

Miguel Fajardo Olivares<sup>1</sup>,  
Rocío Hidalgo Orozco<sup>1</sup>,  
Saray Rodríguez Garrido<sup>1</sup>,  
Cristina Gaona Álvarez<sup>1</sup>,  
Rosa María Sánchez Silos<sup>1</sup>,  
Ramón Hernández  
Rastrollo<sup>2</sup>,  
Emilia Martínez Tallo<sup>2</sup>,  
Juan Luis Cordero  
Carrasco<sup>3</sup>.

## Actividad de vancomicina, teicoplanina y linezolid en *Staphylococcus coagulasa*-negativos resistentes a meticilina en aislados de hemocultivos pediátricos

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Infanta Cristina. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz. España.

<sup>2</sup>Sección de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Maternal e Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz. España.

<sup>3</sup>Sección de Prematuros. Hospital Maternal e Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz. España.

### RESUMEN

**Introducción.** Los *Staphylococcus coagulasa* negativos (ECN) son la principal causa de bacteriemia y sepsis en los recién nacidos. La resistencia a meticilina y la pérdida de sensibilidad a glucopéptidos dificultan considerablemente el tratamiento antimicrobiano en infecciones por cocos grampositivos.

**Objetivos.** Estudiar la CMI para vancomicina, teicoplanina y linezolid en diferentes especies de ECN metilina resistentes aislados en hemocultivos procedentes de pacientes pediátricos.

**Métodos.** Analizar los ECN resistentes a meticilina y clínicamente significativos, procedentes de hemocultivos de pacientes ingresados en diferentes Áreas del Servicio de Pediatría. Los aislamientos se identificaron mediante pruebas bioquímicas contenidas en los paneles Combo 31 de MicroScan (Dade Behring Siemens). La resistencia a oxacilina y la susceptibilidad frente a vancomicina, teicoplanina y linezolid se realizó mediante microdilución en placa contenida en los mismos paneles. Además se realizó Etest para teicoplanina y linezolid.

**Resultados.** Se aislaron 50 cepas resistentes a meticilina: 37 (74%) *S. epidermidis*, 7 (14%) *S. hominis*, 4 (8%) *S. haemolyticus* y 2 (4%) *Staphylococcus* spp. Se observaron 26 cepas con sensibilidad disminuida para vancomicina, CMI de 2 mg/L, (22 *S. epidermidis*, 2 *S. haemolyticus* y 2 *Staphylococcus* spp.) y 21 cepas con disminución de sensibilidad a teicoplanina, CMI de 4-16 mg/L (20 *S. epidermidis* y 1 *S. haemolyticus*). Ningún ECN fue resistente a linezolid.

**Conclusiones.** Existe una relación entre el aumento de CMI de vancomicina y el aumento de CMI de teicoplanina. Se observa una elevación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) en la CMI de teicoplanina en el grupo de vancomicina de 2 mg/L con respecto al grupo de vancomicina de  $\leq 1$  mg/L. Se observaron niveles muy bajos de CMI para linezolid en todas las cepas.

**Palabras clave:** *Staphylococcus coagulasa* negativo, hemocultivo, bacteriemia, sepsis.

### Activity of vancomycin, teicoplanin and linezolid in methicillin resistant coagulase-negative *Staphylococcus* isolates from paediatric blood cultures

#### ABSTRACT

**Introduction.** Coagulase-negative-*Staphylococcus* (CNS) are the major cause of bacteraemia and sepsis in newborns. CNS methicillin resistance and its loss of sensitivity to glycopeptide antibiotics, make treatment significantly more difficult in positive cocci infections.

**Objective.** To study MIC vancomycin, teicoplanin and linezolid in different species of CNS methicillin resistant isolates from blood cultures from paediatric patients.

**Methods.** Clinically relevant CNS methicillin resistant isolates from paediatric blood cultures from different hospitalization wards were tested. The isolates were identified by biochemical tests by means in the Combo panels 31 of MicroScan (Dade Behring, Siemens). Resistance to oxacillin and susceptibility to vancomycin, teicoplanin and linezolid were tested by microdilution panels as cited above. We also tested teicoplanin and linezolid sensitivity using Etest.

