

Original

Actividad comparativa *in vitro* de ertapenem frente a bacterias aerobias y anaerobias

E. Loza, M.I. Morosini, R. Cantón, F. Almaraz, M. Reig y F. Baquero

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

RESUMEN

Se estudió la actividad *in vitro* de ertapenem (MK-0826), un nuevo carbapenémico, frente a 389 microorganismos aerobios (187 Enterobacteriaceae, 15 *Aeromonas spp.*, 42 *Staphylococcus spp.*, 43 *Streptococcus spp.*, 15 *Enterococcus spp.*, 30 *Haemophilus spp.*, 15 *Moraxella catarrhalis*, 12 *Neisseria gonorrhoeae*, 15 *Pseudomonas aeruginosa* y 15 *Acinetobacter spp.*) y 54 anaerobios (15 *Clostridium spp.*, 12 *Peptostreptococcus spp.* y 27 *Bacteroides del grupo fragilis*), procedentes de cuatro hospitales españoles, y se comparó con la de imipenem, piperacilina-tazobactam, ceftioxitina, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima y norfloxacino. El ertapenem fue el antibiótico más activo frente a enterobacterias ($CM_{90} \leq 0,5$ mg/l), particularmente frente a cepas productoras de betalactamasas de amplio espectro, de espectro extendido y cromosómicas de tipo AmpC. Frente a *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y enterococos fue poco efectivo ($CM_{90} \geq 16$ mg/l) e inferior a imipenem. Mostró actividad sobre *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos sensibles a la meticilina, estreptococos beta hemolíticos y *Streptococcus pneumoniae* ($CM_{90} \leq 1$ mg/l). En *Haemophilus spp.*, *M. catarrhalis* y *N. gonorrhoeae* el ertapenem fue el más activo ($CM_{90} \leq 0,06$ mg/l) de los antibióticos estudiados. Mostró un amplio espectro de actividad frente a anaerobios; similar al del imipenem en *Clostridium spp.* ($CM_{90} 2$ mg/l) y ligeramente inferior en *Bacteroides del grupo fragilis* ($CM_{90} 0,5$ mg/l), siendo ambos carbapenémicos los antibióticos más activos frente a este grupo de microorganismos. La actividad del ertapenem frente a la mayoría de los patógenos bacterianos apoya su utilidad en el tratamiento de las infecciones bacterianas mixtas.

Palabras clave: Ertapenem - Carbapenémicos - Antibióticos betalactámicos - Sensibilidad

Comparative *in vitro* activity of ertapenem against aerobic and anaerobic bacteria

SUMMARY

The *in vitro* activity of ertapenem (MK-0826), a new carbapenem, was studied against 389 aerobic microorganisms (187 Enterobacteriaceae, 15 *Aeromonas spp.*, 42 *Staphylococcus spp.*, 43 *Streptococcus spp.*, 15 *Enterococcus spp.*, 30 *Haemophilus spp.*, 15 *Moraxella catarrhalis*, 12 *Neisseria gonorrhoeae*, 15 *Pseudomonas aeruginosa* and 15 *Acinetobacter spp.*) and 54 anaerobic isolates (15 *Clostridium spp.*, 12 *Peptostreptococcus spp.* and 27 *fragilis group Bacteroides* recovered from four Spanish hospitals). Ertapenem activity was compared with that of imipenem, piperacillin-tazobactam, ceftioxin, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, and norfloxacin. Ertapenem was the most active antibiotic against Enterobacteriaceae ($MIC_{90} \leq 0.5$ mg/l) particularly in the case of broad-spectrum, extended-spectrum and chromosomally encoded AmpC beta-lactamase-producing strains. Ertapenem exhibited less activity, even lower than that of imipenem, against *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* and enterococci ($MIC_{90} \geq 16$ mg/l). Ertapenem was active against methicillin-susceptible *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci, beta-haemolytic streptococci, and *Streptococcus pneumoniae* ($MIC_{90} \leq 1$ mg/l). In the case of *Haemophilus spp.*, *M. catarrhalis* and *N. gonorrhoeae*, ertapenem, with a $MIC_{90} \leq 0.06$ mg/l resulted the most active antibiotic tested. When considering the anaerobes, ertapenem displayed a broad spectrum of activity, similar to that of imipenem, against *Clostridium spp.* ($MIC_{90} 2$ mg/l) and was slightly less active against *Bacteroides fragilis* ($MIC_{90} 0.5$ mg/l). Both carbapenems were the most active among the tested compounds. Due to its activity against almost all pathogens studied, ertapenem appears to be an option for the treatment of mixed bacterial infections.

