

# 4

## EFFECTIVIDAD *IN VITRO* DE CEFPROZIL CONTRA AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* *pyogenes* y *Moraxella catarrhalis*\*

Hugo Trujillo S.<sup>1</sup>  
Jaime Robledo R.<sup>1</sup>  
Gloria Isabel Mejía M.<sup>2</sup>  
Teresa Realpe Q.<sup>2</sup>

### RESUMEN

---

---

Se estudió la actividad *in vitro* de Cefprozil, nueva cefalosporina oral de segunda generación, contra 76 cepas bacterianas aisladas de infecciones respiratorias en pacientes de Medellín. Veinte eran *S.pneumoniae*, 24 *H.influenzae*, 10 *S.aureus*, 12 *S.pyogenes* y 10

---

\* Unidad de Bacteriología y Micobacterias, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.

1 Médicos investigadores de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB).

2 Bacteriólogos

Separatas: Dr. Hugo Trujillo, A.A. 56006, Medellín - Colombia. S. A.

de *Moraxella catarrhalis*. Todas las cepas fueron sensibles al Cefprozil. La CIM 90 para *S.pneumoniae* fue de 0.12, 0.5 y 2 mcg/ml según fueran sensibles o resistentes a la penicilina. La CIM 90 para *H.influenzae* betalactamasa negativa fue de 4 mcg/ml; para *S.aureus* de 0.5 mcg/ml; para *S.pyogenes* 0.06 mcg/ml y para *Moraxella catarrhalis* 0.5 mcg/ml. Estos hallazgos son comparables a los descritos en la literatura.

**Palabras claves:** cefprozil; *Streptococcus pneumoniae*; *Moraxella 'Branhamella' catarrhalis*; *Haemophilus influenzae*; *Saphylococcus aureus*.

## ABSTRACT

---

The susceptibilities of 76 strains (20 *S.pneumoniae*, 24 *H.influenzae*, 10 *S.aureus*, 12 *S.pyogenes* y 10 de *Moraxella catarrhalis*) to Cefprozil were determined by broth microdilution. All strains were susceptible to Cefprozil. The MIC 90 against *S.pneumoniae* were 0.12, 0.5 and 2 mcg/ml according to its susceptibility to penicillin. The MIC 90 against *H.influenzae*, *S.aureus*, *S.pyogenes* and *Moraxella catarrhalis* were 4, 0.5, 0.06 and 0.5 mcg/ml respectively. Our findings are similar to published reports.

**Key words:** cefprozil; *Streptococcus pneumoniae*; *Moraxella 'Branhamella' catarrhalis*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años han salido al mercado varias nuevas cefalosporinas orales para uso en infecciones respiratorias entre las cuales se destaca el cefprozil, la cual es una cefalosporina de segunda generación, grupo en el que están además el cefaclor, cefuroxime axetil y loracarbef (1).

El cefprozil es estructuralmente similar al cefadroxil, excepto que contiene un grupo vinil-metil en la posición 3 del grupo cefem, en vez de un grupo metil. El cefprozil es más activo que las cefalosporinas de primera generación contra *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, otras especies de estreptococos, *Neisseria* sp. y en menor grado para *S. aureus*. Su actividad contra *H. influenzae* es modestamente superior a cefalexina y cefadroxil y comparable al cefaclor e inferior al cefuroxime (1, 2). En los estudios clínicos en los cuales se han comparado las cefalosporinas de segunda generación con amoxicilina y amoxicilina-clavulonato no se ha observado superioridad de un fármaco sobre el otro en el tratamiento de infecciones respiratorias (1). El cefprozil es efectivo en el tratamiento de faringo-amigdalitis estreptocócica, bronquitis por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, es efectivo además para el tratamiento de otitis media aguda, impétigo y celulitis (1, 2). En este estudio se presentan los datos de efectividad *in vitro* de Cefprozil contra microorganismos que más frecuentemente producen infecciones respiratorias.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó concentración inhibitoria mínima (CIM) de Cefprozil en 76 aislamientos bacterianos discriminados de

la siguiente forma: 20 *S. pneumoniae*, 24 *H. influenzae*, 10 *S. aureus*, 12 *S. pyogenes* y 10 *M. catarrhalis*. Los aislamientos provenían de muestras de pacientes documentados con una infección clínicamente significativa. Estos aislamientos fueron conservados en forma liofilizada hasta el momento de su proceso. La CIM se realizó utilizando el método de microdilución en caldo de acuerdo con los procedimientos recomendados (3) así: se utilizó caldo de Mueller-Hinton (BBL, Becton Dickinson and Co., Cockeysville, MD 21030, USA) con cationes para el estudio de *M. catarrhalis* y *S. aureus*. El mismo caldo adicionado de sangre de caballo al 3% se utilizó para *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*. Caldo HTM (Haemophilus test medium) (4) se utilizó para *H. influenzae*. Para los controles respectivos se utilizaron los aislamientos *H. influenzae* ATCC 49247, *S. pneumoniae* ATCC 49619 y *S. aureus* ATCC 29213. El Cefprozil polvo estándar fue proporcionado por Laboratorios Bristol. Para la interpretación de la sensibilidad se utilizaron los puntos de corte propuestos por NCCLS (3). Para *S. pyogenes* y *M. catarrhalis* no existen puntos de corte establecidos para sensibilidad al cefprozil, se utilizaron los puntos de corte de *S. pneumoniae* para *S. pyogenes* y los de *H. influenzae* para *M. catarrhalis* de acuerdo con las recomendaciones de NCCLS (3).

