

Juan J. Picazo,
Carmen Betriu,
Esther Culebras,
Iciar Rodríguez-Avial,
María Gómez,
Fátima López-Fabal, y
Grupo VIRA

Staphylococcus aureus resistente a meticilina: sensibilidad a la daptomicina a lo largo de un periodo de 10 años (2001-2010)

Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid

RESUMEN

Introducción. El objetivo de este estudio ha sido analizar la evolución de la actividad de daptomicina y de otros antimicrobianos frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) durante un periodo de 10 años (2001-2010), con el fin de detectar posibles cambios así como la aparición de resistencias.

Métodos. Hemos incluido un total de 1.130 aislamientos de SARM procedentes de un estudio multicéntrico de vigilancia de resistencias a los antimicrobianos, estudio VIRA, en el que han participado 51 hospitales españoles a lo largo del periodo 2001-2010. Los estudios de sensibilidad se han realizado mediante el método de microdilución en caldo según las normas descritas por el Clinical Laboratory Standards Institute.

Resultados. Daptomicina ha mostrado excelente actividad frente a todos los aislados, solamente se detectó en el primer año del estudio un aislado no sensible (CMI=2 mg/L). La actividad de daptomicina ha permanecido estable a lo largo de los 10 años. Al analizar los valores de la CMI₉₀, se observó que daptomicina presentaba una actividad de 2 a 4 veces superior a la de vancomicina, teicoplanina y linezolid. Se ha comprobado que daptomicina se mantiene activa frente a aislamientos de SARM resistentes a linezolid, a quinupristina-dalfopristina, o con sensibilidad disminuida a vancomicina.

Conclusiones. Teniendo en cuenta la excelente actividad *in vitro* de la daptomicina observada en este estudio y en diferentes trabajos publicados, así como su potente actividad bactericida, consideramos que este antimicrobiano representa una alternativa en el tratamiento de las infecciones graves por *S. aureus* multirresistente.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, daptomicina, sensibilidad antimicrobiana, estudio multicéntrico, evolución de los patrones de sensibilidad

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: changes in the susceptibility pattern to daptomycin during a 10-year period (2001-2010)

ABSTRACT

Introduction. The objective of this study was to evaluate the activity of daptomycin and other agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates collected from 2001 to 2010, in order to determine changes and to detect resistance trends.

Methods. The study included a total of 1,130 MRSA isolates collected as part of a multicenter surveillance program for antibiotic resistance, Estudio de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos (VIRA study), from 51 medical centers throughout Spain between 2001 and 2010. Broth microdilution test was performed according to the Clinical Laboratory Standards Institute guidelines.

Results. Daptomycin showed excellent activity and maintained its activity over time; only one MRSA isolate collected in 2001 was nonsusceptible to this agent (MIC=2 mg/L). Based on the MIC₉₀, daptomycin was 2-4 dilutions more active than vancomycin, teicoplanin and linezolid. Daptomycin retained activity against MRSA isolates that were resistant to linezolid, to quinupristin-dalfopristin, or showed intermediate susceptibility to vancomycin.

Conclusions. Our data and those of other studies, coupled with daptomycin's rapid bactericidal activity, suggest that this antimicrobial could be an alternative in the treatment of severe infections caused by multiresistant *S. aureus*.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, daptomycin, antimicrobial susceptibility, multicenter study, changes in the susceptibility patterns

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) constituye en la actualidad una de las causas más frecuente de infección, tanto en el medio hospitalario como en la comunidad. La vancomicina ha sido considerada hasta hace po-

Correspondencia:
Dra. Carmen Betriu,
Servicio de Microbiología Clínica,
Hospital Clínico San Carlos. Plaza Cristo Rey s/n,
28040 Madrid
E-mail: cbetriu.hcsc@salud.madrid.org

co como el antibiótico de elección para las infecciones graves por SARM. Sin embargo, a lo largo de los últimos años, se ha comunicado por diversos autores un incremento progresivo en los valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la vancomicina (MIC creep)^{1,2}, así como fracasos terapéuticos asociados al aislamiento de cepas con sensibilidad disminuida a la vancomicina (VISA) o heterorresistentes a dicho antibiótico (hVISA), e incluso de cepas que presentaban valores de CMI para la vancomicina de 1 mg/L, 1,5 mg/L ó 2 mg/L, dentro del rango de sensibilidad (CMI \leq 2 mg/L)^{3,6}. Todo ello hace que cada vez sea más necesario el disponer de nuevos antibióticos como alternativa.

