

COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD IN VITRO DE LA RIFAXIMINA FRENTE A NORFLOXACINO SOBRE INFECCIONES BACTERIANAS MULTIRRESISTENTES NOSOCOMIALES EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES HOSPITALIZADOS.

Bellot P (1), Ramos JM (2,3), Vidal I (4), Francés R (2,5), González-Navajas JM (5), Zapater P (6), Such J (2,5).

(1) Unidad de Hígado, Hospital General Universitario, Alicante, España

(2) Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España.

(3) Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante, España

(4) Departamento de Microbiología, Hospital General Universitario de Alicante, España

(5) CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

(6) Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante, España

INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas, especialmente la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), constituyen una complicación frecuente en pacientes con cirrosis descompensada, la cual se asocia con una considerable morbi-mortalidad. La profilaxis mediante la descontaminación intestinal selectiva con norfloxacino se ha demostrado eficaz en la prevención de los episodios de PBE y en la reducción de la mortalidad en pacientes con cirrosis descompensada.

Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado un aumento de las infecciones por gérmenes multi-resistentes (GMR) de origen nosocomial en pacientes con cirrosis hepática, especialmente en aquellos pacientes con tratamiento profiláctico con norfloxacino. Por lo tanto, son necesarias pautas profilácticas alternativas al norfloxacino en pacientes con cirrosis hepática descompensada. La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro de la familia de las ansamicinas, cuya propiedad fundamental es que no se absorbe por vía intestinal y que por tanto alcanza concentraciones elevadas en la luz intestinal. Aunque la tasa de resistencias bacterianas a la rifaximina es bajo, se desconoce su actividad in vitro frente a GMR de origen nosocomial.

El presente estudio tiene como objetivo **comparar la actividad bactericida in vitro del norfloxacino y de la rifaximina frente a GMR en población hospitalizada**, como primer paso para considerar el uso de la rifaximina como profilaxis primaria en pacientes con cirrosis avanzada.

MATERIAL Y METODOS

En el estudio se incluyeron muestras procedentes de pacientes hospitalizados en el **Hospital General y Universitario de Alicante de Enero a Mayo de 2013**. Para la definición de GMR se aplicaron los criterios establecidos por la "European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)" y el "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" publicados en *Clinical Microbiology and Infection* (1).

Los microorganismos fueron identificados en primer lugar mediante la técnica **MALDI-TOF** (BRUKER®, F.Soria, España). El test de susceptibilidad fue realizado inicialmente mediante Microscan® (WalkAway 96 Plus, Siemens, Health Care Diagnostics, S.L, Germany).

Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para la rifaximina y el norfloxacino fueron determinadas mediante el método de dilución en agar siguiendo las guías de la "Clinical and Laboratory Standards Institute". Las siguientes cepas fueron utilizadas como control de calidad para la realización del test de susceptibilidad: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 and *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.

RESULTADOS

En la Tabla se resumen los diferentes tipos de muestra analizados en el estudio. Los tipos de muestras más frecuentes procedían de la orina (n= 52), la piel (n= 50), vías respiratorias bajas (n=26), abscesos y/o colecciones purulentas (n=21), y frotis rectales (n=18).

Tabla 1: Origen de las muestras analizadas

TIPOS DE MUESTRA ANALIZADOS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ORINA	52	24,2	24,4	24,4
PIEL	50	23,3	23,5	47,9
VIAS RESPIRATORIAS BAJAS	26	12,1	12,2	60,1
ABSCESO	21	9,8	9,9	70,0
FROTIS RECTAL	18	8,4	8,5	78,4
GINECOLOGICA	13	6,0	6,1	84,5
VIAS RESPIRATORIAS ALTAS	12	5,6	5,6	90,1
OTROS	12	5,6	5,6	95,8
SANGRE	9	4,2	4,2	100,0
Total	213	100,0	100,0	

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 89 muestras de bacterias sensibles a tratamiento antibiótico standard y 124 muestras procedentes de gérmenes multirresistentes, distribuidos como se puede apreciar en la tabla 2.

