

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA IN VITRO DE CIPROFLOXACINA, ENOXACINA Y PEFLOXACINA FRENTE A CEPAS BACTERIANAS AISLADAS DE LA CLINICA SAN PEDRO CLAVER.

Emilia Ma. de Silva*
Silvia Bautista *
Libardo Hernández*

RESUMEN

Empleando el método de difusión en Agar según Kirby-Bauer se estudió la sensibilidad bacteriana de 653 cepas aisladas de pacientes de la Clínica San Pedro, durante un período de 6 meses, a tres quinolonas, obteniéndose el mayor número de cepas sensibles para ciprofloxacina, seguido por enoxacina y pefloxacina.

SUMMARY

During 6 months, we used the diffusion agar technique (Kirby-Bauer), to test for the bacterial sensitivity to some quinolones. The assay based on 653 strains obtained from San Pedro Claver Clinic Patients.

We found that most of the bacterial strains were considered sensitive to ciprofloxacin followed by enoxacin and pefloxacin.

Actúan inhibiendo el monómero A de la enzima DNA girasa, exclusiva de las bacterias, requerida para la replicación, transcripción y expresión Genética Bacteriana. Algunos estudios sugieren que puede también actuar sobre la subunidad B (1), poseen un amplio espectro de actividad que abarca la mayoría de las bacterias Gram Positivas y Gram negativas, siendo inactivas en general contra bacterias anaerobias (2). Comúnmente no sufren sínrgismo o antagonismo por combinación con otros medicamentos.

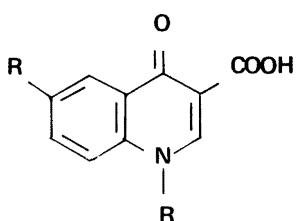
Según su actividad se clasifican en dos grupos:

1. Actúan contra Enterobacteriáceas únicamente.
2. Quinolonas de amplio espectro. Las tres Quinolonas objeto de este estudio corresponden al segundo grupo.

La resistencia bacteriana a las Quinolonas es consecuencia de mutaciones espontáneas que ocurren con una frecuencia menor de 10^{-9} , de exposición a concentraciones subinhibitorias que conducen a una alteración en la subunidad A de la DNA Girasa y a un daño simultáneo de la permeabilidad de la pared celular (3).

No se ha demostrado resistencia mediada por plásmidos a las nuevas Quinolonas (4).

El propósito de este trabajo fue estudiar la sensibilidad In Vitro de diversas cepas bacterianas frente a Ciprofloxacina, Enoxacina y Pefloxacina, antibióticos existentes como alternativa terapéutica antimicrobiana para microorganismos que no responden a otros antibióticos de primera elección.



* Facultad de Ciencias Departamento de Farmacia, Universidad Nacional - Bogotá. A.A. 14490

PARTE EXPERIMENTAL

Se realizaron pruebas de sensibilidad bacteriana por el método de difusión en agar por extensión en superficie según Kirby Bauer.

Las cepas analizadas:

Fueron aisladas de pacientes infectados de los diferentes servicios de la clínica San Pedro Claver. Estas se colectaron y procesaron diariamente desde junio de 1989 hasta diciembre de 1989. La clasificación bacteriana la realizaron las bacteriólogas del laboratorio de la clínica por el método MIC/ID micropaneles y se leyó en el equipo Beckman Instruments. Por este método también se obtuvieron los datos sobre sensibilidad a diversos antibióticos (Datos no reportados aquí).

Los sensidiscos utilizados para las pruebas fueron CIP 5mg ENX 10 mg, PEF 5 mg.

El criterio para la clasificación de la sensibilidad fue la medida del diámetro de halo de inhibición. Si este es menor o igual a 15 mm = resistente (R), si el diámetro está entre 16-20 mm = medianamente sensible (MS) y si es 21 mm = sensible (S).

RESULTADOS Y DISCUSION

En las Tablas Nos. 1,2,3, están contenidos los resultados correspondientes a la sensibilidad obtenida para cada una de las Quinolonas ensayadas con las diferentes cepas de Enterobacteriáceas, microorganismos no fermentadores y *Staphylococcus* respectivamente.

Como podemos observar, para las Enterobacterias se obtuvo un 96.6% de cepas sensibles a Ciprofloxacina, un 78.28% fueron sensibles a Pefloxacina y 87.7% fueron sensibles a Enoxacina.

