains of clinically significant by the CNS Combo 22 Microscan panels (Dade Behring, Siemens). The MIC₉₀ for daptomycin was performed using Etest (AB BioMérieux, Solna, Sweden) on Mueller Hinton plates (BioMérieux, France).

Results In Group I (vancomycin MIC₉₀ ≤ 1 mg/L) were 19

Correspondencia:
Dr. Fajardo Olivares.
Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario Infanta Cristina.
Ctra de Portugal s/n
06080 Badajoz
E-mail: mfolivares@eresmas.com

strains whereas in Group II (vancomycin MIC₉₀ = 2 mg/L) were 35 strains. Expressed in mg/L, MIC₉₀ ranges for daptomycin were 0.047-0.5 in Group I and 0.064-0.5 in Group II. For ciprofloxacin were 8 sensitive strains and 11 resistant in Group I and 10 sensitive and 25 resistant in Group II. For clindamycin were 7 sensitive strains and 12 resistant in Group I and 16 sensitive and 19 resistant in Group II. Finally, for cotrimoxazole were 10 sensitive strains and 9 resistant in Group I and 19 sensitive and 16 resistant in Group II.

Conclusions The MIC levels to daptomycin were not influenced by the increase in the MIC for vancomycin. There was no statistically significant difference for the sensitivity of ciprofloxacin between the two groups of vancomycin. Regardless of vancomycin, there were a clear relationship between the sensitivity of ciprofloxacin with clindamycin and cotrimoxazole.

Key words: *Staphylococcus*, daptomycin, vancomycin, ciprofloxacin, clindamycin.

INTRODUCCIÓN

Los *Staphylococcus coagulasa* negativos (SCN) han sido considerados microorganismos no patógenos comensales de la piel y mucosas durante mucho tiempo. En los últimos años se ha reconocido su papel infeccioso como uno de los patógenos nosocomiales más frecuentes, con una alta tasa de mortalidad^{1,2}. Además de sus factores de virulencia (toxinas, enzimas, y habilidad para sobrevivir dentro del fagocito), existen factores del paciente³ que predisponen a la producción de infecciones y bacteriemia por estos microorganismos: mayor supervivencia de enfermos con patologías de base importantes (*Diabetes Mellitus*, tumores, enfermedades metabólicas o degenerativas, etc), estado de inmunosupresión por tratamientos con corticoides, inmunomoduladores, quimioterapia o radioterapia, y presencia de materiales extraños como catéteres, prótesis o marcapasos. Estas circunstancias ponen de manifiesto la necesidad de tratar los SCN, y en consecuencia, la aparición de resistencia a fármacos clásicos, como penicilinas antipenicilinasas, fluorquinolonas, lincosamidas o cotrimoxazol⁴.

Recientemente se ha documentado cómo el incremento hasta 2 mg/L en la CMI₉₀ de vancomicina conlleva una disminución de su eficacia clínica, por lo que se buscan otras alternativas de tratamiento, como daptomicina, linezolid o tigeciclina.

El objetivo del estudio fue valorar el comportamiento de la CMI₉₀ para daptomicina, ciprofloxacino, clindamicina y cotrimoxazol en dos grupos de SCN resistentes a meticilina y clínicamente significativos, uno con CMI₉₀ para vancomicina ≤ 1 mg/L y el otro con CMI₉₀ = 2 mg/L.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogieron 54 cepas, una por paciente, de diferentes especies de SCN resistentes a meticilina procedentes de

hemocultivos positivos de enfermos ingresados en distintos servicios del hospital. Para considerar una cepa clínicamente significativa debía cumplir los siguientes requisitos: a) formar parte de una bacteriemia primaria, o una bacteriemia asociada a catéter; b) aislarse en cultivo puro al menos en cuatro de seis frascos de hemocultivos; c) no aislar ningún microorganismo en muestras estériles del paciente; d) no aislar microorganismos clínicamente significativos en muestras no estériles, como orina, esputo o aspirado traqueo-bronquial; e) presentar clínica compatible con proceso infeccioso; f) tener prescrito tratamiento antibiótico específico antiestafilocócico.