**Results.** 50 methicillin resistant strains were isolated: 37 (74%) *S. epidermidis*, 7 (14%) *S. hominis*, 4 (8%) *S. haemolyticus* and 2 (4%) *Staphylococcus* spp. 26 strains were observed with reduced susceptibility to vancomycin MIC = 2 mg/L, (22 *S. epidermidis*, 2 *S. haemolyticus* and 2 *Staphylococcus* spp.) and 21 strains with loss of susceptibility to teicoplanin, MIC = 4-16 mg/L (20 *S. epidermidis* and 1 *S. haemolyticus*). No CNS linezolid resistant was found.

**Conclusions.** There is a linear correlation between increased vancomycin MIC and teicoplanin MIC. There is a statistically significant difference ( $p < 0,001$ ) in the MIC of teicoplanin in the vancomycin group = 2 mg/L with respect to the vancomycin group  $\leq 1$  mg/L. We also observed very low levels of linezolid MIC for all strains.

**Keywords:** *Staphylococcus coagulase* negative, blood culture, bacteraemia, sepsis.

Correspondencia:  
Dr. Fajardo Olivares  
Servicio de Microbiología  
Hospital Infanta Cristina. Complejo Hospitalario  
Universitario de Badajoz.  
Crta de Portugal s/n  
06080 Badajoz. España

Tfno: 690081624  
E-mail: mfolivares@eresmas.com

## INTRODUCCIÓN

Los *Staphylococcus* coagulasa-negativos (ECN), colonizadores habituales de la piel y las mucosas, son los principales microorganismos productores de infecciones en el Recién Nacido (RN) prematuro y en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCIP)<sup>1-3</sup>. Esto es debido principalmente a la inmadurez de su sistema inmunológico, la baja edad gestacional y el bajo peso, la administración de esteroides y nutrición parenteral, así como la ruptura en la integridad de la piel y mucosas debido a catéteres, ventilación mecánica o sondas<sup>1,4</sup>.

Por otra parte, el tratamiento en este tipo de pacientes se reduce considerablemente, al estar contraindicados antimicrobianos de las familias de las fluorquinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas o daptomicina, y la limitación del empleo de  $\beta$ -lactámicos debido a que las tasas de resistencia alcanzan el 70% de las cepas<sup>5,6</sup>, siendo actualmente el tratamiento de elección vancomicina, teicoplanina o linezolid.

Sin embargo, el uso frecuente y continuado de vancomicina ha provocado una elevación de la CMI hasta 2 mg/L. Si bien estos valores están dentro de los rangos de sensibilidad, puede existir un fracaso clínico por la pérdida de efectividad del antibiótico *in vivo* descrito por numerosos autores<sup>7-11</sup>.

Los objetivos del estudio fueron:

Estudiar las CMI para vancomicina, teicoplanina y linezolid en diferentes especies de ECN resistentes a meticilina y clínicamente significativos, aislados en hemocultivos de pacientes procedentes de distintas áreas del Servicio de Pediatría.

Analizar si existe relación entre la elevación de las CMI de vancomicina y las de teicoplanina en estas cepas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Durante un año se obtuvieron 72 cepas, una por paciente, de diferentes especies de ECN aisladas de hemocultivos positivos de pacientes ingresados en diferentes secciones del Servicio de Pediatría de nuestro hospital.

Para considerar un aislamiento como clínicamente significativo debía cumplir los siguientes requisitos: a) formar parte de una bacteriemia primaria, o una bacteriemia asociada a catéter; b) aislarse en cultivo puro; 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 signos y síntomas compatible con proceso infeccioso.

Se empleó el sistema de hemocultivos Bactec™ FX (Becton Dickinson) con botellas aerobias pediátricas. Si bien el protocolo del hospital considera una incubación del hemocultivo de 5 días, sólo se incluyeron en el estudio los hemocultivos que resultaron positivos en las primeras 72 horas de incubación. Las botellas positivas se sembraron en agar sangre, chocolate

Tabla 1	Áreas de procedencia de los pacientes.	
	Nº de pacientes (%)	Porcentaje acumulado
UCI	21 (42)	42
PREMATUROS	11 (22)	64
LACTANTES	6 (12)	76
PREESCOLARES	3 (6)	82
OTROS	9 (18)	100

\*Otros: Gastroenterología, Paritorios, Oncología y Urgencias.

y Sabouraud, incubándose a 35°C con 5% de CO<sub>2</sub> durante 24 horas. Si no se obtenía crecimiento se reincubaban 48 horas más antes de ser descartadas como negativas. También se sembró una placa de agar Schaedler, incubada a 35°C en anaerobiosis durante 72 horas.