Daptomicina es un antibiótico lipopéptido cíclico que presenta potente actividad frente a bacterias grampositivas multirresistentes y rápida actividad bactericida⁷⁻¹⁰. La utilización clínica de este antibiótico se inició en Europa en el año 2006. El objetivo de este estudio ha sido analizar la evolución de la actividad *in vitro* de daptomicina y de otros antimicrobianos frente a aislamientos de SARM a lo largo de un periodo de 10 años (2001-2010), con el fin de detectar posibles cambios así como la aparición de resistencias. Las cepas incluidas en este trabajo proceden de un estudio multicéntrico de vigilancia de resistencias a los antimicrobianos, estudio VIRA¹¹⁻¹⁵, en el que han participado 51 hospitales españoles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos incluido en este estudio un total de 1.130 aislamientos de SARM procedentes de 51 hospitales de nuestro país y correspondientes al periodo 2001-2010 repartidos de la forma siguiente: 174 del año 2001, 277 del año 2004, 291 del año 2006, 201 del año 2008, y 187 obtenidos en el último estudio VIRA llevado a cabo en el año 2010. La identificación de los mismos se ha efectuado mediante sistemas comercializados (Slidex-Staph y Vitek 2 ID-GPC, bioMérieux, Marcy l'Étoile, Francia). La procedencia de los aislados ha sido la siguiente: sangre (40,4%), piel y partes blandas (31,7%), tracto respiratorio (20,4%), catéter (2,3%), orina (1,9%), intraabdominal (1,4%) y otras (1,9%).

Los estudios de sensibilidad se han realizado mediante el método de microdilución en caldo según las normas descritas por el Clinical Laboratory Standards Institute¹⁶, utilizando el sistema comercializado Sensititre (Trek Diagnostic Systems, East Grenstead, Reino Unido). Para la daptomicina el medio estaba suplementado con iones de calcio a la concentración de 50 mg/L. La lectura de los valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) se efectuó a las 20-24 horas de incubación a 35° C. Se utilizaron como criterios de interpretación de sensibilidad y de resistencia a los antibióticos los descritos por el CLSI¹⁷. La cepa *S. aureus* ATCC 29213 se utilizó como control.

La actividad *in vitro* de daptomicina se comparó con la de los siguientes antimicrobianos: vancomicina, teicoplanina, linezolid, ciprofloxacino, eritromicina, clindamicina, quinupristina-dalfopristina y rifampicina.

RESULTADOS

En la tabla 1 se indica, en los diferentes años estudiados, el intervalo de los valores de CMI, las CMIs que inhiben el crecimiento del 50% y del 90% de los aislados (CMI₅₀ y CMI₉₀, respectivamente) y los porcentajes de sensibilidad para cada uno de los antimicrobianos. Daptomicina ha mostrado excelente actividad frente a todos los aislados de SARM estudiados, solamente se detectó en el primer año del estudio (2001) un aislado no sensible a este antibiótico (CMI 2 mg/L). Por otra parte, la actividad de daptomicina ha permanecido estable a lo largo de los 10 años. Tal como se puede observar en la tabla 1, daptomicina presenta unos valores de CMI₅₀ y de CMI₉₀ que se mantienen invariables en los diferentes años estudiados, siendo ambos de 0,5 mg/L. El porcentaje de aislamientos que se inhibieron a una concentración de daptomicina \leq 0,5 mg/L oscilaba entre el 90% y el 98%. Al analizar los valores de la CMI₉₀, se observó que daptomicina presentaba una actividad de 2 a 4 veces superior a la de vancomicina, teicoplanina y linezolid; los valores de CMI₉₀ para vancomicina y teicoplanina oscilaban entre 1 mg/L y 2 mg/L y la CMI₉₀ para linezolid fue de 2 mg/L todos los años.

