

Sensibilidad *in vitro* de Cepas' obtenidas de pacientes hospitalizados a Meropenem y otros antibióticos

Santiago Ferro¹, Nancy Cure², Otto Sussmann³, Juan Diego Vélez⁴
Carlos Robledo⁵, Jaime Robledo⁶, Lázaro Vélez⁷, Gloria Pacheco¹, Luz Marina Rojas⁸,

Resumen

Las bacterias multirresistentes producen con mayor frecuencia infecciones severas, tanto en pacientes hospitalizados, como en la comunidad. Meropenem es un carbapenem, recientemente disponible en nuestro medio. **Objetivos:** 1. Evaluar la sensibilidad a meropenem de cepas obtenidas de pacientes hospitalizados en distintos centros del país; y 2. Compararla con la de otros antibióticos de uso frecuente. **Métodos:** 1. Se incluyeron únicamente cepas aerobias obtenidas de pacientes hospitalizados. 2. Prueba de sensibilidad *in vitro* por difusión de disco en agar (NCCLS). 3. Análisis comparativo de porcentajes de sensibilidad. **Resultados:** Participaron 8 centros de 3 ciudades. Se recolectaron 802 cepas aerobias (24.9% G+). Los principales resultados fueron (% sens):

Gram+(n)	MEM	IPM	VA	AN	CM	SXT
MSSA (105)	100	100	100	100	100	103
MS -CNS (29)	100	100	100	100	93	75
<i>E faecalis</i> (45)	100	100	98	100	67	100
Gram-(n)	MEM	IPM	CTX	CAZ	CIP	AN
<i>E coli</i> (123)	100	100	94	88	98	95
<i>K pneum.</i> (93)	100	100	83	63	95	52
<i>P aerugin.</i> (80)	100	94	47	84	81	79
<i>E cloacae</i> (41)	100	100	62	58	90	65

Conclusiones: Meropenem e imipenem tienen excelente actividad contra bacterias aerobias frecuentemente aisladas de pacientes hospitalizados. Esta actividad es mejor que la de las cefalosporinas de tercera generación.

1. Preventium, Bogotá D.C.
2. Hospital Universitario La Samaritana, Bogotá D.C.
3. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C.
4. Fundación Valle del Lili, Cali.
5. Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín.
6. Corporación para Investigaciones Biológicas - CIB, Medellín.
7. Hospital San Vicente de Paul, Medellín.
8. Clínica de Occidente, Cali.

Uno de los principales problemas terapéuticos actuales de las infecciones, tanto adquiridas en la comunidad como nosocomiales, es el incremento de la resistencia a los antibióticos (1, 2). Como ejemplos, basta mencionar la multiresistencia de bacterias como el *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, los bacilos gram negativos productores de β -lactamasas de espectro extendido, y las cepas de enterococo resistentes a aminoglucósidos y vancomicina (3, 10). La escogencia del antibiótico efectivo se ha limitado en ocasiones a una o dos alternativas, debido al fenómeno de multiresistencia. Tal es el caso de las infecciones producidas por bacilos gram negativos aerobios, los cuales con mayor frecuencia presentan resistencia a las aminopenicilinas, las ureidopenicilinas, las combinaciones de β -lactámico e inhibidor de β -lactamasa, las quinolonas, las cefalosporinas de tercera generación y los monobactámicos (9, 10). La única opción terapéutica en muchas de estas infecciones debidas a gérmenes multiresistentes la constituyen los carbapenemes (9).

El meropenem es un carbapenem recientemente disponible en Colombia. Al igual que el imipenem/cilastatina, posee un amplio espectro de acción que incluye bacterias gram positivas y gram negativas, tanto aerobias como anaerobias, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacteroides fragilis* (11, 13). El meropenem ha demostrado su eficacia clínica y bacteriológica en el tratamiento de infecciones graves en adultos y niños, eficacia comparable a la de las opciones terapéuticas disponibles. Ha sido utilizado con éxito en infecciones intraabdominales, infecciones urinarias complicadas, bacteremias e infecciones del sistema nervioso central (14, 17). La frecuencia de aparición de convulsiones relacionadas con su administración es de 0.38%, sin que se presenten más comúnmente en pacientes con meningitis (18). Ha sido utilizada desde hace varios años en países europeos y en Estados Unidos.

El objetivo del presente estudio fue conocer la actividad *in vitro* del meropenem y de otros antibióticos contra bacterias aerobias, aisladas de pacientes con infecciones suficientemente graves para requerir tratamiento hospitalario.