Key words: Ertapenem - Carbapenems - Beta-lactam antibiotics - Susceptibility

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos betalactámicos, particularmente en enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores, ha alcanzado una magnitud que exige alternativas terapéuticas para su control. En esta resistencia tienen un papel preponderante las betalactamasas, en particular las denominadas de espectro extendido (BLEE), incluidas las CTX-M de creciente importancia, así como las variantes resistentes a los inhibidores de betalactamasas y las formas cromosómicas y plasmídicas de las betalactamasas de tipo AmpC. Evitar la propagación de esta situación requiere no sólo una política racional de uso de antimicrobianos, sino también el desarrollo de nuevos agentes para hacer frente a un problema de difícil manejo.

Los carbapenémicos constituyen un grupo de antibióticos de amplio espectro que incluye tanto microorganismos aerobios como anaerobios. Su elevada actividad antimicrobiana radica en su gran estabilidad frente a la mayoría de las betalactamasas, su significativa capacidad bactericida y su gran afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) (1). Esta actividad, así como sus propiedades farmacocinéticas, convierten a estos compuestos en una alternativa útil para el tratamiento de las infecciones graves (2). El ertapenem (MK-0826) es un nuevo carbapenémico parenteral con una prolongada vida media y marcada estabilidad frente a la dihidropeptidasa I renal (3). Numerosas publicaciones avalan el amplio espectro de acción de este nuevo antimicrobiano que incluye enterobacterias, *Haemophilus influenzae*, la mayoría de las especies grampositivas (excepto enterococos) y una extensa gama de microorganismos anaerobios (4-14).

En el presente trabajo se estudió la actividad *in vitro* del ertapenem frente a una amplia variedad de microorganismos aerobios y anaerobios procedentes de cuatro hospitales españoles y se comparó con la del imipenem, otros agentes betalactámicos (piperacilina-tazobactam, cefoxitina, ceftriaxona, ceftazidima y cefepima) y una fluoroquinolona (norfloxacin).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 389 cepas aerobias (187 *Enterobacteriaceae*, 15 *Aeromonas* spp., 42 *Staphylococcus* spp., 43 *Streptococcus* spp., 15 *Enterococcus* spp., 30 *Haemophilus* spp., 15 *Moraxella catarrhalis*, 12 *Neisseria gonorrhoeae*, 15 *Pseudomonas aeruginosa* y 15 *Acinetobacter* spp.) y 54 anaerobias (15 *Clostridium* spp., 12 *Peptostreptococcus* spp. y 27 *Bacteroides* del grupo *fragilis*) procedentes de cuatro hospitales españoles: Hospital Ra-

món y Cajal (Madrid), Complejo Hospitalario Donostia (San Sebastián), Hospital General de Asturias (Oviedo) y Hospital Gregorio Marañón (Madrid). Los microorganismos fueron identificados en cada uno de los hospitales participantes siguiendo procedimientos estandarizados.

Determinación de la sensibilidad a los antibióticos

Se estudió la sensibilidad a ertapenem, imipenem, cefoxitina, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, piperacilina-tazobactam y norfloxacin. Las pruebas de sensibilidad se realizaron en el Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal. Las CMI se determinaron por el método de microdilución utilizando placas comerciales con el antibiótico deshidratado en diluciones seriadas (*Dade Behring MicroScan*[®]). El inóculo empleado, siguiendo las recomendaciones del NCCLS, fue de 5×10^5 UFC/ml (15). Las placas fueron incubadas durante 18 a 24 horas a una temperatura de 35-37 °C. En el caso de los microorganismos anaerobios se utilizó caldo Brucella como medio de cultivo, un inóculo final de 1×10^6 UFC/ml e incubación durante 48 horas a 35-37 °C en atmósfera anaeróbica.

Se utilizaron como cepas control *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, *H. influenzae* ATCC 49766, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *P. aeruginosa* ATCC 27853 y *Bacteroides* grupo *fragilis* ATCC 25285. Los criterios de sensibilidad utilizados fueron los establecidos por el NCCLS (15) y para ertapenem se consideraron los provisionales, que consideran sensible una CMI ≤ 4 mg/l, intermedio 8 mg/l y resistente ≥ 16 mg/l (NCCLS summary minutes of the meeting of the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 7 to 9 June 1998, p. 15-16).

RESULTADOS

Los valores de CMI de todos los antibióticos para *Enterobacteriaceae* se presentan en la Tabla 1. Frente al conjunto de las enterobacterias el ertapenem mostró una excelente actividad intrínseca, con una CMI₉₀ que no superó en ningún caso los 0,5 mg/l. En comparación con el imipenem, el ertapenem fue dos veces más activo en *Enterobacter* spp. y *Citrobacter* spp., 16 veces más en *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*, *Salmonella* spp. y *Shigella* spp., y ocho veces más en *Providencia stuartii*. Esta mayor actividad del ertapenem sobre el imipenem fue aún más manifiesta en *Proteus* spp. y *Morganella morganii* (66 y 266 veces más, respectivamente). En conjunto, el ertapenem fue

Tabla 1. Actividad comparativa in vitro del ertapenem frente a *Enterobacteriaceae* y *Aeromonas* spp. (CMI en mg/l).

