

Actividad *in vitro* de ertapenem frente a enterobacterias provenientes de la comunidad en siete ciudades de Colombia

In vitro Activity of Ertapenem Against Community Isolates of enterobacteriaceae from Seven Cities in Colombia

MARÍA DEL ROSARIO OLIVERA¹, ADRIANA CORREA¹, SANDRA LORENA REYES¹,
MARÍA CONSUELO MIRANDA¹, MARÍA VIRGINIA VILLEGAS¹
Y EL GRUPO DE ESTUDIO DE INVANZ®

Fecha de recepción: 9/12/2005
Fecha de aceptación: 26/12/2005

RESUMEN

Objetivo. Evaluar los perfiles de sensibilidad *in vitro* de ertapenem y comparar su actividad con la de otros antibióticos de uso clínico para *Enterobacteriaceas* de la comunidad en Colombia.

Materiales y métodos. Estudio descriptivo en el cual se recolectaron aislamientos clínicos de Enterobacterias provenientes de la comunidad de once hospitales de siete ciudades de Colombia. Los aislamientos se probaron con diferentes antibióticos –incluido el ertapenem– mediante la técnica de microdilución en caldo y la utilización de suspensiones bacterianas según las recomendaciones vigentes del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). En un grupo de bacterias con fenotipo compatible con la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), se realizó la prueba confirmatoria de BLEE de Vitek®.

Resultados. Se recolectaron 448 cepas; los sitios de aislamiento más frecuentes fueron la piel y los tejidos blandos (48%), el tracto genitourinario (27%) y las secreciones intraabdominales (16%). La sensibilidad de ertapenem en todos los aislamientos

fue de 100%. Los otros antibióticos presentaron comportamientos variables para cada especie bacteriana. Se resalta que *Escherichia coli* presentó 26% de resistencia a las quinolonas. De los 10 aislamientos de *E. coli* y 5 de *Klebsiella* con fenotipo sugestivo de producción de BLEE, 4 y 2, respectivamente, se confirmaron como BLEE positivos mediante la prueba confirmatoria.

Conclusión. Los aislamientos de infecciones adquiridas en la comunidad son adecuadamente inhibidas por el ertapenem. Existen bacterias resistentes a los diferentes antibióticos, excepto a los carbapenems. Se evidencia la presencia de cepas productoras de BLEE en la comunidad que son inhibidas adecuadamente *in vitro* por el ertapenem.

Palabras clave: resistencia bacteriana, Enterobacterias, infecciones adquiridas en la comunidad, ertapenem, β -lactamasas de espectro extendido.

Infectio 2005; 9(4): 180-187

Correspondencia: María Virginia Villegas, CIDEIM, Avenida 1N # 3-03, Cali, Colombia. Teléfono: (2) 668 2164; fax: (2) 664 2989. mavir@uniweb.net.co

Financiación: Este documento es producto del trabajo de investigación *Estudio de la actividad in vitro de ertapenem (MK-0826) en la flora bacteriana en hospitales de Colombia* financiado por Merck Sharp & Dohme.

¹ Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas, CIDEIM, Avenida 1N # 3-03, Cali, Colombia.

ABSTRACT

Objective. To evaluate the *in vitro* susceptibility profile of ertapenem and to compare its activity with other antibiotics in clinical use against community *Enterobacteriaceae* in Colombia.

Materials and methods. A descriptive study in which the clinical isolates of community Enterobacteria were collected in eleven hospitals in seven cities of Colombia. Through a broth microdilution technique and using bacterial suspensions according to the guidelines in force from the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), the isolates were tested against different antibiotics including ertapenem. In a group of bacteria with phenotypes compatible with extended spectrum β -lactamases (BLEE) production, a confirming BLEE test from Vitek® was performed.

Results. 448 strains were collected. The most frequent sources were skin and soft tissues (48%), genitourinary tract (27%) and intraab-

dominal secretions (16%). Ertapenem's activity against all the isolates was 100%. The other antibiotics presented variable behaviors according to each bacterial species. It is underlined that *Escherichia coli* displayed resistance of 26% to quinolones. From the 10 isolates of *E. coli* and 5 of *Klebsiella* with a phenotype suggestive of BLEE production, 4 and 2, respectively, were confirmed as BLEE positive through a confirming test.

