

## Sesión 42

### Nuevos antimicrobianos, farmacocinética y farmacodinamia. Modelos animales para la evaluación de antimicrobianos

## 642

### EVALUACIÓN DE MEROPENEM SOLO Y COMBINADO CON RIFAMPICINA EN LA MENINGITIS NEUMOCÓICA EN LA COBAYA

E. Force, F. Taberner, C. Cabellos, A. Doménech, S. Ribes, F. Tubau, P.F. Viladrich y F. Gudiol  
*IDIBELL Hospital de Bellvitge. Universitat de Barcelona.*

**Objetivos:** Determinar la eficacia de meropenem (M) ± rifampicina (R) *in vivo* (modelo de meningitis neumocócica en la cobaya) e *in vitro*.

**Métodos:** Se inocularon diferentes grupos de cobayas ( $n = 8$ ) por punción en la cisterna magna con una palomita 27G, sin la ayuda de ningún sistema de estereotaxia, con  $10^6$  UFC/ml de *S. pneumoniae* (HUB SIII), CMIs (µg/ml): ceftriaxona 0,01; penicilina 0,01; meropenem 0,01 y rifampicina 0,03. 20 h más tarde (hora 0) se inició el tratamiento por vía im que se mantuvo durante 24 h. La dosis (M 200 mg/Kg/6 h y R 30 mg/Kg/24 h) se estableció en un estudio farmacocinético previo. Se incluyó un grupo control tratado con suero fisiológico. Se extrajeron muestras de LCR en diferentes puntos horarios para estudiar recuentos bacterianos y parámetros inflamatorios. La actividad *in vitro* se estudió mediante curvas de letalidad utilizando concentraciones de los antibióticos alcanzadas en LCR. Sinergia, efecto aditivo o indiferente se definió como el descenso de  $\geq 2$ , entre 1-2 y  $\pm 1 \log_{10}$  UFC/ml respectivamente, comparado con el antibiótico más eficaz en solitario.

**Resultados:** *In vitro*, M a concentraciones 2-32xCMi es bactericida a partir de las 6 h, mientras que R a concentraciones 2-32xMIC es bacteriostática a las 6 h. De las combinaciones estudiadas M1/2x + R1xCMi, M1/2x + R1/2xCMi y M1/4x + R1xCMi son sinérgicas a las 6 h y el resto son indiferentes. A las 24 h se detectaron mutantes resistentes en todas las curvas que incluyeron R en solitario y en alguna combinación con M. En el modelo animal los recuentos bacterianos según tratamiento fueron (media ± DE a la 0 h y variaciones en el Log UFC/ml en el resto de puntos Δ2h Δ6h Δ24h): Control 4,60 ± 0,7; +0,98; +1,43; +0,7. Meropenem 4,64 ± 0,51; -2,39\*; -1,95\*; -3,36\*. Rifampicina 4,54 ± 0,67; -0,88\*; -1,74\*; -3,36\*. M+R 4,79 ± 0,66; -2,29\*; -3,21\*; -3,88\*. \*vs control  $p < 0,006$ , #vs. M y R  $p < 0,05$ . A las 6 h de tto con M se observó fracaso terapéutico en 3/8 conejos y crecimiento en otros 3; la combinación M+R fue estadísticamente más eficaz que los antibióticos en solitario. A la h 24 ambos tratamientos fueron bactericidas y R no aumentó la eficacia de M. La combinación M+R provocó mayor respuesta inflamatoria que M o R ( $p < 0,01$  para lactato h 24). La media de niveles de M en LCR a las 2 h fue de 1,19 ± 0,33 µg/ml.

**Conclusiones:** En el modelo de meningitis en cobaya ambos tratamientos fueron bactericidas a partir de las 6 horas y la combinación de rifampicina con meropenem no aumentó la eficacia. No existe concordancia en los resultados de rifampicina *in vivo* e *in vitro*, respecto a la eficacia y la aparición de mutantes resistentes.

## 643

### ESTUDIO EXPERIMENTAL DE MEROPENEM SOLO Y COMBINADO CON RIFAMPICINA EN LA MENINGITIS NEUMOCÓICA RESISTENTE A CEFALOSPORINAS

E. Force, F. Taberner, C. Cabellos, S. Ribes, A. Doménech, F. Tubau, P.F. Viladrich y F. Gudiol

*IDIBELL Hospital de Bellvitge. Universitat de Barcelona.*

**Objetivo:** Determinar la eficacia de meropenem (M) ± rifampicina (R) en un modelo de meningitis neumocócica en el conejo y comprobar la utilidad del modelo en conejo para estudiar la eficacia de M.

**Métodos:** Se inocularon diversos grupos de conejos ( $n = 8$ ) por vía intracisternal con  $10^6$  UFC/ml de *S. pneumoniae* (HUB 2349), CMIs (µg/ml): ceftriaxona 2, penicilina 4, M 0,5 y R 0,06. 20 h después (hora 0) se inició el tratamiento por vía iv durante 24 h. La dosis (M 150 mg/Kg/6h y R 15 mg/Kg/24h) se estableció en un estudio farmacocinético previo. Se incluyó un grupo control tratado con suero fisiológico. Se extrajeron muestras de LCR para estudiar recuentos bacterianos, parámetros inflamatorios y niveles de M. Se definió fracaso terapéutico como el aumento de  $\geq 1 \log_{10}$  UFC/ml comparado con la hora previa, y crecimiento el aumento  $< 1 \log$ . La actividad *in vitro* se estudió mediante curvas de letalidad utilizando concentraciones de antibiótico alcanzables en LCR.

**Resultados:** *In vitro*, a concentraciones 2-4xCMi, M fue bactericida y R a 1-8xCMi bacteriostática a las 6 h. De las combinaciones estudiadas M1x + R1/2xCMi y M1x + R1/4xCMi fueron sinérgicas a las 6 h y el resto indiferentes. A las 24 h se detectaron mutantes resistentes en todas las curvas que incluyeron R en solitario y en alguna combinación con M. En el modelo animal los recuentos bacterianos según tratamiento fueron (media ± DE a la 0 h y variaciones en el Log UFC/ml en el resto de puntos Δ2h Δ6h Δ24h): Control 4,60 ± 0,7; +0,98; +1,43; +0,7. Meropenem 4,64 ± 0,51; -2,39\*; -1,95\*; -3,36\*. Rifampicina 4,54 ± 0,67; -0,88\*; -1,74\*; -3,36\*. M+R 4,79 ± 0,66; -2,29\*; -3,21\*; -3,88\*. \*vs control  $p < 0,006$ , #vs. M y R  $p < 0,05$ . A las 6 h de tto con M se observó fracaso terapéutico en 3/8 conejos y crecimiento en otros 3; la combinación M+R fue estadísticamente más eficaz que los antibióticos en solitario. A la h 24 ambos tratamientos fueron bactericidas y R no aumentó la eficacia de M. La combinación M+R provocó mayor respuesta inflamatoria que M o R ( $p < 0,01$  para lactato h 24). La media de niveles de M en LCR a las 2 h fue de 1,19 ± 0,33 µg/ml.

