

ARTÍCULO ORIGINAL

Actividad *in vitro* de moxifloxacinina comparada con otros antibióticos frente a aislamientos nosocomiales de dos hospitales de Colombia

Pedro Martínez*
 Máximo Mercado**
 Salim Máttar***

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la actividad *in vitro* de la moxifloxacinina comparada con otros antibióticos frente a bacterias nosocomiales.

Materiales y métodos. Se incluyeron en el estudio 283 cepas bacterianas de muestras clínicas de pacientes con infección nosocomial del Hospital San Jerónimo de Montería, Colombia, aisladas entre los años 2001 y 2002. La susceptibilidad antibiótica se evaluó con los métodos de concentración inhibitoria mínima (CIM) en caldo, difusión de disco, E test, MicroScan y combinación de disco.

Resultados. Se encontraron los valores de la CIM₉₀ de moxifloxacinina para *Streptococcus pneumoniae* (n=6, 0,06 µg/ml), *Streptococcus viridans* (n=20, 0,36 µg/ml), *Haemophilus influenzae* (n=5, 0,25 µg/ml), *Haemophilus parainfluenzae* (n=1, 0,25 µg/ml) y *Moraxella catarrhalis* (n=7, 1,5 µg/ml). *Staphylococcus aureus* (n=67) no presentó resistencia a moxifloxacinina, amikacina ni a vancomicina; a los otros antibióticos mostró resistencia así: ciprofloxacina (14,9%), levofloxacina (14,9%), trimetoprim-sulfametoxazol (16,1%), claritromicina (16,1%), oxacilina (14,9%). *Staphylococci* coagulasa negativos (n=62) no presentaron resistencia a vancomicina; a los otros antibióticos mostraron resistencia así: moxifloxacinina, oxacilina y amikacina en 16%; ciprofloxacina y levofloxacina en 32,2%; trimetoprim-sulfa (35,4%) y claritromicina (38,7%). *Enterococci* spp. (n=9) no presentaron resistencia a vancomicina; a los otros antibióticos mostraron una resistencia así: moxifloxacinina, 44,5%; ciprofloxacina, 66,6%; levofloxacina, 66,6%, y ampicilina, 55,6%. De 106 bacterias incluidas, Enterobacteriaceae y no fermentadoras,

moxifloxacinina presentó resistencia en 17%; amikacina, 23,8%; trimetoprim-sulfametoxazol, 39%; ceftazidime, 25,7%; cefotaxima, 29,8%; imipenem, 17,7%; aztreonam, 29,5%, y amoxicilina/ácido clavulánico, 41%.

Conclusión. El trabajo mostró la actividad *in vitro* de la moxifloxacinina, ante gérmenes nosocomiales multirresistentes. Los resultados son bastante promisorios para establecer que la moxifloxacinina es útil en el tratamiento de las infecciones causadas por patógenos importantes del tracto respiratorio y del urinario. Su actividad bactericida fue superior a la de otras fluoroquinolonas y no se afectó frente a las cepas con sensibilidad intermedia a la penicilina.

Palabras clave: moxifloxacinina, fluoroquinolonas, resistencia, nosocomial, Colombia.

INTRODUCCIÓN

El problema creciente desde la década de los noventa de la elevada incidencia de multirresistencia a los antibióticos en-

* Bacteriólogo, Universidad de Córdoba, Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico, Montería, Córdoba, Colombia.

** Médico, Hospital San Jerónimo, Servicio de Medicina Interna, Montería, Córdoba, Colombia.

*** Profesor titular de microbiología, Universidad de Córdoba; director, Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico, Montería, Córdoba, Colombia.

tre los microorganismos causantes de infección nosocomial ha conducido a la búsqueda de alternativas en las fluoroquinolonas, que se han convertido en una opción terapéutica bien establecida frente a un amplio grupo de infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. La moxifloxacina posee una excelente actividad contra una amplia variedad de bacterias Gram positivas y Gram negativas. La acción de la moxifloxacina está dada por la inhibición de la topoisomerasa II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV necesaria para la replicación, la transcripción, la recombinación y la reparación del ADN[1]. La moxifloxacina es una nueva fluoroquinolona caracterizada por un grupo metoxi en la posición 8 del núcleo 4-quinolona. Esta fluoroquinolona ha mostrado una elevada actividad antimicrobiana frente a la mayoría de las bacterias aerobias y anaerobias, incluso los cocos Gram positivos[2, 3]. La gran actividad de moxifloxacina no ha permitido que las bacterias Gram positivas puedan desarrollar con frecuencia resistencia a moxifloxacina comparada con otras fluoroquinolonas[2].

El amplio espectro antibacteriano de la moxifloxacina y su apreciable eficacia frente a bacterias Gram negativas, además de su perfil farmacocinético favorable, permite su empleo en el tratamiento de pacientes ambulatorios y hospitalarios[2-5]. La moxifloxacina posee buena absorción oral, con vida media prolongada y capacidad de penetración en los tejidos a altas concentraciones, así como concentraciones adecuadas en suero[6]. En el tracto respiratorio, su localización es específica en la mucosa bronquial, los macrófagos alveolares, el epitelio de revestimiento y la mucosa sinusal[6]. La moxifloxacina muestra *in vitro* una CIM₉₀ ≤ 2 µg/ml contra la mayoría (≥90%) de algunos microorganismos como: *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococci coagulasa* negativos, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Burkholderia cepacia* y miembros de la familia Enterobacteriaceae.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad *in vitro* de la moxifloxacina y compararla con otros antibióticos frente a bacterias nosocomiales aisladas en el hospital San Jerónimo de Montería, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Aislamientos bacterianos