Conclusions. Isolates of community acquired infections are adequately inhibited by ertapenem. There are bacteria resistant to different antibiotics except for carbapenems. The presence of BLEE producer strains is evidenced in the community, which are adequately inhibited *in vitro* by ertapenem.

Key words: bacterial resistance, Enterobacteriaceae, community acquired infections, ertapenem, extended spectrum β -lactamases. *Infectio* 2005; 9(4): 180-187

INTRODUCCIÓN

El ertapenem es un antibiótico de la familia de los carbapenems, de uso parenteral y vida media prolongada que permite ser administrado una sola vez al día (1, 2, 3, 4). Es un antibiótico bactericida que actúa bloqueando la síntesis de la pared bacteriana al unirse a las proteínas unidoras de penicilina (5) de las enterobacterias.

El ertapenem tiene un espectro de acción amplio que le permite cubrir adecuadamente bacterias Gram positivas, Gram negativas y anaerobias. Presenta actividad limitada contra ciertas bacterias hospitalarias como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococci* y *Staphylococcus metilino-resistente* (6). Múltiples estudios han demostrado la efectividad de este antibiótico en el tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad, especialmente en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, tracto urinario, neumonías, infecciones pélvicas agudas e infecciones intraabdominales (7, 8, 9, 10, 11).

Como carbapenémico, el ertapenem es estable frente a la mayoría de β -lactamasas de importancia clínica, como las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las β -lactamasas tipo AmpC (12). Las BLEE son enzimas producidas por bacterias Gram ne-

gativas, con la capacidad de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación y los monobactámicos; se caracterizan por ser transmitidas a través de plásmidos que, además, pueden portar información que conduce a la resistencia de otros antibióticos como el cloranfenicol, el trimetropim-sulfametoxazol, los aminoglucósidos y las quinolonas (13, 14). Estas enzimas característicamente son inhibidas por el ácido clavulánico. La prevalencia de Gram negativos productores de BLEE en América Latina es superior a la reportada en los Estados Unidos y Europa (15, 16, 17). Los datos colombianos publicados por el CIDEIM indican que cerca de 32% de los aislamientos clínicos de *Klebsiella pneumoniae* y 11,8% de *Escherichia coli* procedentes de 10 hospitales del país exhiben fenotipos sugestivos de la producción de BLEE (18). Su prevalencia en la comunidad es desconocida. Por su parte las β -lactamasas tipo AmpC son codificadas a nivel cromosómico y se caracterizan por no ser inhibidas por el ácido clavulánico y tener la capacidad de hidrolizar preferiblemente las cefalosporinas de tercera generación, el cefoxitín y, en menor grado, los inhibidores de β -lactamasas. El cefepime, las quinolonas y los carbapenems han demostrado ser los antibióticos más estables frente a la hidrólisis de estas enzimas (19, 20).

En Colombia no existen datos sobre la actividad *in vitro* del ertapenem en aislamientos de *Enterobacteriaceae* adquiridas en la comunidad y, por tal razón, este estudio tuvo como propósito evaluar su perfil de sensibilidad *in vitro* y compararlo con otras alternativas terapéuticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio descriptivo, prospectivo, realizado entre octubre de 2003 y agosto de 2004, con la participación de 11 hospitales de 7 ciudades del país: Bogotá, Cali, Medellín, Cartagena, Pereira, Bucaramanga y Barranquilla. Se recolectaron aislamientos de Enterobacterias de pacientes provenientes de la comunidad, aisladas de secreciones del tracto respiratorio, genitourinario, osteoarticulares, de piel y tejidos blandos e intraabdominales. Se recolectaron, también, aislamientos de pacientes hospitalizados por infecciones agudas intraabdominales o pélvicas adquiridas en la comunidad como apendicitis, colecistitis, diverticulitis, endometritis, aborto séptico y absceso tubo-ovárico. Se excluyeron los aislamientos de bacterias causantes de infecciones hospitalarias definidas como aquellas que aparecen después de las primeras 48 horas de hospitalización (10) y los de bacterias Gram positivas.