## RESULTADOS

En los 20 aislamientos de *S. pneumoniae* la CIM de cefprozil fluctuó entre 0.06 mcg/ml y 2 mcg/ml. Diecinueve (95%) tenían una CIM de  $\leq 0.5$  mcg/ml. Cinco de ellas se obtuvieron por timpanocentesis de casos

de otitis media aguda en niños. De éstas, dos tenían una CIM de 0.06 mcg/ml, 2 tenían una CIM 0.12 mcg/ml y 1 tenía una CIM de 0.25 mcg/ml. De los 20 aislamientos de *S.pneumoniae* 10 eran sensibles a la penicilina, 8 tenían resistencia intermedia y 2 eran resistentes, la CIM 50 y 90 de cefprozil varió de acuerdo con la sensibilidad a la penicilina (Tabla No. 1). El rango de la CIM de Cefprozil de los aislamientos sensibles a la penicilina fue de 0.06 a 0.12 mcg/ml, el de los aislamientos con resistencia intermedia a la penicilina fue de 0.06 a 0.5 mcg/ml y el de los aislamientos resistentes a la penicilina fue de 0.12 a 2 mcg/ml. Todos los 20 aislamientos de *S. pneumoniae* fueron sensibles a cefprozil pues el punto de corte que indica sensibilidad del *S. pneumoniae* al cefprozil es < 2 mcg/mL.

De los 24 aislamientos de *H. influenzae*, 21 eran betalactamasa negativa, 1 betalactamasa positiva y en 2 no se hizo el examen. El rango de la CIM de Cefprozil de los 21 aislamientos betalactamasa negativas fue de 0.5 a 4 mcg/ml. La CIM del aislamiento betalactamasa positiva fue de 8 mcg/ml. Todos los aislamientos de *H.influenzae* fueron sensibles al antibiótico pues el punto de corte establecido para sensibilidad es < 8 µg/ml. La CIM 50 y la CIM 90 de cefprozil en los 21 aislamientos de *H.influenzae* betalactamasa negativa se muestra en la Tabla No. 2.

El rango de la CIM de cefprozil en los 10 aislamientos de *S. aureus* estudiados fue de 0.25 a 1.0 mcg/ml. Todos los aislamientos fueron sensibles, pues el punto de corte que indica sensibilidad es < 8 µg/mL. La CIM 50 y la CIM 90 de cefprozil en estos aislamientos se indica en la Tabla 2.

En los 12 aislamientos de *S.pyogenes* estudiados el rango de la CIM de cefprozil fue de 0.03 a 0.12 mcg/ml. La CIM 50 y la CIM 90 de Cefprozil de estos aislamientos fue igual 0.06 µg/mL (Tabla 2). El rango de la CIM de cefprozil en los 10 aislamientos de *M.catarrhalis* fue de 0.25 a 2 mcg/ml. Seis aislamientos, en los cuales se hizo este procedimiento, fueron betalactamasa positiva. La CIM 50 y la CIM 90 de Cefprozil para los 6 aislamientos de *M.catarrhalis* betalactamasa positivas fue de 0.5 y 2 mcg/ml, respectivamente (Tabla No.2).

## DISCUSIÓN

Los rangos de la CIM y los valores de la CIM 50 y la CIM 90 de Cefprozil encontrados en este estudio para las bacterias estudiadas son similares a los observados por Fung-Tomc (2). Por ejemplo Fung-Tomc encontró CIM 50 y 90 de cefprozil para aislamientos de *S. pneumoniae* sensible a la penicilina de 0.06 y 0.13 mcg/ml, de 0.25 y 0.5 mcg/ml para aislamientos con resistencia intermedia y de 2 y 4 mcg/ml para aislamientos resistentes. En este estudio se encontraron valores de 0.06 mcg/ml y de 0.12 µg/ml para aislamientos sensibles, de 0.12 y 0.5 µg/ml para aislamientos con resistencia intermedia y de 2 µg/mL para aislamientos resistentes. Esto confirma que en la medida en que aumenta la resistencia a la penicilina, aumenta la resistencia a los demás betalactámicos. En este estudio la CIM 90 de cefprozil contra *S.pyogenes* (0.12 µg/mL), *S.aureus* (1 µg/mL), *M.catharrhalis* (2 µg/mL) y *H.influenza* (4 µg/mL) fue similar a los observados por Fung-Tomc (2).