Aislamientos no repetitivos, de 67 *S. aureus*, 62 *Staphylococci* coagulasa negativos, 5 *Haemophilus influenzae*, 1 *Haemophilus parainfluenzae*, 7 *Moraxella catarrhalis*, 6 *S. pneumoniae*, 20 *Streptococcus viridans*, 9 *Enterococcus* sp. y 106 bacilos Gram negativos (Enterobacteriaceae y no fermentadores) fueron aislados de pacientes con infección nosocomial del Hospital San Jerónimo de Montería y la Clí-

nica General del Norte de Barranquilla, de febrero de 2001 a diciembre de 2002. El Hospital San Jerónimo pertenece al II nivel de atención y posee 204 camas. La Clínica General del Norte pertenece al nivel de atención y posee camas. Los servicios de donde se obtuvieron los aislamientos fueron: la unidad de cuidado intensivo, cirugía, medicina interna y pediatría. El tipo de muestra de la que se aislaron los microorganismos fueron: sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido pleural, líquido sinovial, secreciones respiratorias, secreción de heridas y aspirados óseos. La identificación de las especies se confirmó por medio del sistema API 20 E, API STAPH, API STREP (Biomérieux S.A., Marcy l'Etoile, Francia) y pruebas convencionales de identificación microbiológica[7]. Las cepas bacteriales usadas como control incluyeron *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 productora de BLEE, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *H. influenzae* ATCC 49247, *S. aureus* ATCC 29213, *S. pneumoniae* ATCC 49619 y *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Tipo de estudio y tamaño de la muestra

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo y se utilizó muestreo no probabilístico de casos consecutivos para la obtención de los microorganismos de pacientes con infección nosocomial del Hospital San Jerónimo y la Clínica General del Norte. La infección nosocomial se definió como aquella infección que no estaba presente ni incubándose en el momento de la hospitalización y que se presentó entre 48 a 72 horas después de la admisión[11]. Para el cálculo del tamaño de la población se tuvo en cuenta que en el Hospital San Jerónimo se aislaron 6.000 gérmenes en el 2000; de ellos, 35% eran gérmenes nosocomiales (bacilos Gram negativos y cocos Gram positivos). En la Clínica General del Norte se aislaron gérmenes en el 2000; de ellos, el ___% fueron nosocomiales (bacilos Gram negativos y cocos Gram positivos). Con base en estos datos, con un error máximo permisible del 1% y un intervalo de confianza del 99,99%, se debían analizar y gérmenes respectivamente por año (Epi-Info versión, 1.1.2, 2001, CDC, Atlanta, Ga. EUA), casuística que se incrementó hasta gérmenes, aislados de pacientes con infección nosocomial del Hospital San Jerónimo. La vigilancia de las infecciones hospitalarias en el Hospital San Jerónimo y la Clínica General del Norte se estableció a través de las tasas e índices de infección mensual mediante el programa Epi-Info (CDC, Atlanta, Ga., Estados Unidos).

Pruebas de susceptibilidad

Para las pruebas de susceptibilidad se emplearon el método de difusión en disco[11], el método de la concentración inhibitoria mínima en caldo (CIM₉₀), el método Etest® ESBL, Etest® MBL (Biodisk, So., Sweden)[14] y MicroScan® ESBL

plus™ (Dade Behring, Ca, Estados Unidos) y combinación de disco.

Difusión en disco

La susceptibilidad antibiótica de los aislamientos clínicos se determinó primero por el método de difusión en disco en placas de agar Müller-Hinton, con discos que contenían antibióticos β -lactámicos y no β -lactámicos (Oxoid, Basingstoke, UK); en este mismo método se evaluó la presencia de β -lactamasas de espectro extendido por la medida de los diámetros de zonas ≤ 22 mm para ceftazidime y cefodroxima que sugieren la producción de β -lactamasas de espectro extendido de acuerdo con las guías del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) (12).

Concentración inhibitoria mínima

Se utilizó el método de dilución en caldo recomendado por el NCCLS, usando concentraciones de moxifloxacina de 0,06 a 32 $\mu\text{g/ml}$; de igual forma, se utilizaron concentraciones dobles seriadas de ciprofloxacina, levofloxacina, amikacina, trimetoprim-sulfametoxazol, oxacilina, claritromicina, ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, cloranfenicol, eritromicina, penicilina, ceftriaxona, imipenem y vancomicina, en los cocos Gram positivos, *Haemophilus* sp. y *M. catarrhalis* (tabla 1)[8]. Básicamente, se emplearon tubos estériles que contenían caldo Müller-Hinton y concentraciones dobles seriadas de los antibióticos. Se inocularon en los tubos suspensiones de bacterias a una escala de 0,5 de McFarland (10^5 - 10^6); luego, se incubaron a 35°C durante 20 horas. La CIM₉₀ final se consideró como la concentración más baja del antibiótico que inhibía el crecimiento del microorganismo. La interpretación de las CIM₉₀ de moxifloxacina y levofloxacina para Enterobacteriaceae y *Staphylococcus* spp. se interpretó así: susceptible $\leq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$; intermedio, 4,0 $\mu\text{g/ml}$, y resistente $\geq 8,0$ $\mu\text{g/ml}$. La valoración de la CIM₉₀ de ciprofloxacina se determinó así: susceptible $\leq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$ y resistente $\geq 4,0$ $\mu\text{g/ml}$. Para la interpretación de la susceptibilidad de *S. pneumoniae* se consideró susceptible una concentración $\leq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$; intermedio, 2,0 $\mu\text{g/ml}$, y resistente $\geq 4,0$ $\mu\text{g/ml}$. Para *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* se consideraron susceptibles $\leq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$. Las CIM₉₀ de los antibióticos se interpretaron de acuerdo con los valores recomendados por la NCCLS[8]. Algunos de los antibióticos utilizados fueron donados por la industria farmacéutica y otros obtenidos comercialmente.