La tasa de sensibilidad a rifampicina ha permanecido elevada a lo largo de los 10 años (93%-98%). La presencia de aislados con sensibilidad disminuida a la vancomicina se ha detectado, pero en una incidencia muy baja y no todos los años estudiados; encontramos un aislado con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA) en el año 2001, otro en el año 2006 y otro en el año 2008. También la resistencia a linezolid ha sido poco frecuente, el primer aislado de SARM resistente a linezolid se detectó en el año 2006; en el año 2008 encontramos seis aislados resistentes a linezolid, aunque cinco de ellos procedían del mismo hospital en el cual se registró un brote entre los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos¹⁸ y en el año 2010 hemos detectado dos aislamientos resistentes a linezolid y procedentes de distintos hospitales.

La actividad de quinupristina-dalfopristina ha disminuido ligeramente a lo largo de los años. El porcentaje de sensibilidad fue del 100% en los dos primeros años; a partir del año 2006 se empezaron a detectar aislamientos resistentes a dicho antibiótico aunque en porcentajes muy bajos (del 0,5% al 2%). La tasa de sensibilidad a eritromicina se ha incrementado significativamente, siendo del 14,1% en el año 2004 y del 44,4% en el último año del estudio ($p < 0,0001$). También la sensibilidad a clindamicina ha experimentado un aumento significativo, del 34,5% en el año 2001 al 85% en el año 2010 ($p < 0,0001$). La mayoría de las cepas estudiadas han sido resistentes a ciprofloxacino, no habiendo variado las tasas de resistencia a lo largo de los años (entre el 92% y el 97%).

DISCUSIÓN

En este estudio vemos que la actividad de algunos antibióticos frente a aislamientos de SARM ha variado a lo largo del tiempo. Se ha incrementado la sensibilidad a eritromicina y a clindamicina y, coincidiendo con la bibliografía reciente¹⁹, en los últimos años se han empezado a detectar resistencias a linezo-

Año (nº aislados)	Antimicrobiano	CMI (mg/L)			Porcentaje sensibilidad
		Intervalo	50%	90%	
Tabla 1					
Actividad <i>in vitro</i> de daptomicina y otros antimicrobianos frente a 1.130 aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (2001-2010)					
2001 (174)					
	Daptomicina	0,25 - 2	0,5	0,5	99,4
	Vancomicina	≤0,5 - 4	1	1	99,4
	Teicoplanina	≤0,5 - 4	1	2	100
	Linezolid	≤0,25 - 2	1	2	100
	Ciprofloxacino	≤0,25 - >2	>2	>2	2,3
	Eritromicina	≤0,25 - >4	>4	>4	18,4
	Clindamicina	≤0,5 - >2	>2	>2	34,5
	Quinupristina-dalfopristina	≤0,25 - 1	≤0,25	0,5	100
	Rifampicina	≤1 - >2	≤1	≤1	94,3
2004 (277)					
	Daptomicina	≤0,125 - 1	0,5	0,5	100
	Vancomicina	≤0,5 - 2	1	2	100
	Teicoplanina	≤0,5 - 4	1	2	100
	Linezolid	≤0,25 - 2	1	2	100
	Ciprofloxacino	≤0,25 - >2	>2	>2	4,0
	Eritromicina	≤0,25 - >4	>4	>4	14,1
	Clindamicina	≤0,5 - >2	2	>2	48,7
	Quinupristina-dalfopristina	≤0,25 - 1	≤0,25	0,5	100
	Rifampicina	≤1 - >2	≤1	≤1	98,2
2006 (291)					
	Daptomicina	0,25 - 1	0,5	0,5	100
	Vancomicina	≤0,5 - 4	1	2	99,7
	Teicoplanina	≤0,5 - 8	1	2	100
	Linezolid	≤0,25 - >8	2	2	99,7
	Ciprofloxacino	≤0,25 - >2	>2	>2	3,4
	Eritromicina	≤0,25 - >4	>4	>4	24,4
	Clindamicina	≤0,5 - >2	≤0,5	>2	66,0
	Quinupristina-dalfopristina	≤0,25 - 4	0,25	0,5	97,3
	Rifampicina	≤1 - >2	≤1	≤1	96,6
2008 (201)					
	Daptomicina	≤0,125 - 1	0,5	0,5	100
	Vancomicina	≤0,5 - 4	1	2	99,5
	Teicoplanina	≤0,5 - 4	≤0,5	1	100
	Linezolid	≤0,25 - >8	2	2	97,0
	Ciprofloxacino	≤0,25 - >2	>2	>2	7,5
	Eritromicina	≤0,5 - >4	>4	>4	29,4
	Clindamicina	≤0,5 - >2	≤0,5	>2	70,6
	Quinupristina-dalfopristina	≤0,25 - >4	≤0,25	0,5	97,5
	Rifampicina	≤1 - 2	≤1	≤1	98,5