Microorganismo (nº de aislamientos) y antimicrobiano	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango CMI	Microorganismo (nº de aislamientos) y antimicrobiano	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango CMI
<i>Escherichia coli</i> (15)				<i>Proteus mirabilis</i> (15)			
Ertapenem	≤0,008	0,015	≤0,008-0,03	Ertapenem	0,015	0,015	≤0,008-0,015
Imipenem	0,25	0,25	0,25-0,5	Imipenem	1	2	1-4
Pipe-tazo	1/4	1/4	≤0,5/4-2/4	Pipe-tazo	≤0,5/4	≤0,5/4	≤0,5/4
Cefoxitina	2	4	1-4	Cefoxitina	2	4	2-4
Ceftriaxona	≤0,06	≤0,06	≤0,06	Ceftriaxona	≤0,06	≤0,06	≤0,06-0,12
Ceftazidima	≤0,12	0,25	≤0,12-0,25	Ceftazidima	≤0,12	≤0,12	≤0,12-0,25
Cefepima	≤0,06	0,12	≤0,06-0,25	Cefepima	≤0,06	0,12	≤0,06-0,12
Norfloxacin	≤0,06	1	≤0,06->16	Norfloxacin	≤0,06	2	≤0,06-8
<i>Klebsiella</i> spp. (30)				<i>Proteus vulgaris</i> (12)			
Ertapenem	≤0,008	0,03	≤0,008-0,06	Ertapenem	0,015	0,015	0,015-0,03
Imipenem	0,25	0,5	0,25-1	Imipenem	2	4	1-4
Pipe-tazo	1/4	4/4	≤0,5/4->64/4	Pipe-tazo	≤0,5/4	1/4	≤0,5/4-1/4
Cefoxitina	2	4	0,5-8	Cefoxitina	4	4	2-4
Ceftriaxona	≤0,06	2	≤0,06->16	Ceftriaxona	≤0,06	0,12	≤0,06-0,12
Ceftazidima	≤0,12	0,25	≤0,12-1	Ceftazidima	≤0,12	0,25	≤0,12-0,25
Cefepima	≤0,06	0,25	≤0,06-16	Cefepima	≤0,06	0,12	≤0,06-0,12
Norfloxacin	≤0,06	0,5	≤0,06-1	Norfloxacin	≤0,06	≤0,06	≤0,06
<i>Enterobacter</i> spp. (30)				<i>Providencia stuartii</i> (10)			
Ertapenem	0,12	0,5	0,015-1	Ertapenem	0,12	0,25	0,015-0,25
Imipenem	1	1	0,12-1	Imipenem	2	2	0,5-4
Pipe-tazo	1/4	32/4	≤0,5/4->64/4	Pipe-tazo	2/4	4/4	1/4-4/4
Cefoxitina	>16	>16	>16	Cefoxitina	16	>16	2->16
Ceftriaxona	0,12	1	≤0,06->16	Ceftriaxona	0,12	0,5	≤0,06-0,5
Ceftazidima	0,25	16	≤0,12->16	Ceftazidima	0,5	2	≤0,12-4
Cefepima	≤0,06	1	≤0,06-4	Cefepima	0,25	0,5	≤0,06-1
Norfloxacin	≤0,06	0,12	≤0,06-4	Norfloxacin	8	>16	≤0,06->16
<i>Citrobacter</i> spp. (15)				<i>Salmonella</i> spp. (15)			
Ertapenem	0,12	0,5	≤0,008-0,5	Ertapenem	0,015	0,03	≤0,008-0,06
Imipenem	0,5	1	0,25-1	Imipenem	0,25	0,5	0,12-0,5
Pipe-tazo	4/4	32/4	≤0,5/4->64/4	Pipe-tazo	2/4	4/4	2/4-4/4
Cefoxitina	>16	>16	>16	Cefoxitina	2	4	1-4
Ceftriaxona	2	16	≤0,06-16	Ceftriaxona	0,12	0,12	≤0,06-0,25
Ceftazidima	8	>16	≤0,12->16	Ceftazidima	0,25	0,5	0,25-0,5
Cefepima	0,25	1	≤0,06-1	Cefepima	0,12	0,25	≤0,06-0,25
Norfloxacin	≤0,06	1	≤0,06-1	Norfloxacin	0,12	1	≤0,06-1
<i>Serratia marcescens</i> (15)				<i>Shigella</i> spp. (15)			
Ertapenem	0,03	0,06	0,015-0,06	Ertapenem	≤0,008	0,015	≤0,008-0,015
Imipenem	0,5	1	0,5-1	Imipenem	0,25	0,25	0,25
Pipe-tazo	1/4	2/4	1/4-2/4	Pipe-tazo	1/4	2/4	≤0,5/4-2/4
Cefoxitina	8	16	8->16	Cefoxitina	2	2	1-4
Ceftriaxona	0,25	0,25	0,12-0,25	Ceftriaxona	≤0,06	≤0,06	≤0,06
Ceftazidima	≤0,12	0,25	≤0,12-0,5	Ceftazidima	≤0,12	≤0,12	≤0,12
Cefepima	0,12	0,25	≤0,06-0,25	Cefepima	0,06	0,25	≤0,06-0,25
Norfloxacin	0,12	1	≤0,06-1	Norfloxacin	≤0,06	0,12	≤0,06-0,12
<i>Morganella morganii</i> (15)				<i>Aeromonas</i> spp. (15)			
Ertapenem	0,03	0,06	0,015-0,06	Ertapenem	0,06	>16	0,015->16
Imipenem	2	4	1-4	Imipenem	0,25	8	0,12-16
Pipe-tazo	≤0,5/4	≤0,5/4	≤0,5/4	Pipe-tazo	1/4	4/4	≤0,5/4-8/4
Cefoxitina	8	16	2-16	Cefoxitina	8	>16	0,5->16
Ceftriaxona	≤0,06	0,5	≤0,06-0,5	Ceftriaxona	0,5	0,5	≤0,06-0,5
Ceftazidima	≤0,12	4	≤0,12-4	Ceftazidima	0,25	0,5	≤0,12-1
Cefepima	≤0,06	≤0,06	≤0,06	Cefepima	0,12	0,25	≤0,06-0,25
Norfloxacin	≤0,06	0,12	≤0,06-2	Norfloxacin	≤0,06	2	≤0,06-2