Etest

La CIM₉₀ de los antibióticos β -lactámicos (ceftazidima, cefotaxima e imipenem) en los bacilos Gram negativos se

determinó por el uso de tiras Etest® ESBP y Etest® MBL (Biodisk, So, Sweden); los resultados de la CIM₉₀ de ceftazidime (0,5-32 $\mu\text{g/ml}$), ceftazidime/clavulonato (0,064-4 $\mu\text{g/ml}$), cefotaxima (0,25-16 $\mu\text{g/ml}$), cefotaxima/clavulonato (0,016-1 $\mu\text{g/ml}$), imipenem (4-256 $\mu\text{g/ml}$) e imipenem/EDTA (1-64 $\mu\text{g/ml}$) se interpretaron de acuerdo con las guías del NCCLS (13), el cual considera que la disminución de 3 o más dobles diluciones de la CIM₉₀ de ceftazidime/clavulonato comparado con sólo ceftazidime y cefotaxima/clavulonato comparado con sólo cefotaxima confirma un germen productor de BLEE (14). De igual forma, las CIM₉₀ de imipenem, imipenem/EDTA, ceftazidima, ceftazidima/clavulonato, cefotaxima y cefotaxima/clavulonato obtenidas en especies de *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Flavobacterium meningosepticum* y *Stenotrophomonas maltophilia* se interpretaron de acuerdo con lo propuesto por Lee *et al.*[14], quienes consideran que la sensibilidad al sinergismo de imipenem/EDTA y la resistencia a β -lactámicos de amplio espectro, ácido clavulánico e imipenem sugiere un germen productor de metalo- β -lactamasas (MBL).

MicroScan

La CIM₉₀ de los antibióticos β -lactámicos en los bacilos Gram negativos también se obtuvo con el método MicroScan® ESBP plus™ (Dade Behring, Ca, Estados Unidos), que contiene concentraciones dobles seriadas de imipenem (0,5-16 $\mu\text{g/ml}$), meropenem (0,5-16 $\mu\text{g/ml}$), cefotetan (1-32 $\mu\text{g/ml}$), cefepime (1-32 $\mu\text{g/ml}$), ceftazidime (0,5-128 $\mu\text{g/ml}$), ceftazidime/clavulonato (0,12/ 4-16/ 4 $\mu\text{g/ml}$), cefotaxima (0,5-128 $\mu\text{g/ml}$), cefotaxima/clavulonato (0,12/ 4-16/ 4 $\mu\text{g/ml}$), cefoxitin (2-32 $\mu\text{g/ml}$), piperacilina (16-64 $\mu\text{g/ml}$), aztreonam (0,5-64 $\mu\text{g/ml}$), cepodoxima (0,5-64 $\mu\text{g/ml}$) y ceftriaxona (1-64 $\mu\text{g/ml}$). La CIM₉₀ de estos antibióticos se consideró como la concentración más baja del antibiótico que inhibía el crecimiento del microorganismo luego de un período de incubación a 35°C durante 24 horas. El NCCLS[14] considera que la CIM₉₀ ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ de ceftazidime, cefotaxima, ceftriaxona o aztreonam y la CIM₉₀ ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ de cepodoxima sugiere la producción de BLEE, la disminución de 3 o más dobles diluciones de la CIM₉₀ de ceftazidime/clavulonato comparado con sólo ceftazidime y cefotaxima/clavulonato comparado con sólo cefotaxima confirma un germen productor de BLEE.

Combinación de disco

Se realizó con discos de ceftazidime (30 μg), ceftazidime/clavulonato (30/10 μg), cepodoxima (10 μg) y cepodoxima/clavulonato (10/1 μg) (Oxoid, Basingstoke, UK), en placas de agar MH. Los resultados se interpretaron como positivos para la producción de BLEE cuando se determinó un incremento ≥ 5 mm en el diámetro de la zona de ceftazidime/clavulonato

(30/10 µg), comparado con sólo ceftazidime (30 µg) y cepodoxima/clavulonato (10/1 µg) comparado con sólo cepodoxima (10 µg) (13).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

RESULTADOS

Análisis de la actividad de moxifloxacina frente a *Staphylococci*

Los resultados de la sensibilidad antibiótica de los *Staphylococci* se encuentran en la tabla 1. Moxifloxacina mostró gran actividad bactericida frente a todos los aislamientos de *S. aureus* ($CIM_{90} \leq 0,5$ µg/ml); sólo amikacina y vancomicina presentaron actividad similar frente a estos aislamientos ($CIM_{90} \leq 4$ µg/ml y ≤ 1 µg/ml, respectivamente). En contraste, se presentó resistencia en 14,9% a ciprofloxacina,

levofloxacina, oxacilina y 16% a trimetoprim-sulfametoxazol y claritromicina. Es importante destacar que los aislamientos de *S. aureus* meticilino-resistentes (SAMR, $CIM_{90} > 2$ µg/ml) mostraron CIM de moxifloxacina baja, alcanzando concentraciones hasta sólo 0,12 µg/ml, en contraste a la CIM de ciprofloxacina y levofloxacina que fueron de 2 µg/ml.

Respecto a los *Staphylococci* coagulasa negativos, sólo la vancomicina fue suficientemente activa, sin que se presentara resistencia $CIM_{90} < 1$ µg/ml. La moxifloxacina al igual que la amikacina y la oxacilina presentaron actividad decreciente en estas cepas con 16% de resistencia; este fenotipo de resistencia se observó en 10 aislamientos de *Staphylococci* coagulasa negativos; la CIM de moxifloxacina fue de 4-64 µg/ml; para amikacina, la CIM fue > 64 µg/ml y para oxacilina la $CIM_{90} > 2$ µg/ml. En contraste, ciprofloxacina, levofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol y claritromicina al igual que en *S. aureus* fueron menos activos con resistencia en 32,2, 35,4 y 38,7%, respectivamente (tabla 1).