En cuanto a cepas resistentes a estas Quinolonas el mayor número de cepas fue para Pefloxacina 6,33% seguido por Enoxacina 2,26% y Ciprofloxacina 0.6% (Gráfica 1).

Según lo reportado por Arpi. Et. Al 1987 (5) las cepas de Enterobacteriáceas resistentes a B-lactámicos convencionales y cefalosporinas de tercera generación son sensibles a enoxacina. No obstante en los resultados de este trabajo se halló que solamente el 18.5% de estas cepas tenían ese patrón de comportamiento y un 6.44% de ellas era sensible a enoxacina. Este último grupo mostró resistencia a todos

TABLA I
RESULTADOS DE SENSIBILIDAD A LAS QUINOLAS ENSAYADAS PARA ENTEROBACTERIACEAS

| ENTEROBACTERIACEAS | TOTAL | C | I | P | P | E | F | E | N | OX |
|---------------------------------|------------|------------|-----------|----------|------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|
| | | | | | | | | | | |
| Total cepas 653 | | | | | | | | | | |
| <i>Arizona hinshawii</i> | 3 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 |
| <i>Citrobacter amalonaticus</i> | 4 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 22 | 22 | 0 | 0 | 10 | 11 | 1 | 18 | 4 | 0 |
| <i>Edwardsiella tarda</i> | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| <i>Enterobacter agglomerans</i> | 68 | 63 | 5 | 0 | 40 | 22 | 6 | 50 | 15 | 3 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 10 | 9 | 1 | 0 | 9 | 1 | 0 | 9 | 1 | 0 |
| <i>Escherichia coli</i> | 149 | 149 | 0 | 0 | 131 | 12 | 4 | 139 | 8 | 2 |
| <i>Hafnia alvei</i> | 8 | 7 | 1 | 0 | 5 | 1 | 2 | 4 | 4 | 0 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 16 | 16 | 0 | 0 | 16 | 0 | 0 | 16 | 0 | 0 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 14 | 14 | 0 | 0 | 11 | 2 | 1 | 12 | 2 | 0 |
| <i>Klebsiella ozaenae</i> | 39 | 37 | 1 | 1 | 28 | 7 | 4 | 35 | 2 | 2 |
| <i>Kluvera ascorbata</i> | 7 | 7 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 32 | 29 | 1 | 2 | 26 | 3 | 3 | 28 | 2 | 2 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 5 | 5 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 |
| <i>Salmonella enteritidis</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| <i>Serratia liquefaciens</i> | 20 | 20 | 0 | 0 | 18 | 1 | 1 | 18 | 2 | 0 |
| <i>Serratia marscenses</i> | 38 | 36 | 2 | 0 | 27 | 7 | 4 | 37 | 1 | 0 |
| <i>Serratia rubidae</i> | 4 | 4 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 |
| Totales | 442 | 427 | 12 | 3 | 346 | 68 | 28 | 388 | 44 | 10 |
| Porcentajes | | 96.6 | 2.7 | 0.6 | 78.3 | 15.4 | 6.33 | 87.7 | 9.95 | 2.26 |

S = Sensible

MS = Medianamente sensible

R = resistente

TABLA 2
RESULTADOS DE SENSIBILIDAD A LAS QUINOLONAS ENSAYADAS PARA
MICROORGANISMOS NO FERMENTADORES

| NO FERMENTADORES | TOTAL | C | | I | | P | | P | | E | | F | | E | | N | | X | |
|--------------------------------|-----------|-------------|----|------------|----------|------------|----------|------------|----|-------------|---|-------------|---|-------------|----|-------------|---|----------|---|
| | | S | MS | R | S | MS | R | S | MS | R | S | MS | R | S | MS | R | S | MS | R |
| <i>Acinetobacter iwoffi</i> | 1 | 0 | | 1 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 1 | | 0 | 0 | 1 | | 0 | | 0 |
| <i>Acinetobacter anitratus</i> | 1 | | 1 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | 1 | | 0 | 0 | 1 | | 0 | | 0 |
| <i>Aeromonas hydrophila</i> | 1 | | 1 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0 | | 0 | 1 | 0 | | 0 | | 0 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 23 | 20 | | 2 | 1 | | 3 | 7 | | 13 | | 21 | | 2 | | 0 | | | 0 |
| <i>Pseudomonas cepacia</i> | 4 | | 4 | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | | 2 | | 3 | | 1 | | 0 | |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i> | 5 | | 5 | 0 | | 0 | | 1 | | 1 | | 3 | | 4 | | 1 | | 0 | |
| <i>Pseudomonas putida</i> | 5 | | 5 | 0 | | 0 | | 1 | | 1 | | 3 | | 4 | | 1 | | 0 | |
| Total | 37 | 34 | | 2 | 1 | | 3 | 11 | | 21 | | 32 | | 5 | | 0 | | 0 | |
| Porcentajes | | 91.8 | | 5.4 | | 2.7 | | 8.1 | | 29.7 | | 56.7 | | 86.4 | | 13.5 | | 0 | |