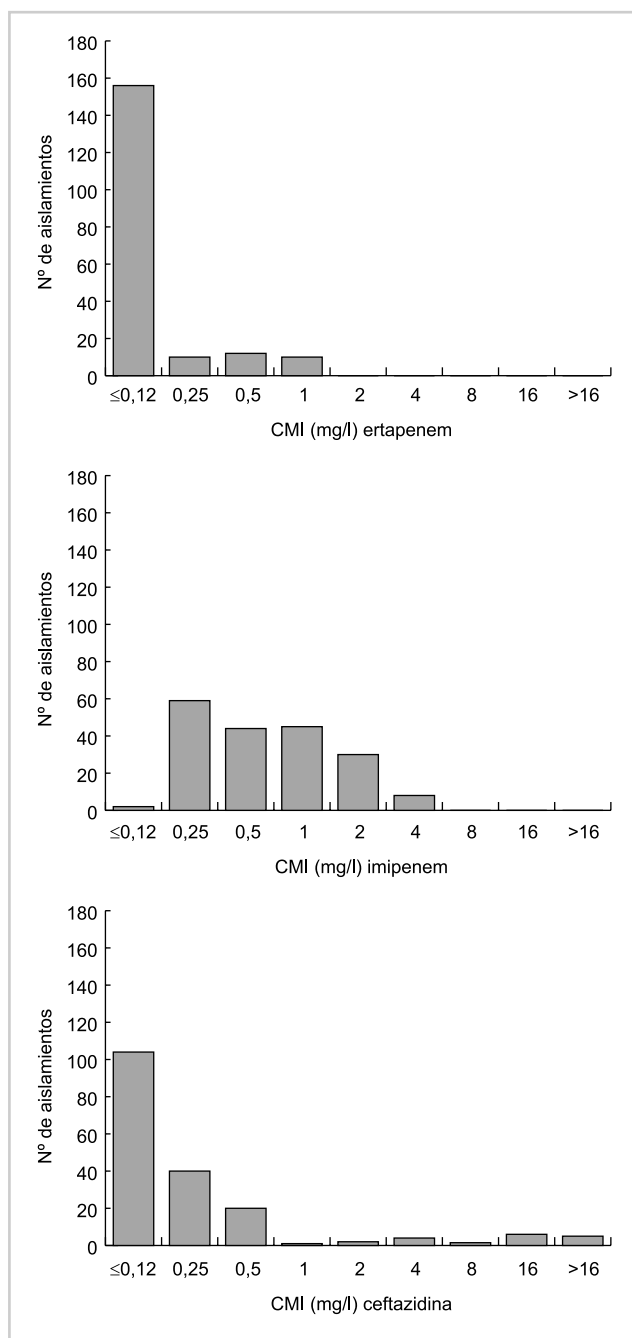


Figura 1. Distribución de las cepas de enterobacterias según su sensibilidad a ertapenem, imipenem y ceftazidima.

el más activo de los betalactámicos estudiados, particularmente frente a microorganismos productores de betalactamasas de amplio espectro como *Klebsiella* y los que poseen betalactamasas cromosómicas de tipo AmpC (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* y *Morganella*). En la Fig. 1, al comparar ertapenem, imipenem y ceftazidima, se objetiva la superioridad del ertapenem en enterobacterias, pues mos-

Tabla 2. Actividad comparativa *in vitro* del ertapenem frente a bacilos gramnegativos no fermentadores (CMI en mg/l).