Los microorganismos fueron identificados a nivel de género mediante la morfología de las colonias, tinción de Gram y pruebas catalasa positiva y coagulasa negativa, y a nivel de especie mediante las pruebas bioquímicas contenidas en los paneles Combo 31 de MicroScan (Dade Behring, Siemens). En los casos en los que la identificación no fue fiable, se realizó Vitek 2 (bioMérieux, Francia).

La sensibilidad a antibióticos se obtuvo de forma automática mediante microdilución contenida en el mismo panel anteriormente citado, que incluía oxacilina 0,25- 2 mg/L, vancomicina 0,5-16 mg/L, teicoplanina 1-16 mg/L y linezolid 2-4 mg/L. La presencia de *pbp2a* se confirmó en todas las cepas oxacilina resistente mediante el kit de aglutinación con látex *pbp2a* (Oxoid). Se tomaron como valores de sensibilidad disminuidos a glucopéptidos los valores de 2 mg/L para vancomicina y de 4 mg/L para teicoplanina (últimas diluciones consideradas sensibles por el método de EUCAST<sup>12</sup>). También se determinaron las CMI a teicoplanina y linezolid mediante Etest (AB bioMérieux, Solna, Suecia) en placas de Mueller-Hinton (bioMérieux, Francia), siguiendo las indicaciones del fabricante. Las placas se incubaron 24 horas a 35°C en aerobiosis y la interpretación se hizo siguiendo las normas del CLSI<sup>13</sup>. Se utilizó *S. aureus* ATCC 29213 como cepa control.

Las siguientes variables clínicas que se incluyeron en el estudio fueron tomadas en el momento de la realización de los hemocultivos: hemoglobina, recuento leucocitario, recuento plaquetario, proteína C reactiva y presencia de catéter venoso central.

Finalmente, el análisis estadístico de los resultados se realizó aplicando el estudio de la  $\chi^2$  y comparación de medias.

## RESULTADOS

De las 72 cepas aisladas, 22 fueron sensibles a meticilina y se excluyeron del estudio, y 50 cepas fueron resistentes a meticilina, que son las que se analizan a continuación,

**Tabla 2** Datos demográficos, clínicos y de laboratorio de los diferentes pacientes de UCI y Prematuros, comparados con los de otros Servicios.

Datos clínicos y de laboratorio	UCI n=21 (p)	Prematuros n=11 (p)	Otros servicios n=18
Sexo (H/M)	(11/10) (0,2)	(4/7) (0,057)	(13/5)
CVC	21 (<0,001)	8 (<0,001)	3
Hb (g/dl)	10,73 (0,07)	12,74 (0,3)	11,8
Leucocitos (mil/mm3)	12,03 (0,7)	15,78 (0,03)	13,32
Plaquetas (mil/mm3)	256 (0,3)	280 (0,5)	301
PCR (mg/l)	47,81 (0,1)	38,03 (0,2)	15,2

(CVC: Catéter venoso central, Hb: Hemoglobina, PCR: Proteína C Reactiva, H: Hombre, M: Mujer, S: Sí, N: No.)

correspondiendo 37 (74%) a *S. epidermidis*, 7 (14%) *S. hominis*, 4 (8%) *S. haemolyticus* y 2 (4%) *Staphylococcus* spp. En la tabla 1 se muestra la distribución de los pacientes en el Servicio de Pediatría. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se resumen en la tabla 2.

Se observaron 26 cepas con sensibilidad disminuida para vancomicina, CMI de 2 mg/L (22 *S. epidermidis*, 2 *S. haemolyticus* y 2 *Staphylococcus* spp.) y 21 cepas con disminución de sensibilidad a teicoplanina, oscilando las CMIs entre 4 y 16 mg/L (20 *S. epidermidis* y 1 *S. haemolyticus*). En la tabla 3 se describen las CMIs para los tres antibióticos estudiados en las diferentes especies estafilocócicas, mientras que en la tabla 4 se expone la distribución de las cepas, y su porcentaje, en función de su sensibilidad a vancomicina y teicoplanina.