Todos los aislamientos fueron inicialmente identificados en los laboratorios de estos hospitales y, posteriormente, enviados al CIDEIM. Cada una de los aislamientos recibidos en el CIDEIM se volvió a identificar utilizando el sistema VITEK® (BioMerieux, Lyon, Francia) para confirmar la especie y el género. La evaluación de sensibilidad antibiótica se determinó por concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) las cuales se determinaron por medio de la técnica de microdilución en caldo con paneles facilitados por Merck Sharp & Dohme. Entre los antibióticos contenidos en cada panel se encontraban ertapenem, imipenem, meropenem, cefepime, piperacilina/tazobactam, cefoxitin, ceftazidime, ceftriaxone, ampicacina, ciprofloxacina, levofloxacina y tobramicina. Las CIM se determinaron según las recomendaciones vigentes del CLSI. Con el fin de confirmar la producción de BLEE en los aislamientos de enterobacterias con fenotipo sugestivo, definido por el CLSI como aquellas cepas con CIM superiores o iguales a 2 µg/ml para ceftazidime o ceftriaxone, se sometieron a la prueba confirmatoria automatizada

de VITEK®. Esta prueba consiste en cuatro pocillos que contienen ceftazidime y cefotaxime en concentraciones de 0,5 µg/ml, solos y combinados con 4 µg/ml de ácido clavulánico. El análisis de estos pocillos se hace automáticamente cuando el control del crecimiento ha alcanzado un límite predefinido (luego de 4 a 15 horas de incubación). Se considera confirmatorio para la presencia de BLEE una reducción del crecimiento bacteriano del 50% o más en los pocillos con cefotaxime o con ceftazidime combinados con ácido clavulánico, comparándolo con el nivel de crecimiento con el medicamento solo.

Se creó una base de datos con el programa WHONET 5.3; luego se analizó toda la información de los resultados de las pruebas de identificación y sensibilidad de cada cepa, así como el origen del aislamiento y el hospital de donde provino.

RESULTADOS

Se recibieron 491 cepas durante los 11 meses del estudio. Se excluyeron 43 cepas debido a que no pertenecían a la familia *Enterobacteriaceae*; por consiguiente, quedaron 448 cepas para el análisis final. De éstas, 218 se aislaron de secreciones de piel y tejidos blandos, 79 de orina, 71 de secreciones intraabdominales, 42 de tracto genitourinario, 19 del tracto respiratorio superior, 9 del tracto respiratorio inferior, 8 de secreciones osteoarticulares y 2 de sangre (tabla 1).

E. coli fue la bacteria aislada con mayor frecuencia (44% del total de cepas) y fue predominante en las muestras obtenidas de secreciones abdominales (62%), orina (60%) y secreciones de piel y tejidos blandos (34%). En segundo lugar se encontró *Klebsiella pneumoniae* (19%); fue la bacteria más frecuente en los aislamientos del tracto respiratorio superior (42%). *Proteus mirabilis* ocupó el tercer lugar (8%); la mayoría de estas cepas se aislaron de secreciones de piel y tejidos blandos (10%) y de orina (10%). En el cuarto lugar se ubicó *Enterobacter cloacae*; fue uno de los patógenos aislados con mayor frecuencia de secreciones osteoarticulares (38%) y piel y tejidos blandos (9%). El quinto lugar fue para *Morganella morganii*, la cual se encontró principalmente en secreciones de piel y tejidos blandos (8%) (véase tabla 2).

Tabla 1**Distribución de los aislamientos de acuerdo con el género de la bacteria y fuente de origen**