Tabla 1
Patrones de sensibilidad y comparación de la actividad antimicrobiana (CIM_{90} µg/ml), de *cocci* gram positivos, *Haemophilus* spp. y *M. catarrhalis* ante varios antibióticos *in vitro**

	Porcentaje de resistencia (media de CIM_{90} µg/ml)														
	MOX	CP	LEV	AK	SXT	OX	CLR	VAN	P	AMC	ERY	IP	AMP	C	CRO
<i>S. aureus</i> (n=67)	0 (0,1)	15 (2,5)	15 (2,2)	0 (2,3)	16 (5/92)	16 (5)	16 (10)	0 (0,5)	- (10)	-	16	-	-	-	-
<i>SCN</i> (n=62)	16 (2,5)	32 (2,3)	32 (2,3)	16 (5)	35 (4/80)	16 (4,1)	39 (5)	0 (0,5)	- (5)	-	44	-	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i> (n=6)	0 (0,06)	0 (0,12)	0 (0,12)	0 (1,8)	33 (3/34)	33 ^a (0,7)	- (0,06)	0 (0,5)	0 (0,7)	33 ^a (0,06)	0 (5,4)	- (0,1)	-	16	0
<i>Streptococcus</i> sp. (n=20)	0 (0,21)	0 (0,12)	0 (0,12)	0 (1,6)	15 (2/54)	0 (0,06)	0 (0,06)	0 (0,5)	0 (0,06)	- (0,06)	0 (6,2)	- (0,4)	-	16	0
<i>Enterococcus</i> sp. (n=9)	44 (12,2)	44 (22,5)	44 (22,5)	- (6,2)	- (1,6)	56 (7)	- (6,2)	0	-	-	-	33	56	-	-
<i>H. influenzae</i> (n=5)	0 (0,25)	0 (0,25)	0 (0,25)	- (1,6/30)	0 (0,06)	- (<8/4)	0 (0,06)	- (0,1)	-	0	0	-	0	-	-
<i>H. parainfluenzae</i> (n=1)	0 (0,25)	0 (0,25)	0 (0,25)	- (1/76)	0 (0,06)	- (<8/4)	0 (0,06)	- (0,1)	-	0	0	-	0	-	-
<i>M. catarrhalis</i> (n=7)	14 (1,4)	14 (1,8)	14 (1,8)	0 (1,8)	10 (>8/152)	- (>8)	100 (>32/16)	- (>8)	-	100	100	-	-	-	-

*Antibiótico y rango de concentración obtenidas por dilución en caldo (µg/ml): MOX: moxifloxacina (0,06-32); CP: ciprofloxacina (0,5-8); LEV: levofloxacina (0,12-32); AK: amikacina (14-128); SXT: trimetoprim-sulfametoxazol (1/19-8/152); OX: oxacilina (1-8); CLR: claritromicina (1-16); VAN: vancomicina (0,5-32); P: penicilina (0,06-250); AMC: amoxicilina/clavulonato (4/2-32/16); ERY: eritromicina (1-16); IP: imipenem (0,5-32); AMP: ampicilina (2-32); C: cloranfenicol (1-32); CRO: ceftriaxona (0,25-32).

^a Resistencia intermedia mostrada a estos antibióticos.

- Agentes no valorados.

Análisis de la actividad de moxifloxacin frente a *Streptococci*

Cuatro de 6 aislamientos de *S. pneumoniae* fueron susceptibles a penicilina (66,6%), $CIM_{90} \leq 0,06 \mu\text{g/ml}$ y 2 aislamientos presentaron resistencia intermedia, $CMI_{90} = 0,12 \mu\text{g/ml}$; este último fenotipo fue expresado por los serotipos 23F. Estos dos aislamientos del mismo serotipo también mostraron resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol, $CIM_{90} > 4,76 \mu\text{g/ml}$, y sólo uno de ellos mostró resistencia a cloranfenicol, $CIM_{90} = 32 \mu\text{g/ml}$. En contraste, todos los aislamientos fueron sensibles a ceftriaxona, $CIM_{90} \leq 0,25 \mu\text{g/ml}$; eritromicina, $CIM_{90} = 0,06 \mu\text{g/ml}$; vancomicina, $CIM_{90} \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$, y moxifloxacin, $CIM_{90} \leq 0,06 \mu\text{g/ml}$. La actividad de moxifloxacin en esta especie no estuvo afectada por la existencia de cepas con resistencia intermedia a la penicilina. De igual forma, la moxifloxacin fue muy activa frente a los aislamientos de *Streptococci* del grupo *viridans* en los cuales el rango de CIM fue de 0,12 a 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Las CIM de vancomicina, eritromicina y ceftriaxona fueron similares a las presentadas por los neumococos. No se presentó resistencia a la penicilina en estos aislamientos (tabla 1).

Análisis de la actividad de moxifloxacin frente a *Enterococci*

Los resultados de la actividad de moxifloxacin obtenidos frente a estos patógenos estuvieron en un rango de sensibilidad de 0,12 $\mu\text{g/ml}$ y un rango de resistencia de 8 a 32 $\mu\text{g/ml}$. El 55,5% de los *Enterococci* resultaron sensibles y el porcentaje restante fue resistente. En cuanto a la ampicilina, fue menos activa y presentó sensibilidad en sólo 44,4% con $CIM_{90} \leq 8 \mu\text{g/ml}$. De forma similar, la ciprofloxacina mostró actividad en sólo el 44% con $CIM_{90} \leq 2 \mu\text{g/ml}$. Sólo la vancomicina fue lo suficientemente activa en el 100% de los aislamientos a concentraciones de moxifloxacin de $CIM_{90} \leq 1 \mu\text{g/ml}$ (tabla 1). La resistencia a la moxifloxacin en los cocos Gram positivos se presentó en sólo el 8,5%.

Análisis de la actividad de moxifloxacin frente a *Haemophilus sp.* y *Moraxella catarrhalis*

Al igual que en las bacterias Gram positivas, la CIM de la moxifloxacin fue baja en *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* con valores de CIM_{90} de 0,25 $\mu\text{g/ml}$ con ausencia de resistencia a eritromicina, claritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina/clavulonato y ampicilina. Sólo un aislamiento de *M. catarrhalis* presentó resistencia a moxifloxacin con $CMI_{90} = 8 \mu\text{g/ml}$, otro presentó $CMI_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$ y 5 mostraron $CMI_{90} = 0,25 \mu\text{g/ml}$. Estos aislamientos fueron resistentes a claritromicina, eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol y amoxicilina/clavulonato (tabla 1).

