

# Estudio de sensibilidad de Enterobacterias a Sulfametoxazol (SMZ), Trimethoprin (TMP) y Cotrimexazol (SMZ + TMP)

LYNCH, B. \*; VALENZUELA, M. C. \*; DONOSO, E. \*\*; COFRE, J. \*; VILCHES, A. \*; AGUERO, M. E. \*, \*\*.

En el último tiempo numerosas publicaciones extranjeras (1, 2) han informado de la sensibilidad de diferentes cepas microbianas a cotrimexazol y la potenciación que experimentan los componentes de esta mezcla. Como es sabido que la sensibilidad de las bacterias varía de un país a otro e incluso de una región a otra, en un mismo país, es que nos propusimos determinar el comportamiento de nuestras enterobacterias frente a esta droga antimicrobiana.

Tanto desde el punto de vista bacteriológico como del punto de vista clínico, nos parece que al efectuar estudios de sensibilidad, el método más adecuado, es el de la determinación de la C. I. M., vale decir la mínima cantidad de antibiótico que es capaz de inhibir el desarrollo de una cepa determinada in vitro; ya que este dato le permite al clínico decidir la utilidad o no de una determinada droga antimicrobiana, al seleccionar de acuerdo a los fundamentos de la farmacodinámica moderna la C. I. M. de un determinado antibiótico con el nivel que alcanza dicha droga a las dosis terapéuticas habituales en el sitio de la infección (sangre, orina, L. C. R.).

Pensamos que la determinación de la C. I. M. tiene claras ventajas sobre el antibiograma por difusión al permitir un uso más racional de las drogas antimicrobianas.

El presente estudio tiene por objeto analizar la sensibilidad de 235 cepas de enterobacterias obtenidos de diferentes procesos patológicos de algunos Hospitales de Santiago, frente a cotrimexazol.

**MATERIAL Y METODO.** Se determinó la C. I. M. de 235 Enterobacterias a Sulfametoxazol, Trime-

thoprim y Cotrimexazol (mezcla de Sulfametoxazol + Trimethoprim).

El diagnóstico de cepas microbianas se efectuó de acuerdo a la técnica bacteriológica habitual para el diagnóstico de Enterobacterias.

Para la determinación de la C. I. M. se utilizó el método de dilución en placa, que en nuestra experiencia y en la de autores extranjeros (3) da resultados similares al método de dilución en tubo, presentando la ventaja del menor gasto de tiempo, material y recursos humanos.

La técnica desarrollada fue la siguiente: Una vez obtenido el cultivo puro y diagnosticada la especie microbiana, se preparó el inóculo sembrando la cepa en caldo peptonado donde se mantuvo por 18-24 hrs. El inóculo propiamente tal se preparó diluyendo el cultivo obtenido en una dilución al 1/100 empleando para ello suero fisiológico.

El medio de cultivo empleado fue el agar DST y Wellcotest en forma indiferente.

Para efectuar el estudio dispusimos de "drogas puras" (Trimethoprim y Sulfametoxazol) de potencia conocida. La dilución de las drogas se efectuó en agua destilada estéril, agregando NaOH al 10%, de acuerdo a solubilidad de cada una de ellas.

La dilución de las drogas se hizo de tal manera que S.M.Z. partió de una concentración de 95 mcg/ml y T.M.P. de 5 mcg/ml. La mezcla tuvo una concentración en que había una relación de T.M.P. a S.M.Z. de 1 a 19 mcg/ml, relación que mantiene la mezcla en la sangre. Se efectuaron diluciones progresivas partiendo de 100 mcg/ml hasta 0,09 mcg/ml.

Las diluciones de la droga una vez diluida se incorporó a la masa del agar DST o Wellcotest al que se adicionó 7,5% de sangre humana, en forma tal de obtener la concentración deseada por ml de agar en la placa.

\* Departamento de Medicina Experimental, Unidad de Microbiología.

\*\* Jefe Laboratorio Bacteriología, Hospital Calvo Mackenna.

\*\*\* Ayudante, alumno Medicina.

El inóculo ya diluido se depositó en las placas usando el aparato de Steers. Las placas se incubaron a 37° y los resultados se leyeron a las 24 hrs.

**RESULTADOS.** Se consideraron sensibles a SMZ aquellas cepas que tenían una C.I.M. de 5,58 mcg/ml o menos, a TMP de 1,25 mcg/ml o menos y a Cotrimexazol de 6,25 mcg/ml o menos.

En la Tabla N° 1 podemos observar que nuestras cepas son resistentes a Sulfametoxazol, notándose, solamente un 28% de Salmonellas typhi sensible y alrededor de 10% de Shigellas y Klebsiellas.

En cambio en Trimethoprim la sensibilidad de nuestras cepas es alta, sensibilidad que se mantiene cuando se usa la mezcla.

En la Tabla N° 2 mostramos las C.I.M. de las diferentes especies microbianas por nosotros estudiadas; aquí podemos comprobar que el 100% de Salmonella y Shigella tienen una C.I.M. de 3,12 o menos, E. coli y Klebsiella de 6,25 o menos en un 83,3% y 73,4% respectivamente.

