

## Comparación de la actividad antimicrobiana de meropenem genérico y meropenem innovador por la técnica de micro dilución en cepas resistentes

### Comparison of the antimicrobial activity of meropenem generic and innovative meropenem in resistant strains by micro dilution method

MSc. Janeth Arias Palacios,<sup>I</sup> Lic. Sergio Bustamante Ojeda,<sup>II</sup> Lic. Vanessa Ortiz Gonzalez,<sup>II</sup> Monica Moya Moreno<sup>III</sup>

I Grupo Biotecnología Ambiental e Industrial. Departamento de Microbiología Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana. Carrera 7 No. Bogotá, Colombia.

<sup>II</sup> Laboratorios Vitrofarma. Bogotá, Colombia.

<sup>III</sup> Desarrollo Estratégico. Laboratorios Vitalis Phamaceutical. Bogotá, Colombia.

---

#### RESUMEN

**Objetivo:** comparar la actividad antimicrobiana de meropenem genérico y meropenem innovador, frente a cepas resistentes de interés clínico mediante la técnica de micro dilución.

**Método:** se determinó la concentración mínima inhibitoria y la concentración máxima bactericida según el protocolo de micro dilución del *Clinical and Laboratory Standards Institute*.

**Resultado:** se determinó una concentración mínima inhibitoria de 320 µg/mL y una concentración máxima bactericida de 640 µg/mL para *Staphylococcus aureus* con ambos antibióticos, *Escherichia coli* presentó una concentración mínima inhibitoria de 640 µg/mL y una concentración máxima bactericida de 1 280 µg/mL con los dos antibióticos y por último *Klebsiella pneumoniae* tuvo una concentración mínima inhibitoria de 5 120 µg/mL y una concentración máxima bactericida de 2 0480 µg/mL con ambos antibióticos.

**Conclusión:** no existen diferencias significativas en las concentración máxima bactericida y la concentración mínima inhibitoria de meropenem genérico y meropenem innovador.

Palabras claves: meropenem, microdilución, actividad antimicrobial.

---

## ABSTRACT

**Objective:** To compare the antimicrobial activity of generic meropenem and innovative meropenem on resistant strains of clinical interest by using the microdilution technique.

**Method:** The minimum inhibitory concentration and maximum bactericidal concentration were determined by the microdilution according to the protocol set by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

**Result:** Minimum inhibitory concentration (MIC) of 320 µg / mL and a maximum bactericidal concentration (MBC) of 640 µg/mL for both antibiotics against *Staphylococcus aureus*. MIC reached 640 µg/mL and MBC of 1 280 µg/mL in both antibiotics for *Escherichia coli* whereas the MIC was 5 120 µg/mL and WBC of 20 480 µg /mL with both antibiotics against *Klebsiella pneumoniae*

**Conclusion:** No significant differences were observed in minimum inhibitory concentration and maximum bactericidal concentration between generic meropenem and innovative meropenem.

**Keywords:** meropenem, microdilution, antimicrobial activity.

---

## INTRODUCCIÓN

Existen dos diferentes tipos de medicamentos comercializados para el tratamiento de las enfermedades, los innovadores que presentan una molécula nueva, generada tras largas investigaciones, que cuentan con una patente y los genéricos que son una réplica del medicamento innovador, con el mismo principio activo y la misma forma farmacéutica solo que presentan un costo menor ya que se comercializan una vez caducada la patente del innovador y no requieren toda la inversión y los estudios clínicos en que incurrió la molécula innovadora cuando se lanzó al mercado.<sup>1</sup>

Actualmente se tiene la creencia de que los medicamentos genéricos no presentan la misma efectividad que los innovadores, por lo cual la salud del consumidor se va a ver afectada. Principalmente en países en vía de desarrollo como Colombia, se emplean estos medicamentos por su bajo costo, por tanto es importante demostrar que los medicamentos genéricos actúan de la misma forma que el innovador y no sugiere un riesgo para el consumidor.<sup>2</sup>

Entre los antimicrobianos más empleados para el tratamiento de enfermedades infecciosas se encuentran los carbapenémicos, entre los cuales se destaca el meropenem. Debido a su amplio espectro antibacteriano que incluye la *Pseudomonas aureginosa*, los carbapenémicos han abierto nuevos horizontes al uso de antibióticos betalactámicos. El imipenem fue el primer carbapenémico usado clínicamente, subsecuentemente muchos otros como pampenem, meropenem, biapenem, se han desarrollado y usado para el tratamiento de infecciones graves o estudios clínicos.<sup>3</sup>

---

Meropenem es un antibiótico de amplio espectro empleado en el tratamiento de infecciones respiratorias graves, infecciones intrabdominales y nosocomiales, meningitis, septicemia en pediatría, infecciones del tracto urinario, ginecológicas, en monoterapia en pacientes inmuno comprometidos, entre otros. Este antibiótico es comercializado en su forma genérica e innovadora y en Colombia se emplea principalmente el genérico por su bajo costo comparado con el del innovador.<sup>4-6</sup>

Para la determinación de la actividad antimicrobiana de un antibiótico existen diferentes métodos como la prueba de difusión en agar, dilución en caldo o micro dilución; este último resulta una técnica útil para determinar concentración mínima inhibitoria (MIC), en un gran número de muestras. La ventaja sobre los métodos de difusión radica en un aumento de la sensibilidad para cantidades pequeñas, además permite diferenciar entre un efecto bactericida o bacteriostático.<sup>7-9</sup>

Con el propósito de comparar la actividad antimicrobiana de meropenem genérico y meropenem innovador frente a cepas aisladas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* de pacientes hospitalizados en cuidados intensivos del hospital San Ignacio, mediante la técnica de micro dilución, se diseñó este estudio con el fin de identificar diferencias entre los dos.