MICROORGANISMO	No. Total	No. (%) de aislamientos							
		PTB	O	IA	TGU	TRS	TRI	OA	SAN
<i>Escherichia coli</i>	198	75 (34)	47 (60)	44 (62)	30 (71)	1 (5)	0	0	1 (50)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	86	44 (20)	12 (15)	15 (21)	4 (9,5)	8 (42)	1 (13)	2 (24)	0
<i>Proteus mirabilis</i>	41	24 (10)	8 (10)	2 (2,8)	1 (2,3)	5 (26)	0	0	1 (50)
<i>Enterobacter cloacae</i>	35	20 (9)	4 (5)	5 (7)	0	1 (5)	2 (25)	3 (38)	0
<i>Morganella morganii</i>	26	19 (8)	1 (1,2)	3 (4,2)	3 (7)	0	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	18	9 (4)	1 (1,2)	0	0	3 (16)	2 (25)	3 (38)	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	12	8 (3)	0	1 (1,4)	1 (2,3)	1 (5)	1 (13)	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	11	9 (4)	0	0	1 (2,3)	0	1 (13)	0	0
<i>Citrobacter freundii</i>	6	1 (0,4)	3 (3,8)	0	0	0	2 (25)	0	0
<i>Proteus vulgaris</i>	4	3 (1,4)	1 (1,2)	0	0	0	0	0	0
<i>Citrobacter koseri</i>	3	1 (0,4)	1 (1,2)	0	1 (2,3)	0	0	0	0
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	2	1 (0,4)	0	1 (1,4)	0	0	0	0	0
<i>Escherichia hermannii</i>	2	1 (0,4)	1 (1,2)	0	0	0	0	0	0
<i>Citrobacter braakii</i>	1	1 (0,4)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter sakazakii</i>	1	1 (0,4)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	1 (0,4)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Proteus rettgeri</i>	1	0	0	0	1 (2,3)	0	0	0	0
TOTAL	448	218	79	71	42	19	9	8	2

PTB: secreciones de piel y tejidos blandos; **O:** orina; **IA:** secreciones intraabdominales, **TGU:** secreciones de tracto genitourinario; **TRS:** secreciones de tracto respiratorio superior; **TRI:** secreciones de tracto respiratorio inferior; **OA:** secreciones osteoarticulares; **SAN:** sangre.

Todas las cepas analizadas de Enterobacterias fueron 100% sensibles a ertapenem, imipenem y meropenem. ertapenem y meropenem registraron las CIM₅₀ y CIM₉₀ más bajas, con rangos entre 0,032 y 2 µg/ml y 0,032 y 4 µg/ml, respectivamente, lo cual ratifica su alta actividad *in vitro*. En la tabla 2 presentamos la susceptibilidad *in vitro* de las 8 bacterias más frecuentes de este estudio; a continuación discutimos su comportamiento frente a los antibióticos evaluados, resaltando la resistencia encontrada y el probable mecanismo de resistencia operante.

E. coli presentó una resistencia baja a todos los antibióticos probados excepto a las quinolonas; tanto la ciprofloxacina como la levofloxacina registraron 26% de resistencia. Dos por ciento de los aislamientos fueron resistentes a ceftazidime y 4% a cefoxitín, comportamiento que sugiere la presencia de BLEE. De los diez aislamientos de *E. coli* compatibles con un fenotipo de BLEE, 4 se confirmaron como positivos con Ila prueba de BLEE.

K. pneumoniae mostró una mayor resistencia a piperacilina/tazobactam (7%) que a cefepime (1,2%).

Las cefalosporinas de tercera generación presentaron resistencia de 2,3% para ceftriaxone y 8,1% para cefoxitín. Así como en *E. coli*, este fenotipo es sugestivo de la producción de BLEE. De los 5 aislamientos que tenían fenotipos sugestivos de BLEE, 2 se confirmaron como positivos con la prueba BLEE. La resistencia observada frente a las quinolonas no superó el 5% lo cual indica que los factores y mecanismos de resistencia no operan de la misma manera para *K. pneumoniae* y *E. coli*.

P. mirabilis fue resistente únicamente a cefoxitín (5%); sin embargo, la cepa que presentaba un fenotipo sugestivo de BLEE fue negativa en la prueba confirmatoria.

E. cloacae mostró una mayor resistencia a cefalosporinas de tercera generación, 31,4% para ceftazidime y 17% para ceftriaxone. Para el cefoxitín se registró una resistencia de 94%. Se evidenció también resistencia frente a las cefalosporinas de tercera generación (~24%), cefoxitín (94,3%) y piperacilina/tazobactam (11,4%) así como a quinolonas (28,6%). Las bajas CIM₅₀ y CIM₉₀ de cefepime y los