Existe una correlación lineal entre los valores aumentados de las CMIs de vancomicina y los de teicoplanina. Se observa una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) en las cepas con CMIs de teicoplanina elevadas en el grupo de vancomicina de 2 mg/L con respecto al grupo de vancomicina  $\leq 1$  mg/L.

## DISCUSIÓN

Los ECN son la principal causa de bacteriemia y sepsis en los RN prematuros y en los ingresados en la UCIP. Esto no sólo es debido a la gran inmadurez de su sistema inmunológico, el bajo peso o la presencia de enfermedades importantes subyacentes, sino también a la necesidad de nutrición parenteral y a la presencia de materiales extraños<sup>14,15</sup>. Entre ellos destacan los catéteres venosos centrales, que son una de las principales vías de acceso de los ECN al torrente circulatorio, favorecidos por el mayor diámetro de su luz, la larga duración de su implante, y sobre todo que en muchas ocasiones no se los puede retirar ante signos locales de inflamación debido a la imposibilidad de volver a coger vías en este tipo de pacientes. *S. epidermidis* es la especie aislada con mayor frecuencia, la que tiene una mayor capacidad para adherirse a la superficie de los dispositivos intravasculares, y recubrirse de una biopelícula que actúa inhibiendo la fagocitosis e impidiendo que el antibiótico llegue hasta la bacteria<sup>4,6,14,16</sup>.

El diagnóstico microbiológico para confirmar la etiología de la bacteriemia y septicemia es el hemocultivo. Los ECN son los principales contaminantes de la muestra al formar parte de la flora habitual de piel y mucosas<sup>1,2,4</sup>. La extracción de la muestra se realizó siguiendo de forma meticulosa los protocolos de la SEIMC<sup>17</sup> para evitar contaminaciones en el momento de la extracción, ya que se descarta una posible contaminación de la muestra por la manipulación de la botella en el laboratorio de microbiología. Ante la sospecha clínica de sepsis y el aislamiento de estos microorganismos en el hemocultivo, es necesario establecer unos parámetros microbiológicos para llegar a una *probable etiología*, que junto a los datos clínicos ayuden a definir el aislamiento como una bacteriemia verdadera. El número de botellas positivas es actualmente uno de los parámetros más importantes para diferenciar en el hemocultivo una contaminación de una bacteriemia verdadera<sup>2,17,18</sup>. Nuestro estudio se realizó con pacientes prematuros y de bajo peso, a los que únicamente se les extrajo 5cc de sangre para una única botella aerobia, ya que una extracción mayor supone una pérdida importante del volumen sanguíneo del niño. La validez de una única muestra está descrita por Favre et al en un estudio realizado en 2005, en el que concluyen que un solo bote de hemocultivo positivo para ECN tiene la misma significación que el hallazgo de dos o más botes positivos en presencia de signos o síntomas de sepsis<sup>18</sup>. Con respecto al tiempo de incubación, se admitieron a estudio aquellos hemocultivos que fueron positivos en las primeras 72 horas de incubación, en base a que un inóculo bacteriano grande (susceptible de infección) resultaría positivo en poco tiempo, al contrario que uno pequeño (sugerente de contaminación)<sup>17</sup>.

Actualmente, el porcentaje de cepas de ECN resistentes a meticilina es muy elevado en todo el mundo<sup>6,19</sup>. En nuestro país, Cuevas et al.<sup>5</sup> publicaron tasas de resistencia del 61% en 2002. Estas cifras coinciden con las de nuestro hospital para el Área de Pediatría 50/72 (69%), por lo que no es aconsejable tratar de forma empírica con  $\beta$ -lactámicos a los pacientes con sospechas de bacteriemias o sepsis por cocos grampositivos.

Una opción empleada desde hace muchos años son los glucopéptidos. A pesar del uso continuado y masivo de

**Tabla 3** N° de especies de ECN resistentes a meticilina, CMI (mg/L) de vancomicina, teicoplanina y linezolid mediante microdilución y Etest.