## MÉTODOS

### PUREZA, CINÉTICA Y VIABILIDAD

Las cepas fueron suministradas por el Hospital San Ignacio, aisladas y clasificadas, por pruebas bioquímicas, aisladas de pacientes en cuidados intensivos, cada cepa tiene el reporte del antibiograma realizado y se conoce que son cepas patógenas y resistentes a antibióticos, conservadas y clasificadas en el cepario del Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Universidad Javeriana.

Para determinar la pureza de las cepas se realizó coloración de gram a cada una de ellas y se observaron las láminas en el microscopio para comprobar su morfología.

Bajo condiciones estériles se preparó un cultivo de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, para esto se empleó un erlenmeyer de 100 mL, se adicionaron 50 mL de caldo *Muller Hinton* (MH) y se resuspendieron las colonias de cada microorganismo previamente conservadas en placas *Petri*, los cultivos se mantuvieron con agitación mecánica a 150 rpm y a una temperatura de 37 °C durante 12 horas. Se tomaron 2 mL de muestras a las horas 0, 2, 6, 10 y 12 las cuales fueron analizadas por absorbancia en un espectrofotómetro a 540 nm, para realizar la curva de crecimiento de los microorganismos.

### ESTANDARIZACIÓN DEL INOCULO

Se ajustó la concentración del inóculo según el patrón 0,5 de *Macfarland*. Cada uno de los microorganismos se inoculó en caldo MH y se incubó a 35 °C y 150 rpm hasta que alcanzara la turbidez equivalente al patrón 0,5 del estándar de *Macfarland* (550 nm=0,125). Para la determinación de la concentración del inóculo se leyó la absorbancia del cultivo en un espectrofotómetro a 540 nm y se comparó con el patrón 0,5 de *Macfarland*.<sup>10</sup>

## ESTANDARIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES EVALUADAS PARA EL ANTIBIÓTICO POR LA TÉCNICA DE DILUCIÓN EN CALDO

Para la estandarización de las concentraciones a evaluar del antibiótico, se realizó la técnica de dilución en caldo en la cual se adicionó 1 mL de la concentración de antibiótico y 1 mL de inóculo en 8 mL de caldo MH, se incubó por 24–48 h y se observó el crecimiento microbiano por turbidez. Para realizar esta prueba se usó el antibiótico genérico utilizando como referencia la concentración de uso de este (50 mg/mL). Las concentraciones evaluadas estuvieron en un rango de 1 µg/mL–20 000 µg/mL.

## DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA Y LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA BACTERICIDA POR MICRO DILUCIÓN

En placas de 96 pozos se adicionaron 150 µL de caldo *Muller Hinton* en cada pozo, posteriormente se agregaron 150 µL de antibiótico genérico, se realizaron diluciones seriadas en base 1:2 para disminuir la concentración del antibiótico. Se tomaron 150 µL del pozo A1 y se adicionaron al pozo A2, se homogenizó y se retiraron nuevamente 150 µL del pozo A2 y se pasaron al pozo A3 y así sucesivamente hasta llegar al pozo A11, del pozo A11 se sacaron 150 µL y se descartaron, todos los pozos quedaron con un volumen final de 300 µL. Se realizó el mismo procedimiento para las siguientes filas. Por último se adicionó el inóculo en todos los pozos excepto en la columna 12 y en la fila H, se realizaron 14 replicas por cada concentración evaluada y se ejecutó el mismo procedimiento empleando el antibiótico innovador. Se pusieron las placas en agitación constante a 150 rpm a 37 °C por 96 horas y se realizó la lectura de absorbancia a 620 nm en un lector de Elisa a las 0, 24, 44, 50, 68, 96 horas.<sup>11</sup>

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

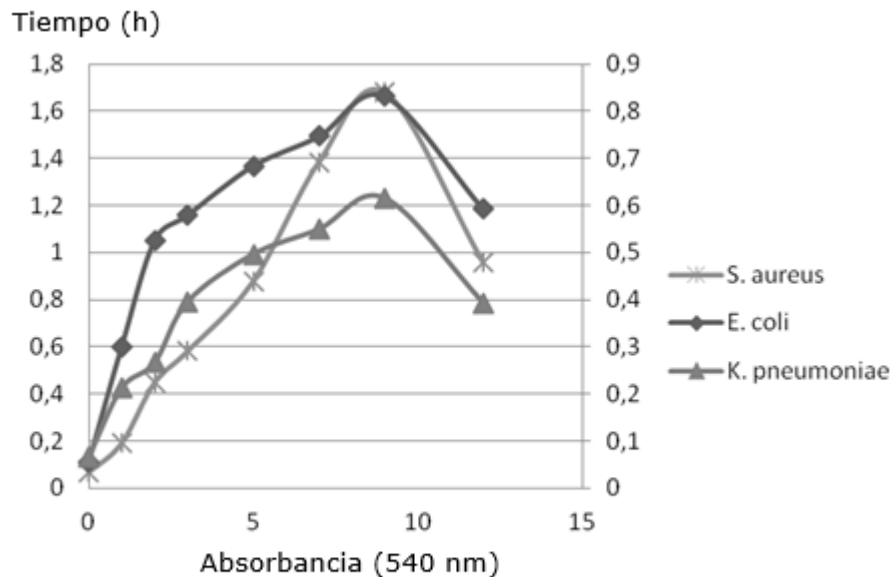
Para la determinación de la CMI Y CMB se realizó un diseño factorial mediante una prueba de ANOVA Univariante con el fin de establecer diferencias significativas entre el tiempo y la concentración de antibiótico de acuerdo a la inhibición del crecimiento. Así mismo, se realizaron comparaciones múltiples entre las concentraciones mediante la prueba de *Tukey* y *Scheffe*, para identificar el tratamiento con mayor inhibición. Las pruebas se realizaron mediante el *software SPSS 19*.