Tabla 2**Susceptibilidad *in vitro* de 8 especies de *Enterobacteriaceae***

Microorganismo	Antibiótico	%R	%I	%S	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)
<i>Escherichia coli</i> (n=198)	Ertapenem	0	0	100	0,032	0,032
	Imipenem	0	0	100	0,125	0,5
	Meropenem	0	0	100	0,032	0,032
	Cefepima	0	0,5	99,5	0,064	0,25
	Piperacilina/tazobactam	0	4	96	1	8
	Cefoxitina	4	4,5	91,4	2	8
	Ceftazidima	2	0	98	0,5	0,5
	Ceftriaxona	0	2	98	0,5	0,5
	Amicacina	0	1	99	2	8
	Ciprofloxacina	25,8	1	73,2	0,5	4
	Levofloxacina	24,2	2	73,7	0,25	8
Tobramicina	1,5	8,1	90,4	1	4	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=86)	Ertapenem	0	0	100	0,032	0,064
	Imipenem	0	0	100	0,125	1
	Meropenem	0	0	100	0,032	0,032
	Cefepima	1,2	1,2	97,7	0,064	0,5
	Piperacilina/tazobactam	7	3,5	89,5	1	64
	Cefoxitina	8,1	1,2	90,7	2	8
	Ceftazidima	3,5	1,2	95,3	0,5	1
	Ceftriaxona	2,3	2,3	95,3	0,5	0,5
	Amicacina	0	0	100	2	2
	Ciprofloxacina	3,5	1,2	95,3	0,5	0,5
	Levofloxacina	2,3	1,2	96,5	0,25	0,25
Tobramicina	1,2	0	98,8	1	1	
<i>Proteus mirabilis</i> (n=41)	Ertapenem	0	0	100	0,032	0,064
	Imipenem	0	0	100	2	4
	Meropenem	0	0	100	0,064	0,25
	Cefepima	0	0	100	0,064	0,125
	Piperacilina/tazobactam	0	0	100	1	1
	Cefoxitina	4,9	4,9	90,2	4	8
	Ceftazidima	0	0	100	0,5	0,5
	Ceftriaxona	0	0	100	0,5	0,5
	Amicacina	0	2,4	97,6	8	8
	Ciprofloxacina	0	2,4	97,6	0,5	0,5
	Levofloxacina	0	0	100	0,25	0,5
Tobramicina	2,4	0	97,6	1	2	
<i>Enterobacter cloacae</i> (n=35)	Ertapenem	0	0	100	0,032	2
	Imipenem	0	0	100	0,5	1
	Meropenem	0	0	100	0,032	0,25
	Cefepima	2,9	2,9	94,3	0,064	4
	Piperacilina/tazobactam	11,4	11,4	77,1	1	128
	Cefoxitina	94,3	0	5,7	32	64
	Ceftazidima	31,4	0	68,6	0,5	64
	Ceftriaxona	17,1	14,3	68,6	0,5	64
	Amicacina	0	8,6	91,4	2	16
	Ciprofloxacina	28,6	2,9	68,6	0,5	4
	Levofloxacina	25,7	2,9	71,4	0,25	8
Tobramicina	2,9	20	77,1	1	8	