N° cepa	Especie	CMI				N° cepa	Especie	CMI			
		Vancomicina (Microdilución)	Teicoplanina (Microdilución)	Teicoplanina (E-test)	Linezolid (E-test)			Vancomicina (Microdilución)	Teicoplanina (Microdilución)	Teicoplanina (E-test)	Linezolid (E-test)
1	<i>S. epidermidis</i>	<1	2	4	0,75	26	<i>S. epidermidis</i>	2	4	8	1
2	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	0,38	1	27	<i>S. epidermidis</i>	2	4	4	1
3	<i>S. epidermidis</i>	<1	2	4	1	28	<i>S. epidermidis</i>	2	4	8	1
4	<i>S. epidermidis</i>	<1	4	4	1	29	<i>S. epidermidis</i>	2	<1	2	0,75
5	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	2	0,75	30	<i>S. epidermidis</i>	2	4	16	1,5
6	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	2	1	31	<i>S. epidermidis</i>	2	4	8	1
7	<i>S. epidermidis</i>	<1	4	6	1	32	<i>S. epidermidis</i>	2	4	6	0,75
8	<i>S. epidermidis</i>	<1	2	3	1,5	33	<i>S. epidermidis</i>	2	2	4	0,75
9	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	3	1	34	<i>S. epidermidis</i>	2	<1	1,5	0,75
10	<i>S. epidermidis</i>	<1	2	2	1,5	35	<i>S. epidermidis</i>	2	<1	3	0,75
11	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	3	1	36	<i>S. epidermidis</i>	2	<1	3	1
12	<i>S. epidermidis</i>	<1	2	3	1	37	<i>S. epidermidis</i>	4	2	4	1
13	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	1,5	1	38	<i>S. hominis</i>	<1	<1	0,094	1
14	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	2	0,5	39	<i>S. hominis</i>	<1	<1	0,094	1
15	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	0,75	1,5	40	<i>S. hominis</i>	<1	<1	0,19	0,38
16	<i>S. epidermidis</i>	2	4	4	1	41	<i>S. hominis</i>	<1	<1	0,25	0,75
17	<i>S. epidermidis</i>	2	2	3	1	42	<i>S. hominis</i>	<1	<1	0,125	1
18	<i>S. epidermidis</i>	2	4	8	0,75	43	<i>S. hominis</i>	<1	<1	0,19	1
19	<i>S. epidermidis</i>	2	2	3	1	44	<i>S. hominis</i>	<1	<1	0,125	1
20	<i>S. epidermidis</i>	2	2	4	0,75	45	<i>S. haemolyticus</i>	<1	<1	3	1
21	<i>S. epidermidis</i>	2	2	3	1,5	46	<i>S. haemolyticus</i>	<1	<1	2	1
22	<i>S. epidermidis</i>	2	4	6	1,5	47	<i>S. haemolyticus</i>	2	<1	2	0,75
23	<i>S. epidermidis</i>	2	4	8	0,75	48	<i>S. haemolyticus</i>	2	8	8	1
24	<i>S. epidermidis</i>	2	2	4	1,5	49	<i>S. intermedius</i>	2	<1	0,5	0,75
25	<i>S. epidermidis</i>	2	<1	4	0,75	50	<i>S. warneri</i>	2	2	2	1

vancomicina y teicoplanina en todo el mundo, la resistencia creada por enterococos y estafilococos es puntual<sup>20-24</sup>, sin que se hayan aislado todavía en nuestro país ninguna cepa de ECN con alta resistencia frente a ellos. Sin embargo, sí está ampliamente documentado el aumento progresivo en la CMI para vancomicina en los últimos años, alcanzando actualmente CMI de 2 mg/L un gran número de aislamientos clínicos<sup>25-27</sup>, debido al uso durante largos períodos de tiempo de  $\beta$ -lactámicos, o de forma intermitente por re-hospitalizaciones continuas<sup>26,28</sup>. Esto trae consigo una pérdida de la eficacia *in vivo* del antimicrobiano<sup>29-31</sup>, que obliga en la mayoría de los casos a buscar otras alternativas terapéuticas, entre las que se encuentra el linezolid. En todos nuestros pacientes estudiados se empleó teicoplanina en lugar de vancomicina, porque el antibiótico no necesita diluirse en un volumen considerable de líquido, como ocurre con vancomicina, evitándose así una situación de hipervolemia. Con respecto a

la eficacia clínica, teicoplanina y vancomicina se consideran *equivalentes terapéuticos*, con lo que es probable que una CMI elevada para vancomicina pueda llevar al fracaso terapéutico con teicoplanina, motivo por el cual hemos analizado en este trabajo las CMI de ambos gluco péptidos. Considerando como pérdida de sensibilidad de teicoplanina una CMI  $\geq 4$  mg/L<sup>32</sup> existe una fuerte correlación entre la pérdida de sensibilidad de vancomicina y teicoplanina, con un aumento estadísticamente significativo en la CMI de teicoplanina en el grupo de vancomicina = 2 mg/L con respecto al grupo de vancomicina  $\leq 1$  mg/L. Ante esta situación es necesario disponer de otras alternativas terapéuticas, como es el linezolid.