## RESULTADOS

### PUREZA, CINÉTICA Y VIABILIDAD

Los resultados obtenidos en las pruebas bioquímicas realizadas por el cepario de la Universidad Javeriana para la identificación y caracterización de los microorganismos confirmaron que las cepas empleadas eran *E. coli*, *S. aureus* y *K. pneumoniae* todas estas resistentes. Se determinó la pureza de las cepas, ya que al realizar las coloraciones de gram respectiva para cada microorganismo los resultados de las características microscópicas concordaron con lo reportado en la literatura para cada microorganismo. Para *E. coli* se evidenciaron bacilos gram negativos, para *S. aureus*, cocos gram positivos y para *K. pneumoniae* bacilos gram negativos.<sup>4,8</sup>

Las curvas de crecimiento (figura 1), para todos los microorganismos muestran una fase exponencial, estacionaria y de muerte, lo cual permite identificar un comportamiento normal de todos los microorganismos en el medio empleado.



**Fig. 1.** Curvas de crecimiento de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

En cuanto a la cinética y viabilidad de las cepas, en la curvas de crecimiento se puede observar un crecimiento exponencial de todas las cepas, lo cual indica que los microorganismos son viables y presentan un comportamiento óptimo en el medio empleado.

#### ESTANDARIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES EVALUADAS PARA EL ANTIBIÓTICO POR LA TÉCNICA DE DILUCIÓN EN CALDO

Se emplearon concentraciones en un rango de 1 a 20 000 µg/mL, dependiendo de cada microorganismo evaluado. Para *Staphylococcus aureus* se evaluó un rango entre 1 y 1000 µg/mL en donde 700, 900 y 1 000 µg/mL lograron una inhibición en el crecimiento. Para la *Escherichia coli*, se evaluó un rango de 1 a 10 000 µg/mL encontrándose que 1 000, 2 500, 5 000 y 10 000 lograron inhibir el crecimiento. Finalmente se evaluó un rango de 1 a 20 000 µg/mL para *Klebsiella pneumoniae* determinando que solo 10 000 y 20 000 µg/mL inhibieron el crecimiento.

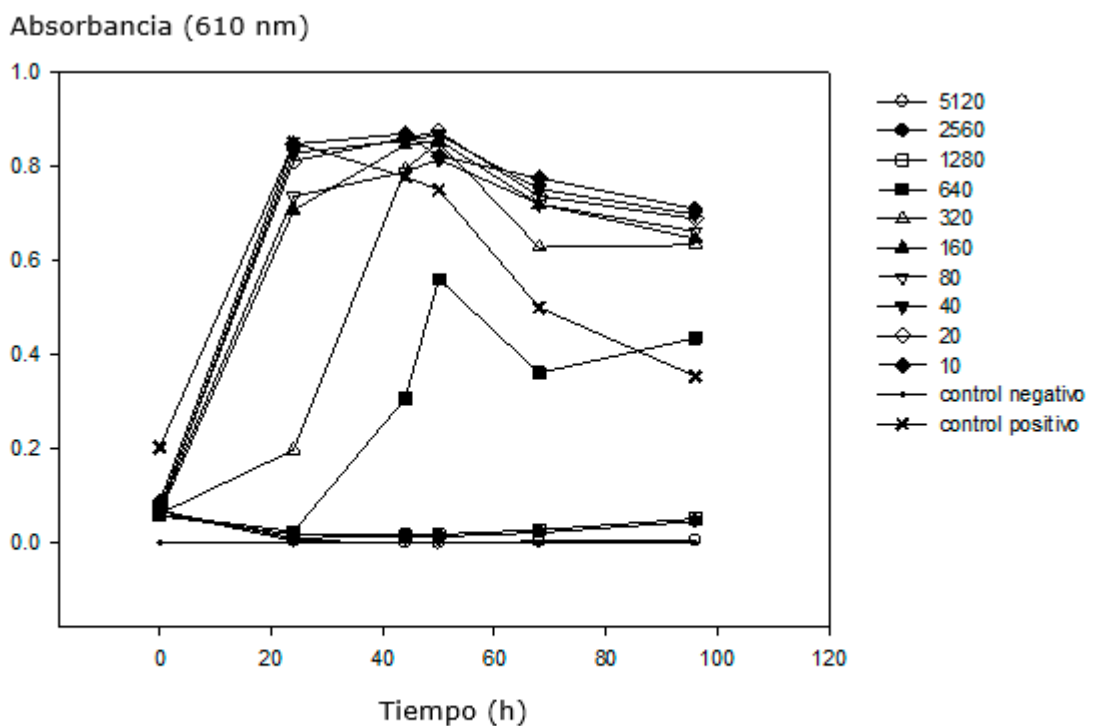
#### DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA Y LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA BACTERICIDA POR LA TÉCNICA DE MICRO DILUCIÓN