Microorganismo (nº de aislamientos) y antimicrobiano	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango CMI
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (15)			
Ertapenem	8	>16	1->16
Imipenem	1	1	1-2
Pipe-tazo	4/4	>64/4	2/4->64/4
Cefoxitina	>16	>16	>16
Ceftriaxona	>16	>16	8->16
Ceftazidima	2	>16	1->16
Cefepima	8	>16	1->16
Norfloxacin	1	16	0,5->16
<i>Acinetobacter</i> spp. (15)			
Ertapenem	8	>16	0,06->16
Imipenem	1	8	0,5-8
Pipe-tazo	16/4	>64/4	≤0,5/4->64/4
Cefoxitina	>16	>16	>16
Ceftriaxona	>16	>16	8->16
Ceftazidima	>16	>16	1->16
Cefepima	>16	>16	2->16
Norfloxacin	>16	>16	1->16

tró una mayor actividad intrínseca, la distribución de las cepas respecto a la CMI de ertapenem fue monomodal (como la de imipenem) y no se encontraron cepas resistentes a ambos carbapenémicos. Por el contrario, la existencia de cepas resistentes a ceftazidima condicionó su distribución bimodal.

Frente a los bacilos gramnegativos no fermentadores *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. (Tabla 2), la actividad del ertapenem (CMI₉₀ >16 mg/l) fue inferior a la del imipenem (CMI₉₀ 1 y 8 mg/l, respectivamente) y superponible a la del resto de los antibióticos betalactámicos. Hay que señalar que en *P. aeruginosa*, que no mostró resistencia al imipenem, el ertapenem presentó una CMI ≥ 8 mg/l en el 60% de las cepas.

En la Tabla 3 se refleja la actividad del ertapenem frente a los estafilococos. Mostró una excelente actividad sobre *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos, ligeramente inferior a la del imipenem. Sin embargo, fue muy poco activo en *Staphylococcus saprophyticus* (16 veces menos que imipenem). En general, presentó mayor actividad que norfloxacin y las cefalosporinas ensayadas.

La actividad del ertapenem frente a *S. pneumoniae* fue dos a cuatro veces inferior a la del imipenem y ligeramente más alta que la de ceftriaxona y cefepima (Tabla 4). Dos cepas de *S. pneumoniae* con CMI de ertapenem de 1 y 2 mg/l, respectivamente, presentaban una CMI de penicilina de 2 mg/l y de imipenem de 0,5 mg/l.

Tabla 3. Actividad comparativa *in vitro* del ertapenem frente a estafilococos (CMI en mg/l).

Microorganismo (nº de aislamientos) y antimicrobiano	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango CMI
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibles meticilina (15)			
Ertapenem	0,12	0,25	0,12-0,25
Imipenem	0,06	0,12	0,06-0,12
Pipe-tazo	≤0,5/4	1/4	≤0,5/4-1/4
Cefoxitina	2	4	2-4
Ceftriaxona	2	4	2-4
Ceftazidima	8	8	4-8
Cefepima	2	4	2-4
Norfloxacinó	0,5	1	0,25-2
Estafilococos coag. (-) (15)			
Ertapenem	0,25	0,5	0,12-2
Imipenem	0,12	0,25	≤0,03-0,5
Pipe-tazo	≤0,5/4	1/4	≤0,5/4-4/4
Cefoxitina	2	8	1-16
Ceftriaxona	1	8	0,5-8
Ceftazidima	4	16	2-16
Cefepima	1	4	0,25-8
Norfloxacinó	0,5	>16	0,25->16
<i>S. saprophyticus</i> (12)			
Ertapenem	1	8	0,25->16
Imipenem	0,12	0,5	0,06-8
Pipe-tazo	1/4	2/4	≤0,5/4-16/4
Cefoxitina	2	>16	1->16
Ceftriaxona	8	16	1->16
Ceftazidima	16	>16	4->16
Cefepima	2	16	0,5->16
Norfloxacinó	1	16	0,5->16

En el caso de los estreptococos beta hemolíticos, la actividad de ertapenem, así como la del resto de los betalactámicos estudiados y de norfloxacinó, fue excelente. La mayor parte de los enterococos presentaron una disminución de la sensibilidad a ertapenem (CMI₅₀ 8 mg/l, CMI₉₀ >16 mg/l), mientras que los valores correspondientes a imipenem fueron 1 y 2 mg/l, respectivamente.