S = Sensible

MS = Medianamente sensible

R = resistente

CIP = Ciprofloxacina

PEF = Pefloxacina

X = Enoxacina

TABLA 3
RESULTADOS DE SENSIBILIDAD A LAS QUINOLONAS ENSAYADAS PARA STAPHYLOCOCCUS

| | TOTAL | C | | I | | P | | P | | E | | F | | E | | N | | X | |
|-------------------------------------|------------|-------------|----|-------------|----------|------------|------------|-------------|----|-------------|---|-------------|---|-------------|----|-----------|---|-------------|---|
| | | S | MS | R | S | MS | R | S | MS | R | S | MS | R | S | MS | R | S | MS | R |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 107 | 94 | | 9 | 4 | | 64 | 33 | | 10 | | 67 | | 30 | | 10 | | | |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 37 | 33 | | 3 | 1 | | 29 | 5 | | 3 | | 28 | | 6 | | 3 | | | |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | 30 | 27 | | 2 | 1 | | 19 | 6 | | 5 | | 23 | | 4 | | 3 | | | |
| Total | 174 | 154 | | 14 | 6 | | 112 | 44 | | 18 | | 119 | | 40 | | 16 | | | |
| Porcentajes | | 88.5 | | 8.04 | | 3.4 | | 64.4 | | 25.3 | | 10.3 | | 68.4 | | 23 | | 9.19 | |

S = sensible

MS = Medianamente sensible

R = resistente

CIP = Ciprofloxacina

PEF = Pefloxacina

ENX = Enoxacina

los antibióticos de prueba. Dos de las cepas de *Enterobacteriáceas* estudiadas presentaron resistencia simultánea a las tres Quinolonas ensayadas, siendo sensibles a Beta láctamicos.

En cuanto a las *Pseudomonas* se obtuvo un 91.8% de cepas sensibles a ciprofloxacina, 86.4% a enoxacina y sólo un 8.1% a pefloxacina.

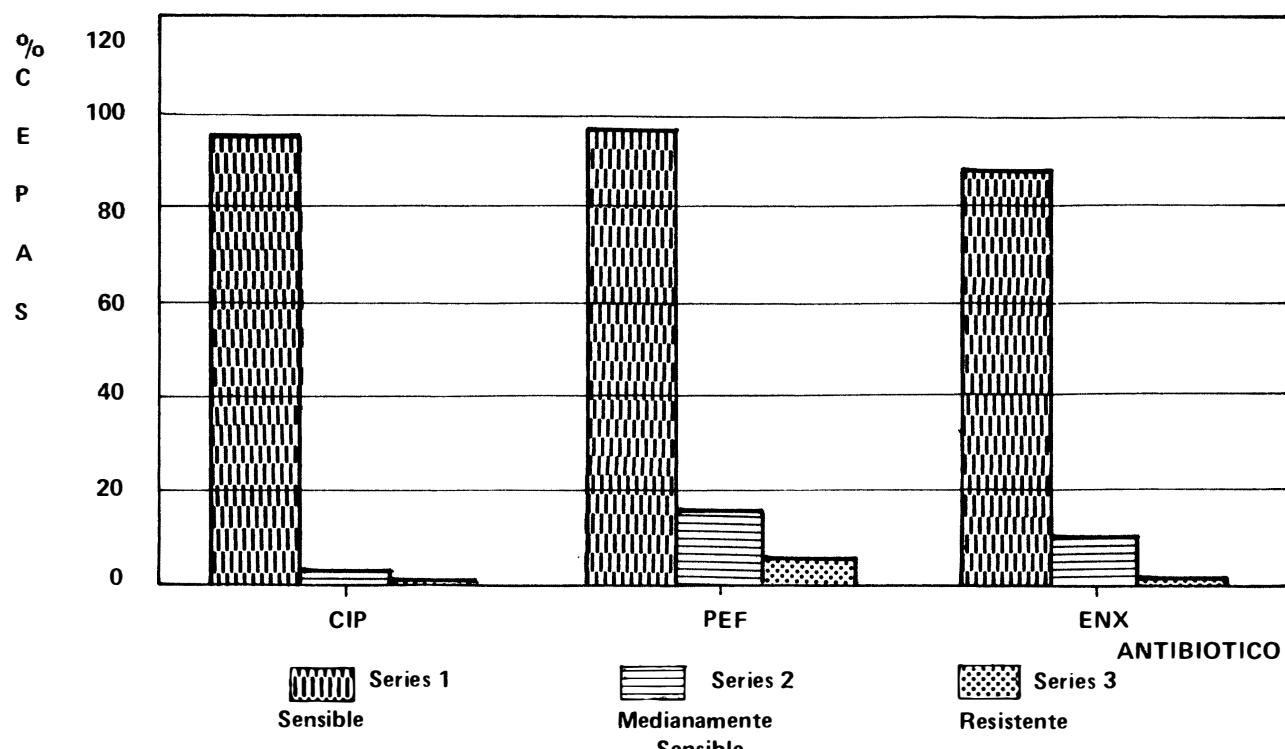
Es de resaltar el elevado porcentaje de cepas de *Pseudomonas* resistentes a pefloxacina, 56.7%. Ninguno de los microorganismos no fermentadores mostró resistencia a enoxacina y solo un 2.7% a ciprofloxacina.