Análisis de la actividad de moxifloxacin frente a Enterobacteriaceae y bacilos Gram negativos no fermentadores

La actividad de la moxifloxacin frente a las Enterobacteriaceae y bacilos no fermentadores fue similar a la mostrada por ciprofloxacina y levofloxacina; se obtuvo 17% de resistencia ($CMI_{90} \geq 16 \mu\text{g/ml}$) (tabla 2). Este alto nivel de resistencia a la moxifloxacin en los bacilos Gram negativos respecto a los cocos Gram positivos podría ser atribuido a la existencia asociada de enzimas BLEE y MBL en estas cepas, las cuales, al igual que la resistencia a la moxifloxacin, estarían siendo codificadas por elementos genéticos móviles responsables de las mutaciones que dan como resultado estos mecanismos de resistencia. Los tipos de enzima BLEE presentes en estas cepas serían SHV por el alto nivel de resistencia a β -lactámicos y los tipos de MBL presentes en *P. aeruginosa* serían de la clase molecular B. Sin embargo, las carbapenemasas presentes en *Chryseobacterium meningosepticum* y *Stenotrophomonas maltophilia* serían de las clases moleculares A y B por los fenotipos de resistencia a imipenem, ceftazidima, cefotaxima y aztreonam, y por la resistencia o sensibilidad al sinergismo imipenem/EDTA. Aun con la existencia de todos estos mecanismos de resistencia presentes en estas cepas de bacilos Gram negativos el promedio de CIM fue sólo de 5,03 $\mu\text{g/ml}$.

DISCUSIÓN

En Colombia no se conocen estudios de la actividad *in vitro* de las 8-metoxi-quinolonas. En este estudio se encontró que la moxifloxacin tiene un papel potencialmente útil frente a los patógenos Gram positivos como *S. aureus*. Los resultados de los 67 aislamientos clínicos de *S. aureus* mostraron un gran nivel de sensibilidad hacia la moxifloxacin con ausencia de resistencia, mientras que se observó un alto nivel de resistencia mayor hacia trimetoprim-sulfametoxazol y claritromicina. Las CIM_{90} de moxifloxacin frente a estas cepas ($\leq 1 \mu\text{g/ml}$) caen dentro de un buen rango alcanzable en suero y tejidos del tracto respiratorio por parte de esta fluoroquinolona [11]. La actividad de la moxifloxacin frente a *S. aureus* fue similar a la encontrada por otros investigadores; los valores más altos de la CIM_{90} apenas alcanzaron 0,5 $\mu\text{g/ml}$ [12]. Esto tiene un fuerte impacto clínico en las cepas estudiadas ya que muchas de ellas se aislaron de infecciones sistémicas, secreciones y tracto respiratorio, por lo que podría ser una excelente alternativa de uso en pacientes gravemente enfermos y en los que se podría asociar un aminoglucósido a la moxifloxacin, cubriendo también gérmenes Gram negativos. Respecto a las cepas de *Staphylococcus coagulans* negativo aisladas en nuestro estudio, éstas mostraron unas CIM_{90} de moxifloxacin muy similares a las publicadas por Woodcock *et al.* [4], quienes encontraron valores de 2 $\mu\text{g/ml}$, aunque Bauernfeind (13) y Fass [12] señalaron valores más bajos con moxifloxacin, entre 0,06 $\mu\text{g/ml}$ y 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

Tabla 2
Patrones de sensibilidad y comparación de la actividad antimicrobiana (CIM₉₀ µg/ml), de Enterobacteriaceae y no fermentadores ante varios antibióticos *in vitro* *

	Porcentaje de resistencia (Media de CMI ₉₀)							
	MOX ^a	AK ^a	SXT ^a	CAZ*	CTX*	IP*	AZT*	AMC ^a
<i>Klebsiella</i> spp. (n=35)	34 (6,8)	0 (6,4)	20 (2,8/53,2)	26 (6,4)	20 (4,5)	0 (0,7)	6 (6,6)	30 (9,6/5,8)
<i>E. coli</i> (n=23)	26 (4,8)	4 (6,6)	48 (4,6/87,5)	4,3 (5,2)	4,3 (7,9)	0 (0,7)	0 (4)	9 (5,7)
<i>P. mirabilis</i> (n=9)	0 (0,1)	22 (6,2)	67 (5,8/113)	33 (10,2)	33 (10,2)	0 (0,6)	33 (12,2)	33 (15,1/7,5)
<i>Salmonella</i> spp. (n=4)	0 (0,32)	0 (1,7)	25 (2,7)	25 (1,7)	25 (1,7)	0 (0,5)	25 (1,2)	25 (4/2,5)
<i>P. aeruginosa</i> (n=23)	13 (6)	39 (31)	87 (7,4/126)	17 (9,8)	56,5 (21,2)	17 (5,2)	39 (15,5)	100 (32/16)
<i>A. baumannii</i> (n=6)	50 (8,9)	50 (14)	67 (8,8/107)	50 (18)	50 (34)	0 (0,7)	33 (6)	67 (104/52)
<i>Flavobacterium meningosepticum</i> (n=4)	0 (2,19)	25 (35)	0 (1/19)	50 (10,5)	50 (7)	25 (1,7)	50 (4,5)	25 (6/3,5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n=2)	0 (2)	50 (6)	0 (1/19)	0 (1,5)	0 (3)	100 (32)	50 (10)	50 (17/8,5)

*Antibiótico y rango de concentración obtenidas por uso del sistema MicroScan® ESBL plus: CAZ: ceftazidima (0,5-128); CTX: cefotaxima (0,5-128); IP: imipenem (0,5-16); AZT: aztreonam (0,5-64).

^a. Antibiótico y rango de concentración obtenidas por dilución en caldo: MOX: moxifloxacin (0,06-32); AK: amikacina (4-128); SXT: trimetoprim-sulfametoxazol (1/19-8/152); AMC: amoxicilina/clavulonato (4/2-32/16).

De otra parte, los aislamientos de *S. aureus* resistentes a oxacilina no presentaron resistencia a la moxifloxacin y se obtuvieron valores de CIM apenas de 0,12 µg/ml, en contraste con las CIM₉₀ encontradas con ciprofloxacina y levofloxacina que fueron de 2 µg/ml; estos resultados son similares a los obtenidos por Al-Niwass[14], quien encontró que la CIM de la moxifloxacin es mucho más baja frente a cepas de *S. aureus* resistentes a oxacilina y meticilina que las encontradas en ciprofloxacina, ofloxacina u otra fluoroquinolona. Este hallazgo posee también un gran impacto en el tratamiento clínico de aquellos pacientes con sospecha de SAMR extra o intrahospitalarios, que cada día son más comunes debido a la movilidad y la diseminación clonal de la resistencia a la meticilina.

