

SENSIBILIDAD DE *L. MONOCYTOGENES* A 20 DROGAS ANTIBACTERIANAS

Por los Dres. F. M. L. MARCENAC *, A. J. FERNANDEZ *
y R. W. PAOLASSO **

Introducción

Este trabajo fue realizado con el objeto de conocer el nivel de sensibilidad de las cepas locales de *Listeria monocytógenes* a las drogas antimicrobianas más frecuentemente usadas en la práctica médica diaria en nuestro país, como así también conocer su nivel de resistencia a drogas usadas como agentes descontaminantes en medios selectivos para su aislamiento.

Material y método

1) *Cepas*: fueron ensayadas 14 cepas aisladas de materiales clínicos provenientes de distintos pacientes: 8 fueron aisladas en la ciudad de Córdoba y 6 en la de Buenos Aires.

2) *Antibióticos y quimioterápicos*: fueron ensayadas 20 drogas, todas ellas de potencia conocida: 4 betalactámicos (penicilina G, ampicilina, cefalotina y carbenicilina), 5 aminoglucósidos (gentamicina, sisomicina, tobramicina, kanamicina y estreptomina), rifampicina, polimixina B, tetraciclina, minociclina, eritromicina, cloranfenicol, lincomicina, cotrimoxazol, sulfisoxazol, ácido nalidéxico y nitrofurantoína.

3) *Determinación de la C.I.N.*: fue determinada en placa siguiendo la metodología recomendada por el Comité de Expertos de la OMS ⁶ usando medio de Mueller Hinton. Una dilución al 1/100 de un cultivo en caldo tripticosa soya de 24 horas, fue usada como inóculo. Las placas fueron inoculadas con un multi-inoculador.

4) *Determinación de la C.B.M.*: fue determinada para los siguientes antibióticos: ampicilina, penicilina G, cefalotina, gentamicina, sisomicina y minociclina. Para ello fue determinada la CIM en tubo ⁶, usan-

* Hospital de Clínicas José de San Martín. Buenos Aires.

** Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología. Córdoba.

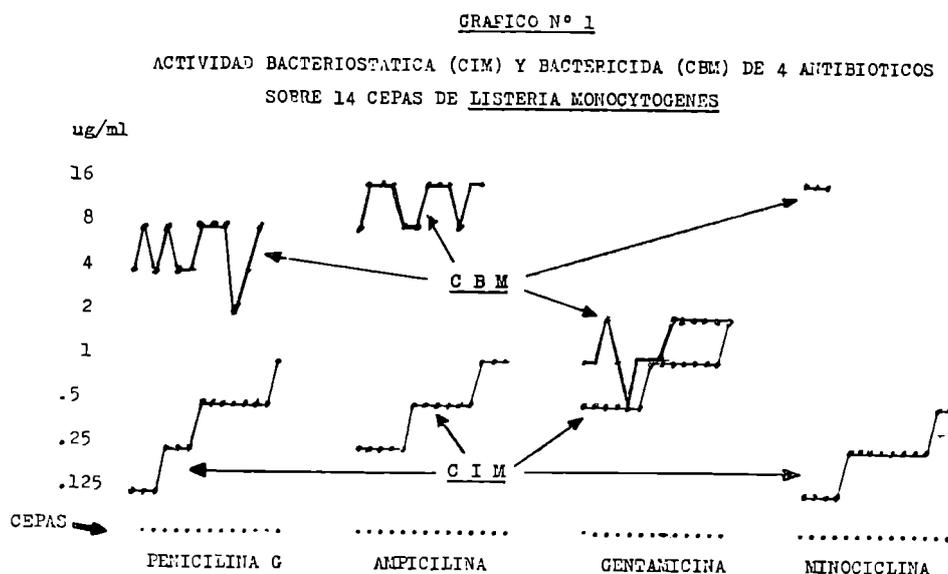
Resultados

Los resultados de la CIM en placa están colocados en el cuadro N° 1. La penicilina fue más activa que la ampicilina sobre la mayoría de las cepas. Gentamicina, sisomicina y tobramicina, tuvieron marcada actividad, especialmente la tobramicina: todas las cepas fueron sensibles a 0.125 ug/ml. Kanamicina y estreptomycin, tuvieron un comportamiento similar y fueron menos activas que los otros aminoglucósidos ensayados. Rifampicina, cotrimoxazol y eritromicina, mostraron una marcada actividad sobre las cepas ensayadas. Minociclina fue marcadamente más activa que tetraciclina. Cloranfenicol y lincomicina tuvieron un comportamiento similar. Lo mismo ocurrió con el sufisoxasol y la nitrofurantoina. Todas las cepas ensayadas mostraron un alto nivel de resistencia frente al ácido nalidíxico y a la polimixina B. De las 20 drogas ensayadas, 17 de ellas inhibieron la casi totalidad de las cepas, con concentraciones variables de 0.008 ug/ml a 4 ug/ml.