Lerner, 1988 (6) reporta que los aminoglucósidos presentan mejor actividad antimicrobiana contra cepas de *Pseudomonas* resistentes a ciprofloxacina. Por el contrario entre los resultados obtenidos aquí, la única cepa resistente a ciprofloxacina también lo es a los aminoglucósidos de prueba.

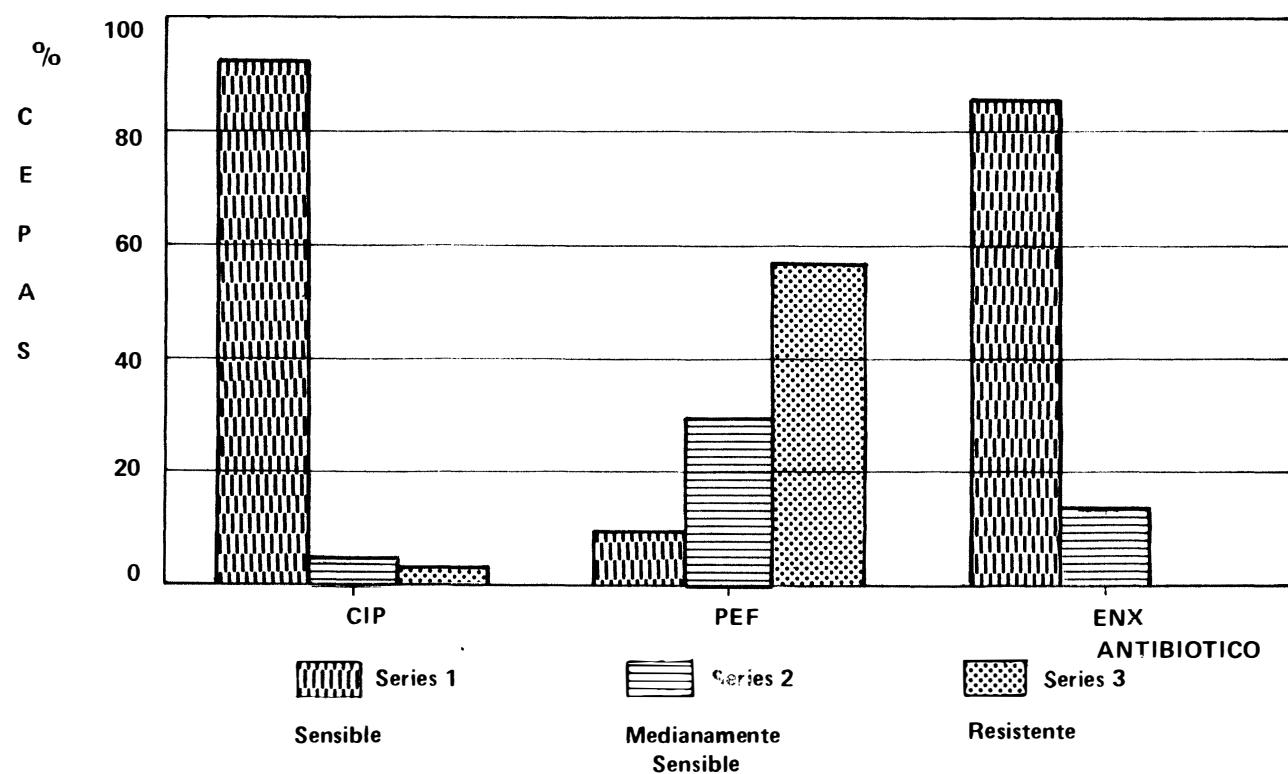
De 107 cepas de *aureus* ensayadas, el 87.8% resultaron sensibles a ciprofloxacina, 62.6% a enoxacina y 59.8% a pefloxacina (Gráfica 3); igualmente se presentó un 9.3% de *S. aureus* resistente a pefloxacina y a enoxacina y un 3.7% a ciprofloxacina.