Se estableció la CMI y la CMB de meropenem genérico y meropenem innovador para cada microorganismo, determinándose que la CMI y la CMB para *E. coli* fue de 640 µg/mL y 1 280 µg/mL respectivamente, para los dos antibióticos evaluados. En cuanto a *S. aureus* se encontró una CMI y CMB de 320 µg/mL y 640 µg/mL igual en meropenem genérico como en el innovador. La CMI y la CMB para *K. pneumoniae* se estableció en 5 120 µg/mL y 20 480 µg/mL, para los dos antibióticos. No se

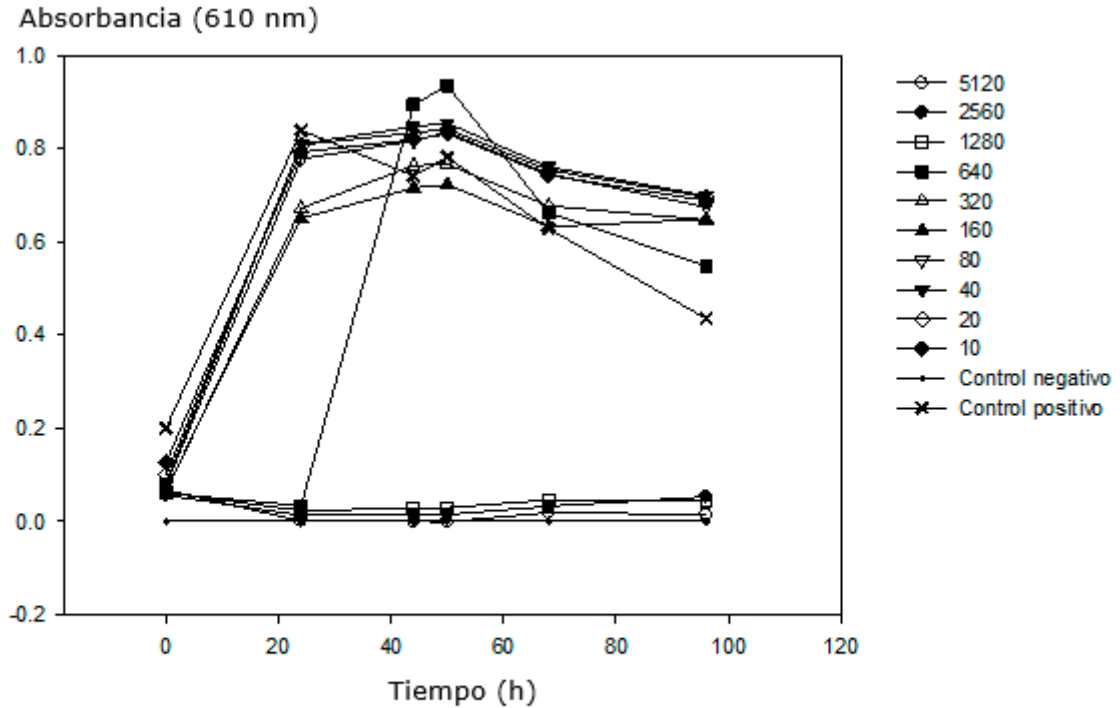
encontró diferencia entre el meropenem genérico y el meropenem innovador ya que ambos presentaron los mismos valores de CMI y CMB para todos los microorganismos evaluados. Para la determinación de la CMI y la CMB se empleó el método de micro dilución según el protocolo establecido por el CLSI, modificando el tiempo de incubación.<sup>4,7</sup>

En cuanto a las concentraciones del antibiótico se determinó que existen diferencias significativas en el crecimiento microbiano frente a las diferentes concentraciones evaluadas. (F:146,272; gL1:11; gL2:1 080; p<0.005). El análisis de *Tukey* y *Scheffe* muestra poca variación entre los resultados de la CMI y CMB de los antibióticos evaluados, para *E. coli* genérico (0,3071) (0,0846) y para *E. coli* innovador (0,5086) (0,0907) respectivamente. En cuanto a *S. aureus* genérico (0,6671) (0,3057) y *S. aureus* innovador (0,6788) (0,2671). Por último para *K. pneumoniae* genérico (0,2689) (0,3307) y para *K. pneumoniae* innovador (0,2689) (0,3320).