Año (nº aislados)	Antimicrobiano	CMI (mg/L)			Porcentaje sensibilidad
		Intervalo	50%	90%	
2010 (187)	Daptomicina	0,25 - 1	0,5	0,5	100
	Vancomicina	≤0,5 - 2	1	1	100
	Teicoplanina	≤0,5 - 8	≤0,5	1	100
	Linezolid	1 - 8	2	2	98,9
	Ciprofloxacino	≤0,25 - >4	>4	>4	3,7
	Eritromicina	≤0,5 - >4	>4	>4	44,4
	Clindamicina	≤0,5 - >4	≤0,5	>4	85,0
	Quinupristina-dalfopristina	≤0,25 - 4	0,5	1	99,5
	Rifampicina	≤1 - >2	≤1	≤1	93,6

lid. En el caso de la daptomicina no se observa ningún incremento en los valores de CMI₅₀ y de CMI₉₀, ambos no han variado a lo largo de los 10 años. Por otra parte, la distribución de los valores de la CMI de daptomicina se mantiene similar en los diferentes periodos incluidos en el estudio, con un rango comprendido entre el 90% y el 98% de los aislamientos de SARM inhibidos por daptomicina a la concentración ≤0,5 mg/L. Nuestros resultados coinciden con los de otros autores^{10,19}, que tampoco han encontrado ninguna variación significativa de la actividad de daptomicina frente a SARM a lo largo de los años. Por otra parte, hemos comprobado que daptomicina retiene su actividad frente a aislamientos de SARM resistentes a linezolid, a quinupristina-dalfopristina, o aislados que presentan sensibilidad disminuida a vancomicina.

La aparición de cepas no sensibles a daptomicina aparece descrita en la bibliografía reciente^{19,20}, aunque en una incidencia muy baja y que no se ha visto incrementada en los últimos años después de su introducción en la clínica. Como ya se ha comentado anteriormente, este antibiótico se ha comercializado en Europa en el año 2006, por lo que nos parece de gran interés el realizar estudios de seguimiento de una forma periódica con el fin de detectar posibles incrementos en los valores de la CMI o la aparición de cepas no sensibles. Teniendo en cuenta la excelente actividad *in vitro* de la daptomicina observada en este estudio y en diferentes trabajos publicados^{9,20,21}, así como su potente actividad bactericida^{8,22}, consideramos que este antimicrobiano representa una alternativa en el tratamiento de las infecciones graves por *S. aureus* multirresistente.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer la colaboración de Novartis en la realización de este trabajo

Relación de miembros del Grupo VIRA

Hospital La Mancha Centro (Alcazar de San Juan), Hospital General Universitario de Alicante (Alicante), Hospital Infantil Cristina (Badajoz), Hospital Don Benito (Badajoz), Ciutat Sanitària de la Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital Clínic i Provincial de Barcelona (Barcelona), Hospital de Basurto (Bilbao), Complejo Hospitalario de Cáceres (Cáceres), Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz), Hospital Carmen y Severo Ochoa (Cangas del Narcea), Hospital General de Ciudad Real (Ciudad Real), Complejo Hospitalario Reina Sofía (Córdoba), Hospital Comarcal Don Benito-Villanueva de la Serena (Don Benito), Hospital General Universitario de Elche (Elche), Hospital Universitario de Getafe (Getafe), Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves (Granada), Hospital General Universitario de Guadalajara (Guadalajara), Hospital Severo Ochoa (Leganés), Complejo Asistencial de León (León), Hospital 12 de Octubre (Madrid), Hospital Santa Cristina (Madrid), Hospital Universitario La Paz (Madrid), Hospital Clínico San Carlos (Madrid), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Fundación Jiménez Díaz (Madrid), Hospital Carlos Haya (Málaga), Complejo Hospitalario Móstoles-Alcorcón (Móstoles), Hospital Central de la Defensa (Madrid), Hospital de Mérida (Mérida), Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer (Murcia), Hospital Central de Asturias (Oviedo), Hospital Son Llàtzer (Palma de Mallorca), Hospital Son Dureta (Palma de Mallorca), Hospital Insular de Gran Canaria (Las Palmas de Gran Canaria), Hospital General de las Palmas de Gran Canaria Dr. Negrín (Las Palmas de Gran Canaria), Hospital de Navarra (Pamplona), Complejo Hospitalario de Pontevedra (Pontevedra), Hospital Clínico (Salamanca), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), Hospital Clínico Universitario de Santiago (Santiago de Compostela), Hospital General (Segovia), Hospital Virgen del Rocío (Sevilla), Complejo Hospitalario Virgen de la Macarena (Sevilla), Complejo Hospitalario Nuestra Señora de Valme (Sevilla), Hospital Joan XXIII (Tarragona), Instituto Valenciano de Oncología (Valencia), Hospital de Sagunto