Esta oxazolidinona, que actúa inhibiendo la síntesis proteica a nivel ribosomal comportándose como agente bacteriostático y ocasionalmente bactericida, fue aprobada para su uso en España en 2002. Desde entonces, son

Cepas resistentes a oxacilina N=50		Teicoplanina CMI $\geq 4-16$ N=17 (34%)	Rango: (4-16) Media: 6,47 Moda: 4
Vancomicina CMI $\geq 2-4$ N=26 (52%)	Teicoplanina CMI $< 4$ N=9 (18%)	Rango: (0,5-3) Media: 2,22 Moda: 3	
	Teicoplanina CMI $4 \geq 16$ N=4 (8%)	Rango: (4-6) Media: 4,5 Moda: 4	
Vancomicina CMI $< 1$ N=24 (48%)	Teicoplanina CMI $< 4$ N=20 (40%)	Rango: (0,094-6) Media: 1,94 Moda: 2-3	

esporádicas las resistencia publicadas<sup>33,34</sup>, generalmente en relación con el uso masivo y continuo del antimicrobiano<sup>19</sup>, siendo actualmente un fármaco de primera elección en neumonías asociadas a ventilación mecánica por cocos grampositivos en UCI, y en bacteriemias primarias o asociadas a catéteres. Las cepas testadas en nuestro estudio eran todas sensibles a linezolid, con una baja CMI (rango de 0,5-1,5 mg/L), por lo que este antibiótico es una posible opción ante el fracaso terapéutico con teicoplanina.

## CONCLUSIONES

Las bacteriemias por ECN se producen sobre todo en los niños más graves y con baja edad gestacional (UCIP y Prematuros), estando sobre todo relacionadas con la presencia de catéteres.

Debido al alto porcentaje de ECN resistentes a meticilina no es recomendable el uso de antibióticos  $\beta$ -lactámicos si se sospecha una bacteriemia por estos microorganismos.

Al existir una equivalencia terapéutica entre los glucopéptidos, se debe vigilar muy estrechamente la evolución clínica de un paciente tratado con teicoplanina cuando la CMI para vancomicina sea de 2 mg/L.

Todas las cepas testadas presentan unos niveles de CMI muy bajos para linezolid.

## BIBLIOGRAFÍA

- Strunk T, Richmond P, Simmer K, Currie A, Levy O, Burgner D. Neonatal immune responses to coagulase-negative staphylococci. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:370-5.
- Yhu-Chering Huang, Yin Hsiang Wang, Yi-Hong Chou, Rey-in Lien. Significance of coagulase-negative staphylococci isolated from a single blood culture from neonates in intensive care. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26:311-8.
- Huang Shi-Ying, Tang Ren-Bin, Chen Shu-Jen, et al. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in critically ill children: risk factors and antimicrobial susceptibility. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 51-5.
- Gordon Y.C. Cheung and Otto M. Understanding the significance of *Staphylococcus epidermidis* bacteremia in babies and children. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:208-16.
- Cuevas O, Cercenado E, Vindel A Guinea J, Sánchez-Conde M, Sánchez-Somolinos M, et al. Evolution of the Antimicrobial Resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: Five Nationwide Prevalence Studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 11:4240-5.
- Koksall F, Yasar H, Samasti M. Antibiotic resistance patterns of coagulase-negative *Staphylococcus* strains isolated from blood cultures of septicemic patients in Turkey. *Microbiol Res* 2009; 164:404-10.
- Bourgeois I, Pestel-Caron M, Lemeland JF, Pons JL, Caron F. Tolerance to the glycopeptides vancomycin and teicoplanin in coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 2:740-3.
- Lallemand S, Thouverez M, Boisson K, Talon D, Bertrand X. Bacteremia caused by coagulase-negative staphylococci exhibiting decreased susceptibility to teicoplanin. *J Hosp Infect* 2002; 52:207-14.
- Center KJ, Reboli AC, Hubler R, Rodgers GL, Long SS. Decreased vancomycin susceptibility of coagulase-negative staphylococci in a Neonatal Intensive Care Unit: Evidence of spread of *Staphylococcus warneri*. *J Clin Microbiol* 2003; 10:4660-5.
- Sloos JH, Dijkshoorn L, van Boven CP. Septicaemias caused by a strain of *Staphylococcus haemolyticus* exhibiting intermediately decreased susceptibility to teicoplanin in multiple intensive care unit patient. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:410-1.
- Sieradzki K, Villasi P, Tomasz A. Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase-negative methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 1:100-7.