Materiales y métodos

Centros participantes. El estudio se realizó en ocho instituciones de las ciudades de Bogotá, Medellín y Cali, durante el período de marzo a julio de 1997. Las instituciones participantes fueron: Preventium, Hospital Universitario La Samaritana e Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá; Clínica Cardiovascular Santa María, Corporación para Investigaciones Biológicas -CIB- y Hospital San Vicente de Paul en Medellín; Fundación Valle del Lili y Clínica de Occidente en Cali.

Criterios de inclusión de las cepas. Se incluyeron en el estudio cepas de bacterias aerobias aisladas recientemente de pacientes hospitalizados, las cuales se obtuvieron de los tipos de muestras más frecuentes en la práctica clínica (orina, sangre, material purulento, secreciones de heridas, líquidos normalmente estériles, etc.). Aunque es posible que la mayoría correspondieran a verdaderos casos de infección, no se recolectó información de la historia de los pacientes para llevar a cabo la confirmación respectiva. Las cepas fueron identificadas por métodos convencionales en cada una de las instituciones. Se excluyeron del estudio las cepas recuperadas de pacientes ambulatorios, y aquellas cepas de estafilococos resistentes a la metilicina y de *E. faecium*, por su reconocida resistencia a los carbapenemes.

Prueba de sensibilidad. Se utilizó la técnica de difusión de disco en agar, siguiendo las recomendaciones del Comité Nacional para Estándares de Laboratorios Clínicos de Estados Unidos (NCCLS), tanto para el desarrollo de las pruebas como para su interpretación (19). Los antibióticos fueron escogidos teniendo como único criterio que fueran utilizados ampliamente en la práctica clínica. En el estudio de las bacterias gram positivas se emplearon los siguientes antibióticos: meropenem, imipenem, cefotaxime, penicilina, oxacilina, amikacina, cloranfenicol, clindamicina, trimetoprim/sulfametoxazol y vancomicina. En el caso de las gram negativas los antibióticos utilizados fueron: meropenem, imipenem, cefotaxime, cefoperazona, ceftazidima, aztreonam, ampícilina, amikacina, genta-

micina, y ciprofloxacina. Se utilizaron discos comercialmente disponibles de todos los antibióticos, con excepción de meropenem, los cuales fueron aportados por la compañía productora (Zeneca Farma Colombia) en concentración de 10µg. Los criterios de interpretación de la sensibilidad a meropenem fueron: "sensible" = 14 mm o mayor, "intermedia" = 12 ó 13 mm, "resistente" = 11 mm o menor. El centro coordinador del estudio (Preventium), adquirió todos los discos a ser utilizados y los distribuyó a cada uno de los centros participantes. Se utilizaron las siguientes cepas de control: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Análisis estadístico. Se compararon los porcentajes de sensibilidad de las cepas estudiadas para cada uno de los antibióticos incluidos.

Resultados

Se estudiaron 802 cepas, de las cuales 13 (1.62%) se excluyeron del análisis definitivo por no cumplir con el protocolo (13 cepas de Estafilococo coagulasa negativo resistentes a meticilina). La distribución de las cepas obtenidas se muestra en la Tabla 1. No se encontraron diferencias significativas en la distribución de las cepas entre las instituciones participantes (datos no presentados). En ninguna de ellas una sola bacteria representó más del 25% del total de las cepas incluidas en el estudio.

En la Tabla 2, se presentan los resultados de los porcentajes de sensibilidad de las bacterias gram positivas. La sensibilidad *in vitro* de éstas cepas al meropenem es muy alta, comparable a la de los

TABLA 1

Distribución de 789 cepas aerobias incluidas en el análisis final del estudio

GRAM POSITIVAS	No. CEPAS	GRAM NEGATIVAS	No. CEPAS
<i>Staphylococcus aureus</i>	105	<i>Escherichia coli</i>	123
<i>Enterococcus faecalis</i>	45	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	93
Estafilococo Coagulasa Neg.	29	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	80
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	<i>Enterobacter cloacae</i>	41
Otros Estreptococos	3	<i>Proteus mirabilis</i>	38
<i>Streptococcus viridans</i>	2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	29
<i>Enterococcus spp.</i>	2	<i>Serratia marcescens</i>	29
		<i>Citrobacter freundii</i>	23
		<i>Klebsiella oxytoca</i>	19
		<i>Enterobacter oerogenes</i>	15
		Otras	105
TOTAL	194	TOTAL	595
	(24.5%)		(75.5%)

antibióticos rutinariamente empleados en el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos aerobios. Llama la atención el reporte de una cepa de *E. faecalis* resistente a vancomicina, de un total de 45 cepas estudiadas. Este hallazgo fue confirmado subsecuentemente (doctor Jaime Robledo, CIB, Medellín, comunicación personal).