**Conclusiones:** M+R fue un tratamiento eficaz en la meningitis experimental por neumocos resistentes a cefalosporinas. El retraso en la eficacia de M, ya descrito en la literatura y no confirmado en otros modelos, podría deberse a que el modelo en conejo no es adecuado para estudiar M.

## 644

### ACTIVIDAD “IN VITRO” DE TIGECICLINA FRENTE A CEPAS DE *E. COLI* PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

A.I. Martos, S. Bernal, C. Martín de la Escalera, C. Castro, E. López-Oviedo y E. Martín-Mazuelos

*Servicio de Microbiología H. U. Valme. Sevilla.*

**Objetivos:** En los últimos años está aumentando la incidencia de cepas de *E. coli* productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE), que además presentan resistencias cruzadas con otros antimicrobianos. La Tigeciclina (TG)

es un nuevo antimicrobiano perteneciente al grupo de las glicilciclinas con gran actividad “in vitro” frente a bacterias Gram positivas, negativas y anaerobias. Nuestro objetivo fue estudiar la actividad de TG en cepas de *E. coli* productoras de BLEE, y también estudiamos la sensibilidad de las mismas a Ciprofloxacino, Gentamicina y Cotrimoxazol, antimicrobianos comúnmente utilizados para su tratamiento.

**Material y métodos:** Estudiamos 91 cepas de *E. coli* productoras de BLEE aisladas de muestras clínicas. La identificación y sensibilidad se realizaron mediante el sistema automatizado VITEK 2 (bioMerieux. España). La producción de BLEE se confirmó mediante el sistema de sinergia de doble disco de Cefotaxima, Ceftazidima y Amoxicilina/Clavulánico (OXOID). El estudio de sensibilidad a TG se determinó mediante el sistema de E-Test® (AB Biodisk Solna Suecia) siguiendo las normas del fabricante.

**Resultados:** Todas las cepas de *E. coli* productoras de BLEE estudiadas, fueron sensibles a TG (CMI ≤ 2 mg/ml). La CMI<sub>90</sub> fue ≤ 0,75 mg/ml y la CMI<sub>50</sub> ≤ 0,38 mg/ml. El porcentaje de resistencias de estas cepas a Ciprofloxacino, Cotrimoxazol y Gentamicina fueron respectivamente 63,7%, 46,1% y 17,5%.

**Conclusiones:** TG es una buena alternativa para el tratamiento de infecciones producidas por *E. coli* productoras de BLEE. Las cepas de *E. coli* productoras de BLEE presentaron una alta resistencia al resto de antimicrobianos estudiados.

## 645

### ACTIVIDAD IN VITRO DE TIGECICLINA FREnte A AISLADOS CLÍNICOS DE ACINETOBACTER BAUMANNII Y STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

R. Insa, M.J. Goyanes, A. Morente, E. Bouza y E. Cercenado  
Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

**Introducción:** Tigeciclina es una nueva glicilciclina con un amplio espectro antibacteriano. *A. baumannii* y *S. maltophilia* son patógenos nosocomiales multirresistentes (MR). Existen escasos datos sobre la actividad de tigeciclina frente a estos patógenos.

**Material y métodos:** se determina la actividad *in vitro* de tigeciclina frente a 106 aislados de *A. baumannii* y 51 de *S. maltophilia*. Los aislados de *A. baumannii* procedían del tracto respiratorio inferior (TRI) (52), heridas (26), sangre (11), orinas (8), catéteres (6), y otros (3). El 62% eran MR (sólo sensibles a colistina). El origen de *S. maltophilia* fue: sangre (28), TRI (10), orinas (5), heridas (4), catéteres (3), y otros (1). Se determinó la actividad *in vitro* de tigeciclina por el método de E- test, y de tetraciclina (TE), doxiciclina (DOX) y minociclina (MN) por el método de difusión con disco en agar Mueller-Hinton, utilizando el mismo inóculo y siguiendo las normas del CLSI. Como cepas control se utilizaron: *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 29213 y *E. faecalis* 29212.

**Resultados:** las CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> (mg/L) de tigeciclina frente a *A. baumannii* fueron 0,5 y 3, respectivamente, y el rango de 0,012–8. La resistencia a TE, DOX y MN fue 75%, 58% y 24%, respectivamente. Frente a los aislados resistentes (R) a TE, DOX y MN, el rango de CMI de tigeciclina fue de 0,38–8; en las cepas TE-R, DOX-R y MN-sensibles (S): 0,094–2; y en las TE-S, DOX-S y MN-S: 0,12–0,38. Frente a los aislados de *A. baumanii* MR el rango de CMI de tigeciclina fue: 0,38–8 (fenotipo TE-R, DOX-R, MN-R); 0,094–2 (fenotipo TE-R, DOX-R, MN-S); y 0,12 (fenotipo TE-S, DOX-S, MN-S). Las CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> de tigeciclina frente a *S. maltophilia* fueron 0,38 y 1,5, respectivamente, con un rango de 0,064–3. La resistencia a TE, DOX y MN fue 67%, 14% y 0%, respectivamente. Frente a las cepas TE-R, DOX-R y MN-S, el rango de CMI de tigeciclina fue 0,25–3, y en las cepas sensibles a TE, DOX y MN, el rango fue de 0,064–0,5.

**Conclusiones:** Tigeciclina presenta buena actividad *in vitro* frente a *S. maltophilia* y *A. baumannii*, incluyendo cepas

MR, y puede ser una opción terapéutica prometedora para el tratamiento de infecciones nosocomiales causadas por estos patógenos.

## 646

### EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE ANFOTERICINA B LIPOSOMAL (AB-L) Y CASPOFUNGINA (CS) EN EL TRATAMIENTO DE LA ASPERGILLOSIS PULMONAR EXPERIMENTAL (APE)

M.T. Martín, P.M. López, J. Gavaldà, X. Gomis, Y. Puigfel, M. Rosal, O. Len, I. Molina, I. Ruiz y A. Pahissa

Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción:** No existen datos definitivos sobre la eficacia de la combinación de la Ab-L con Cs en el tratamiento de la aspergilosis invasora. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la combinación de Ab-L, por vía i.v. o nebulizada (Ab-LN) con 1 mg/kg/d de Cs en un modelo de APE en ratas immunosuprimidas con corticoides.