12. EUCAST procedure for harmonizing and defining breakpoints. <http://www.srga.org/eucastwt/bpsetting.htm>
13. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th informational supplement, vol. 30, no. 1; CLSI document M11-S20. 2010. CLSI, Wayne, P. A.
14. Klingenberg C, Aarag E, Ronnestad A, Sollid JE, Abrahamsen TE, Kjeldsen G, et al. Coagulase-Negative Staphylococcal Sepsis in Neonates. Association between antibiotic resistance, biofilm formation and the host inflammatory response. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:817-822.
15. Lawrence S L, Roth V, Slinger R, Toye B, Gaboury L, Lemyre B. Cloxacillin versus vancomycin for presumed late-onset sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit and the impact upon outcome of coagulase negative staphylococcal bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics* 2005; 5:49
16. de Allori M C, Jure M A, Romero C, de Castillo ME. Antimicrobial resistance and production of biofilms in clinical isolates of Coagulase-Negative *Staphylococcus* strains. *Biol Pharm Bull* 2006; 29:1592-6.
17. Favre B, Hugonnet S, Correa L, Sax H, Rohner P, Pittet D. Nosocomial Bacteremia: clinical significance of a single blood culture positive for coagulase-negative staphylococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:697-702.
18. [www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia](http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia)
19. John JF, Harvin AM. History and evolution of antibiotic resistance in coagulase-negative staphylococci: Susceptibility profiles of new anti-staphylococcal agents. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 1143-52.
20. Wilson APR, O'Hare MD, Felminham D, Gruneberg RN. Teicoplanin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*. *Lancet* 1986; 2:973.
21. Biavasco F, Vignaroli C, Varaldo PE. Glycopeptide Resistance in Coagulase-Negative Staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:403-17.
22. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med* 1987; 316: 927-931.
23. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988; 319:157-61.
24. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350: 1670-3.
25. Natoli S, Fontana C, Favaro M, Bergamini A, Testore GP, Minelli S, et al. Characterization of coagulase-negative staphylococcal isolates from blood with reduced susceptibility to glycopeptides and therapeutic options. *BMC Infect Dis* 2009; 9:83.
26. Nunes AP, Schuenck RP, Bastos CC, magnanini MM, Long JB, Lorio NL, et al. Heterogeneous resistance to Vancomycin and Teicoplanin among *Staphylococcus* spp. isolated from bacteremia. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 345-50.
27. Srinivasan A, Dick JD, Perl TM. Vancomycin Resistance in Staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 2002; 430-8.
28. Tacconelli E, Tumbarello M, Donati KG, Bettio M, Spanu T, Leone F, et al. Glycopeptide resistance among Coagulase-Negative Staphylococci that cause bacteremia: epidemiological and clinical findings from a case-control study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1628-35.
29. Soriano A, Marco F, Martinez 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.
30. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro MB, et al. Relationship between Vancomycin MIC and Failure among Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia Treated with Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3315-20.
31. Norazah A, Salbiah N, Nurizzat M, Santhana R. Vancomycin Treatment Failure in a Vancomycin Susceptible Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infected Patient. *Med J Malaysia* 2009; 64:166-7.
32. Nourse C, Kaufmann M, Byrne M, Byrne C, Moylett E, Murphy H, et al. Clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* with reduced susceptibilities to teicoplanin in a paediatric hospital in Ireland. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42 (1):118-9.
33. Ross JE, Anderegg TR, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Trends in linezolid susceptibility patterns in 2002: report from worldwide Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:53-8.
34. Potoski BA, Adams J, Clarke L. Epidemiological profile of linezolid-resistant coagulase-negative staphylococci. *Clin Infect Dis* 2006; 43:165-71.