Los frascos positivos se sembraron en agar sangre, chocolate y Sabouraud, y se incubaron a 35°C con 5% de CO₂ durante 24 horas. Las muestras sin crecimiento se reincubaron 24 horas más antes de descartarlas como negativas. Se sembró una placa de agar Schaedler que se incubó a 35°C en anaerobiosis durante 72 horas.

Los microorganismos se identificaron a nivel de género mediante la morfología de las colonias, tinción de Gram y pruebas de catalasa positiva y coagulasa negativa, y a nivel de especies mediante las pruebas bioquímicas contenidas en los paneles Combo 22 (Dade Behring, Siemens). En los casos en los que dicha identificación no fue fiable, se realizó Api ID 32 Staph (BioMérieux, Francia).

La sensibilidad frente a oxacilina, vancomicina, ciprofloxacino, clindamicina y cotrimoxazol se realizó de forma automática mediante microdilución en placa contenida en el mismo panel Combo 22. La sensibilidad frente a daptomicina se realizó mediante Etest (AB BioMérieux, Solna, Suecia) en placas de Mueller Hinton (BioMérieux, Francia), siguiendo las indicaciones del fabricante. No fue necesaria la adición de iones de calcio en el medio de agar para el correcto funcionamiento de daptomicina, ya que estos iones se encuentran incorporados de forma estable a las tiras de E-test. Las placas se incubaron 18 horas a 35°C en aerobiosis. El punto de corte se leyó siguiendo las indicaciones del fabricante.

Para estudiar las relaciones estadísticas de sensibilidad o resistencia entre vancomicina, ciprofloxacino, clindamicina y cotrimoxazol se aplicó el modelo matemático logarítmico lineal para tablas de 4 vías que se representa en la tabla 1, donde A= vancomicina, B= ciprofloxacino, C= cotrimoxazol y D= clindamicina, con $i, j, k, l = 1, 2$, donde 1=CMI vancomicina ≤ 1 mg/L ó sensible para el resto de los antimicrobianos, y 2 = CMI vancomicina = 2 mg/L ó resistente para el resto de los antimicrobianos.

RESULTADOS

De las 54 cepas de SCN estudiadas 34 (63%) fueron *S. epidermidis*, 11 (20%) fueron *S. haemolyticus* y 9 (17%) correspondieron a *S. hominis*. Por servicios, 21 (39%) pacientes pertenecían a la UCI, 12 (22%) a la Unidad de Patología Infecciosa, 6 (11%) a Nefrología, 4 (7%) al Servicio de Urgencias, y los 11 (20%) restantes a otros servicios.

En la tabla 2 se muestran las especies de SCN divididos en

dos grupos. En el Grupo I, numeradas del 1 al 19, se encuentran las cepas que presentan $CMI_{90} \leq 1$ mg/L para vancomicina, y en el Grupo II, del 20 al 54 las que tienen $CMI_{90} = 2$ mg/L. En ambos grupos se muestran las cifras de CMI para el resto de los antibióticos testados. Expresadas en mg/L, en el Grupo I el rango de sensibilidad para daptomicina fue 0.047-0.5, la moda 0.125 y el porcentaje de sensibilidad del 100%. En el Grupo II, el rango fue 0.064-0.5, la moda 0.25 y la sensibilidad del 100%.

Para ciprofloxacino, el número de cepas sensibles fueron 18 (33%), correspondiendo 8 al Grupo I y 10 al Grupo II. Para clindamicina fueron sensibles 24 (44%) cepas, correspondiendo 7 al Grupo I y 17 al Grupo II. Finalmente, para cotrimoxazol fueron susceptibles 29 (54%) cepas, correspondiendo 10 al Grupo I y 19 al Grupo II.