**Material y métodos:** Se utilizaron ratas Wistar hembra a las que se administró 125 mg/kg de acetato de cortisona vía sc 3 veces/semana durante todo el experimento. El día 15 tras el inicio de la inmunosupresión, se infectaron por vía transtraqueal con 0,3 mL de una suspensión con 8x10<sup>6</sup> conídias/mL de una cepa de *Aspergillus fumigatus* procedente de un enfermo con aspergilosis diseminada. A las 24 h de la infección se inició el tratamiento antifúngico, administrado por vía i.v. o por exposición nasal en cámara a un aerosol, y se mantuvo durante 10 días. Los grupos de tratamiento fueron: Control (n = 33), Ab-L 5 mg/kg/d (n = 34), Cs 1 mg/kg/d (n = 35), Ab-L 5 mg/kg/d+Cs 1 mg/kg/d (n = 37), Ab-LN 1 mg/kg (n = 17) y Ab-LN 1 mg/kg+Cs 1 mg/kg/d (n = 18). La eficacia se evaluó mediante la supervivencia (prueba de la suma de rangos y Kaplan-Meier) y, en las ratas que fueron tratadas ≥ 5 d mediante el peso de los pulmones y el log UFC/pulmones (prueba de ANOVA).

**Resultados:** El 91% de las ratas del grupo Control murió antes del día 10. Todos los regímenes de tratamiento prolongaron significativamente la supervivencia en comparación con la del grupo Control. La supervivencia de los grupos que recibieron combinaciones de Ab-L, tanto i.v. como nebulizada, con Cs fue significativamente mayor que la de los otros grupos de tratamiento ( $p < 0,05$ ). Sólo el grupo Ab-LN+Cs presentó una reducción significativa del peso de los pulmones en comparación con el grupo control ( $p = 0,014$ ). La reducción de peso también fue significativa en el grupo Ab-L+Cs comparada con la del grupo Cs ( $p < 0,05$ ). Los tratamientos con Ab-LN, sola o combinada con Cs, redujeron significativamente la carga fúngica en comparación con la del grupo Cs ( $p < 0,025$ ).

**Conclusión:** La combinación de Cs con Ab-L, administrada tanto i.v. como nebulizada, consiguen aumentar la eficacia conseguida con la administración de cada fármaco por separado en el tratamiento de la APE.

## 647

### TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS EXPERIMENTAL (EE) POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO VIRIDANS (EGV) RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

Y. Armero<sup>1</sup>, C. García de la María<sup>1</sup>, E. Amat<sup>1</sup>, F. Marco<sup>1</sup>, M. Almela<sup>1</sup>, A. del Río<sup>2</sup>, A. Moreno<sup>2</sup>, C.A. Mestres<sup>3</sup>, M.T. Jiménez de Anta<sup>1</sup>, JM Gatell<sup>2</sup> y J.M. Miró<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología, <sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas y <sup>3</sup>Servicio de Cirugía Cardiovascular, IDIBAPS-Hospital Clínico de Barcelona.

**Introducción:** Los EGV suponen uno de los agentes etiológicos más frecuentes de la endocarditis infecciosa (EI). En los últimos años se ha observado en estos microorganismos un aumento de resistencia a penicilina (PEN) y otros antibióticos.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de PEN, ceftriaxona (CRO), vancomicina (VAN), PEN o CRO más gentamicina (GEN) en el tratamiento (Rx) de la EE usando un aislado clínico de *S. mitis* resistente a PEN.

**Métodos:** Las CMI de PEN, CRO, VAN y GEN fueron 8, 4, 0,5 y 8 mg/L respectivamente. A las 24h de producir una lesión valvular aórtica se administró el inóculo bacteriano ( $10^6$  ufc/mL iv). El Rx antibiótico se inició 16h más tarde y se mantuvo durante dos días. Los antibióticos se administraron mediante un sistema de bombas de infusión controladas por un ordenador que simula la farmacocinética que éstos siguen en humanos con pautas de: PEN (4 M.U/4h iv), CRO (2 g/24h iv), VAN (1 g/12h iv) y GEN (1 mg/Kg/8h iv). Los niveles pico/valle (mg/L) fueron: 84/0,3 para PEN, 256/14 para CRO, 54/4 para VAN y 10/0,7 para GEN. Los animales control se sacrificaron 16 h tras el inóculo y los tratados 6h después del final del Rx. Las vegetaciones (veg) de la válvula se cultivaron cuantitativamente.

#### Resultados:

Rx	Tasa mortalidad (%)	Veg. Estériles/Veg. Totales (%)	Media ± SD (log10 ufc/g veg)
CONTROL	-/-	0/15 (0)	9,1 ± 0,4
PEN	0/15 (0)	0/15 (0)	8,4 ± 1,2
CRO	0/15 (0)	4/15 (27)*	4,9 ± 2,1&
VAN	0/15 (0)	0/15 (0)	3,3 ± 1,1&
PEN+GEN	0/15 (0)	6/15 (38)*	5,4 ± 2,2&
CRO+GEN	0/15 (0)	4/15 (27)*	3,3 ± 2,2&

(\*p < 0,05; &p < 0,001 respecto grupo control)

PEN en monoterapia no redujo la densidad de bacterias en la veg. El resto de los Rx mostraron una disminución significativa ( $p < 0,001$ ). La pauta de PEN+GEN fue la que esterilizó más veg.

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio indican que el Rx con VAN o CRO+GEN fue el más eficaz al obtener la mayor reducción en el número de bacterias en la veg, aunque la combinación PEN+GEN esterilizó más veg. CRO fue mejor que PEN y se observó un claro efecto aditivo al combinar CRO con GEN. Aunque el Rx con VAN fue eficaz, no consiguió esterilizar ninguna veg.

## 648

### EFICACIA DE LEVOFLOXACINO A ALTAS DOSIS EN LA INFECCIÓN EXPERIMENTAL ESTAFILOCÓICA DE CUERPO EXTRAÑO

O. Murillo, A. Doménech, A. García\*, F. Tubau\*, C. Cabellos, F. Gudiol y J. Ariza

Laboratorio de Infección Experimental, Servicios de Enfermedades Infecciosas y Microbiología\*. IDIBELL. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

**Introducción:** Los antibióticos (ATB) tienen una gran dificultad para erradicar las infecciones de prótesis ortopédicas por la formación del biofilm bacteriano. Los modelos animales permiten estudiar "in vivo" la eficacia de los ATB.

**Objetivos:** Desarrollar un modelo animal de infección de cuerpo extraño y estudiar la eficacia antimicrobiana comparativa de diversos antibióticos frente a *S. aureus*.

