



Universidad de Concepción  
Dirección de Postgrado  
Facultad de Ciencias Biológicas - Programa de Magíster en Ciencias con mención en  
Microbiología

**Actividad *in vitro* de la combinación de colistín con  
diferentes antibióticos contra cepas de *Acinetobacter  
baumannii* resistentes a carbapenémicos y *Klebsiella  
pneumoniae* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro  
extendido.**

RENÉ GUILLERMO SANTOS HERRERA  
CONCEPCIÓN-CHILE  
2013

Profesor Guía: Mariana Domínguez Yévenes  
Dpto. de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas  
Universidad de Concepción

## RESUMEN

El aumento de cepas bacterianas patógenas resistentes a la mayoría de los antibióticos, incluyendo carbapenémicos, ha generado la necesidad de buscar alternativas de nuevos protocolos de tratamientos. Las bacterias Gram negativas multiresistentes representan un verdadero reto clínico, sobre todo en infecciones de origen intrahospitalario, debido a la alta mortalidad asociada. Entre estos microorganismos multiresistentes se encuentra *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*, de difícil tratamiento por el grado de resistencia mostrado ante los diferentes protocolos terapéuticos establecidos, determinado por diversos mecanismos de resistencia. Debido al surgimiento de resistencia a carbapenémicos en estas bacterias quedan muy pocas opciones terapéuticas, por lo que se ha recurrido al uso de antibióticos antiguos, que mostraron eficacia contra estos patógenos, pero con limitaciones de actividad y toxicidad, descontinuados por la falta de evidencia clínica respecto a sus efectos secundarios y sólo recuperados nuevamente en la actualidad. Uno de estos antibióticos es colistín, un fármaco que surgió en los años cincuenta para ser utilizado contra bacterias Gram negativas y, actualmente, de uso restringido para infecciones intrahospitalarias multiresistentes. En la actualidad, se carece de estudios modernos sobre farmacocinética y farmacodinamia de este agente y la experiencia actual se basa, fundamentalmente, en experiencias clínicas con resultados poco concluyentes respecto a modo de uso, efectividad y toxicidad, lo que genera controversia respecto a la utilidad de la combinación con otros antibióticos para lograr mayor efectividad. Se plantea el objetivo de evaluar la actividad antibacteriana *in vitro* de colistín, para determinar si se produce o no efecto sinérgico entre las diferentes combinaciones ensayadas.

Para esto se estudiaron 44 cepas de *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos y 48 cepas de *K. pneumoniae* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), resistentes a diferentes antibióticos y no relacionadas genéticamente, provenientes de hospitales de Chile. Se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) de colistín, ampicilina/sulbactam, vancomicina, tigeciclina, rifampicina e imipenem, por el método de microdilución; posteriormente, mediante el método de tablero de ajedrez, se estudió el efecto producido al asociar colistín con cada uno de estos antimicrobianos. Además, en cepas seleccionadas de acuerdo a su multiresistencia y sobre las que diferentes combinaciones actuaron en forma sinérgica, se estudió la cinética de muerte en el tiempo, empleando los correspondientes antibióticos combinados con colistín. Se encontraron cepas bacterianas con diferente grado de resistencia a los distintos antibióticos ensayados. Detectándose, mayormente, efecto sinérgico al asociar colistín con los distintos antibacterianos y, además, una muerte bacteriana en menor tiempo al utilizar la asociación. Sin embargo, tanto para *K. pneumoniae* como para *A. baumannii* las diferentes combinaciones presentaron recrecimiento a las 24 horas, salvo la combinación de tigeciclina con colistín en *A. baumannii*, que continuó sin crecimiento después de 24 horas, pero en este caso la cepa era susceptible a tigeciclina. Se concluye que la sinergia es el efecto más frecuente que se produce al combinar colistín con otros antibacterianos, especialmente en *A. baumannii*, y que lleva a muerte bacteriana antes de las 12 h con un posterior recrecimiento.

## ABSTRACT

The increase of pathogenic bacterial strains resistant to most antibiotics, including carbapenems, has generated the need for alternatives to new treatment protocols. Multiresistant Gram-negative bacteria pose a clinical challenge, especially in nosocomial infections due to the high associated mortality. Among these multiresistant microorganisms are *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*, which are difficult to treat by the degree of resistance to different