Para los antibióticos betalactámicos, la CIM en tubo fue ligeramente menor que la obtenida en placa, en cambio para los aminoglucósidos y minociclina, la CIM en placa fue menor que la obtenida por la técnica en tubo.

En el gráfico N° 1 fueron colocados, cepa por cepa, los valores de CIM y CBM en penicilina G, ampicilina, gentamicina y minociclina. Fueron excluidos del gráfico sisomicina, cuyo comportamiento fue idéntico al de la gentamicina, y cefalotina, que tuvo un comportamiento bacteriostático similar al de la minociclina. Las cepas de *L. monocytogenes* estudiadas en este trabajo se comportaron con "tolerantes" frente a los antibióticos betalactámicos, puesto que CIM y CBM se encuentran considerablemente separadas, es decir, estos antibióticos se comportaron como bacteriostáticos. Penicilina fue más activa que ampicilina: concentraciones de 4. a 8. ug/ml fueron bactericidas para 13 de las 14 cepas, mientras que ampicilina fue bactericida con concentraciones de 8. a 16. ug/ml sobre 12 cepas, para las 2 restantes, la CBM fue superior a 16. ug/ml. El comportamiento de gentamicina y sisomicina sobre *L. monocytogenes*, correspondió al de los antibióticos bactericidas: para CIM variables entre 0.5 y 2. ug/ml, la CBM fue de 1. a 2. ug/ml. Minociclina tuvo el clásico comportamiento de los antibióticos bacteriostáticos: para las 14 cepas, la CIM fue de 0.125 a 0.5 ug/ml. Para 4 cepas, la CBM fue de 16. ug/ml, y para las 10 restantes, superiores a esa cifra.

En los ensayos realizados con asociación de betalactámicos y aminoglucósidos, no se logró demostración de actividad sinérgica, enten-



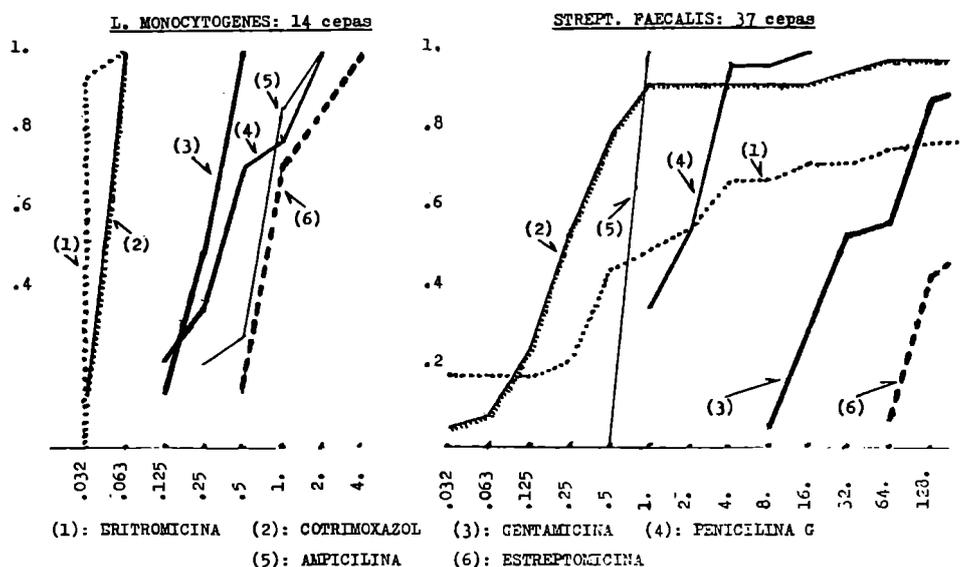
diendo por tal, la disminución del valor de la CIM para los betalactámicos. Sólo fue observado un efecto aditivo: la asociación fue más bactericida que los betalactámicos solos.

