



## P-09. EFICACIA *IN VITRO* DE NUEVAS PAUTAS ANTIBIÓTICAS EN LA ENDOCARDITIS (EI) POR *ENTEROCOCCUS FAECALIS* CON ALTA RESISTENCIA A LOS AMINOGLICÓSIDOS

J. García-González<sup>1</sup>, E. Roig<sup>1</sup>, C. García-de-la-Mària<sup>1</sup>, MA. Cañas<sup>1</sup>, A. Dahl<sup>1,2</sup>, M. Almela<sup>1</sup>, C. Falces<sup>1</sup>, M. Hernández-Meneses<sup>1</sup>, A. Moreno<sup>1</sup>, J.M. Miró<sup>1\*</sup> y el Grupo de Estudio de la Endocarditis del Hospital Clínic. <sup>1</sup>Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona, Barcelona. <sup>2</sup>Department of Cardiology, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark. \*email: jmmiro@ub.edu

**Justificación:** Las endocarditis enterocócicas suponen un 10-15% del total de EI. La presencia de cepas de *E. faecalis* multiresistentes a los aminoglicósidos (HLAR), los betalactámicos y a la vancomicina son cada vez más frecuentes y en estos casos es necesario el tratamiento con nuevas combinaciones de antibióticos.

**Objetivos:** Comparar en un estudio *in vitro* por curvas de letalidad (TKC), la actividad de ampicilina más ceftriaxona con las combinaciones de daptomicina con ceftarolina, ertapenem o fosfomicina, en cepas de *E. faecalis* HLAR sensibles a daptomicina (DS) o que presenten la capacidad de perder la sensibilidad a daptomicina en presencia de concentraciones subinhibitorias (DNS).

### Materiales y Métodos:

**MICROORGANISMOS:** Se realizó el estudio con seis cepas de *E. faecalis* HLAR procedentes de la colección de cepas de nuestro hospital: tres cepas DNS (EFAE-188, EFAE-466 y EFAE-871) y tres cepas DS (EFAE-324, EFAE-727 y EFAE-916).

**DETERMINACIÓN DE LA SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA:** La concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB) de daptomicina (DAP), ampicilina (AMP), ceftarolina (CTL), ceftriaxona (CTR), ertapenem (ERT) y fosfomicina (FOM) se realizaron por el método de microdilución en caldo Mueller Hinton suplementado con Ca<sup>2+</sup> a concentración final de 50 mg/L para daptomicina siguiendo las recomendaciones del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). *E. faecalis* ATCC 29212 y *E. coli* ATCC 25922 se utilizaron como cepas control.

**DETERMINACIÓN DE LA SINERGIA ANTIBIÓTICA:** El estudio de sinergia se realizó por TKC utilizando dos inóculos: estándar (IS = 10<sup>5</sup> ufc/mL) y elevado (IE = 10<sup>8</sup> ufc/mL [equivalente a la densidad de ufc/gr de vegetación que se encuentra en una vegetación madura]). Los antibióticos se estudiaron en el intervalo de concentraciones de 1/4xCMI a 1xCMI. Para CTR, debido a que en todos los casos las CMI excedieron las concentraciones séricas, las concentraciones se fijaron en 1/2xC<sub>max</sub> y 1xC<sub>max</sub>.

### Resultados:

Todas las cepas fueron sensibles a AMP (CMI ≤ 4 µg/mL), CTL (CMI ≤ 4 µg/mL), ERT (CMI ≤ 32 µg/mL), DAP (CMI = 1 µg/mL). Dos cepas presentaron FOM CMI ≤ 32 µg/mL y cuatro CMI > 32 µg/mL. Todas las cepas fueron resistentes a CTR (CMI > 256 µg/mL).

TABLA 1. Respecto a los resultados del estudio de sinergia por TKC, la combinación de AMP + CTR a IS se mostró sinérgica en 5/6 cepas y bactericida en 2/6. A IE 4/6 cepas fueron sinérgicas y 2/6 bactericidas. DAP+CTL a IS fue sinérgica en todos los casos y bactericida en 4/6 cepas. En el IE 2/6 cepas retuvieron la sinergia y solo 1/6 fue bactericida. La combinación de DAP+ERT a IE fue sinérgica en todas las cepas y bactericida solo en 2/6. A IE, fue indiferente frente a todas las cepas. DAP+FOM a IS presentó sinergia en todos los casos y fue bactericida en 4/6 cepas. En el IE se perdió la sinergia en todos los casos. No se detectaron recuperados DNS en ninguna de las combinaciones.

TABLA 1. Resumen de las combinaciones antibióticas estudiadas.