Estadísticamente, el modelo saturado correspondiente a la tabla 1 viene dado por:

$$\text{Log}(m_{ijkl}) = \lambda + \lambda_i^A + \lambda_j^B + \lambda_k^C + \lambda_l^D + \lambda_{ij}^{AB} + \lambda_{ik}^{AC} + \lambda_{il}^{AD} + \lambda_{jk}^{BC} + \lambda_{jl}^{BD} + \lambda_{kl}^{CD} + \lambda_{ijk}^{ABC} + \lambda_{ijl}^{ABD} + \lambda_{ikl}^{ACD} + \lambda_{jkl}^{BCD} + \lambda_{ijkl}^{ABCD}$$

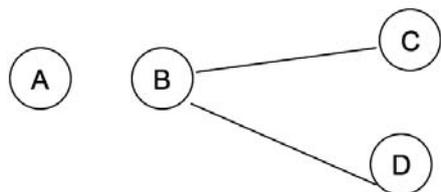
en donde la esperanza matemática, siendo n el tamaño muestral para una distribución multinomial y . Mediante la estimación de los parámetros por el logaritmo de la función de verosimilitud, encontramos que el modelo que mejor ajusta a los datos observados es:

$$\text{Log}(m_{ijkl}) = \lambda + \lambda_i^A + \lambda_j^B + \lambda_k^C + \lambda_l^D + \lambda_{ij}^{BC} + \lambda_{ik}^{BD}$$

de tal forma que realizando el contraste de Ho: A, BC, BD contra H1: ABCD (modelo saturado) obtenemos que la desviación es:

$$G^2 = 2 \sum n_i \ln(n_i/n_i^0) = 8.3495,$$

con 9 grados de libertad y un p-valor = 0.4993, siendo n_i y n_i^0 las frecuencias observadas y estimadas, y por tanto aceptamos la hipótesis Ho. La representación gráfica del modelo aceptado viene dada por:



que indica que la variable A es independiente de las variables B, C y D. En las tablas 3 y 4 se muestran las relaciones de sensibilidad o resistencia entre ciprofloxacino, clindamicina y cotrimoxazol.

DISCUSIÓN

Con el avance tecnológico y médico se ha producido un aumento significativo de la supervivencia de pacientes con enfermedades graves o estados de inmunosupresión. Esta situación genera la aparición de infecciones tanto nosocomiales en pacientes ingresados durante largos periodos de tiempo, como ambulatorios, por microorganismos con bajo

poder patógeno o patógenos emergentes, que forman habitualmente parte de la flora comensal de la piel y mucosas. Entre ellos destacan los SCN, involucrados en infecciones de piel y tejidos blandos, bacteriemias primarias o asociadas a materiales extraños (catéteres, sondas, prótesis) o en nutrición parenteral⁵. Hasta ahora, estos SCN se venían tratando con antibióticos betalactámicos en el caso de ser sensibles, y con vancomicina o teicoplanina si existían resistencias a los primeros. Sin embargo, el hecho de existir tasas de resistencia a meticilina superiores al 60%, junto con la gravedad de los pacientes ingresados, sobre todo en UCI, oncología o hematología, obligaba en numerosas ocasiones a suministrar un tratamiento empírico con vancomicina que garantizara el éxito terapéutico sin esperar el resultado del antibiograma⁶. Este empleo masivo, generalizado y constante de vancomicina ha favorecido la aparición de un elevado número de cepas con CMI de 2 mg/L, con la consiguiente pérdida de actividad *in vivo*, obligando al empleo de otros antibióticos como linezolid, daptomicina o tigeciclina^{7,8}. Además de las consideraciones microbiológicas, existen otros factores que condicionan el uso de vancomicina, como son los pacientes con insuficiencia renal moderada-grave, la necesidad de monitorización en caso de osteomielitis, artritis y neumonía debido a la pobre penetración del antibiótico en estos tejidos^{9,10}, y los efectos secundarios importantes: supresión de médula ósea u ototoxicidad.