En nuestro estudio se encontró que la actividad de la moxifloxacin es superior a la de ciprofloxacina y levofloxacina en cepas de SAMR y *Staphylococcus coagulans* negativo resistentes a meticilina; la CIM₉₀ obtenida para moxifloxacin en estas cepas fue de 0,9 µg/ml, la CIM₉₀ de

ciprofloxacina fue de 2,4 µg/ml y la CIM₉₀ de levofloxacina fue de 3,2 µg/ml. Se sabe que los *Staphylococci* usualmente son moderadamente sensibles a las fluoroquinolonas actualmente disponibles, como levofloxacina y ciprofloxacina, y, en algunos casos, pueden ser resistentes[14]. La actividad superior de la moxifloxacin con respecto a ciprofloxacina frente a los *Staphylococci* es atribuida a la molécula azabiciclo situada en posición C7. Esta molécula no permite que los miembros de este género desarrollen resistencia clínica rápidamente, como ocurre con la ciprofloxacina[13]. Si analizamos los datos de la moxifloxacin se puede observar una buena actividad *in vitro*, por lo que el trabajo aporta resultados novedosos al clínico que le permiten ajustar con la CIM la dosificación, de forma que se alcancen en el lugar de la infección las concentraciones letales necesarias para erradicar el germen.

La actividad de la moxifloxacin frente a cepas de *S. pneumoniae* (CIM₉₀=0,06 µg/ml) en este estudio fue similar a la que obtuvieron Woodcock *et al.*[4] en un estudio realizado en el Reino Unido. La CMI₉₀ obtenida en nuestro estudio con

S. pneumoniae sensible y con resistencia intermedia a penicilina fue de 0,06 µg/ml. Este resultado y los de estudios en el Reino Unido, Estados Unidos, Alemania y Canadá[3, 15] confirman la excelente actividad de la moxifloxacina frente a los neumococos. En ese sentido, Klepser *et al.*[16] encontraron una actividad bactericida decreciente así: ciprofloxacina (menos activa) <levofloxacina < grepafloxacina, trovafloxacina < clinafloxacina y moxifloxacina (más activa), hallazgos que confirman nuestros resultados con respecto a las CIM₉₀ encontradas con moxifloxacina y comparadas con otras fluoroquinolonas. Sin embargo, el comportamiento de las fluoroquinolonas varía de un país a otro de acuerdo con el control que se tenga en la prescripción. En el Reino Unido, Livermore *et al.* [17] encontraron que en 9 años la ciprofloxacina había alcanzado una resistencia de apenas el 10%, dato que contrasta con los obtenidos en nuestro estudio y otros en Colombia[18, 19]. No obstante, la multiresistencia presentada por el serotipo 23F a penicilina, sulfonamidas, trimetoprim y cloranfenicol pero sensibilidad a moxifloxacina similar a la encontrada por Wust *et al.*[20] y Breiman *et al.*[21].

Existe una amplia diversidad en cuanto a la actividad *in vitro* de la moxifloxacina frente a los *Enterococci*. Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio confirmaron los de Fass *et al.*[12] quienes comunicaron rangos de CIM de moxifloxacina de 0,12 a ≥32 µg/ml y contrastan con los de Felmingham *et al.*[22] quienes comunicaron CIM₉₀ de 2 µg/ml de moxifloxacina para inhibir el 83% de los aislamientos clínicos, mientras que en el presente estudio, a esta misma concentración de moxifloxacina frente a estos patógenos, sólo se inhibió el 67% de estos aislamientos y se necesitaron concentraciones <16 µg/ml para inhibir el mismo porcentaje. No obstante, la ciprofloxacina y la ampicilina resultaron ser menos activas que la moxifloxacina y se obtuvieron niveles de resistencia de 55,5% en comparación con 44,4% con este último antibiótico. Sólo la vancomicina mostró ser activa frente a estos patógenos y se obtuvo 100% de sensibilidad y valores de CIM₉₀ ≤4 µg/ml.

Por otra parte, Brueggemann *et al.*[23] y Dalhoff *et al.*[3] encontraron en sus estudios que la moxifloxacina es muy activa frente a *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* y *M. catarrhalis*, patógenos comunes del tracto respiratorio; los valores de la CIM₉₀ correspondientes fueron de 0,12 µg/ml para estos microorganismos. Aunque la CIM₉₀ obtenida en nuestro trabajo para la moxifloxacina fue un poco superior (0,66 µg/ml), su actividad permanece útil para el tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infecciones del tracto respiratorio. Es interesante la alta concentración intracelular que alcanza la moxifloxacina en los macrófagos alveolares y la mucosa bronquial, dado que los patógenos respiratorios más comunes (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*) se encuentran extracelularmente, mientras que los patógenos respiratorios atípicos (*Chlamydia*, *L. pneumophila*,

y *Mycoplasma*) se encuentran dentro de la célula[6]. Al relacionar la incidencia de estos gérmenes con las CIM₉₀ bajas obtenidas con moxifloxacina en nuestro estudio, son lo suficientemente bactericidas *in vitro* como para predecir que en un eventual proceso infeccioso respiratorio, la moxifloxacina estaría en capacidad de erradicar los patógenos involucrados en la enfermedad.

Los valores de CIM encontrados en nuestro estudio con moxifloxacina son mejores al compararlos con los macrólidos y los β-lactámicos (tabla 1), por lo que la concentración absoluta en suero y en el área bajo la curva de concentración (ABC) se relacionarían más con la mejoría clínica. Esta actividad de la moxifloxacina en el tratamiento de las infecciones respiratorias permite prevenir la aparición de microorganismos resistentes, especialmente los Gram positivos[6, 24].