(Valencia), Hospital Universitario La Fe (Valencia), Hospital Universitario de Valladolid (Valladolid), Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza).

BIBLIOGRAFÍA

- Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:788-94.
- Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3883-6.
- Deresinski S. Vancomycin heteroresistance and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2009; 199:605-9.
- Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM, 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.
- Maor Y, Hagin M, Belausov N, Keller N, Ben-David D, Rahav G. Clinical features of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia versus those of methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. *J Infect Dis* 2009; 199:619-24.
- 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.
- Holmes RL, Jorgensen JH. Inhibitory activities of 11 antimicrobial agents and bactericidal activities of vancomycin and daptomycin against invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained from 1999 through 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:757-60.
- Biedenbach DJ, Bell JM, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN, Turnidge JD. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacterial isolates from the Asia-Pacific region and an in vitro evaluation of the bactericidal activity of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin: a SENTRY Program Report (2003-2004). *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:143-9.
- Pfaller MA, Sader HS, Jones RN. Evaluation of the in vitro activity of daptomycin against 19615 clinical isolates of Gram-positive cocci collected in North American hospitals (2002-2005). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57:459-65.
- Sader HS, Moet G, Jones RN. Update on the in vitro activity of daptomycin tested against 17,193 Gram-positive bacteria isolated from European medical centers (2005-2007). *J Chemother* 2009; 21:500-6.
- Picazo JJ, Betriu C, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Gómez M, López F, and the VIRA study Group. Activity of daptomycin against staphylococci collected from bloodstream infections in Spanish medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64:448-51.
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Azahares E, Ali Sánchez B y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:503-10.
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:517-25.
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:617-28.
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez Avial I, Culebras E, López-Fabal F, Gómez M. and the VIRA Study Group. Comparative activities of daptomycin and several agents against staphylococcal blood isolates. Glycopeptide tolerance. *Diagn Microbiol Infect Dis* (en prensa).
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard, 8th ed. vol 29, no. 2. CLSI document M07-A8. 2009. CLSI, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th informational supplement. vol. 30, no. 1, CLSI document M100-S20. 2010. CLSI, Wayne, PA.
- Morales G, Picazo JJ, Baos E, Candel FJ, Arribi A, Peláez B, et al. Resistance to linezolid is mediated by the *cfz* gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2010; 50:821-5.
- Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria isolated from US medical centers: results of the Daptomycin Surveillance Program (2007-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65:158-62.
- Sader HS, Becker HK, Moet GJ, Jones RN. Antimicrobial activity of daptomycin tested against *Staphylococcus aureus* with vancomycin MIC of 2 µg/mL isolated in the United States and European hospitals (2006-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 66:329-31.
- Anastasiou DM, Morgan M, Ruane PJ, Steenbergen JN, Katz BD, Alder JD, et al. In vitro activity of daptomycin against multi-drug-resistant *Staphylococcus aureus* and *S. aureus* with known virulence factors, including community-acquired methicillin-resistant isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61:339-42.
- Traczewski MM, Katz BD, Steenbergen JN, Brown SD. Inhibitory and bactericidal activities of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected from 1985 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1735-8.