En nuestro estudio se aislaron e identificaron 54 cepas de SCN meticilín resistentes y clínicamente significativas, de pacientes provenientes sobre todo de UCI y Patología Infecciosa. La especie más frecuentemente aislada fue *S. epidermidis*, ya descrito en numerosos trabajos como el principal SCN productor de infecciones¹¹. Destaca el elevado número de cepas con CMI para vancomicina de 2 mg/L: 35 (65% del total). Este incremento en la CMI del glicopéptido se

Tabla 1		Modelo log-lineal para tablas de 4-vías.			
Variable 1	Variable 2	Variable 3	Variable 4	Frecuencias	
Vancomicina	Ciprofloxacino	Sulfametoxazol	Clindamicina	n	
1	1	1	1	3	
1	1	1	2	3	
1	1	2	1	1	
1	1	2	2	1	
1	2	1	1	1	
1	2	1	2	3	
1	2	2	1	2	
1	2	2	2	5	
2	1	1	1	9	
2	1	1	2	1	
2	1	2	1	0	
2	1	2	2	0	
2	2	1	1	3	
2	2	1	2	6	
2	2	2	1	5	
2	2	2	2	11	
			Total	54	

n: número de cepas.

Tabla 2 Modelo log-lineal para tablas de 4-vías.

CMI ₉₀ (mg/L)						CMI ₉₀ (mg/L)					
GRUPO I: VANCOMICINA ≤ 1 mg/L						GRUPO II: VANCOMICINA 2 mg/L					
Nº cepa	SCN	Daptomicina	Ciprofloxacino	Clindamicina	Cotrimoxazol	Nº cepa	SCN	Daptomicina	Ciprofloxacino	Clindamicina	Cotrimoxazol
1	<i>S. hominis</i>	0,094	≤ 1	<0,25	<1/19	28	<i>S. epidermidis</i>	0,25	>2	>2	>2/38
2	<i>S. epidermidis</i>	0,19	>2	>2	<1/19	29	<i>S. epidermidis</i>	0,19	≤ 1	<0,25	<1/19
3	<i>S. hominis</i>	0,064	≤ 1	<0,25	>2/38	30	<i>S. haemolyticus</i>	0,125	>2	>2	>2/38
4	<i>S. epidermidis</i>	0,125	>2	<0,25	>2/38	31	<i>S. hominis</i>	0,125	>2	0,5	>2/38
5	<i>S. epidermidis</i>	0,19	>2	>2	<1/19	32	<i>S. epidermidis</i>	0,19	≤ 1	<0,25	<1/19
6	<i>S. epidermidis</i>	0,125	≤ 1	<0,25	<1/19	33	<i>S. epidermidis</i>	0,25	>2	>2	>2/38
7	<i>S. epidermidis</i>	0,125	≤ 1	<0,25	<1/19	34	<i>S. haemolyticus</i>	0,25	>2	<0,25	>2/38
8	<i>S. haemolyticus</i>	0,094	>2	>2	>2/38	35	<i>S. haemolyticus</i>	0,094	≤ 1	<0,25	<1/19
9	<i>S. hominis</i>	0,064	>2	>2	>2/38	36	<i>S. haemolyticus</i>	0,25	2	<0,25	>2/38
10	<i>S. haemolyticus</i>	0,094	>2	>2	>2/38	37	<i>S. epidermidis</i>	0,25	>2	>2	<1/19
11	<i>S. epidermidis</i>	0,25	≤ 1	>2	<1/19	38	<i>S. epidermidis</i>	0,19	>2	>2	>2/38
12	<i>S. epidermidis</i>	0,5	>2	>2	>2/38	39	<i>S. epidermidis</i>	0,25	>2	>2	>2/38
13	<i>S. hominis</i>	0,125	≤ 1	0,5	>2/38	40	<i>S. epidermidis</i>	0,25	≤ 1	<0,25	<1/19
14	<i>S. haemolyticus</i>	0,094	>2	>2	<1/19	41	<i>S. epidermidis</i>	0,25	>2	>2	<1/19
15	<i>S. epidermidis</i>	0,125	≤ 1	>2	<1/19	42	<i>S. epidermidis</i>	0,125	≤ 1	<0,25	<1/19
16	<i>S. hominis</i>	0,047	>2	>2	>2/38	43	<i>S. epidermidis</i>	0,19	>2	0,5	<1/19
17	<i>S. hominis</i>	0,125	>2	<0,25	>2/38	44	<i>S. epidermidis</i>	0,5	>2	>2	>2/38
18	<i>S. hominis</i>	0,047	≤ 1	0,5	<1/19	45	<i>S. haemolyticus</i>	0,125	2	>2	>2/38
19	<i>S. epidermidis</i>	0,125	2	<0,25	<1/19	46	<i>S. epidermidis</i>	0,38	>2	>2	>2/38
GRUPO II: VANCOMICINA 2 mg/L						47	<i>S. epidermidis</i>	0,125	>2	<0,25	<1/19
20	<i>S. epidermidis</i>	0,19	2	0,5	<1/19	48	<i>S. epidermidis</i>	0,125	>2	<0,25	<1/19
21	<i>S. epidermidis</i>	0,25	≤ 1	<0,25	<1/19	49	<i>S. epidermidis</i>	0,064	>2	0,5	>2/38
22	<i>S. epidermidis</i>	0,25	>2	0,5	<1/19	50	<i>S. haemolyticus</i>	0,094	≤ 1	<0,25	<1/19
23	<i>S. epidermidis</i>	0,38	≤ 1	<0,25	<1/19	51	<i>S. epidermidis</i>	0,125	>2	<0,25	>2/38
24	<i>S. epidermidis</i>	0,5	≤ 1	<0,5	<1/19	52	<i>S. haemolyticus</i>	0,094	>2	<0,25	>2/38
25	<i>S. epidermidis</i>	0,125	>2	<0,25	<1/19	53	<i>S. epidermidis</i>	0,125	≤ 1	1	<1/19
26	<i>S. hominis</i>	0,19	>2	<0,25	>2/38	54	<i>S. haemolyticus</i>	0,094	>2	>2	>2/38
27	<i>S. epidermidis</i>	0,19	2	0,5	<1/19						