continúa

Susceptibilidad *in vitro* de 8 especies de *Enterobacteriaceae*

conclusión

Microorganismo	Antibiótico	%R	%I	%S	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)
<i>Morganella morganii</i> (n=26)	Ertapenem	0	0	100	0,032	0,25
	Imipenem	0	0	100	2	4
	Meropenem	0	0	100	0,064	0,25
	Cefepima	0	0	100	0,064	1
	Piperacilina/tazobactam	0	0	100	1	2
	Cefoxitina	30,8	15,4	53,8	8	32
	Ceftazidima	7,7	3,8	88,5	0,5	16
	Ceftriaxona	0	3,8	96,2	0,5	8
	Amicacina	0	0	100	2	8
	Ciprofloxacina	23,1	7,7	69,2	0,5	4
	Levofloxacina	11,5	11,5	76,9	0,5	8
Tobramicina	0	3,8	96,2	1	4	
<i>Serratia marcescens</i> (n=18)	Ertapenem	0	0	100	0,032	0,5
	Imipenem	0	0	100	1	4
	Meropenem	0	0	100	0,064	0,5
	Cefepima	11,1	0	88,9	0,125	32
	Piperacilina/tazobactam	0	0	100	1	2
	Cefoxitina	44,4	33,3	22,2	16	32
	Ceftazidima	0	11,1	88,9	0,5	16
	Ceftriaxona	11,1	0	88,9	0,5	64
	Amicacina	0	5,6	94,4	2	8
	Ciprofloxacina	16,7	0	83,3	0,5	4
	Levofloxacina	5,6	0	94,4	0,25	2
Tobramicina	0	5,6	94,4	1	4	
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n=12)	Ertapenem	0	0	100	0,032	0,032
	Imipenem	0	0	100	0,125	1
	Meropenem	0	0	100	0,032	0,032
	Cefepima	0	0	100	0,064	0,064
	Piperacilina/tazobactam	0	0	100	1	1
	Cefoxitina	0	0	100	2	4
	Ceftazidima	0	0	100	0,5	0,5
	Ceftriaxona	0	0	100	0,5	0,5
	Amicacina	0	0	100	2	2
	Ciprofloxacina	0	0	100	0,5	0,5
	Levofloxacina	0	0	100	0,25	0,25
Tobramicina	0	0	100	1	1	
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n=11)	Ertapenem	0	0	100	0,032	2
	Imipenem	0	0	100	1	1
	Meropenem	0	0	100	0,032	2
	Cefepima	0	0	100	0,064	8
	Piperacilina/Tazobactam	0	18,2	81,8	1	32
	Cefoxitina	90,9	0	9,1	32	64
	Ceftazidima	0	0	100	0,5	8
	Ceftriaxona	9,1	0	90,9	0,5	4
	Amicacina	0	0	100	2	16
	Ciprofloxacina	9,1	0	90,9	0,5	1
	Levofloxacina	9,1	0	90,9	0,25	1
Tobramicina	9,1	9,1	81,8	1	8	

carbapenems confirman la alta actividad de dichos antibióticos frente a esta bacteria.

M. morganii también presentó resistencia a cefalosporinas de tercera generación (7,7% a cef-tazidime) y, en especial, a ceftioxitina (30,8%). El 23% de los aislamientos fue resistente a las quinolonas y, a diferencia de *Enterobacter*, no hubo resistencia a la piperacilina/tazobactam.

Serratia marcescens tuvo un comportamiento inusual ya que la resistencia a ceftioxitina (44,4%), ceftriaxone (11,1%) y ciprofloxacina (16,7%) sugieren la presencia de AmpC, pero a diferencia de *M. morganii*, hubo resistencia a cefepime (11,1%) y no a piperacilina/tazobactam.

Enterobacter aerogenes presentó una elevada resistencia a cefotaxima (90%) y menor (9,1%) a ceftriaxona, quinolonas y tobramicina.

DISCUSIÓN

Este estudio permite evaluar la actividad *in vitro* del ertapenem y otros antibióticos frente a cepas de pacientes que consultaron a múltiples centros del país por diversas patologías infecciosas. Dado que no fue posible revisar la totalidad de las historias clínicas de los pacientes de quienes se obtuvieron las muestras para descartar el ingreso reciente a un centro hospitalario, este estudio tiene la limitante de no poder garantizar que el 100% de las cepas eran provenientes de infecciones de la comunidad; sin embargo, sí permite presentar un panorama de la resistencia antibiótica de las bacterias Gram negativas aisladas con mayor frecuencia de pacientes en Colombia.

Es notoria la ausencia de la resistencia al ertapenem en todas las especies bacterianas analizadas, lo que contrasta con una alta resistencia a la ciprofloxacina y a la levofloxacina de *E. cloacae*, *M. morganii* y, especialmente, de *E. coli*. Los estudios realizados por el CIDEIM en aislamientos de origen hospitalario también han evidenciado altas tasas de resistencia de esta última bacteria a ambas quinolonas. También se evidenció una alta resistencia de enterobacterias como *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *M. morganii* a las cefalosporinas de tercera generación. El mecanismo de resistencia implicado en el caso de *K. pneumoniae* podría ser la presencia de BLEE junto con otras β -lactamasas como AmpC (19). En el caso de *E. cloacae* y *M. morganii* el mecanismo más probable puede ser la producción