**Material y métodos:** *Estudios in vitro*. Realización de CMI y CMB. *Modelo animal*. Implantación subcutánea en la rata de dos cajas de teflon multiperforadas, cada una con dos piezas de metacrilato (PM) en su interior e inoculación, 3 semanas más tarde, en el líquido de las cajas (LC) con *S. aureus* ATCC 29213. Inicio, 3 semanas después, del tratamiento ATB durante una semana; determinación de recuentos bacterianos del LC previo al inicio del mismo (d1) y 12-24 h después del final (d7) y cálculo de la diferencia entre esos recuentos como criterio de eficacia del ATB (Älog UFC/ml). Detección, en d7, de bacterias resistentes a rifampicina y linezolid en LC y PM. *Parámetros farmacocinéticos (PPK) y farmacodinámicos (PPD)*. Determinación de PPK de cada ATB mediante la obtención de muestras de suero y LC en varios puntos similares a humanos. *Pautas terapéuticas*. Control (CT), cloxacilina -200 mg/kg/12h (CX), rifampicina -25

mg/kg/12h (RF), vancomicina -50 mg/kg/12h (VA), linezolid -35 mg/kg/12h (LZ), levofloxacin -50 mg/kg/24h (L50) y levofloxacin -100 mg/kg/24h (L100).

**Resultados:** Las CMI y CMB (ug/ml) fueron 0,5-1 (CX); 0,015- > 8 (RF); 2-4 (VA); 4-64 (LZ) y 0,5-1 (levofloxacin). Los PPD de L100 y L50 fueron equivalentes a los de dosis humanas de 750-1000 mg/d y 500 mg/d respectivamente. Los recuentos de d1 en animales, no presentaron diferencias entre grupos. Los Älog UFC/ml fueron -2,26 (L100), -2,1 (RF), -1,56 (CX), -1,47 (VA), -1,24 (L50), -1,15 (LZ) y 0,5 (CT); todos los tratamientos fueron superiores al grupo CT ( $p < 0,05$ ) y L100 además a LZ ( $p < 0,05$ ). La pauta L100 aumentó su actividad respecto a L50, de acuerdo al incremento del AUC/MIC en LC: 234 vs 130. Se detectaron bacterias resistentes en el 66% de casos de RF, pero no en el grupo LZ.

**Conclusiones:** Levofloxacin a dosis altas (equivalente a 750-1000 mg/d) se mostró como el tratamiento antiestafilocócico más eficaz. Como en otros estudios, con RF se observó una buena actividad in vivo y el desarrollo de resistencias. LZ fue menos eficaz, pero no se detectaron cepas resistentes tras el tratamiento.

## 649

### ACTIVIDAD DE IMIPENEM EN LA PERITONITIS EXPERIMENTAL POR CUERPO EXTRAÑO (LÁTEX SILICONIZADO VS. SILICONA) CAUSADA POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

C. Pichardo<sup>1</sup>, M.C. Conejo<sup>2</sup>, F. Docobo-Pérez<sup>1</sup>, I. García<sup>2</sup>, R. López-Rojas<sup>1</sup>, J.M. Rodríguez<sup>2</sup>, M.E. Pachón-Ibáñez<sup>1</sup>, C. Velasco<sup>2</sup>, J. Pachón<sup>1</sup> y A. Pascual<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S. Enfermedades Infecciosas, Hosp. Universitarios Virgen del Rocío y <sup>2</sup>Dpt. Microbiología, Universidad de Sevilla.

**Introducción y objetivos:** El cinc lixiviado por el látex siliconizado (LS) induce resistencia a imipenem (IMP) en *P. aeruginosa* in vitro, por pérdida de OprD. Se evaluó su influencia en el tratamiento con IMP de un modelo experimental por cuerpo extraño con (LS) y silicona (S) causado por *P. aeruginosa*.

**Material y métodos:** *P. aeruginosa* PAO1 (CMI IMP: 1mg/L) y su mutante OprD- (CMI IMP: 16 mg/L). Modelo de peritonitis por cuerpo extraño en ratones C57BL/6: fragmento de catéter intraperitoneal e inoculación con 1 mL ( $10^6$ - $10^7$  ufc). Tras 4h se inició tratamiento con IMP 240 mg/kg/24 h durante 24h (48% de intervalo interdosis por encima de CMI para PAO1). Se usaron grupos de 15 ratones según tipo de catéter (LS o S), cepa (PAO1 u OprD-) y tratamiento (no tratados [CON] o tratados [IMP]); los supervivientes fueron sacrificados tras 4 h de la última dosis. Se evaluó mortalidad, hemocultivos y aclaramiento bacteriano de hígado (H), bazo (B) y catéter (C) (ufc/g y ufc/mL).

**Resultados:** PAO1: Los grupos CON (LS y S) presentaron una mortalidad superior a los IMP (80% vs. 0% y 7% de IMP-LS e IMP-S, respectivamente;  $p < 0,01$ ). El 100% de los hemocultivos fue positivo en los grupos CON frente al 57% y 53% para los IMP-LS e IMP-S, respectivamente ( $p < 0,01$ ). El aclaramiento bacteriano de H, B y C fue superior en los grupos IMP vs. los CON (H:  $3,04 \pm 0,80$  vs.  $8,29 \pm 1,2$  para LS y  $3,11 \pm 1,03$  vs.  $8,52 \pm 0,88$  para S; B:  $4,01 \pm 0,91$  vs.  $8,23 \pm 1,61$  para LS y  $4,06 \pm 1,04$  vs.  $8,24 \pm 1,63$  para S; C:  $3,82 \pm 2,02$  vs.  $6,90 \pm 0,87$  para LS y  $2,27 \pm 1,71$  vs.  $7,33 \pm 0,46$  para S;  $p < 0,01$ ). Además, el aclaramiento bacteriano del C en el grupo IMP-S fue superior al del IMP-LS ( $p = 0,02$ ). OprD-: El grupo IMP-S redujo la mortalidad vs. su CON (0% vs. 26,7%;  $p = 0,05$ ), no existiendo diferencias entre el resto de grupos. El 100% de los hemocultivos fue positivo en los grupos CON vs. 53% y 33% para los IMP-LS e IMP-S, respectivamente ( $p < 0,01$ ). El aclaramiento bacteriano de H, B y C fue superior en los grupos IMP comparados con los CON (H:  $4,88 \pm 2,34$  vs.  $7,84 \pm 1,57$  para LS y  $4,91 \pm 2,18$  vs.  $8,00 \pm 1,13$  para S; B:  $3,99 \pm 1,19$  vs.  $7,25 \pm 1,87$  para LS y  $4,13 \pm 0,55$  vs.  $7,15 \pm 1,66$  para S; C:  $2,91 \pm 1,81$  vs.  $6,79 \pm 0,79$  para LS y  $1,89 \pm 1,06$  vs.  $7,22 \pm 0,85$  para S;  $p < 0,01$ ). No existieron diferencias en el aclaramiento del C entre grupos IMP-LS e IMP-S.

**Conclusiones:** La resistencia a imipenem inducida por látex siliconizado en *P. aeruginosa* parece afectar solamente a la supervivencia bacteriana a nivel local pero no parece tener ningún efecto sistémico.