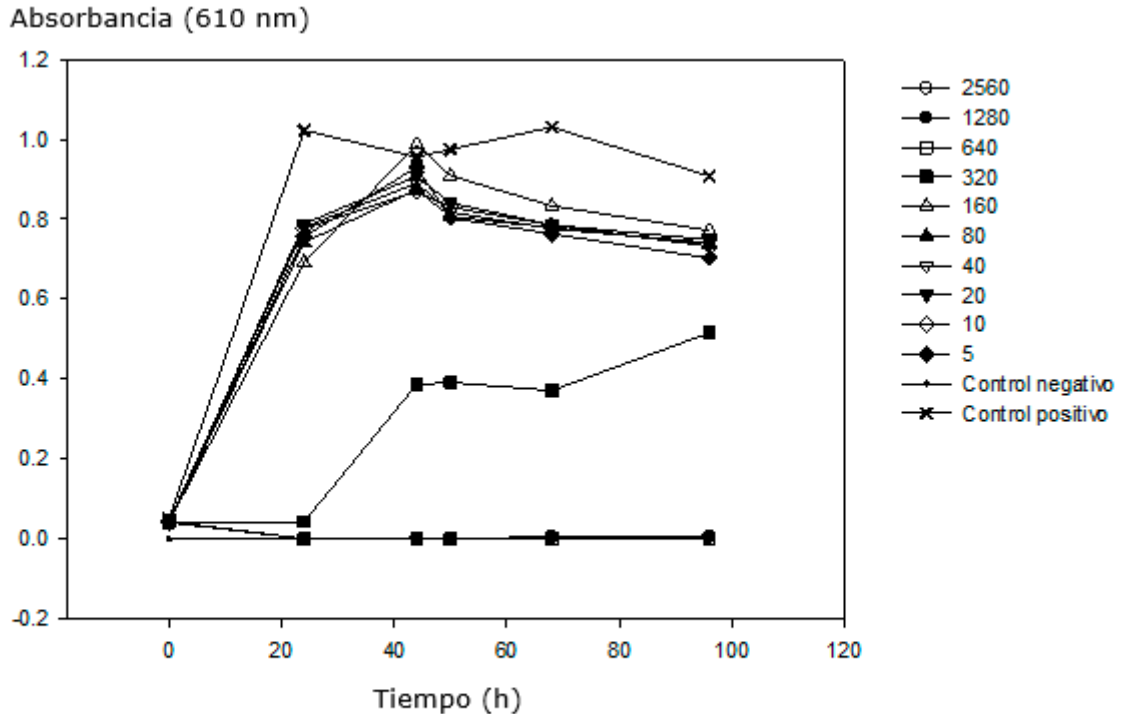
En las figuras 2 y 3 se describen el crecimiento de *E. coli* frente al meropenem genérico e innovador. La mayor inhibición del crecimiento microbiano de *E. coli*, se encuentra en un rango de concentración de 160 µg/mL a 2 500 µg/mL y es el óptimo de 640 µg/mL a 1 280 µg/mL, en un rango de tiempo de incubación de 24 horas a 50 horas. En cuanto a *S. aureus* la figuras 4 y 5 muestra un rango de concentraciones óptimas para la inhibición del crecimiento más amplio en comparación con *E. coli*, el rango que se observa va desde 20 µg/mL a 1 280 µg/mL, siendo el óptimo entre 640 µg/mL y 1 280 µg/mL al igual que *E.coli*, esto se observa en un rango de tiempo de 24 horas a 50 horas. Por otro lado *K. neumonidae* muestra un comportamiento diferente a las dos cepas mencionadas anteriormente, ya que el rango de concentraciones optimas es mucho mayor, encontrándose entre 640 µg/mL a 10 240 µg/mL y es el óptimo de 1 280 µg/mL a 5 120 µg/mL en un rango de tiempo de 44 horas a 55 horas. (figuras 6 y 7)



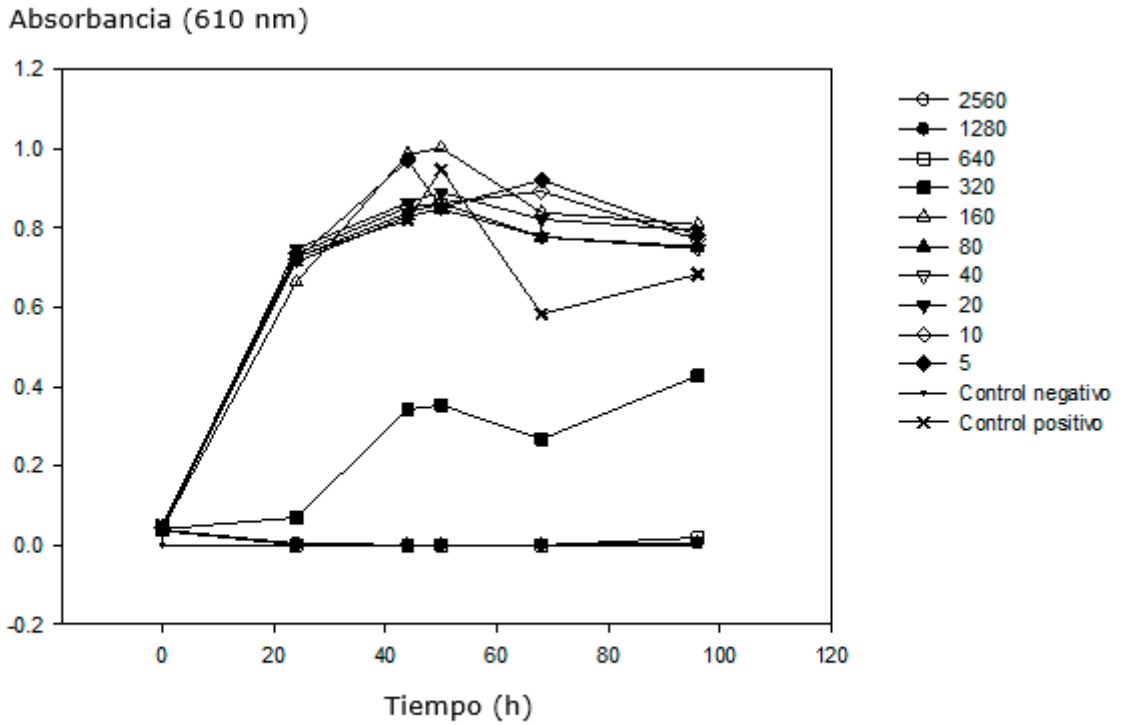
**Fig. 2.** Comportamiento de *Escherichia coli* frente a diferentes concentraciones de meropenem genérico.