La actividad de la moxifloxacina sobre las bacterias Gram negativas se mantiene estable frente a especies de Enterobacteriaceae y no fermentadores, en comparación con otras fluoroquinolonas[3, 11]. En nuestro estudio, de 106 bacterias aisladas, incluidas Enterobacteriaceae y no fermentadores, 18 presentaron resistencia (17%) a la moxifloxacina; esta misma resistencia se encontró con levofloxacina y ciprofloxacina (datos no mostrados). Estos resultados posiblemente se deban a la exagerada venta libre e incontrolada de las fluoroquinolonas en Colombia, especialmente de norfloxacina y ciprofloxacina, las cuales estarían provocando una alta presión selectiva sobre las bacterias Gram negativas y condicionando la resistencia de alto grado por mutación en la topoisomerasa II. Es bueno aclarar que el 47% de estos bacilos Gram negativos estudiados eran multiresistentes con lo que se complica aún más el sombrío panorama que deben enfrentar los clínicos al momento de prescribir un antimicrobiano ante este tipo de gérmenes. Si partimos del hecho que los microorganismos nosocomiales son mucho más resistentes que los adquiridos en la comunidad, entonces estaríamos ante una buena perspectiva de uso terapéutico de la moxifloxacina, ya que todos nuestros aislamientos eran nosocomiales.

La gran mayoría de las Enterobacteriaceae y no fermentadores obtenida de secreciones respiratorias (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) fue inhibida *in vitro* por la moxifloxacina, lo que permite suponer que estos gérmenes pueden ser inhibidos *in vivo* en los fluidos biológicos respiratorios donde la moxifloxacina alcanza concentraciones suficientemente adecuadas para erradicar estos patógenos extracelulares[6]. En ese sentido, otros bacilos Gram negativos difíciles de tratar como *A. baumannii*, *Flavobacterium meningosepticum* y *Stenotrophomonas maltophilia* fueron inhibidos por la moxifloxacina en contraste con imipenem, cefotaxima, ceftazidime y aztreonam a los que mostraron mayor resistencia (tabla 2). De otra parte, apreciaciones re-

cientes de Álvarez *et al.* en Colombia[25] sugieren el uso de las fluoroquinolonas en vez de los beta-lactámicos en el tratamiento de las neumonías que requieren hospitalización. Así mismo, otros autores[26-29] sugieren la moxifloxacina como alternativa terapéutica por su seguridad, potencia antibacteriana y menor frecuencia de aparición de resistencia dentro del grupo de las fluoroquinolonas.

De otro lado, 28 de 106 (26,4%) de los bacilos Gram negativos analizados eran productores de BLEE. Nuestro resultado con respecto a las BLEE en enterobacterias y no fermentadores es más bajo ($p < 0,05$) que los obtenidos por Sader *et al.*[30] en el programa de vigilancia antibiótica SENTRY, en el cual encontraron que la frecuencia de gérmenes productores de BLEE en Latinoamérica supera el 40%. Aunque este porcentaje de BLEE encontrado en este estudio es bajo comparado con estudios previos realizados en el Hospital San Jerónimo[31] en un número considerablemente mayor de bacilos Gram negativos, donde se encontró 43% de prevalencia de BLEE similar a lo encontrado por Sader *et al.*[30], habría que considerar que en este centro hospitalario la presencia de BLEE puede ser superior a la de otros centros hospitalarios del país. No obstante, para controlar el incremento de BLEE en Colombia se tendría que restringir el uso de las cefalosporinas de tercera generación y aunque el empleo de carbapenems estaría recomendado en estos casos, es muy probable que se aumente la resistencia a estos últimos fármacos, sustituyendo un problema por otro[31]. Tal vez la rotación antibiótica hospitalaria contribuiría a disminuir la resistencia, pero en Colombia infortunadamente las farmacias hospitalarias no son administradas por farmaceutas como ocurre en Estados Unidos y Europa, sino por personal no capacitado. Además se expenden antibióticos sin control ni prescripción en las farmacias extrahospitalarias. Sin embargo, a pesar de la resistencia por BLEE la actividad de la moxifloxacina frente a ellas fue superior comparada con los β -lactámicos de amplio espectro, aminoglucósidos y en algunos casos mayor que imipenem.

En conclusión, el trabajo mostró la excelente actividad *in vitro* de la moxifloxacina, que fue probada con un número apreciable de gérmenes nosocomiales multiresistentes. Los resultados obtenidos son bastante promisorios para establecer que la moxifloxacina es útil en el tratamiento de las infecciones causadas por patógenos importantes del tracto respiratorio como neumococos, *Haemophilus* sp. y *M. catarrhalis*. Su actividad bactericida fue superior a la de las otras quinolonas estudiadas y no se afectó frente a las cepas con sensibilidad intermedia a la penicilina y en algunos casos frente a cepas resistentes a otros antimicrobianos, incluso sulfonamidas, trimetoprim y cloranfenicol. La actividad de la moxifloxacina frente a los *Staphylococci*, incluso cepas resistentes a meticilina, fue superior a la de la ciprofloxacina y la levofloxacina. Igualmente, la moxifloxacina mostró buena actividad frente a los *Enterococci*, Enterobacteriaceae y no fermentadores, y presentó una actividad superior a las otras fluoroquinolonas, lo que indica que la moxifloxacina puede ser considerada una alternativa terapéutica con un excelente papel clínico para el tratamiento de muchas patologías infecciosas nosocomiales y adquiridas en la comunidad, incluso las de las vías respiratorias, urinarias y del sistema nervioso central. Este trabajo logró comparar y establecer la susceptibilidad de la moxifloxacina, una fluoroquinolona de tercera generación y los principales fármacos usados en la práctica clínica.

Este trabajo fue presentado parcialmente en el IV Congreso Colombiano de Enfermedades Infecciosas, Cartagena, Colombia, 2003: Poster I-7.