## 650

### ACTIVIDAD DE NUEVOS DERIVADOS DE CIPROFLOXACINO Y NORFLOXACINO FREnte A VARIAS BACTERIAS RESISTENTES A QUINOLONAS

J. Sánchez Céspedes<sup>1</sup>, M. Gómez<sup>2</sup>, E. Nicolás<sup>2</sup>, J. Freixas<sup>3</sup>, E. Giralt<sup>2</sup> y J. Vila<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servei de Microbiología, Institut Clínic d'Infeccions i Immunología (ICII), Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona,  
<sup>2</sup>Facultad de Química, Universidad de Barcelona, <sup>3</sup>Cenavisa S.A.

**Introducción y objetivos:** La aparición de resistencias a quinolonas ha ido aumentando de manera constante. Paralelamente se han investigado en detalle los mecanismos de resistencia a estos agentes antibacterianos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad de nuevos derivados de ciprofloxacino y norfloxacino con la finalidad de soslayar los mecanismos de resistencia. Para ello se determinó la actividad de estos derivados frente a diversas bacterias con una o más mutaciones en los genes *gyrA* y/o *parC*.

**Material y métodos:** Fueron evaluados 46 derivados de ciprofloxacino y norfloxacino con diferentes sustituyentes en la posición 7 de su molécula. La actividad antibacteriana se estudió mediante la técnica de microdilución frente diferentes cepas clínicas de *Escherichia coli* (5), *Salmonella typhimurium* (3), *Acinetobacter baumannii* (26), *Staphylococcus aureus* (14), *Stenotrophomonas maltophilia* (11) y *Streptococcus pneumoniae* (14) con y sin mutaciones.

**Resultados:** Cuando un grupo metil era adicionado en la posición 4 del grupo 1-piperazilo de la ciprofloxacino los valores de las CMI para este derivado descendían entre 4- y 64- veces (rango de CMIs < 0,06-8 µg/mL) respecto de los obtenidos con ciprofloxacino frente a cepas mutadas y no mutadas de *A. baumannii*, *S. aureus*, *S. maltophilia* y *S. pneumoniae*. Por otro lado, un aumento en la extensión de la cadena hidrocarbonada en esta posición hacia disminuir la actividad antimicrobiana. Así mismo, cuando se adicionaba un grupo fenilo en la posición 4 del grupo 1-piperazinilo de la molécula de norfloxacino se obtenían valores de CMI entre 8- y 128- veces inferiores (rango de CMIs 0,5-4 µg/mL) a los alcanzados con norfloxacino, tanto frente a cepas salvajes como mutadas de *S. aureus* y *S. pneumoniae*. No se observaron cambios significativos en los valores de CMI cuando estos derivados fueron testados frente cepas clínicas de *E. coli* y *S. typhimurium*.

**Conclusiones:** La adición de un grupo metilo en la posición 4 del grupo 1-piperazilo de la molécula de ciprofloxacino, así como la adición de un grupo fenilo en la posición 4 del grupo 1-piperazilo de la molécula de norfloxacino actúan incrementando el poder antibacteriano tanto de ciprofloxacino como de norfloxacino frente cepas salvajes y mutantes resistentes de *A. baumannii*, *S. aureus*, *S. maltophilia* y *S. pneumoniae*.

## 651

### EFICACIA DE DIFERENTES PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN DE VORICONAZOL (VOR) SOLO O ASOCIADO A CASPOFUNGINA (CAS) EN EL TRATAMIENTO DE LA ASPERGILLOSIS PULMONAR EXPERIMENTAL (APE)

J. Gavaldà, M.T. Martín, P.M. López, X. Gomis, O. Len, I. Ruiz y A. Pahissa

Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción:** La aspergilosis pulmonar invasora registra elevadas tasas de mortalidad a pesar de las pautas actuales

de tratamiento, siendo necesario el diseño de nuevas estrategias terapéuticas. Se dispone de pocos datos sobre la eficacia in vivo de la combinación de VOR y CAS. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la administración de 6 mg/kg de VOR cada 12 o 24h asociada o no con 1 mg/kg/d de CAS en un modelo de APE en ratas inmunosuprimidas con corticoides.

**Material y métodos:** Se utilizaron ratas Wistar hembra, a las que se administraron 125 mg/kg de acetato de cortisona vía sc 3 veces/semana durante todo el experimento. El día 15 tras el inicio de la inmunosupresión, se infectaron por vía transtracheal con 0,3 mL de una suspensión con  $8 \times 10^6$  esporas/mL de un cepa de *Aspergillus fumigatus* aislada de un enfermo con aspergilosis diseminada. El tratamiento antifúngico, administrado por vía iv, se inició a las 24h de la infección y se prolongó durante 10 días. Grupos de tratamiento: Control (n = 26); CAS 1 mg/kg/d (n = 26); VOR 6 mg/kg/12 h (n = 30); VOR 6 mg/kg/12h+CAS 1 mg/kg/d (n = 30), VOR 6 mg/kg/d (n = 34) y VOR 6 mg/kg/d+CAS 1 mg/kg/d (n = 37). La eficacia se evaluó mediante la supervivencia y en las ratas que fueron tratadas  $\geq 5$  d mediante el peso de los pulmones y logUFC/pulmones. Se utilizaron como estadísticos la prueba de la suma de rangos y Kaplan-Meier (supervivencia) y el ANOVA (peso y carga fúngica). Se consideraron significativos valores de  $p \leq 0,05$ .

**Resultados:** La supervivencia de los grupos tratados con antifúngicos se prolongó significativamente comparada con la del control ( $p \leq 0,038$ ). VOR 6 mg/kg/12 h solo o asociado a CAS mejoró la supervivencia comparada con la observada en los 2 grupos que recibieron VOR 1 vez al día ( $p \leq 0,023$ ). Tanto el peso como la carga fúngica fueron menores en los grupos que recibieron VOR solo o asociado a CAS comparados con el grupo control. Con VOR 6 mg/kg/12 h se consiguió una reducción de peso significativa en comparación con el control, con CAS o con los grupos que recibieron VOR 1 vez al día ( $p \leq 0,032$ ), y una carga fúngica significativamente menor que la de los otros grupos ( $p \leq 0,002$ ).

**Conclusiones:** En este modelo, la administración combinada de VOR 6 mg/kg/12 h y CAS 1 mg/kg/d mejoró los parámetros evaluados con respecto al control, resultó menos eficaz que la monoterapia con VOR cada 12h. VOR 6 mg/kg/12h fue además significativamente más eficaz que VOR 6 mg/kg/d, CAS 1 mg/kg/d o la asociación de estos dos últimos.

## 652

### ESTUDIO SOBRE UN MODELO ANIMAL DE TRES TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE LA BACTERIEMIA RELACIONADA CON DISPOSITIVO VENOSO CENTRAL CON RESERVORIO SUBCUTÁNEO: HEMOCULTIVOS CUANTITATIVOS, CÁLCULO DEL TIEMPO DIFERENCIAL Y CULTIVO DE LA CAPA LEUCOCITARIA DE LA SANGRE INTRACATÉTER

A. Serrera<sup>1</sup>, J.L. del Pozo<sup>2</sup>, S. Hernaez<sup>1</sup>, A. Martínez<sup>3</sup>, R. González<sup>1</sup>, M. Alonso<sup>1</sup>, A. Aguinaga<sup>1</sup> y J. Leiva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de microbiología, <sup>2</sup>Área de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica, <sup>3</sup>Servicio de Radiología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona.