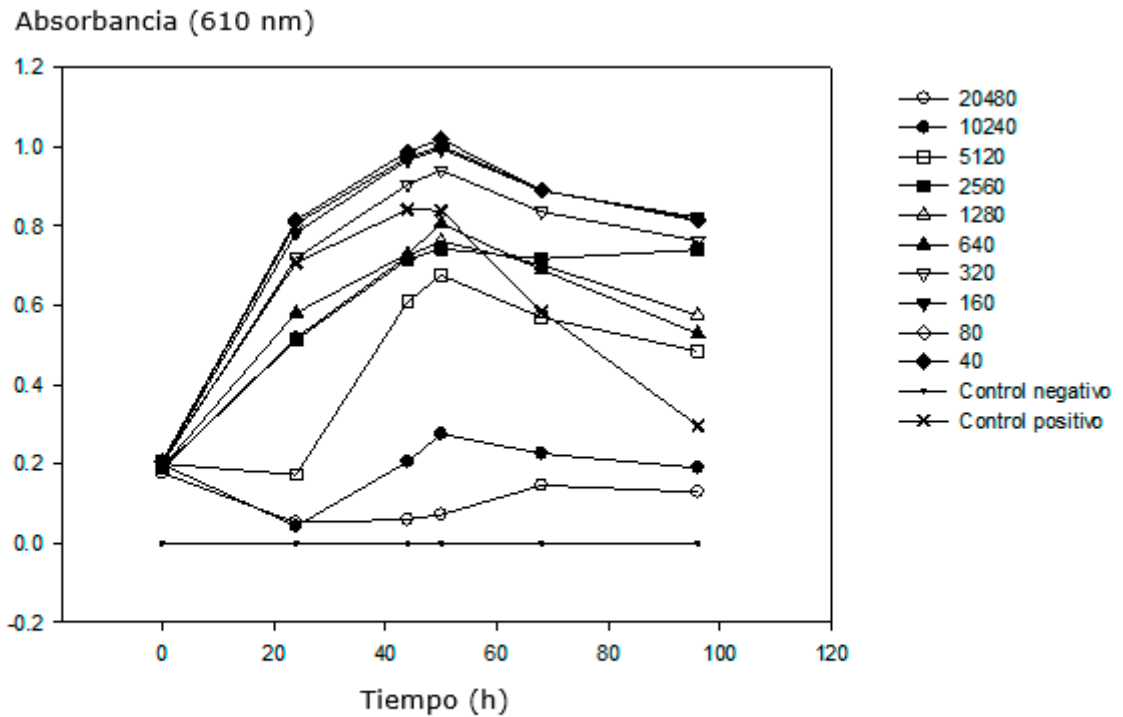
**Fig. 3.** Comportamiento de *E. coli* frente a diferentes concentraciones de meropenem innovador.



**Fig. 4.** Crecimiento de *S. aureus* frente a diferentes concentraciones de meropenem genérico.

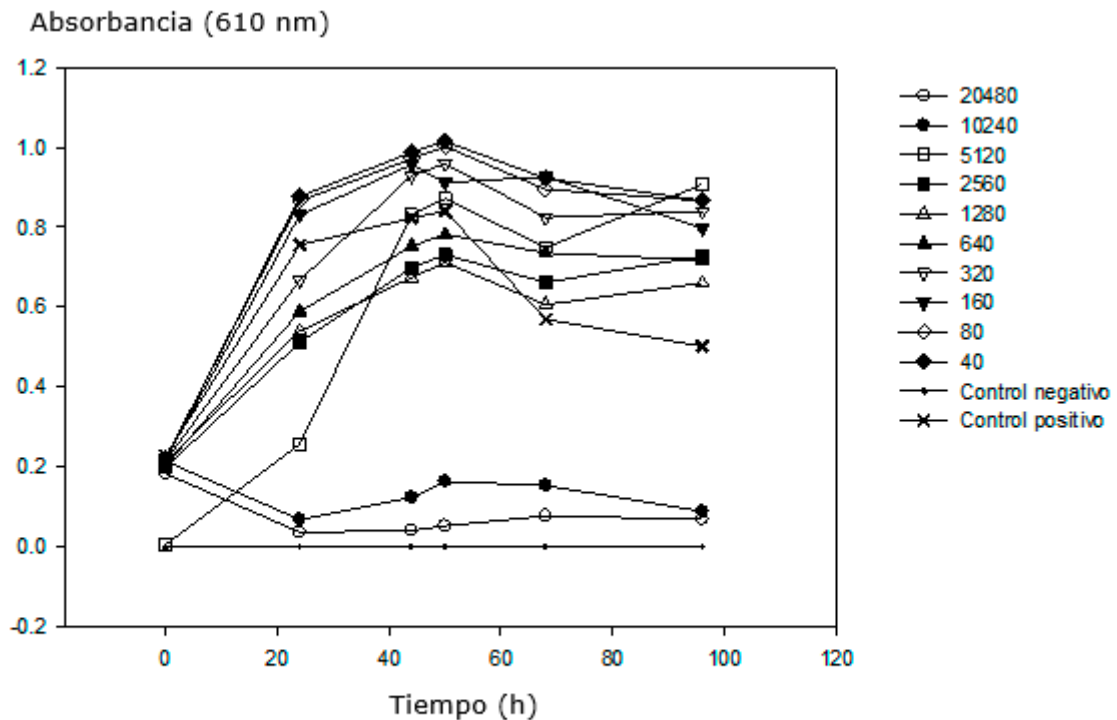


**Fig. 5.** Crecimiento de *S. aureus* frente a diferentes concentraciones de meropenem innovador.



**Fig. 6.** Crecimiento de *K. pneumoniae* frente a diferentes concentraciones de meropenem genérico.





**Fig. 7.** Crecimiento de *K. pneumoniae* frente a diferentes concentraciones de meropenem innovador.

## DISCUSIÓN

Aunque el tiempo de incubación sugerido para la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias en el CLSI es entre 16 y 20 horas (CLSI, 2006), se ha reportado que una extensión en el tiempo de incubación es necesaria para aumentar la detección eficiente de bacterias resistentes al antibiótico.<sup>3,5</sup>