aumentada de enzimas tipo AmpC, lo cual explica la alta resistencia a las cefalosporinas de tercera generación que se asocia con resistencia a inhibidores de β -lactamasas (14). La resistencia de *E. coli* a las quinolonas podría explicarse por la combinación de múltiples mecanismos como la salida, la alteración del blanco y las β -lactamasas (21). Estos altos porcentajes de resistencia limitan su uso para el tratamiento empírico de infecciones de la comunidad (22). Es llamativa la resistencia de *K. pneumoniae* y *Enterobacter* a la piperacilina/tazobactam, probablemente, por la presencia simultánea de β -lactamasas tipo BLEE y AmpC. En el caso particular de *K. pneumoniae*, podría obedecer a la producción de β -lactamasas tipo IRT (*inhibitor resistant TEM*), las cuales confieren resistencia a los inhibidores de β -lactamasas (23), BLEE con predominio SHV o AmpC adquirida por plásmidos, ya que esta enzima no se encuentra codificada cromosómicamente en *Klebsiella* spp. (19,14).

Los resultados de este estudio corroboran la alta actividad *in vitro* del ertapenem frente a bacterias causantes de infecciones extrahospitalarias (24, 25). Su actividad fue superior a la de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, quinolonas e inhibidores de β -lactamasas. El ertapenem se convierte en una alternativa terapéutica apropiada para el tratamiento de pacientes con infecciones complicadas adquiridas en la comunidad producidas por Gram negativos pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*, y para infecciones causadas por cepas productoras de BLEE.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a todos los que participaron activamente en la recolección y envío de cepas.

Grupo de Estudio de Invanz®: Bogotá: Clínica del Country (Santiago López, Paulette Lacourt, Maritza Rojas); Cali: Hospital Universitario del Valle (Ernesto Martínez, Lena Barrera, Luz Marina Gallardo, Alba Lucía Bohórquez); Centro Médico Imbanaco (Martín Muñoz, Beatriz Venegas, Pilar Londoño); Clínica de los Remedios (Fluvia Manzano, Alba Lucía Giraldo, Luz Angela Castro); Medellín: Hospital Pablo Tobón Uribe (Carlos Ignacio Gómez, Jaime López, Mónica Cuartas, Celina Gómez, Ana Lucía Correa); Clínica de las Américas (Julián Betancourth, Esteban Echavarría, Juan David Villa, Ana Cristina Quiroga); Bucaramanga: La Foscal (Luis Ángel Villar, Adriana Pinto); Fundación Cardiovascular de Colombia (Claudia Bárcenas); Pereira: Hospital Universitario San Jorge (Juan C. Cobo, Martha Gómez, Carmen Elisa Llano, Araceli Cano); Cartagena: Hospital de Bocagrande (Mario Mendoza, Wilfrido Coronel, Julia Pimienta, Alicia Herrera, Eneida Munive, Mercedes Orta), y Barranquilla: Clínica General del Norte (Adriana Marín, Ángela Mendoza).