**Introducción y objetivos:** El diagnóstico de la bacteriemia relacionada con catéter venoso central con reservorio subcutáneo (CVCR) es difícil sin la retirada del dispositivo. La técnica diagnóstica conservadora de referencia son los hemocultivos cuantitativos (HCC), pero este método es laborioso y caro. El objetivo de este trabajo es analizar el valor de técnicas alternativas como el cálculo del tiempo diferencial (TD) en los hemocultivos convencionales y el cultivo y tinción de la capa leucocitaria (CL) de la sangre intracatéter. Ambas técnicas son más sencillas y económicas que el método de referencia. El análisis de la sangre intracatéter

permite utilizar menor volumen de sangre además de una tinción rápida.

**Material y métodos:** Se insertaron 28 CVCR en 28 cordeos. Antes de colonizar el dispositivo se extrajeron varias muestras de sangre (6 ml) a través del CVCR y de vena. Estas muestras se distribuyeron en frascos de hemocultivos (2 ml), en frascos de lisis-centrifugación (2 ml) y en tubos de EDTA (2 ml) para extraer la CL. A continuación se instiló un inóculo de *S. aureus* en fase de crecimiento logarítmico a través de cada dispositivo y se mantuvo en su interior durante 24 horas. Tres días tras la retirada del inóculo se extrajeron muestras de sangre de la forma descrita anteriormente cada 48-72 horas. Los dispositivos se retiraron 10 días después y se cultivaron (septo del reservorio, catéter). Se utilizaron los puntos de corte descritos en la literatura para cada técnica.

**Resultados:** Se extrajeron un total 92 muestras (media: 3,3 por animal). La técnica más sensible para el diagnóstico de bacteriemia relacionada fue el TD (93%). La tinción con naranja de acridina de la CL fue positiva solamente en el 37% de los casos, mientras que la sensibilidad del cultivo de la CL fue de un 87%. La sensibilidad de la técnica de referencia (HCC) fue de un 68% solamente.

**Conclusiones:** El cálculo del TD es la técnica más sensible en el diagnóstico de la bacteriemia relacionada con CVCR, y podría ser utilizada como screening. El estudio de la sangre intracatéter mediante el cultivo de la CL podría ser una técnica diagnóstica alternativa, más económica, al uso de los HCC sobre todo en aquellos casos en que el volumen de sangre obtenido a través del dispositivo limite el empleo de la técnica de referencia. La tinción con NA de la CL no parece ayudar en el diagnóstico rápido.

*Proy. Inst. Carlos III ref. 03/1102*

## 653

### EFICACIA DE LA DISPERSINA COMO SOLUCIÓN DE SELLADO ANTIBIÓTICO EN LA BACTERIEMIA RELACIONADA CON DISPOSITIVO VENOSO CENTRAL CON RESERVORIO SUBCUTÁNEO POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*. ESTUDIO SOBRE UN MODELO ANIMAL

J.L. del Pozo<sup>1</sup>, A. Serrera<sup>2</sup>, A. Martínez<sup>3</sup>, M. Alonso<sup>2</sup>, A. Ramos<sup>2</sup>, M. Vergara<sup>3</sup>, I. Lasá<sup>3</sup> y J. Leiva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Área de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica.

<sup>2</sup>Servicio de microbiología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona.<sup>3</sup>Instituto de Agrobiotecnología UPNA-CSIC. Pamplona.

**Introducción y objetivos:** La bacteriemia relacionada con catéter (BRC) es la primera causa de bacteriemia nosocomial. Cuando el microorganismo implicado es *Staphylococcus aureus* el tratamiento conservador mediante sellado antibiótico (SA) no ha demostrado ser siempre eficaz. La dispersina es una N-acetilglucosaminidasa producida por *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Su sustrato, la N-acetilglucosamina, es uno de los componentes fundamentales del exopolisacárido del biofilm de *Staphylococcus aureus*. El objetivo de este estudio es analizar la actividad de esta sustancia en el tratamiento conservador de la bacteriemia relacionada con catéter venoso central con reservorio subcutáneo (CVCR).

**Material y métodos:** Se insertaron 24 CVCR monocámeras en 24 cordeos. Se instiló un inóculo de *Staphylococcus aureus* en fase de crecimiento logarítmico a través del CVCR, y se mantuvo 24 horas en su interior. Tres días después se extrajeron hemocultivos cuantitativos (HC) a través de CVCR y vena para confirmar la existencia de bacteriemia relacionada con el dispositivo. Los animales se distribuyeron de forma aleatoria en tres grupos: *Grupo 1*: control (sin tratamiento), *grupo 2*: SA con teicoplanina (10 mg/ml) y *grupo 3*: SA con dispersina (40 µg/ml durante 30 minutos) y teicoplanina (10 mg/ml). La solución de se-

llado contenía heparina (100 U/ml) y se recambió diariamente durante 10 días. Además, los animales de los grupos 2 y 3 recibieron tratamiento sistémico con teicoplanina (6 mg/kg/día). Los animales se sacrificaron 3 días tras la finalización del tratamiento y se cultivó el CVCR retirado (septo del reservorio y segmento intravascular del catéter).

**Resultados:** Los 8 animales del grupo control fueron sacrificados antes de finalizar el estudio debido al desarrollo de complicaciones sépticas, siendo el cultivo del reservorio positivo en todos los animales. En el grupo 2, los HC se negativizaron en el 75% de los animales (mediana: 6, rango: 1-9 días), pero el cultivo del reservorio retirado fue positivo en todos los animales. En el grupo 3 los HC se negativizaron en el 100% de los animales (mediana 2, rango: 1-9 días), y el cultivo del reservorio fue negativo en el 50% de los animales.

**Conclusiones:** La dispersina aplicada de forma local podría ser una opción terapéutica combinada con antibióticos en el tratamiento conservador de la bacteriemia asociada a CVCR.

*Proy. Inst. Carlos III ref. 03/1102*

## 654

### ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD A TIGECICLINA MEDIANTE DILUCIÓN EN AGAR: EFECTO DE LA PREPARACIÓN DEL MEDIO

C. Betriu, I. Rodríguez-Avial, E. Culebras, M. Gómez, F. López, J. J. Picazo y Grupo Español de la Tigeciclina

Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción y objetivo:** Tigeciclina es un nuevo antibiótico perteneciente al grupo de las glicíciclinas. La finalidad de este estudio es conocer el efecto de la preparación del medio en los valores de las CIMs de tigeciclina obtenidos mediante el método de dilución en agar.