Patógenos respiratorios como *Haemophilus* spp. y *M. catarrhalis* fueron muy sensibles a la acción del ertapenem, como queda reflejado en la Tabla 5, que superó incluso a la del imipenem, las cefalosporinas de tercera generación y el norfloxacinó.

Frente a los microorganismos anaerobios el ertapenem exhibió un amplio espectro de actividad (Tabla 6). Fue similar al imipenem en *Clostridium* spp. y ligeramente inferior en *Bacteroides* spp. Ambos carbapenémicos fueron los antibióticos más activos frente a este grupo de microorganismos.

Tabla 4. Actividad comparativa *in vitro* del ertapenem frente a estreptococos y enterococos (CMI en mg/l).

Microorganismo (nº de aislamientos) y antimicrobiano	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango CMI
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (15)			
Ertapenem	0,25	1	0,015-2
Imipenem	0,25	0,5	≤0,03-0,5
Pipe-tazo	1/4	2/4	≤0,5/4-2/4
Cefoxitina	16	>16	0,5->16
Ceftriaxona	0,5	1	≤0,06-2
Ceftazidima	0,5	16	≤0,06->16
Cefepima	0,5	2	≤0,06-2
Norfloxacinó	4	8	1-8
<i>Streptococcus pyogenes</i> (16)			
Ertapenem	0,015	0,015	≤0,008-0,015
Imipenem	≤0,03	≤0,03	≤0,03
Pipe-tazo	≤0,5/4	≤0,5/4	≤0,5/4
Cefoxitina	1	1	0,5-2
Ceftriaxona	≤0,06	≤0,06	≤0,06
Ceftazidima	≤0,12	≤0,12	≤0,12
Cefepima	≤0,06	≤0,06	≤0,06
Norfloxacinó	2	2	1-2
<i>Streptococcus agalactiae</i> (12)			
Ertapenem	0,06	0,06	0,03-0,06
Imipenem	0,06	0,06	0,03-0,06
Pipe-tazo	≤0,5/4	≤0,5/4	≤0,5/4
Cefoxitina	4	4	2-4
Ceftriaxona	≤0,06	≤0,06	≤0,06-0,12
Ceftazidima	0,5	0,5	0,5
Cefepima	0,12	0,12	0,12
Norfloxacinó	4	8	4-16
<i>Enterococcus faecalis</i> (15)			
Ertapenem	8	>16	8->16
Imipenem	1	2	0,25-2
Pipe-tazo	2/4	4/4	2/4-4/4
Cefoxitina	>16	>16	>16
Ceftriaxona	>16	>16	16->16
Ceftazidima	>16	>16	>16
Cefepima	>16	>16	16->16
Norfloxacinó	4	>16	2->16

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se determinó la actividad *in vitro* del ertapenem frente a una amplia variedad de microorganismos aerobios y anaerobios. Los resultados obtenidos complementan los publicados con anterioridad (4-14) y ponen de manifiesto el amplio espectro de actividad de este nuevo carbapenémico. El ertapenem y el imipenem fueron los antibióticos más activos de los estudiados, siendo el ertapenem superior al imipenem en la mayoría de los microorganismos gramnegativos (enterobacterias, *Haemophilus*, *Moraxella* y *Neisseria*), similar o ligeramente inferior en

Tabla 5. Actividad comparativa *in vitro* del ertapenem frente a microorganismos gramnegativos (CMI en mg/l).

Microorganismo (nº de aislamientos) y antimicrobiano	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango CMI
<i>Haemophilus influenzae</i> (15)			
Ertapenem	0,03	0,06	≤0,008-0,06
Imipenem	0,5	0,5	0,12-2
Pipe-tazo	≤0,5/4	≤0,5/4	≤0,5/4
Cefoxitina	2	4	1-8
Ceftriaxona	≤0,06	≤0,06	≤0,06
Ceftazidima	≤0,12	≤0,12	≤0,12-0,25
Cefepima	0,12	0,12	≤0,06-0,25
Norfloxacin	≤0,06	0,12	≤0,06-0,12
<i>H. parainfluenzae</i> (15)			
Ertapenem	0,015	0,06	0,015-0,06
Imipenem	0,5	1	0,03-1
Pipe-tazo	≤0,5/4	≤0,5/4	≤0,5/4
Cefoxitina	1	2	0,5-2
Ceftriaxona	≤0,06	≤0,06	≤0,06
Ceftazidima	≤0,12	≤0,12	≤0,12
Cefepima	≤0,06	0,12	≤0,06-0,12
Norfloxacin	≤0,06	≤0,06	≤0,06-0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i> (15)			
Ertapenem	≤0,008	0,015	≤0,008-0,03
Imipenem	0,12	0,12	≤0,03-0,12
Pipe-tazo	≤0,5/4	≤0,5/4	≤0,5/4
Cefoxitina	≤0,25	≤0,25	≤0,25
Ceftriaxona	0,25	0,5	≤0,06-0,5
Ceftazidima	≤0,12	0,25	≤0,12-0,25
Cefepima	0,5	1	0,5-2
Norfloxacin	0,25	0,5	0,12-0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (12)			
Ertapenem	≤0,008	≤0,008	≤0,008-0,015
Imipenem	0,06	0,12	≤0,03-0,12
Pipe-tazo	≤0,5/4	≤0,5/4	≤0,5/4
Cefoxitina	≤0,25	≤0,25	≤0,25
Ceftriaxona	≤0,06	≤0,06	≤0,06
Ceftazidima	≤0,12	≤0,12	≤0,12
Cefepima	≤0,06	≤0,06	≤0,06
Norfloxacin	≤0,06	0,12	≤0,06-0,5