REFERENCIAS

1. **BABINI GS, LIVERMORE DM.** Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:183-9.
2. **BONFIGLIO G, RUSSO G, NICOLETTI G.** Recent developments in carbapenems. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11:529-44.
3. **CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.** Laboratory capacity to detect antimicrobial resistance, 1998. *MMWR* 2000;48:1167-71.
4. **CHAIBI EB, SIROT D, PAUL G, LABIA R.** Inhibitor-resistant TEM b-lactamases: phenotypic, genetic and biochemical characteristics. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43:447-58.
5. **COUDRON PE, HANSON ND, CLIMO MW.** Occurrence of extended-spectrum and AmpC beta-lactamases in bloodstream isolates of *Klebsiella pneumoniae*: isolates harbor plasmid-mediated FOX-5 and ACT-1 AmpC beta-lactamases. *J Clin Microbiol.* 2003;41:772-7.
6. **CUNHA BA.** Ertapenem. A review of its microbiologic, pharmacokinetic and clinical aspects. *Drugs Today (Barcelona)* 2002;38:195-213.
7. **FUCHS PC, BARRY AL, BROWN SD.** Comparative in vitro antimicrobial activity of a new carbapenem, E1010, and tentative disc diffusion test interpretative criteria. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:23-8.
8. **GOLDSTEIN EJ, CITRON DM, MERRIAM CV, WARREN YA, TYRRELL K, FERNANDEZ H.** Comparative in vitro activity of ertapenem and 11 other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft tissue animal and human bite wound infections. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:641-51.
9. **KAYE KS, GOLD HS, SCHWABER MJ, VENKATARAMAN L, QI Y, DE GIROLAMI PC, SAMORE MH, ANDERSON G, RASHEED JK, TENOVER FC.** Variety of beta-lactamases produced by amoxicillin-clavulanate-resistant *Escherichia coli* isolated in the northeastern United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48:1520-5.
10. **KOHLER J, DORSO KL, YOUNG K, HAMMOND GG, ROSEN H, KROPP H, SILVER LL.** In vitro activities of the potent, broad-spectrum carbapenem MK-0826 (L-749,345) against broad-spectrum beta-lactamase- and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:1170-6.
11. **LIVERMORE DM.** beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:557-84.
12. **Livermore DM.** beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:557-84.
13. **LIVERMORE DM, SEFTON AM, SCOTT GM.** Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:331-44.
14. **MAJUMDAR AK, MUSSON DG, BIRK KL, KITCHEN CJ, HOLLAND S, MCCREA J, MISTRY G, HESNEY M, XI L, LI SX, HAESAN R, BLUM RA, LINS RL, GREENBERG H, SALDMAN S, DEUTSCH P, ROGERS JD.** Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46:3506-511.
15. **MALONZA IM, OMARI MA, BWAYO JJ, MWATHA AK, MUTERE AN, MURAGE EM, NDINYA-ACHOLA JO.** Community acquired bacterial infections and their antimicrobial susceptibility in Nairobi, Kenya. *East Afr Med J.* 1997;74:166-70.
16. **PRESCRIBING INFORMATION FOR INVANZ.** Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.; 2001.
17. **PATERSON DL, MULAZIMOGLU L, CASELLAS JM, KO WC, GOOSSENS H, VON GOTTBURG H, MOHAPATRA S, TRENHOLME GM, KLUGMAN KP, MCCORMACK JP, YU VL.** Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2000;30:473-8.
18. **PELAK BA, CITRON DM, MOTYL M, GOLDSTEIN EJ, WOODS GL, TEPPLER H.** Comparative in vitro activities of ertapenem against bacterial pathogens from patients with acute pelvic infection. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:735-41.
19. **SOLOMKIN JS, YELLIN AE, ROTSTEIN OD, CHRISTOU NV, DELLINGER EP, TELLADO JM, MALAFAIA O, FERNANDEZ O, CHOE KA, CARIDES A, SATISH-CHANDRAN V, TEPPLER H.** Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg.* 2003; 237:235-45.
20. **TOMERA KM, BURDMANN EA, REYNA OG, JIANG Q, WIMMER WM, WOODS GL, GESSER RM.** Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2895-900.
21. **TRUCCO OP, DURAN C Y EL GRUPO PRONARES.** Red de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana PRONARES. Informe, primer semestre, 2001. *Rev Chil Infect* 2002;19:S140-8.
22. **VETTER N, CAMBRONERO-HERNANDEZ E, ROHLF J, SIMON S, CARIDES A, OLIVERIA T, ISAACS R.** A prospective, randomized, double-blind multicenter comparison of parenteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Ther.* 2002;24:1770-85.
23. **VILLEGAS MV, CORREA A, PEREZ F, MIRANDA MC, ZULUAGA T, QUINN JP.** Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;49:217-22.
24. **VILLEGAS MV, CORREA A, PEREZ F, ZULUAGA T, RADICE M, GUTKIND G, CASELLAS JM, AYALA J, LOLANS K, QUINN JP.** CTX-M-12 beta-lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:629-31.
25. **WEXLER HM.** In vitro activity of ertapenem: review of recent studies. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(Suppl.2): ii11-21.
26. **YAN JJ, KO WC, JUNG YC, CHUANG CL, WU JJ.** Emergence of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing inducible DHA-1 beta-lactamase in a university hospital in Taiwan. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3121-6.
27. **YELLIN AE, HASSETT JM, FERNANDEZ A, GEIB J, ADEYI B, WOODS GL, TEPPLER H.** Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20:165-73.