MICROORGANISMO	AMPICILINA + CEFTRIAXONA		DAPTOMICINA + CEFTAROLINA		DAPTOMICINA + ERTAPENEM		DAPTOMICINA + FOSFOMICINA	
	Inóculo estándar	Inóculo elevado	Inóculo estándar	Inóculo elevado	Inóculo estándar	Inóculo elevado	Inóculo estándar	Inóculo elevado
EFAE-324 (DS)	Sinergia	Sinergia	Sinergia	Sinergia + Bactericida	Sinergia	Indiferencia	Sinergia	Indiferencia
EFAE-727 (DS)	Indiferencia	No testado	Sinergia + Bactericida	Indiferencia	Sinergia	Indiferencia	Sinergia + Bactericida	Indiferencia
EFAE-916 (DS)	Sinergia	Indiferencia	Sinergia + Bactericida	Sinergia	Sinergia	Indiferencia	Sinergia + Bactericida	Indiferencia
EFAE-188 (DNS)	Sinergia	Sinergia + Bactericida	Sinergia	Indiferencia	Sinergia	Indiferencia	Sinergia	Indiferencia
EFAE-466 (DNS)	Sinergia + Bactericida	Sinergia	Sinergia + Bactericida	Indiferencia	Sinergia + Bactericida	Indiferencia	Sinergia + Bactericida	Indiferencia
EFAE-871 (DNS)	Sinergia + Bactericida	Sinergia + Bactericida	Sinergia + Bactericida	Indiferencia	Sinergia + Bactericida	Indiferencia	Sinergia + Bactericida	Indiferencia

En verde actividad sinérgica+bactericida, en naranja actividad sinérgica y en amarillo actividad indiferente de la combinación antibiótica testada.

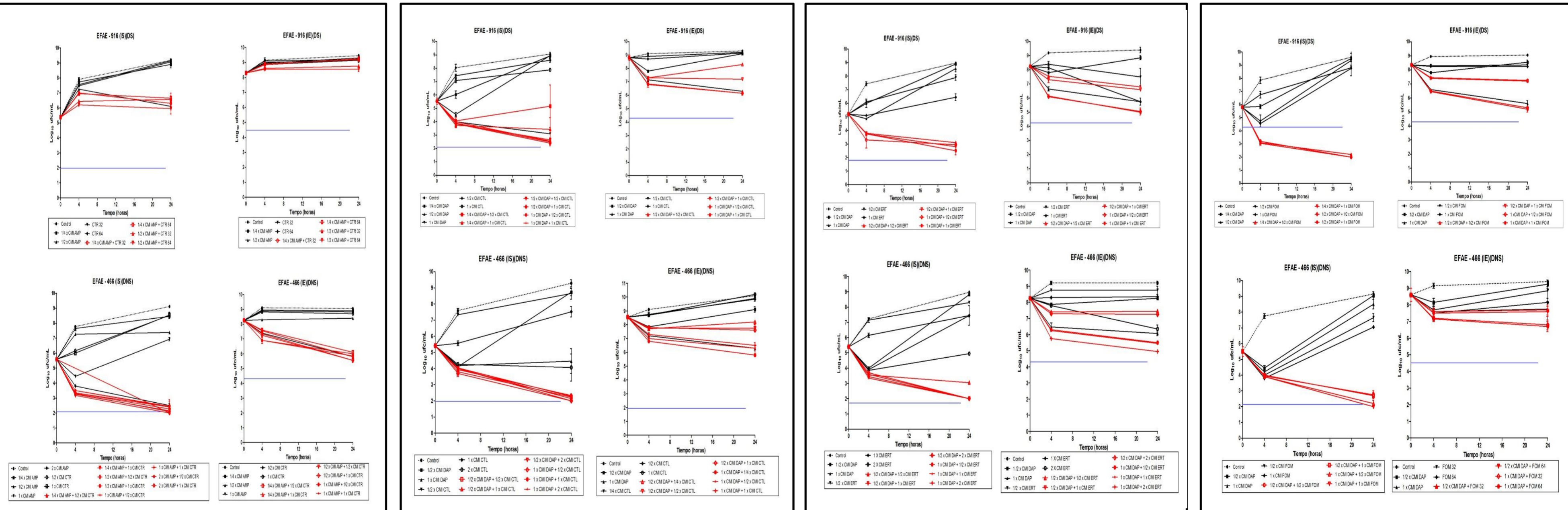
FIGURAS 1-4. TKC para las combinaciones antibióticas: Ampicilina + Ceftriaxona (FIG. 1), Daptomicina + Ceftarolina (FIG. 2), Daptomicina + Ertapenem (FIG. 3) y Daptomicina + Fosfomicina (FIG. 4) en dos cepas representativas: EFAE-916 (DS) y EFAE-466 (DNS).

FIG 1. Ampicilina + Ceftriaxona

FIG 2. Daptomicina + Ceftarolina

FIGURA 3. Daptomicina + Ertapenem

FIGURA 4. Daptomicina + Fosfomicina



**Conclusiones:** En conclusión, las combinaciones de AMP+CTR y DAP+CTL, ERT o FOM fueron sinérgicas frente a la mayoría de cepas y bactericidas en cerca del 50% de cepas estudiadas con inóculo estándar. Sin embargo, la mayoría de las combinaciones fueron indiferentes frente al inóculo elevado, aunque ninguna cepa desarrolló resistencia a la daptomicina. La eficacia de estas pautas se determinará en el modelo *in vivo* de endocarditis experimental.