Tabla 6. Actividad comparativa *in vitro* del ertapenem frente a microorganismos anaerobios (CMI en mg/l).

Microorganismo (nº de aislamientos) y antimicrobiano	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango CMI
<i>Clostridium</i> spp. (15)			
Ertapenem	0,03	2	≤0,008-2
Imipenem	0,06	2	0,06-2
Pipe-tazo	≤0,5/4	2/4	≤0,5/4-4/4
Cefoxitina	2	>16	0,5->16
Ceftriaxona	2	>16	≤0,06->16
Ceftazidima	4	>16	≤0,12->16
Cefepima	4	>16	0,12->16
Norfloxacin	2	16	0,5->16
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (12)			
Ertapenem	0,015	0,03	≤0,008-0,03
Imipenem	0,06	0,12	≤0,03-0,12
Pipe-tazo	≤0,5/4	≤0,5/4	≤0,5/4-1/4
Cefoxitina	1	1	0,25-1
Ceftriaxona	2	8	≤0,06-16
Ceftazidima	16	>16	≤0,12->16
Cefepima	8	>16	≤0,06->16
Norfloxacin	4	>16	1->16
<i>Bacteroides fragilis</i> (15)			
Ertapenem	0,06	0,5	0,03-0,5
Imipenem	0,12	0,25	0,06-0,25
Pipe-tazo	1/4	2/4	≤0,5/4-2/4
Cefoxitina	4	8	1-8
Ceftriaxona	>16	>16	8->16
Ceftazidima	>16	>16	8->16
Cefepima	>16	>16	16->16
Norfloxacin	>16	>16	>16
<i>B. thetaiotaomicron</i> (12)			
Ertapenem	0,5	4	0,25-8
Imipenem	0,25	2	0,12-8
Pipe-tazo	8/4	>64/4	1/4->64/4
Cefoxitina	>16	>16	16->16
Ceftriaxona	>16	>16	>16
Ceftazidima	>16	>16	>16
Cefepima	>16	>16	>16
Norfloxacin	>16	>16	>16

grampositivos y anaerobios, y significativamente inferior en *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.

Como ya ha sido publicado (5), *Aeromonas* spp. es la única especie frente a la cual las cefalosporinas se mostraron más activas que los carbapenémicos, probablemente debido a la producción de las enzimas conocidas como metalobetalactamasas, que hidrolizan a los carbapenémicos (16).

Aunque los mecanismos de resistencia no se caracterizaron molecularmente, la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación encontrada en *Enterobacter* y *Citrobacter* indicaría la presencia de cepas hiperproductoras de

betalactamasas AmpC, que no poseen actividad hidrolítica sobre el ertapenem (17). En cuanto a la estabilidad del ertapenem a las BLEE, en el estudio sólo se encontró una cepa de *Klebsiella pneumoniae* con un fenotipo de resistencia compatible con la producción de una BLEE de tipo CTX-M (CMI de ceftriaxona 16 mg/l, de ceftazidima 1 mg/l, de cefepima 16 mg/l y de imipenem 0,5 mg/l), frente a la cual el ertapenem se mostró muy eficaz (CMI 0,03 mg/l), lo que confirmaría la ya conocida estabilidad del ertapenem frente a este tipo de betalactamasas (17, 18).

La existencia de una cepa de *Bacteroides thetaiotaomicron* con una CMI de 8 mg/l de ertapenem e imipenem podría sugerir, entre otros argumentos, la presencia de una metalobetalactamasa que hidroliza a los carbapenémicos de la misma naturaleza que la descrita en *Bacteroides* grupo *fragilis* (16, 19).