**COMENTARIO.** De nuestros resultados se desprende que cotrimexazol es una droga activa in vitro frente a las cepas por nosotros estudiadas. Esto coincide con lo señalado por autores extranjeros (1, 2, 4).

Si se considera que para alcanzar buenos resultados desde el punto de vista terapéutico, la concentración de la droga en el sitio de la infección debe sobrepasar en 3 ó 4 veces la C.I.M. del bac-

T A B L A 1

**PORCENTAJE DE ENTEROBACTERIAS SENSIBLES\* A SULFAMETOXAZOL, TRIMETHOPRIM Y COTRIMEXAZOL (SMZ + TMP), AISLADAS DE DISTINTOS PROCESOS PATOLOGICOS, 1974**

Cepa	% de cepas sensibles			N° cepas estudiadas
	SMZ	TMP	SMZ+ TMP	
Salmonella typhi	28,0	100,0	100,0	56
Salmonella typhimurium	0,0	98,6	98,6	70
Salmonella newington	0,0	100,0	100,0	5
Salmonella paratyphi A	0,0	100,0	100,0	2
Salmonella paratyphi B	0,0	100,0	100,0	7
Shigella flexnerii	10,3	100,0	100,0	29
Escherichia coli	0,0	80,5	83,3	36
Klebsiella	13,3	50,0	73,4	30

\* Se consideraron sensibles aquellas cepas que tenían un CIM a SMZ de 5,80 o menor.  
TMP de 1,25 o menor.  
Cotrimexazol de 6,25 o menor.

T A B L A 2

**CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA (C.I.M.) FRENTE A 235 CEPAS DE ENTEROBACTERIAS. CENTRO DE MICROBIOLOGIA. DEPTO. MEDICINA EXPERIMENTAL, AREA ORIENTE SANTIAGO. 1974.**

Nombre de la cepa	N° de cepas estudiadas	C.I.M. expresada en mcg/ml
Salmonella typhi	56	< 1,56 (100,0)
Salmonella typhimurium	70	< 3,12 ( 98,8)
Salmonella newington	5	< 1,56 (100,0)
Salmonella paratyphi A	2	< 3,12 (100,0)
Salmonella paratyphi B	7	< 3,12 (100,0)
Shigella flexnerii	29	< 3,12 (100,0)
Escherichia coli	36	< 6,25 ( 83,3)
Klebsiella	30	< 6,25 ( 73,4)

\* La cifra entre paréntesis es el porcentaje de cepas con esa C.I.M.

terio, se verá que cotrimexazol debe ser útil en el uso clínico toda vez que los niveles sanguíneos que se alcanzan con esta droga a las dosis habituales (40 mg de SMZ/kg de peso al día en dos dosis y 8 mg/kg de peso al día de TMP en dos dosis) sobrepasa los valores de la C.I.M. encontrados en tres veces para el mayor porcentaje de cepas estudiadas.

Esto es más evidente cuando este bacterio produce infecciones urinarias (E. coli y Klebsiella) ya que la droga se concentra en orina.

## RESUMEN

- 1.— Se estudia la sensibilidad de 235 cepas de Enterobacterias a Sulfametoxazol, Trimethoprim y Cotrimexazol. Se determinó la C.I.M. por el método de dilución en placa.
- 2.— De los resultados obtenidos se concluye que el 100% de nuestras cepas son resistentes a SMZ y sensibles a TMP, sensibilidad que se mantiene frente a Cotrimexazol.
- 3.— Se demostró potenciación de la mezcla frente a Klebsiella y E. coli.
- 4.— Se recomienda el uso de Cotrimexazol en aquellas afecciones donde los niveles que alcanza la droga en el sitio de la infección sobrepasa en 3 ó 4 veces la C.I.M.

## SUMMARY

In 235 strains of *Enterobacteria* isolated from different pathologic processes, the Minimal Inhibitory Concentration (M.I.C.) to SMZ, TMP y SMZ + TMP was studied in vitro by the plate dilution method.

Trimethoprim and Cotrimexazole showed activity to all strains studied.

Cotrimexazole can be used therapeutically when M. I. C. are three times lower to that reached in biological fluids.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se pudo realizar gracias al Laboratorio Roche por la donación del DST Agar y las drogas puras.  
Se agradece al Laboratorio Saval por el Agar Wellcotest.

## REFERENCIAS

- 1.— *Acar J. F.; Goldstein F. and Chabbert Y. A.* Synergistic activity of Trimethoprim-Sulfametoxazole on Gram Negative Bacilli. *J. Infect. Dis.* 128: 470, 1973.
- 2.— *Bushby, S. R.; Hitchings G. H.* Trimethoprim a Sulfonamide potentiator. *Br. Pharmacol.* 33, 72-90, 1968.
- 3.— *Steers, E.; Foltz, E. L. Graves, B. S.* An inocule replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. *Antibiotics and Chemother* 9: 307-1959.
- 4.— *Trimethoprim-Sulfamethoxazole Supplement.* *J. Infect. Dis.* 128, 1973.