Tabla 2: Gérmenes aislados en las muestras de los pacientes incluidos

Bacterias Sensibles	N	Bacterias Multi-Resistentes	N
<i>S. aureus</i> Meticilin- S (MSSA)	20	<i>S. aureus</i> Meticilin-R (MRSA)	20
<i>S. epidermidis</i> Meticilin-S (MSSE)	10	<i>S. epidermidis</i>	20
<i>Enterococcus faecalis</i>	20	<i>Enterococcus faecium</i>	16
Enterobacterias	39	Enterobacterias no BLEA	16
		Enterobacterias BLEA	24
		<i>Pseudomona aeruginosa</i>	13
		<i>Acinetobacter baumannii</i>	14

En la tabla 3 y 4 se muestra la concentración mínima inhibitoria (CMI) al 50% y al 90% (CMI_{50%} y CMI_{90%}) tanto de la RFX como del NOR frente a los distintos gérmenes aislados sensibles a tratamiento antibiótico estándar y gérmenes multirresistentes. Como se puede apreciar en dichas tablas la CMI_{90%} de la RFX fue significativamente menor para *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *Pseudomona multi R*, *Acinetobacter baumannii* y la mayoría de las *enterobacterias multi R*. Sin embargo, la sensibilidad de la RFX frente a *E. coli* sensible, *Citrobacter*, *Morganella* y *Enerobacter Multi R* fue menor en comparación con el NOR.

Tabla 3: Distribución de las CMIs medias (µg/ml) y su intervalo de la rifaximina y de norfloxacino frente a distintos patógenos sensibles.

	Rifaximina			Norfloxacino		
	CMI _{50%} µg/ml	CMI _{90%} µg/ml	Intervalo CMI, µg/ml	CMI _{50%} µg/ml	CMI _{90%} µg/ml	Intervalo CMI, µg/ml
<i>S. epidermidis</i> MS	≤0.007	≤0.007	≤0.007-8	0.25	64	0.015-64
<i>S. aureus</i> MS	≤0.007	≤0.007	≤0.007	1	128	0.5-128
<i>E. faecalis</i> PS	2	4	0.25-4	4	64	2->128
<i>E. coli</i> sensible	8	8	1-16	0.125	1	0.03-1

Tabla 4: Distribución de las CMIs medias (µg/ml) y su intervalo de la rifaximina y de norfloxacino frente a distintos patógenos multirresistentes.

	Rifaximina			Norfloxacino		
	CMI _{50%} µg/ml	CMI _{90%} µg/ml	Intervalo CMI, µg/ml	CMI _{50%} µg/ml	CMI _{90%} µg/ml	Intervalo CMI, µg/ml
<i>S. epidermidis</i> MR	≤0.007	≤0.007	≤0.007-16	2	32	0.015-32
<i>S. aureus</i> MR	≤0.007	0.06	≤0.007-2	128	>128	32->128
<i>E. faecium</i> PR	4	16	1->128	>128	>128	16->128
<i>E. coli</i> BLEA y MR	8	16	4-16	64	128	2->128
<i>Kebsiella pneumonia</i> MuR	32	64	16-128	32	128	0.06->128
<i>Proteus mirabilis</i> MultR	4	4	0.06-4	8	64	0.05-64
<i>Citrobacter, Morganella, Enterobacter</i> MultR	16	32	0.03-32	0.25	32	0.125-32
<i>P.aeruginosa</i> MultR	16	16	8-16	16	128	0.125-128
<i>A.baumannii</i> MultR	1	4	0.25-4	>128	>128	128->128

CONCLUSION.

La RFX podría ser considerada una alternativa hipotética a NOR como profilaxis primaria o secundaria de las infecciones bacterianas nosocomiales causadas por bacterias MR en pacientes con cirrosis avanzada debido a su efecto in vitro sobre las bacterias MR. Sin embargo, se necesitan estudios realizados en pacientes con cirrosis hepática para confirmar la utilidad de la RFX como tratamiento profiláctico de las infecciones multirresistentes.

Bibliografía: 1. Magiorakos et al (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), 268-281.