El método CLSI a 24 horas tiene la posibilidad de pasar por alto las bacterias fármaco resistentes. En este estudio fue evidente que la prolongación en el tiempo de incubación logro mitigar errores en la determinación de la CMI y la CMB, ya que de haberse incubado únicamente durante 24 horas los valores de CMB fuera mucho menor comparado con los reales. La concentración mínima inhibitoria es de 640 µg/mL ya que una vez pasadas las 24 horas el microorganismo vuelve a crecer, si el periodo de incubación hubiera sido solo de 24 horas la CMI hubiera podido confundirse con la CMB ya que hasta ese punto ambas inhibirian el crecimiento. Mediante el análisis estadístico se logro determinar que existen diferencias significativas en el crecimiento microbiano frente a los diferentes tiempos de incubación (F:103,629; gL1:5; gL2: 1080; p<0,005).

Según los resultados obtenidos, se evidencia una mayor resistencia a los antibióticos por parte de *K. pneumoniae*, ya que presenta valores muy altos de CMI. La alta resistencia de *K. pneumoniae* frente a meropenem puede deberse a la acción de enzimas β-lactamasas, principalmente Carbapenemasas capaces de hidrolizar el antibiótico. Las β-lactamasas son ubicuas de las bacterias gram negativas y representan una forma importante de resistencia. Los principales

grupos de enzimas  $\beta$ -lactámicos encontradas en el género de *Klebsiella* spp son  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las Carbapenemasas. Las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) se reportan en múltiples especies de bacterias gram negativas, principalmente en *Klebsiella* spp *Escherichia coli*.<sup>2,12,13</sup>

La principal carbapenasa que se describe clásicamente en *K. pneumoniae* y en algunas Enterobacteriaceas alrededor del mundo es la enzimas tipo KPC. En un estudio realizado durante el año 2005 se identificaron en diferentes hospitales de Colombia dos aislamientos de *K. pneumoniae* resistente a carbapenems. Ambos fueron BLEE negativos y tuvieron un alto nivel de resistencia (concentración inhibitoria mínima mayor de 256  $\mu\text{g/mL}$ ) para los tres carbapenems probados. Se estudiaron ambas cepas por secuenciación y se halló que tenían las enzimas *KPC*, con el gen *BlakPC-2*. Durante 2008 se informaron en todo el mundo frecuencias altas de aislamiento de *K. pneumoniae* productora de BLEE, 9 % en Europa y Estados Unidos, 25 % en Asia y 45 % en Sur América; en Colombia el problema es muy semejante al del resto del mundo, con porcentajes de resistencia cercanos al 32 %.<sup>9,14</sup>

Las Carbapenemasas fueron inicialmente consideradas poco frecuentes, los recientes reportes en la literatura han generado preocupación entre los clínicos y los grupos de investigación por el reto terapéutico que representan y por su impacto en el desenlace clínico de los pacientes, ya que la resistencia a los carbapenems implica resistencia a otros  $\beta$ -lactámicos.<sup>15</sup>

La presencia de Betalactamasas sumada a la pérdida o modificación de porinas, lo cual lleva a la disminución de la permeabilidad de la membrana externa bacteriana, explicaría porque *K. pneumoniae* presenta alta resistencia a los antibióticos betalactámicos entre los cuales se encuentra los antibióticos evaluados en este estudio.<sup>6,13,14</sup>

Dentro de las tres cepas bacterianas incluidas en el estudio, *E. coli* fue la segunda con mayor CMI encontrado en el estudio, esto se debe a las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), las cuales generan resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, debido a que hidrolizan el anillo  $\beta$ -lactámico del antibiótico lo cual es responsable en gran parte de su acción antimicrobiana, pero carecen de las carbapenemasas que pose *Klebsiella pneumoniae* lo cual explicaría la deferencia de concentraciones para CMI y CMB de estas 2 bacterias.<sup>10,16</sup>

La literatura revisada soporta la anterior afirmación, así en un estudio llevado a cabo en Estados Unidos entre 2000 y 2002, con 6 421 aislamientos de bacilos gram negativos se encontró que las BLEE se detectaban solo en Enterobacteriaceae; al clasificarlos según su procedencia en unidades de cuidados Intensivos (UCI) frente a no UCI, se hallaron BLEE en el 74 % de los primeros y en el 43 % de los segundos. Las principales bacterias productores de BLEE fueron *K. pneumoniae* y *E. coli*, pero además se encontró producción de Carbapenemasas en 4,8 % de los aislamientos de *K. pneumoniae*.<sup>13,14,16,17</sup>

El microorganismo con una menor CMI fue *S. aureus*, este resultado puede deberse a que es una bacteria gram positiva; en organismos gram positivos, la pared celular, de estructura mucho más simple que en los gramnegativos, es permeable a moléculas polares. En bacterias gram negativas existe una membrana externa que constituye una fuerte barrera para la entrada de solutos polares, como los  $\beta$ -lactámicos. Es por tal razón que *E. coli* y *K. pneumoniae* presentan una mayor resistencia comparado con *S. aureus*, además de la producción de enzimas betalactámicas.<sup>11,15,18</sup>