produce como consecuencia de su empleo masivo debido al alto porcentaje de resistencia a betalactámicos. Así, la resistencia a metilina pasó del 2% en 1987, a más de 25% en 2000, comenzando a aparecer cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida para glicopéptidos en 1996 y con resistencia total a vancomicina en 2002^{12,13}. Actualmente, la resistencia a metilina alcanza el 65% para los SCN².

Una alternativa para tratar a estos pacientes es daptomicina, un lipopéptido que actúa despolarizando la membrana citoplasmática bacteriana al unirse a ella por un mecanismo dependiente del calcio bivalente, con inhibición de la síntesis de proteínas, ARN y ADN¹⁴. En junio de 2006 fue aprobado por la FDA (*Food and Drugs Administration*) americana su uso para bacteriemias y endocarditis por *Staphylococcus*. En nuestro estudio todas las cepas fueron sensibles a daptomicina y no hubo diferencias significativas entre los rangos de sensibilidad y en la moda de los dos grupos de SNC, por lo que la susceptibilidad frente a este antibiótico

no se influyó por la pérdida de sensibilidad a vancomicina, ya que el mecanismo de acción de daptomicina es único, siendo muy difícil la existencia de reacciones cruzadas. No obstante, están descritas cepas con sensibilidad disminuida o resistente frente a daptomicina¹⁵. Esta pérdida de sensibilidad está determinada por un aumento de grosor de la pared bacteriana tratada previamente con otros antibióticos, que dificulta el paso del antimicrobiano a la membrana citoplasmática, aunque una vez en su lugar de acción la eficacia es la misma. En estas cepas se recomienda testar su sensibilidad y realizar asociaciones con otros grupos de antimicrobianos, como aminoglucósidos, rifampicina o fluorquinolonas¹⁶.