Henwood, 1988 (7) reporta la ausencia de cepas de *S. aureus* resistentes a enoxacina, sin embargo, co-

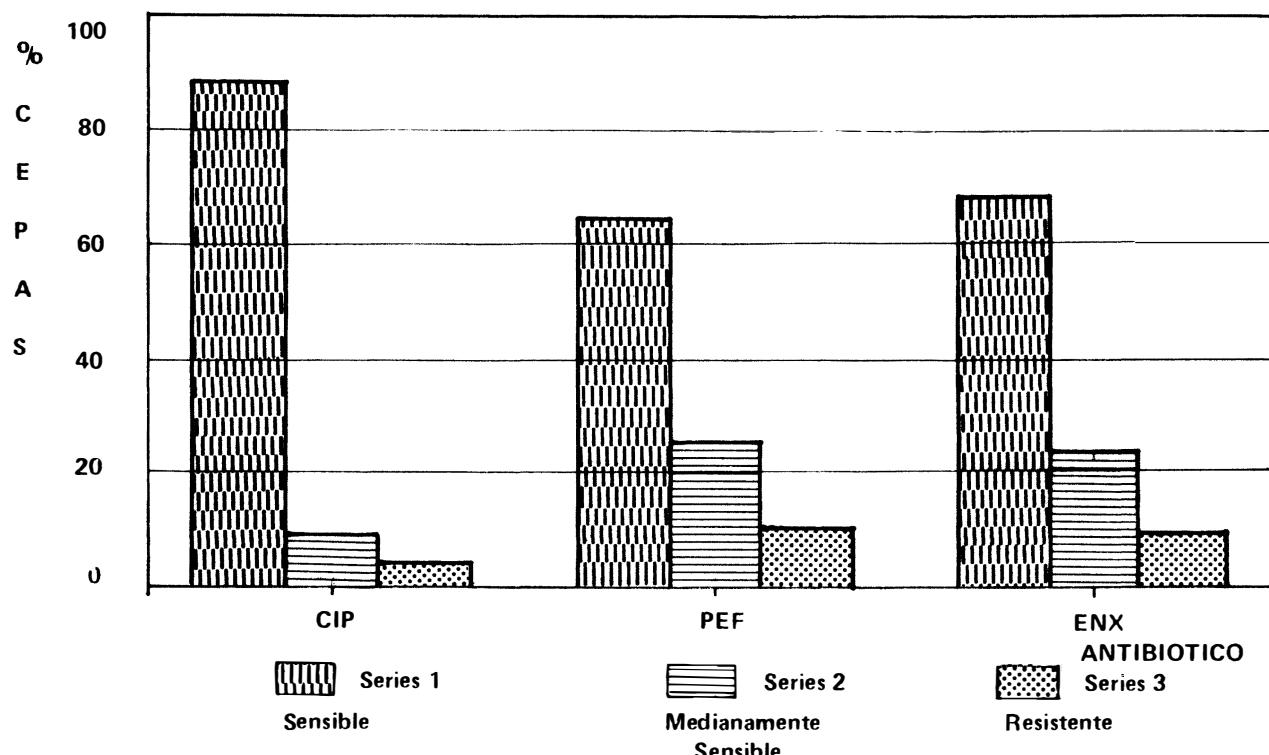
GRAFICA No. 1
ENTEROBACTERIACEAS 442 CEP



GRAFICA No. 2
PS EUDOMONAS 37 CEPAS



GRAFICA No. 3
STAPHYLOCOCCUS TOTAL 174



mo ya se mencionó un 9.3% de ellos resultaron resistentes a enoxacina.