AGRADECIMIENTOS

A los Laboratorios Novamed de Colombia por suplirnos amablemente la 8-metoxiquinolona (moxifloxacina).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cormican M.G., Jones R.N. *Emerging resistance to antimicrobial agents in Gram-positive bacteria*. Enterococci, Staphylococci and nonpneumococcal Streptococci. *Drugs* 1996; 51: 6-12.
2. Baquero F. *Gram-positive resistance: challenge for the development of new antibiotics*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 1-6.
3. Dalhoff A., Petersen U., Endermann R. *In vitro activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone*. *Chemotherapy* 1996; 42: 410-25.
4. Woodcock J.M., Andrews J.M., Boswell F.L., Brenwald N.P., Wise R. *In vitro activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 101-6.
5. Friedland I.R., McCracken G.H. *Management of infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331: 377-82.
6. Wise R. *Revisión de la farmacología clínica de la moxifloxacina, una nueva 8-metoxiquinolona y su potencial relación con la eficacia terapéutica*. *Clin Drug Invest* 1999; 17: 365-91.
7. Pezzlo M. *Aerobic bacteriology*. En: Isenberg H.D., editor. *Essential procedures for clinical microbiology*. Washington, D.C.: ASM Press; 1998; 111-22.

8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilutions antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. NCCLS document M7-A5. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2000.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Third informational Supplement. M100-S3. Villanova, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1991.
10. Jarlier V., M.H. Nicolas, Fournier G., Philippon A. Extended-spectrum b-lactamases conferring transferable resistance to newer b-lactam agents in *Enterobacteriaceae*: Hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 867-78.
11. Stass H., Dalhoff A., Kubitzka, D., Schuhly U. *Pharmacokinetic, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, administered to healthy subjects*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2060-5.
12. Fass R.J. *In vitro activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1818-24.
13. Bauernfeind A. *Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin, trovafloxacin, levofloxacin, clinafloxacin and ciprofloxacin*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 639-51.
14. Al-Niwas B., Shah P.M. *Intracellular activity of ciprofloxacin and moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 655-8.
15. Weiss K., Laverdiere M., Restie C. *Comparative activity of trovafloxacin and Bay 12-8039 against 452 clinical isolates of Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 523-5.
16. Klepser M., Ernst E., Petzold R., Rhomberg P., Doern G.V. *Comparative bactericidal activities of ciprofloxacin, clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin against Streptococcus pneumoniae in a dynamic in vitro model*. *J Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 673-8.
17. Livermore D.M., James D., Reacher M., Graham C., Nichols T., Stephens P. *et al. Trends in fluoroquinolones (ciprofloxacin) resistance in Enterobacteriaceae from bacteremias, England and Wales. 1990-1999*. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 473-8.
18. Máttar S., Sánchez L., Pérez D., Arango A.I., Parodi R., Muelle C. *In vitro activities of cefepime and other beta-lactams antibiotics against clinical isolates from a Colombia teaching hospital*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 550-2.
19. Rodríguez B., Vásquez E., Sussmann O., Mattar S., Jaramillo C.A. *Multicenter study of Pseudomonas aeruginosa isolated in Santafé de Bogotá DC: serotyping and antimicrobial susceptibility*. *Eur J Infect Dis Clin Microbiol* 2000; 19: 223-4.
20. Wust J., Huf E., Kayser F.H. *Antimicrobial susceptibilities and serotypes of invasive Streptococcus pneumoniae strains in Switzerland*. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3159-63.
21. Breiman R.F., Buffer J.C., Tenover F.C., Elliot J.A., Facklam R.R. *Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States*. *JAMA* 1994; 271: 1831-5.
22. Felmingham D., Robbins M.J., Leakey A., Saman H., Dencer C., Clark S., Ridway G.L., Gruneberg R.N. *In vitro activity of moxifloxacin (BAY 12-8039), a novel 8-methoxyquinolone, compared with ofloxacin and others antibiotics*. *Moxifloxacin in Practice* 1999; 1: 27-37.
23. Brueggemann A.B., Kugler K.C., Doren G.V. *In vitro activity of Bay 12-8039, a novel 8 methoxyquinolone, compared to activities of six fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1594-7.
24. Grossman R.F. *The value of antibiotic and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD*. *Chest* 1998; 113: 249-55.
25. Álvarez C.A., Cortés J.A., Cuervo S.I., Saavedra A. *Neumonía adquirida en la comunidad: ¿nuevas guías, nuevos cambios?* *Infectio* 2002; 6: 121-31.
26. Andriole V., Haverstock D., Choudhri S., Church D. *Safety of moxifloxacin (MXF) in the elderly*. Abstracts, 42nd ICAAC, American Society for Microbiology, September 27-30, 2002, San Diego, CA, 348.
27. Bozdogan B., Kelly L., Jacobs M., Appelbaum P.C. *Activity of DK-507k, a new fluoroquinolone, against quinolone*. Abstracts, 42nd ICAAC, American Society for Microbiology, 2002, San Diego, CA, 189.
28. Hossain A., Moland E.S., Black J.A., Hanson N.D., Thomson K.S. *In vitro development and mutational analysis of resistance in Staphylococcus aureus, penicillin resistant Streptococcus pneumoniae (PRSP) and vancomycin resistant Enterococci (VRE)*. Abstracts, 42nd ICAAC, American Society for Microbiology, 2002, San Diego, CA, 190.
29. Iannini P.B., Kubin R., Reiter C. *Over 10 million patient uses: an update on the safety profile of oral moxifloxacin*. Abstracts, 42nd ICAAC, American Society for Microbiology, 2002, San Diego, CA, 346.
30. Sader H.S., Pfaller M.A., Jones R.N., Gales A.C., Winokur P.L., Kugler K.C. *Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in Latin America, 1997; Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program*. *Braz J Infect Dis* 1999; 3: 97-110.
31. Martínez P., Mercado M., Máttar S. *Determinación de β -lactamasas de espectro extendido en gérmenes nosocomiales del Hospital San Jerónimo, Montería*. *Colomb Med* 2003; 34: 130-9.

Correspondencia:

Salim Máttar V., Ph.D.,
 Universidad de Córdoba,
 Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico,
 Montería (Córdoba), Colombia.
 Teléfono: (094) 756 0710.
 smattar@escarsa.net.co; mattarsalim@hotmail.com