**Material y métodos:** Se ensayó un panel de 600 aislamientos clínicos recientes procedentes de 20 hospitales y distribuidos de la siguiente forma: 100 *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), 100 estafilococos coagulasa negativos (SCN), 50 *Enterococcus faecalis*, 50 *Enterococcus faecium*, 50 *Escherichia coli*, 50 *Enterobacter* spp., 50 *Klebsiella* spp., 50 *Citrobacter* spp., 50 *Stenotrophomonas maltophilia* y 50 *Acinetobacter baumannii*. Se incluyeron también las correspondientes cepas ATCC recomendadas por el CLSI. Las CIMs se determinaron por el método de dilución en agar (CLSI). La inoculación de los microorganismos se efectuó el mismo día de la preparación de las placas de agar (a las 2 h de la adición del antibiótico) y al día siguiente; en este último caso, las placas se almacenaron a temperatura ambiente.

**Resultados:** Al comparar las CIMs de tigeciclina obtenidas con ambos procedimientos se observó que, para la mayoría de los microorganismos, los valores de CIMs obtenidos con el agar recién preparado fueron ligeramente inferiores (una o dos diluciones de diferencia) a los obtenidos con el medio preparado 24 h antes.

Los valores de CIM<sub>90</sub> fueron idénticos por ambos procedimientos para SARM, *E. faecalis* y *S. maltophilia*. Para SCN, *E. faecium*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp. y *A. baumannii* hubo una dilución de diferencia, y en el caso de *E. coli*, y *Enterobacter* spp., la diferencia entre las CIM<sub>90</sub> fue de dos diluciones.

**Conclusiones:** Se detectan diferencias entre los valores de las CIMs de tigeciclina obtenidos por dilución en agar, según se utilice agar recién preparado o del día anterior, siendo en el primer caso las CIMs inferiores. Teniendo en cuenta que: 1) la presencia de oxígeno puede afectar la estabilidad de la tigeciclina, 2) que el CLSI recomienda la utilización de caldo recién preparado para estudiar la sensibilidad a tigeciclina mediante dilución en caldo, y 3) los resultados del presente

estudio, aconsejamos utilizar agar recién preparado en las determinaciones de sensibilidad a tigeciclina por dilución en agar.

## 655

### ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD IN VITRO DE TIGECICLINA FRENTE A BACTERIAS GRAMPOSITIVAS MULTIRRESISTENTES: SEGUNDO ESTUDIO MULTICÉNTRICO

C. Betriu, E. Culebras, F. López, I. Rodríguez-Avial, M. Gómez, J.J. Picazo y Grupo Español de la Tigeciclina

Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción y objetivos:** En los últimos años, el incremento de resistencias de las bacterias grampositivas a los antimicrobianos constituye un importante problema terapéutico. Tigeciclina es un nuevo antibiótico, perteneciente al grupo de las glicilciclinas, que presenta un amplio espectro antibacteriano. La finalidad de este estudio ha sido determinar la actividad *in vitro* de tigeciclina, comparada con la de otros antimicrobianos, frente a una colección de cocos gram-positivos recientemente aislados.

**Material y métodos:** Se ensayaron los siguientes microorganismos: 112 cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), 106 estafilococos coagulasa negativos (SCN) procedentes de hemocultivos clínicamente significativos, 54 *Enterococcus faecalis*, 43 *Enterococcus faecium* y 84 *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a penicilina. Las cepas procedían de 20 hospitales españoles y correspondían a aislamientos consecutivos realizados en Mayo de 2005. La identificación de las mismas se confirmó mediante los sistemas: Slidex-Staph, Slidex-pneumo, ID 32 STAPH, y RAPID ID 32 STREP (bioMérieux). Los estudios de sensibilidad se efectuaron mediante el método de dilución en agar (CLSI) a los siguientes antibióticos: tigeciclina, cefotaxima, eritromicina, vancomicina, teicoplanina, linezolid, levofloxacino, ampicilina, gentamicina, rifampicina y quinupristina-dalfopristina.

**Resultados:** Frente a los aislamientos de SARM, tigeciclina mostró excelente actividad, la CIM<sub>90</sub> fue de 0,125 µg/ml (8 veces inferior a las de vancomicina y linezolid). Entre los enterococos, tigeciclina fue el antimicrobiano ensayado que presentó las CIMs más bajas. En *E. faecalis*, el intervalo fue de 0,06-0,1 µg/ml. Casi el 80% de las cepas de *E. faecium* fueron resistentes a ampicilina y el 28% lo fueron a quinupristina-dalfopristina. Se detectaron 3 cepas resistentes a vancomicina. Todas las cepas de *E. faecium* fueron inhibidas por tigeciclina a concentraciones de ≤ 0,125 µg/ml. Tigeciclina fue también el antibiótico más activo frente a los neumococos ensayados (CIM<sub>50</sub>/CIM<sub>90</sub>, 0,03/0,06 µg/ml).

**Conclusiones:** Tigeciclina aparece como un antibiótico muy activo frente a SARM, SCN, *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y enterococos. Los resultados de este estudio indican que este nuevo antimicrobiano puede desempeñar un importante papel en el tratamiento de las infecciones ocasionadas por estos microorganismos multirresistentes.

## 656

### ACTIVIDAD IN VITRO DE TIGECICLINA FRENTE A ENTEROBACTERIAS: SEGUNDO ESTUDIO MULTICÉNTRICO

C. Betriu, M. Gómez, F. López, E. Culebras, I. Rodríguez-Avial, J.J. Picazo y Grupo Español de la Tigeciclina

Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción y objetivos:** El incremento de resistencias de las Enterobacterias a los antibióticos comúnmente utilizados,

ha hecho necesario el desarrollo de nuevos agentes. El objetivo de este estudio ha sido evaluar la actividad *in vitro* de un nuevo antibiótico, la tigeciclina, frente a cepas de Enterobacterias recientemente aisladas y comparar dicha actividad con la de otros antimicrobianos.

**Material y métodos:** En el estudio participaron 20 hospitales españoles. Se incluyeron un total de 335 cepas de las siguientes Enterobacterias: *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino (58), *E. coli* sensible a ciprofloxacino (59), *Enterobacter* spp. (57), *Serratia marcescens* (49), *Citrobacter* spp. (52) y *Klebsiella* spp. (60). La identificación de las mismas se realizó mediante el sistema ID 32GN (bioMérieux). Las CIMs se determinaron por el método de referencia de dilución en agar (CLSI). Se evaluaron los siguientes antimicrobianos: tigeciclina, ciprofloxacino, ampicilina, cefotaxima, cefepima, amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam y gentamicina. En las cepas de *E. coli* y *Klebsiella* con CIM ≥ 2 µg/ml para cefotaxima o cefepima, se determinó la producción de BLEE mediante tiras de E-test (AB Biostick).