Se obtuvieron 3 cepas de *S. aureus* con resistencia simultánea a las tres Quinolonas ensayadas y cinco con resistencia simultánea a pefloxacina y enoxacina.

Relacionando las 37 cepas de *S. epidermidis* se obtuvo un 89.1% de cepas sensibles a ciprofloxacina, 78.3% a pefloxacina y 75.6% a enoxacina; además se presentó un 8.1% de cepas de *S. epidermidis* resistente a pefloxacina y enoxacina y sólo un 2.7% a ciprofloxacina.

Van Saene (8) encuentra que cepas de *S. epidermidis* resistentes a oxacilina son sensibles a pefloxacina. Observando los resultados obtenidos en este trabajo tenemos que la actividad de pefloxacina abarcó tanto el grupo de *S. epidermidis* oxacilina resistente, como el de oxacilina sensible.

Dos cepas de *S. epidermidis* mostraron resistencia simultánea a pefloxacina y enoxacina mientras que

ninguna cepa presentó resistencia simultánea a las tres Quinolonas.

En cuanto a las cepas de *S. saprophyticus* se obtuvo que un 90% de ellas es sensible a ciprofloxacina, 76.6% a enoxacina y 3.3% a ciprofloxacina. De las 30 cepas de *S. saprophyticus* dos presentaron resistencia simultánea a las 3 quinolonas y una resistencia a pefloxacina y enoxacina.

Vemos que de las 3 quinolonas ensayadas la ciprofloxacina ejerció su actividad antimicrobiana sobre un mayor número de cepas, seguida por enoxacina y pefloxacina obteniendo los siguientes porcentajes de cepas sensibles a ciprofloxacina: 96.6% de Enterobacteriaceas, 91.8% de *Pseudomonas* y 88.5% de *Staphylococcus*. (Gráfica 1, 2, 3).

Además se puede concluir que la Quinolona que presentó mayor número de cepas resistentes fue la pefloxacina. Es de resaltar el caso de las *Pseudomonas*, ya que de 37 cepas 21 fueron resistentes y 11 medianamente sensibles.

Es importante anotar que la pefloxacina actuó sobre un mayor número de cepas de *S. aureus* que ciprofloxacina y enoxacina, lo cual no ocurrió con los otros microorganismos.

Según los resultados aquí anotados se puede apreciar la gran actividad antimicrobiana de las Quinolonas ensayadas contra las cepas aisladas en la clínica S. Pedro Claver.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a las bacteriólogas del Laboratorio Clínico de la Clínica San Pedro Claver por proveernos las cepas bacterianas clasificadas.

BIBLIOGRAFIA

1. D.C. HOOPER, J.S. Wolfson, Ng Ey, MN. Smartz. Am. J. Med. 82 (suppl 4A), 12. (1987).
2. N.C. Harold, Medical Clinics of North America, 72, 620 (1988).
3. H.C. Neu. Reviews of infectious Diseases, 10, 57 (1988).
4. MH, Munshi, K. Haider, M.M. Rahaman. Da Sack, Zu. Ahemed, MG. Morshed. Lancet 2, 419 (1987).
5. M. Arpl. B. Gahrn Hansen, P. Sogaard y M. Weisbentzon. Acta patológica, microbiológica e inmunológica escandinavia 95, 141 (1987).
6. LS. Laviernica, Rev of infect Dis. 10 (Supl 1. 533) (1988).
7. JM. Henwood y JP Monk, Drug evaluation 36, 32 (1988).
8. S. Van, NP. J. Tank Smith y CI. Lerck. Abstracts of the International Symposium of the New Quinolones Genera, 205, 17 (1986).
9. L.J.V. Piddock. The Lancet 17, 907 (1987).
10. G.C. Crumplin. The Lancet, 10. 884 (1987).
11. J. Nightingale. American Journal of Hospital Pharmacy. 44, 131 (1987).