En nuestra Área de Salud no hemos hallado ninguna cepa de estas características. Además, al ser tan rápido el efecto bactericida de daptomicina sobre los SCN, se duda de que exista un efecto sinérgico al administrarlo conjuntamente con otras familias de antibióticos^{1,17,18}. Sin embargo, si consideramos útil y necesario testar su sensibilidad en el laboratorio de

Tabla 3			Porcentajes de sensibilidad y resistencia de cotrimoxazol y clindamicina de forma independiente en función de ciprofloxacino.	
Ciprofloxacino sensible	SXT sensible		88,9%	
	SXT resistente		11,1%	
	Clindamicina sensible		72,2%	
	Clindamicina resistente		27,8%	
Ciprofloxacino resistente	SXT sensible		36,1%	
	SXT resistente		63,9%	
	Clindamicina sensible		30,6%	
	Clindamicina resistente		69,4%	

Tabla 4			Porcentajes de sensibilidad y resistencia de cotrimoxazol y clindamicina conjuntamente en función de ciprofloxacino.	
Ciprofloxacino sensible	SXT sensible	Clindamicina sensible	64,2%	
	SXT resistente	Clindamicina resistente	24,7%	
	SXT sensible	Clindamicina sensible	8%	
	SXT resistente	Clindamicina resistente	3,1%	
Ciprofloxacino resistente	SXT sensible	Clindamicina sensible	11%	
	SXT resistente	Clindamicina resistente	25,1%	
	SXT sensible	Clindamicina sensible	19,5%	
	SXT resistente	Clindamicina resistente	44,4%	

microbiología, tanto para garantizar el éxito terapéutico en monoterapia, como con fines epidemiológicos y preventivos, para vigilar la posible aparición de cepas con elevada CMI.

En nuestro estudio, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la resistencia a ciprofloxacino cuando se analizan todos los SCN en conjunto, pero sí llama la atención el mayor número de cepas resistentes cuando vancomicina está en 2 mg/L (25 de 35). Este fenómeno es esperable debido al uso frecuente de fluorquinolonas para tratar otros tipos de infecciones, que condiciona la aparición de resistencias en los SCN de la propia flora del paciente. Hamilton *et al*¹⁹ describen cómo la resistencia a fluorquinolonas se expresa de forma diferente según la especie de estafilococo. Así, encuentran que la resistencia a ciprofloxacino en *S. epidermidis* es independiente con respecto a la meticilina, mientras que cuando se trata de *S. haemolyticus* existe una relación clara entre resistencia a ciprofloxacino y a meticilina. Nuestro estudio se realizó sólo con cepas meticilín resistentes, siendo 22 (65%) cepas

resistentes en *S. epidermidis*, 4 en el Grupo I y 18 en el Grupo II, y 9 (82%) en *S. haemolyticus*, 3 en el grupo I y 6 en el Grupo II, por lo que existe una clara relación entre la pérdida de sensibilidad a vancomicina y resistencia a ciprofloxacino cuando se trata de *S. epidermidis*, mientras que para *S. haemolyticus* no podemos afirmar lo mismo debido al pequeño tamaño de la muestra (tabla 2). Dicha resistencia es de tipo "cambio en los genes celulares" afectando a las topoisomerasas IV y II, y es relativamente frecuente, igual que sucede en el caso de rifampicina, (1/10⁸ ufc). Por tanto, sería razonable pensar que las cepas de SCN presentan un *cassette* cromosómico estafilocócico (SCC*mec*) de tipo I, II ó III, de gran tamaño y que junto al gen *mecA* se encuentran genes de resistencia a fluorquinolonas y de sensibilidad disminuida para vancomicina.

Sin embargo, sí existe una relación estadísticamente significativa para todos los SCN en conjunto entre ciprofloxacino con clindamicina y cotrimoxazol, con independencia de vancomicina. Así, las probabilidades de que cotrimoxazol o clindamicina sean sensibles cuando ciprofloxacino lo es, son del 89% y 72% respectivamente (tabla 3). Incluso la probabilidad de que ambos antibióticos sean sensibles a la vez cuando lo es ciprofloxacino sigue siendo elevada, 64% (tabla 4).