**Resultados:** Entre las cepas de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino, los porcentajes de resistencia a ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico y gentamicina fueron del 82, 12 y 24%, respectivamente. Frente al total de las cepas ensayadas, tigeciclina presentó una actividad muy potente, los valores de CIM<sub>90</sub> oscilaron entre 0,125 y 1 µg/ml y la concentración de <2 µg/ml inhibió el 99,6% de todas las cepas. Se identificaron 14 (11,9%) cepas de *E. coli* y 7 (11,6%) de *Klebsiella* spp. como productoras de BLEE, todas fueron inhibidas por concentraciones de tigeciclina comprendidas entre 0,06 y 2 µg/ml. Tigeciclina a la concentración de ≤ 0,25 µg/ml inhibió el 98% de las cepas de *Citrobacter* spp. Los valores de CIM<sub>50</sub>/CIM<sub>90</sub> de este nuevo antibiótico para *S. marcescens* fueron 0,5/1 µg/ml.

**Conclusiones:** La excelente actividad *in vitro* de tigeciclina frente a las Enterobacterias incluidas en este estudio, confirma los resultados previamente descritos y convierte a este nuevo antibiótico en una posible opción terapéutica para el tratamiento de las infecciones graves ocasionadas por estas bacterias.

## 657

### COMPARACIÓN DE DOS TÉCNICAS UTILIZADAS PARA BUSCAR SINERGIA IN VITRO ENTRE ANTIBIÓTICOS: CURVA DE LETALIDAD Y TABLERO DE AJEDREZ

J.M. Sahuquillo, E. Colombo, R. Ortiz, A. Gil, E. Cantón\* y M. Gobernado

Servicio de Microbiología, \*Unidad de Bacteriología Experimental, Hospital La Fe, Valencia.

**Introducción:** El objetivo de este estudio es comparar dos métodos empleados en la búsqueda de sinergismo al combinar dos antibióticos: la curva de letalidad y el tablero de ajedrez.

**Material y métodos:** Para este estudio se seleccionó una cepa *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (SASM) procedente de una muestra clínica. Los antibióticos elegidos fueron linezolid® y fosfomicina. El tablero de ajedrez se realizó por el método de microdilución en una placa de 96 pocillos, 12 columnas por 8 filas. En cada pocillo se dispensaron los dos antibióticos a concentraciones decrecientes en caldo Muller- Hinton (MH) más un inóculo de 5x10<sup>5</sup> UFC/ml, y se incubó durante 20 hrs. a 37°C, tras las cuales se calculó la Fractional Inhibitory Concentration (FIC) de la interfase crecimiento-no crecimiento. Se definió sinergia como una FIC ≤ 0,5. Las curvas de letalidad se realizaron en caldo MH, usando un inóculo de 10<sup>6</sup> UFC/ml. La concentraciones elegidas fueron de 1/4 de la CMI de cada antibiótico. Se hicieron subcultivos en placas de agar sangre a las 3, 6 y 24 hrs para realizar un recuento de colonias. Se definió sinergia de la combinación antibiótica como una reducción del crecimiento

de al menos 2 log<sub>10</sub> comparada con el antibiótico solo más activo.

**Resultados:** El tablero de ajedrez dio un rango de FICs de 0,5-0,75, siendo la combinación CMI linezolid®/4 + CMI fosfomicina/4 la que dio una FIC de 0,5, y por tanto, se eligió para realizar las curvas de letalidad. La curva de letalidad mostró como la combinación de ambos antibióticos era más activa que cada uno solo, pero la diferencia que se observó fue de 1,31 log<sub>10</sub>, no considerándose como sinergia. El crecimiento de SASM ante esta combinación fue prácticamente inhibido y no era visible ninguna turbidez que indicara crecimiento.

**Conclusiones:** Los resultados de los dos métodos que hemos analizado son contradictorios entre sí, aunque fácilmente explicables si tenemos en consideración que el método del tablero de ajedrez es visual y que crecimientos mínimos, próximos al inóculo inicial no son apreciables.

## 658

### ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO/FARMACODINÁMICO (PK/PD) DE LA ANTIBIOTERAPIA EN INFECCIONES PULPARES Y PERIODONTALES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

A. Canut Blasco<sup>1</sup>, A. Isla<sup>2</sup>, A.R. Gascón<sup>2</sup>, A. Labora<sup>1</sup>  
y J.L. Pedraz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección Microbiología. Hospital Santiago Apóstol.  
Servicio Vasco de Salud, Vitoria <sup>2</sup>Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco, Vitoria.

**Introducción y objetivo:** La pulpitis y los abscesos periapicales como complicaciones de las caries, frecuentes en niños y jóvenes de colectivos de inmigrantes, la pericoronaritis y la periodontitis de comienzo temprano en periodo prepupal y juvenil, pueden requerir cobertura antibiótica como medida coadyuvante. El objetivo del estudio ha sido la evaluación de la eficacia de los antimicrobianos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de estos procesos en función de los parámetros PK/PD.

**Métodos:** Revisión bibliográfica para conocer los valores de CMI<sub>90</sub> o en su defecto la concentración más alta del rango de sensibilidades de los microorganismos más frecuentemente aislados en las diferentes entidades clínicas en población infantil y juvenil. Se han incluido: *Streptococcus mutans*, *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Veillonella* (en fases iniciales de caries infantil), *Streptococcus viridans*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium* (en pulpitis, abscesos periapicales y pericoronaritis) y *Actinobacillus*, *Tannerella* y *Capnocytophaga* (en el paso de gingivitis a periodontitis). Se han evaluado 7 antibióticos y 17 regímenes de dosificación. Se han simulado las curvas concentración libre-tiempo a partir de los parámetros farmacocinéticos obtenidos de la literatura. A partir de las curvas simuladas se han calculado los índices de eficacia (tsupraCMI y ABC/CMI).

**Resultados:** En pulpitis, abscesos periapicales y pericoronaritis, solamente con amoxicilina-clavulánico en dosis de 80 y 100 mg/Kg/día en 3 dosis se obtuvieron índices de eficacia PK/PD adecuados (tsupraCMI > 40% del intervalo de dosificación). Clindamicina a dosis de 40 mg/Kg/día en 3 ó 4 dosis también presentó índices de eficacia adecuados excepto para *Lactobacillus* y *Peptostreptococcus* penicilina resistente. En periodontitis juvenil únicamente amoxicilina-clavulánico a las mismas dosis presentó índices de eficacia adecuados. Clindamicina no es activa frente a *Actinobacillus*.

**Conclusión:** Solamente con altas dosis de amoxicilina-clavulánico y clindamicina se obtuvieron índices de eficacia adecuados tanto en las complicaciones de la caries (pulpitis, abscesos periapicales), como en pericoronaritis y periodontitis juvenil. En niños y adolescentes no disponemos de suficientes alternativas en antibioterapia.