**Tabla No.1**  
CIM 50 y 90 de Cefprozil en 20 aislamiento de *S.pneumoniae*

<i>S. pneumoniae</i>	CIM 50 ( $\mu\text{g/ml}$ )	CIM 90 ( $\mu\text{g/ml}$ )
Sensible a penicilina (n=10)	0.06	0.12
Resistencia intermedia a penicilina (n=8)	0.06	0.5
Resistente a penicilina (n=2)	0.12	2.0

**Tabla No. 2**  
CIM 50 y CIM 90 de cefprozil en aislamientos  
de *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* y *S. pyogenes*

Microorganismo	CIM 50 ( $\mu\text{g/mL}$ )	CIM 90 ( $\mu\text{g/mL}$ )	% de sensibilidad
<i>H. influenzae</i> (n=24)	0.5	4.0	100
<i>M. catarrhalis</i> (n=10)	0.5	2.0	100
<i>S. aureus</i> (n=10)	0.5	0.5	100
<i>S. pyogenes</i> (n=12)	0.06	0.06	100

En adultos la ingestión de una dosis de 500 mg de cefprozil produce a la hora niveles pico en sangre de 9 a 10  $\mu\text{g/mL}$  (5). En niños la ingestión de 15 mg/kg produce un nivel de 12  $\mu\text{g/mL}$ (6). Estas concentraciones sobrepasan en más de 4 veces la CIM de cefprozil de las cinco bacterias estudiadas y se considera suficiente para tratarlas cuando están localizadas en amígdalas, pulmones, piel y partes blandas, debido a la gran irrigación que tienen estos tejidos. Pero cuando se producen infecciones en el oído medio la concentración de este antibiótico es sólo de 2  $\mu\text{g/mL}$ , la cual no alcanza a ser cuatro veces superior a la CIM del antibiótico y se considera insuficiente para inhibir estos microorganismos (7). Se observó que 2  $\mu\text{g/mL}$  de cefprozil es cuatro veces superior a la CIM de los 5 aislamientos

de *S. pneumoniae* obtenidos del oído medio en este estudio, igualmente en 13 de 15 aislamientos de *S. pneumoniae* provenientes de otras muestras. Para el *S. pyogenes* la concentración que alcanza cefprozil en el oído medio es más de cuatro veces superior a la CIM de los 10 aislamientos estudiados y es cuatro veces superior a la CIM de los 10 aislamientos de *S. aureus*. Sin embargo sólo es cuatro veces superior para cuatro de 10 aislamientos de *M. catharralis* y para 1 de 24 aislamientos de *H.influenzae* estudiados.

No obstante estos datos *in vitro* de poca efectividad para *M. catharralis* y *H.influenzae*, cefprozil es efectivo clínicamente para otitis media aguda para los patógenos arriba anotados (8). La

explicación probablemente radica en la alta tasa de curación espontánea de la otitis media aguda principalmente por *H. influenzae* (9). Por esta razón cefprozil está recomendado en los Estados Unidos para el tratamiento de faringitis, bronquitis, otitis media e infecciones de piel y partes blandas (5). ■

## REFERENCIAS

- 1- Karschner AW. Cephalosporins en Principles and Practice of Infectious Diseases. Editores. Mandel, Douglas and Bennett. Fifth edition. Churchill Livingston, Philadelphia. 1998.
- 2- Fung-Tomc JC, Huczko E, Stickle T, et al Antibacterial Activities of Cefprozil Compared with Those of 13 Oral Cephems and Macrolides. Antimicrobial agents and Chemotherapy 1995; 39: 533-538.
- 3- Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twelfth Informational Supplement, NCCLS document M100-S12. Wayne, Pa, USA, 2002.
- 4- Hindler J. Antimicrobial Susceptibility Testing in Clinical Microbiology Procedures Handbook. Henry D. Isenberg, Ed. ASM, Washington DC; 1992.
- 5- Reese RE, Betts RE. Handbook of Antibiotics. 2<sup>nd</sup> edition. Little, Brown and Company. Boston. 1993.
- 6- Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15: 255-9.
- 7- Trujillo M, Correa N, Olsen K, et al. Cefprozil concentrations in middle ear fluid of children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 268-270.
- 8- Pichichero ME, McInn S, Aronovitz G, et al. Cefprozil treatment of persistent and recurrent acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16: 471-8.
- 9- Marchant CD, Carlin SA, Johnson CE. et al. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: "The Pollyanna phenomenon". *J. Pediatr* 1992; 120: 72-7.