

Carta al Director

Alberto Tenorio-Abreu¹
Ana Ávila²
Jesús Gil³
Raul Ortiz de Lejarazu²
Javier Colomina³

Evaluación del método e-test para determinar la actividad antimicrobiana de ceftarolina frente a cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

¹Unidad de Gestión Clínica de Microbiología. Complejo Hospitalario de Huelva.

²Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

³Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de la Ribera. Alcira-Valencia.

Sr. Editor: ceftarolina es el primer beta-lactámico activo frente a cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). Su efecto inhibitorio de la síntesis del peptidoglicano bacteriano radica en la alta afinidad que presenta por la proteína PBP2a codificada por el gen *mecA* presentes en cepas SARM¹⁻³. Está aprobada para su uso en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, y en la neumonía adquirida en la comunidad según la Agencia Europea del Medicamento en el año 2012.

E-test es una técnica reconocida e innovadora basada en química seca que, mediante un gradiente estable predefinido de un antibiótico sobre una tira de plástico, permite determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de un antimicrobiano frente a una cepa bacteriana, con resultados reproducibles a los obtenidos con la clásica técnica de microdilución en caldo.

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar el E-test como método fiable para determinar la actividad de la ceftarolina frente a cepas SARM, mediante comparación con el sistema de referencia de microdilución en caldo.

Se recolectaron aislados de SARM procedentes de muestras clínicas de pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos y neumonía. Solo se incluyeron aislados de pacientes diferentes. La identificación bacteriana se realizó mediante el sistema semiautomático MicroScan (Siemens). La resistencia a la meticilina se determinó mediante los criterios de resistencia a la oxacilina y ceftoxitina por el sistema comercial anteriormente mencionado.

La actividad antibacteriana de la ceftarolina fue determinada mediante el método E-test, utilizando agar Mueller Hinton (Becton Dickinson, USA). Los puntos de corte de sensibilidad fueron los reconocidos por el CLSI (documento M100-S23, enero 2013)⁴, considerándose las categorías de sensible (≤ 1 mg/L), intermedio (2 mg/L) y resistente (≥ 4 mg/L). Paralelamente, se determinó la actividad mediante la técnica de referencia de microdilución en caldo según establecen las normas

del CLSI. Para ambos métodos se calculó la CMI₅₀ y la CMI₉₀. La correlación de Pearson entre ambas técnicas se calculó con el programa estadístico de la aplicación Excel de Office 2010.

Se analizaron un total de 76 aislados clínicos de SAMR y una cepa control de la colección ATCC 29213. Todas las cepas bacterianas fueron sensibles a ceftarolina, obteniéndose el mismo rango de CMI para ambos métodos (0,06 a 1 mg/L). Los datos comparativos de los valores de CMI se detallan en la tabla 1. El grado de concordancia de las CMI entre ambos métodos fue del 37% (28/76), con un coeficiente de correlación de Pearson de $r = 0,68$. La CMI de la cepa control fue concordante mediante ambos métodos, con un valor de 0,125 mg/L. De las 48 cepas bacterianas con valores discordantes, 47 cepas mostraron un valor de CMI una dilución mayor por la técnica de E-test y solo 1 cepa (2%) fue por una dilución menor.

Tabla 1 CMI de ceftarolina frente a SARM mediante microdilución y E-test.

n=76	Microdilución	E-test
CMI ₅₀	0,25	0,5
CMI ₉₀	0,5	0,5
CMI (rango)	0,06-1	0,06-1

Tal y como han evidenciado otros estudios⁵⁻⁸, la ceftarolina ha mostrado una excelente actividad antibiótica frente a aislados SAMR mediante la técnica de referencia de microdilución en caldo. Sin embargo no existen publicados (Medline; "ceftaroline" "e-test") estudios que evalúen la metodología E-test. En nuestra experiencia, esta técnica ha mostrado unos resultados similares a la técnica de referencia y evidencia que la ceftarolina sigue presentando un 100% de sensibilidad frente a los aislados SAMR.

Cabe mencionar que, en algo más de un tercio de las cepas, la CMI coincidió mediante ambos métodos, y que en el resto de aislados bacterianos tan solo varío en una dilución, mostrándose una buena correlación entre ambos métodos.

Correspondencia:
Alberto Tenorio Abreu
Unidad de Gestión Clínica de Microbiología.
Hospital Juan Ramón Jiménez. Ronda exterior Norte S/N 21005 Huelva.
Teléfono: 959 01 67 44.
E-mail: albeteno@hotmail.com

A pesar de ser un método ampliamente reconocido y utilizado, está demostrada la variabilidad que en ocasiones presentan el método de E-test en comparación con el método estándar de microdilución en caldo. Por ejemplo, en el caso de tigeciclina se han demostrado variaciones entre ambos métodos^{9,10}, siendo las CMI's por E-test notablemente superiores a las detectadas por microdilución. Es por ello que, ante la comercialización de nuevos antibióticos, sea recomendable la valoración de la actividad antibiótica por diversas tecnologías.

En el presente estudio, se ha detectado una pequeña variabilidad entre las dos técnicas ensayadas pero, en los casos discordantes, siempre ajustada a una sola dilución. Por tanto, debido a la poca variabilidad y a la buena correlación, el E-test podría utilizarse en la práctica habitual de los laboratorios de microbiología, recomendándose verificar por el método de referencia únicamente aquellos valores de CMI con interpretación de intermedio o resistente.

FINANCIACIÓN

El estudio ha recibido financiación de Laboratorios Astra-Zeneca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drusano GL. Pharmacodynamics of ceftaroline fosamil for complicated skin and skin structure infection: rationale for improved anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* activity. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(Suppl 4): iv33-39.
2. Kosowska-Shick K, McGhee PL, and Appelbaum PC. Affinity of Ceftaroline and Other β -Lactams for Penicillin-Binding Proteins from *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents And Chemother* 2010; 54:1670-7.
3. Otero LH, Rojas-Altuve A, Llarrull LI, Carrasco-López C, Kumarasiri M, Lastochkin E, et al. How allosteric control of *Staphylococcus aureus* penicillin binding protein 2a enables methicillin resistance and physiological function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:16808-13.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-third Informational Supplement M100- S23. CLSI, Wayne, PA.
5. Cercenado E, Gama B, Cuevas O, Marín M, Bouza E, Sthaphylococcus Study Group. Activity of Ceftaroline Tested Against *Staphylococcus* Collected from a Nationwide Study in Spain, 2010. Abstract C2-130. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, USA. 2012.
6. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, et al. Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection. *Clin Infect Dis* 2010; 51:641-50.
7. 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. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:3178-81.
8. Mengeloğlu FZ, Taş T, Koçoğlu E, Copur Çiçek A, Yanık K, Güneş H, et al. In vitro Activity of Ceftaroline to MRSA Isolates: A Multi-center Study. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47:677-83.
9. Tenorio-Abreu A, Eiros JM, Rodríguez-Molins E, Andaluz D, Bobillo F, Domínguez-Gil M, et al. Variability in the sensitivity to tigecycline against *Acinetobacter baumannii* in different culture media. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:76-80.
10. Tejero R, Causse M, Moreno M, Solís F, Rodríguez-López F, Casal M. Evaluation of the variability in the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to tigecycline in the same medium with two methods of quantitative diffusion different commercial. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25:189-93.