La Tabla 3, muestra los porcentajes de sensibilidad de las bacterias aerobias gram negativas más frecuentemente aisladas. La sensibilidad a meropenem fue del 100% en todas las bacterias, con excepción de dos cepas resistentes, correspondientes a *A. baumannii* y a *Acinetobacter spp.* Esta actividad fue comparable únicamente con la de imipenem, contra el cual adicionalmente se identificaron cinco cepas resistentes de *P. aeruginosa*, y una de *A. calcoaceticus*. La sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación estudiadas

TABLA 2

Porcentaje de sensibilidad de cocos gram positivos aeróbicos a meropenem y otros antibióticos

BACTERIANA (N)	MEM	IPM	CTX	OXA	C	SXT	VAN	CM	PEN
<i>S. aureus</i> (105)	100	100	98	100	100	100	100	100	2
<i>E. faecalis</i> (45)	100	100	50	0	67	100	98	-	100
<i>S. coag-neg</i> (29)	100	100	100	100	100	75	100	90	31
<i>S. pneumoniae</i> (8)	100	100	100	80	100	100	100	100	100
<i>S. viridans</i> (2)	100	100	50	100	100	50	100	100	100

MEM: meropenem, IPM: imipenem, CTX: cefotaxime, OXA: oxacilina, C: cloranfenicol, SXT: cotrimoxazole, VAN: vancomicina, CM: clindamicina, PEN: penicilina.

TABLA 3
Porcentaje de sensibilidad de
bacilos gram negativos aerobicos o meropenem y otros antibióticos

BACTERIANA (N)	MEM	IPM	CTX	CFP	CAZ	GM	AN	ATM	CIP	AMP
<i>E. coli</i> (123)	100	100	94	78	88	86	95	90	98	45
<i>K. pneumoniae</i> (93)	100	100	80	73	63	72	52	61	95	2
<i>P. aeruginosa</i> (80)	100	94	47	79	84	74	82	75	81	0
<i>E. cloacae</i> (41)	100	100	62	50	58	71	65	50	90	19
<i>P. mirabilis</i> (38)	100	100	97	94	97	94	97	93	97	63
<i>A. baumannii</i> (29)	97	97	84	-	82	40	27	51	86	7
<i>S. marcescens</i> (29)	100	100	61	79	89	81	56	64	69	0
<i>C. freundii</i> (23)	100	100	70	40	60	40	47	46	91	26
<i>K. oxytoca</i> (19)	100	100	91	83	83	79	79	100	95	5
<i>E. aerogenes</i> (15)	100	100	73	73	73	83	83	71	100	0
<i>Enterobacter spp</i> (12)	100	100	62	73	92	84	92	64	92	8
<i>Serratia spp</i> (10)	100	100	90	90	100	80	90	70	90	10
<i>A. calcoaceticus</i> (10)	100	90	90	100	90	90	90	50	100	60
<i>Acinetobacter spp</i> (10)	90	90	50	50	70	50	40	40	80	30
<i>Proteus vulgaris</i> (9)	100	100	86	100	86	100	100	72	100	0
<i>M. morgagnii</i> (8)	100	100	88	100	88	100	100	88	100	25
<i>Proteus Indol +</i> (7)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	29
<i>Klebsiella spp</i> (7)	100	100	57	71	57	86	71	57	100	29

MEM: meropenem, IPM: imipenem, CTX: cefotaxime, CFP: cefopéazono, CAZ: ceftazidime, GM: gentomicina, AN: amikacina, ATM: aztreonam, CIP: ciprofloxacina, AMP: ampicilina.

y al aztreonam fue variable, y en algunos casos notoriamente inferior a la de los carbapenems. En especial, llaman la atención los bajos porcentajes de sensibilidad de cepas de *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, y *Acinetobacter spp*. También es notoria la pérdida de actividad de la cefoperazona, la ceftazidima y el aztreonam contra *P. aeruginosa* (79, 84 y 75%, respectivamente). Los aminoglucósidos presentaron actividad variable. Mientras ésta se conserva contra gérmenes como *E. coli*, *P. mirabilis*, *E. aerogenes* y *Enterobacter spp.*; es apenas moderada contra *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, y *Acinetobacter spp.*, e insuficiente contra *C. freundii*, y *A. baumannii*. La sensibilidad a la ciprofloxacina en este grupo de bacterias fue en general buena, pero debe subrayarse la pérdida de actividad contra *P. aeruginosa* (81%) y la resistencia exhibida por *S. marcescens* (69% sensibles).

Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran que el meropenem presenta muy buena activi-

dad contra la gran mayoría de bacterias aerobias aisladas de pacientes hospitalizados. Esta actividad es comparable a la de imipenem, el primer carbapenem disponible en nuestro medio. Estos resultados hacen suponer una alta eficacia clínica en el tratamiento de distintas infecciones, como ha sido demostrado en múltiples reportes.

El presente trabajo muestra porcentajes de sensibilidad similares a los reportados por otro estudio multicéntrico reciente realizado en nuestro país (20). En éste último se limitó el examen a 7 antibióticos β -lactámicos (cefepime, cefotaxime, ceftazidime, cefoperazona/sulbactam, aztreonam, imipenem y oxacilina), utilizando el método de E-test. Fue también notoria la disminución de actividad de la cefotaxima, la ceftazidima y el aztreonam contra aislamientos de *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* y *Acinetobacter spp*. Infortunadamente, Jones y col, no reportaron la sensibilidad específica de miembros importantes dentro de cada uno de los géneros, como *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *A. baumannii*, por lo

que no es posible establecer la comparación directa. Cabe destacar que la resistencia de *P. aeruginosa* a imipenem (10/88, 11.4%) fue superior a la obtenida en el presente estudio (5/80, 6.3%).

La principal limitante de estos dos estudios radica en el hecho de haber incluido cepas provenientes de pacientes tanto con infecciones adquiridas en la comunidad, como intrahospitalarias. Como es bien sabido, los patrones de sensibilidad de unas y otras son muy diferentes. Puesto que los antibióticos recientemente introducidos al mercado colombiano (p.ej., cefepirne, meropenem y sulperazona/sulbactam) han demostrado ser útiles, y en ocasiones los únicos con actividad *in vitro*, contra cepas productoras de infecciones nosocomiales, se hace necesario conocer específicamente la susceptibilidad de estas cepas. Estos estudios deben ir complementados por otros de vigilancia longitudinal que permitan detectar precozmente la aparición y diseminación del inevitable fenómeno de resistencia.

Referencias bibliográficas

- Gold HS, Moeieng RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335: 1445-1453.
- Jones RN. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. *Am J Med* 1996; 100 (sup 6A):3S-12S.
- Castañeda E, Leal AL, Castillo O. Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombian children. *Microb Drug Res* 1997; 3: 147-152.
- Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliott JA, Facklam RR. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA* 1994; 271:1831-5.
- Handwerker S, Raucher B, Altarac D, et al. Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. *Clin Infect Dis* 1993; 16:750-5.
- CDC. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin—United States, 1989-1993. *MMWR* 1993; 42:597-9.
- Uttley AH, George RC, Naidoo J, et al. High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. *Epidemiol Infect* 1989; 103:173-81.
- Jacobs RE. Multiple-drug resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 1-10.
- Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahai JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; 119: 353-358.
- Fung-Tomo JC, Gradelski E, Huczko E, Dougherty TJ, Kessler RE, Bonner DP. Differences in the resistant variants of *Enterobacter cloacae* selected by extended spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1289-1293.
- Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A): 1-17.
- Jones RN, Barry AL, Thornsberry C. In vitro studies of meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Suppl A): 9-29.
- Murray PR, Niles AC. In vitro activity of meropenem (SM-7338), imipenem, and five other antibiotics against anaerobic clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990; 13: 57-61.
- Cox CE, Hoiway WJ, Geckler RW. A multicenter comparison of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 86-92.
- Brisman B, Malmberg AS, Tunevall G. Meropenem vs. imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 139-148.
- Klugman KP, Dagan R, and the Meropenem Meningitis Study Group. Randomized comparison of meropenem and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1140-1146.
- Meropenem Study Group of London, Leuven, and Nijmegen. Equivalent efficacy of meropenem and ceftazidime as empirical monotherapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 185-200.
- Craig WA. The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 2): S266-S275.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved Standard M2-A6. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.
- The Colombian Antimicrobial Resistance Study Group. Jones RN, Salazar JC, Pfaller MA, Doern GV. Multicenter evaluation of antimicrobial resistance to six broad-spectrum β -lactams in Colombia using the E-test method. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29: 1-8.