La actividad del ertapenem sobre *S. aureus* debe valorarse teniendo en cuenta el hecho de que no se incluyeron en el estudio cepas resistentes a la meticilina, para las cuales ningún antibiótico betalactámico, incluyendo ertapenem e imipenem, debe ser considerado como opción terapéutica (9). Los resultados obtenidos frente a las cepas de *S. pneumoniae* son similares a los publicados por otros autores (4, 10, 11). El ertapenem es dos a cuatro veces menos activo que el imipenem y no es extraño que con ambos se encuentre una sensibilidad disminuida en las cepas intermedias o resistentes a la penicilina, debido a que las alteraciones que presentan en las PBP afectan, en mayor o menor medida, a todos los antibióticos betalactámicos (20).

En resumen, los datos obtenidos confirman el amplio espectro de actividad del ertapenem frente a la mayoría de los patógenos bacterianos, con excepción de enterococos, bacilos gramnegativos no fermentadores y *Aeromonas* spp. Estas características, unidas a sus propiedades farmacocinéticas que permiten el tratamiento con una dosis única diaria (21), avalan al ertapenem como antibiótico útil para el tratamiento de las infecciones bacterianas mixtas.

Correspondencia: Elena Loza Fernández de Bobadilla, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar km. 9, 28034 Madrid. Tfno: 91 336 83 30; Fax: 91 336 88 09; e-mail: eloza.hrc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Bonfiglio, G., Russo, G., Nicoletti, G. *Recent developments in carbapenems*. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11: 529-544.
- Bradley, J.S., Garau, J., Lode, H., Rolston, K.V., Wilson, S.E., Quinn, J.P. *Carbapenems in clinical practice: A guide to their use in serious infection*. Int J Antimicrob Agents 1999; 11: 93-100.
- Odenholt, I. *Ertapenem: A new carbapenem*. Expert Opin Investig Drugs 2001; 10: 1157-1166.
- Fuchs, P.C., Barry, A.L., Brown, S.D. *In-vitro antimicrobial activity of a carbapenem, MK-0826 (L-749,345) and provisional interpretive criteria for disc tests*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 703-706.
- Livermore, D.M., Carter, M.W., Bagel, S. y cols. *In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1860-1867.
- Jones, R.N. *In vitro evaluation of ertapenem (MK-0826), a long-acting carbapenem, tested against selected resistant strains*. J Chemother 2001; 4: 363-376.
- Pelak, B.A., Woods, G.L., Teppler, H., Friedland, I., Bartizal, K., Motyl, M. J. *Comparative in-vitro activities of ertapenem against aerobic bacterial pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections*. Chemother 2002; 14: 227-233.
- Pelak, B.A., Bartizal, K., Woods, G.L., Gesser, R.M., Motyl, M. *Comparative in vitro activities of ertapenem against aerobic and facultative bacterial pathogens from patients with complicated skin and skin structure infections*. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 43: 129-133.
- Fuchs, P.C., Barry, A.L., Brown, S.D. *In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centers*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1915-1918.
- Pankuch, G.A., Davies, T.A., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Antipneumococcal activity of ertapenem (MK-0826) compared to those of other agents*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 42-46.
- Hilliard, N., Johnson, C., Armstrong, S., Quarles, S., Waites, K. *In vitro activity of ertapenem (MK-0826) against multi-drug resistant Streptococcus pneumoniae compared with 13 other antimicrobials*. Int J Antimicrob Agents 2002; 20:136.
- Hoellman, D.B., Kelly, L.M., Credito, K. y cols. *In vitro antianaerobic activity of ertapenem (MK-0826) compared to seven other compounds*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 220-224.
- Betriu, C., Sánchez, A., Palau, M.L., Gómez, M., Picazo J.J. *In vitro activities of MK-0826 and 16 other antimicrobials against Bacteroides fragilis group strains*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2372-2374.
- Goldstein, E.J., Citron, D.M., Vreni Merriam, C., Warren, Y., Tyrrell, K.L. *Comparative in vitro activities of ertapenem (MK-0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2389-2394.
- NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 11th informational supplement. NCCLS, Wayne, PA 2001.
- Rasmussen, B.A., Bush, K. *Carbapenem-hydrolyzing betalactamases*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 223-232.
- Livermore, D.M., Oakton, K.J., Carter, M.W., Warner, M. *Activity of ertapenem (MK-0826) versus Enterobacteriaceae with potent betalactamases*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2831-2837.
- Kohler, J., Dorso, K.L., Young, K. y cols. *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: 1170-1176.
- Yang, Y., Rasmussen, B.A., Bush, K. *Biochemical characterization of the metallo-beta-lactamase CcrA from Bacteroides fragilis TAL3636*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1155-1157.
- Spratt, B.G. *Resistance to antibiotics mediated by target alterations*. Science 1994; 15: 264: 388-393.
- Yellin, A.E., Hassett, J.M., Fernández, A. y cols. *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.