Los datos de *ANOVA* reflejan que el F calculado es de 36,398 > Ft 1,33 (Alfa: 0,05), por lo cual se rechaza la Ho que establece que las medias son iguales. El *ANOVA* muestra que para el factor concentraciones de antibiótico el Fc es de 146,272 > Ft 1,84 (Alfa:0,05), por lo cual se rechaza la Ho que establece que los niveles de este factor producen lo mismo en la variable respuesta; además se debe tener en cuenta que la significancia es alta (0,000), lo que indica que existen diferencias significativas entre los niveles y que estos no producen la misma respuesta. En cuanto al factor tiempo de incubación el Fc fue de 103,629 > Ft 2,22 (Alfa:0,05), por lo cual se rechaza la Ho que establece que los niveles producen lo mismo en la variable respuesta. Además se debe tener en cuenta que la significancia es alta (0,000), lo que indica que hay diferencias significativas entre los niveles y que estos no producen lo mismo en la variable respuesta. Finalmente en la interacción de tiempo y concentración el Fc fue de 8,310 > Ft 1,33 (Alfa: 0,05), por lo cual se rechaza la Ho que establece que no hay interacción entre los factores. Además se debe tener en cuenta que la significancia es alta (0,000), lo cual indica que existe una alta interacción entre el tiempo incubación y las concentraciones de antibiótico.

Para la comparación de la actividad antimicrobiana de los antibióticos frente a cada microorganismo se empleó la prueba de *Tukey* y *Scheffe* evaluando el efecto de las concentraciones, en la comparación de resultados se determinó que no existen diferencias significativas entre la actividad antimicrobiana de meropenem genérico y meropenem innovador frente a las tres cepas evaluadas.

No existen diferencias en la actividad antimicrobiana de los dos antibióticos ya que ambos presentan el mismo valor de concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida para *S. aureus*, *E. coli* y *K. pneumoniae*.

Este estudio se puede tomar como base para futuros trabajos, investigando en cuanto a las enzimas bacterianas que causan la resistencia de estas frente a los antibióticos o el estudio del comportamiento de los microorganismos simulando un tratamiento el ser humano en donde hay un suministro de la dosis repetitivamente.

## AGRADECIMIENTOS

A los Laboratorios Vitalis Pharmaceutical por brindarnos el apoyo para desarrollar este proyecto. A la Facultad de Ciencias de la Universidad Javeriana. Al Hospital San Ignacio y al Laboratorio de Biotecnología de la Universidad Javeriana.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en relación con los resultados obtenidos en este trabajo y las fuentes de financiación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrews JM Determination of Minimum Inhibitory Concentration. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*. 2001;48(31):5.

2. Paterson DL, Bonomo RA Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005;18:657-86.
3. Fresnadillo MJ, Garcia MI, Garcia E, Garcia JE Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2010;28:53-64.
4. Brown SD, Traczewski MM. Comparative *In Vitro* Antimicrobial Activity of a New Carbapenem, Doripenem: Tentative Disc Diffusion Criteria and Quality Control. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55:944-9.
5. Jones RN, Huynh HK. Doripenem (S- 4661), a Novel Carbapenem: Comparative Activity against Contemporary Pathogens Including Bactericidal Action and Preliminary In Vitro Methods Evaluations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004;54(1):144-54.
6. Swabb EA. Review of the Clinical Pharmacology of the Monobactams Antibiotic Aztreonam. *The American Journal of Medicine*. 1985;78(2A):8-11.
7. Andrews JM Determination of Minimum Inhibitory Concentration. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*. 2001;48(31):5.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for dilution microbial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard. 7th edition M7-A7. Wayne, PA: CLSI; 2006.
9. Hacek D, Dressel D, Peterson L. Highly Reproducible Bactericidal Activity Test Results by Using a Modified National Committee for Clinical Laboratory Standards Broth Macrodilution Technique. *Journal of Clinical Microbiology*. 1999;37(6):1881.
10. Adachi JA, Jiang ZD, Mathewson JJ, Verenkar MP, Thompson S, Martínez SF, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* as a major etiologic agent in traveler's diarrhea in 3 regions of the world. *Clin. Infect. Dis*. 2001;32:1706-1709.
11. Emori TG, Gaines RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clinical Microbiology Reviews*. 1993;6:428-442.
12. Espinal PA, Mantilla JR, Saavedra C, Leal AL, Alpuche C, Valenzuela EM Epidemiología molecular de infección nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de b-lactamasas de espectro extendido. *Biomédica*. 2004;24:252-61.
13. Paterson DL, Hujer KM, Hujer AM, Yeiser B, Bonomo MD, Rice LB. Extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from seven countries: dominance and widespread prevalence of SHV- and CTX-M-type beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47:3554-60.
14. Hyle E, Lipworth A, Zaoutis T, Nachamkin I, Fishman N, Bilker WR. Factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clinical Infections Diseases* 2005;40:1317-1324.
15. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiology*. 2007;2:501-12.
16. Tafur J, Torres J, Villegas M. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectología*. 2008;12:217-226.

17. Villegas M, Lolans K, Correa A, Suarez C, Lopez JA, Vallejo M. First detection of the plasmidmediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006;50:2880-2882.

18. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiology*. 2007;2:501-12.

Recibido: 23 de septiembre de 2014.

Aprobado: 3 de febrero de 2015.

*Janeth Arias Palacios* . Departamento de Microbiología Facultad de Ciencias.  
Pontificia Universidad Javeriana. Carrera 7 No. 43-82 Edificio 52 Oficina 502.  
Bogotá D.C., Colombia Teléfono 57 1 3208320 ext. 4076. Correo electrónico:  
jdcarias@javeriana.edu.co