Ahora bien, al analizar las cepas resistentes a clindamicina y cotrimoxazol, éstas se encuentran en el grupo de vancomicina ≤ 1 mg/L. Esta relación inversa no se puede explicar por los mecanismos de resistencia cruzada. Así pues, el tipo de *cassette* es un factor importante, pero no el único ni determinante para desarrollar un fenotipo de resistencia, existiendo otros factores tanto del microorganismo: a) grado de resistencia expresada, b) habilidad para tolerar los mecanismos de resistencia, c) habilidad para unirse a otros gérmenes; como factores del huésped: a) sitio primario de colonización, b) capacidad para eludir el sistema inmunológico c) otros. Una vez que se produce dicha resistencia, la capacidad de diseminación interbacteriana del gen es impredecible, existiendo diferentes mecanismos de transmisión para su propagación²⁰.

CONCLUSIONES

1. Cada vez es más frecuente aislar cepas de SCN clínicamente significativas con sensibilidad disminuida para vancomicina, por lo que es necesario realizar antibiograma y tener disponible otras opciones terapéuticas.
2. Daptomicina parece una buena alternativa para el tratamiento, ya que todas las cepas se mantuvieron dentro de unos rangos de CMI₉₀ muy bajos.
3. Es conflictivo el empleo de ciprofloxacino, clindamicina o cotrimoxazol sin un antibiograma previo, ya que la susceptibilidad en SCN es muy variable.
4. Serán necesarios más estudios sobre los mecanismos de resistencia de los SCN frente a diferentes antimicrobianos para poder predecir con fiabilidad las sensibilidades de unos en

función de las de otro, con el fin de poder realizar tratamientos empíricos seguros.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Doctor Miguel Ángel Fajardo Calderas, Catedrático del Departamento de Economía Aplicada de la Universidad de Extremadura, Badajoz, por la aplicación de sus conocimientos matemáticos y estadísticos en aras de comprender mejor una ciencia como la microbiología clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Ponticelli C. New recommendations in the treatment of Gram-positive bacteraemia in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:27-32.
- Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, trincado P, Boquete T. *Staphylococcus* spp en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:269-77.
- Wenzel RP, Edmon MB. Team based prevention of catheter related infections. *N Eng J Med* 2007; 355:2781-3.
- Mensa J, Barberan J, Llenares P, Picazo JJ, Bouza E, Alvarez-Lerma F, et al. Guía de tratamiento de las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21(4):234-58.
- Archer GL. *Staphylococcus epidermidis* and other Coagulase Negative *Staphylococci*. In: Mandell, Douglas and Bennett (Eds). *Principles and Practice of Infectious disease*. 5th Edition. Churchill Livingstone, p 2092-100.
- Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* sterile site infection. The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Car Med* 2006; 34:2069-74.
- Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46:193-200.
- Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with MRSA bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agent Chemother* 2008; 52:3315-20.
- Rice DAK, Mendez-Vigo L. Daptomycin in bone and joint infections. A review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008 DOI 10.1007/500402-008-0772-x
- Darley E, McGowan A. Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infection. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:928-35.
- John MA, Pletch C, Hussain Z. In vitro activity of quinupristin/dalfopristin, linezolid, telithromycin and comparator antimicrobial agents against 13 species of coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:933-8.
- Gobernado M. Daptomicina. Un antibiótico reevaluado. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20:11-8.
- Centres for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-Illinois, 1999. *MMWR* 2000; 48:1165-7.
- Hair PI, Keam SJ. Daptomicina. Revisión de su uso en el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas y de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 2007; 67 (10):1483-1512.
- Mangili A, Bica I, Snyderman DR. Daptomycin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1058-060.
- Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo JJ, Bouza E, Álvarez Lerma F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21:234-58.
- Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro antibacterial activity of daptomycin against staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:467-70.
- Silverman JA, Pelmutter NG, Shapiro HM. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2538-44.
- Hamilton JMT, Shah S. Activities of ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin and sparfloxacin against speciated coagulase-negative staphylococci sensitive and resistant to fluorquinolones. *International J Antimicrob Agents* 1997; 9:127-30.
- Rice LB, Bonomo RA. Mechanisms of resistance to antibacterial agents. In: Murray PR (Ed). *Manual of Clinical Microbiology*, 9th Edition 2007, P:1114-45.