Discusión

Nuestros valores de CIM y CBM para penicilina, ampicilina y aminoglucósidos, fueron concordantes con los de Moellering¹³ y parcialmente con los de Mc Cracken¹⁰. Nuestros valores de CIM de ampicilina y penicilina fueron superiores a los obtenidos por otros autores^{5, 7, 14, 16}, en cambio, los obtenidos con aminoglucósidos, cloranfenicol y sulfamidas, fueron inferiores a los obtenidos por esos mismos autores. La CBM de penicilina y ampicilina obtenidas por Gordon⁷ fue de 6.3 µg/ml para ambas drogas. Los valores hallados por nosotros para penicilina, concuerdan con esa cifra, pero nuestros valores para ampicilina fueron netamente más altos. Los altos niveles de resistencia de *L. monocytogenes* a ácido nalidíxico y polimixina B, avalan el uso de ambas drogas como agentes descontaminantes en medios selectivos de aislamiento sin riesgo aparente de inhibición sobre ella.

Fue mencionado el hecho que *L. monocytogenes* y *Streptococcus faecalis* presentan similitud en algunas de sus características culturales y bioquímicas. En su comportamiento frente a los antibióticos, ambas bacterias presentan alguna similitud y también diferencias.

GRÁFICO N° 2

SENSIBILIDAD DE *LISTERIA MONOCYTOGENES* Y DE *STREPTOCOCCUS FAECALIS* A 6 ANTIBIÓTICOS

Frente a los antibióticos betalactámicos, ambas bacterias se muestran como “tolerantes”, pero frente a otros antibióticos, el comportamiento de ambas bacterias fue muy distinto. Para una demostración visual de esta afirmación, fue confeccionado el gráfico N° 2 con las 14 cepas objeto de este estudio, comparándolas con 3 cepas de *S. faecalis* correspondientes a otro estudio.¹² Sólo fueron comparados 6 antibióticos: ampicilina, penicilina, eritromicina, cotrimoxazol, gentamicina y estreptomina. Con excepción de ampicilina que fue más activa sobre *Streptococcus faecalis*, en todos los casos, *L. monocytógenes* fue mucho más sensible. Merece destacarse su gran sensibilidad a eritromicina, cotrimoxazol y ambos aminoglucósidos, con comportamiento unimodal. *S. faecalis* fue menos sensible a penicilina, eritromicina y cotrimoxazol, con comportamiento bi o polimodal. Además, fue totalmente resistente a los aminoglucósidos. Este disímil comportamiento sobre ciertos antibióticos, permitiría ser usado como una prueba de identificación de ambas bacterias, si no se contara con otras pruebas más sencillas para hacerlo.

Buchner y Schneierson⁴, con evaluación de la sensibilidad por técnicas de difusión, mencionan cepas resistentes o de resistencia moderada a penicilina G, estreptomina, kanamicina y sulfamidas. También

nosotros hemos tenido oportunidad de observar hechos similares, pero todas las cepas de sensibilidad dudosa por técnicas de difusión, fueron invariablemente sensibles cuando fueron controladas por medio de técnicas cuantitativas. Queda planteado el interrogante de si deben seguir usándose las técnicas de difusión para evaluar la sensibilidad de *L. monocytógenes*.

Según Moellering¹³, si bien el tratamiento con penicilina o ampicilina como drogas únicas suele ser exitoso, el agregado de un aminoglucósido en el tratamiento de inmunodeprimidos parece aconsejable para prevenir recaídas.

B I B L I O G R A F I A

1. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. 8th Edition. The Williams & Wilkins Company. Baltimore, 1974.
2. BOCKEMUHL, H.; SEELIGER, H. R. P.; KATHKE, R.: Use of acridine dyes in solid selective media for the isolation of *Listeria monocytogenes*. Z. Med. Mikrobiol. Immunol. 157: 84-95, 1972. Resumen en Excerpta Medica Microbiol. 25/5, 1972.
3. BOJSEN-MOLLER, J. Human listeriosis. Diagnostic, epidemiological and clinical studies. Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sec. B Suppl. 229, 1973.
4. BUCHNER, L. H.; SCHNEIERSON, S. S. Clinical and laboratory aspects of *Listeria monocytogenes* with a report of ten cases. Amer J. Med. 45: 904-921, 1968.
5. CHABBERT, Y. A. L'Antibiogramme. Sensibilité et résistance des bactéries aux antibiotiques. Editions de la Tourelle. St. Mandé, Seine, 1963.
6. ERICSSON, H. M.; SHERRIS, J. C.: Antibiotic sensitivity testing: report of an International Collaborative Study. Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sec. B Suppl. 217: 1-90, 1971.
7. GORDON, R. C.; BARRET, F. F.; YOW, M. D.: Ampicillin treatment of listeriosis. J. Pediat. 77: 151-158, 1970.
8. GRAY, M. L.; KILLINGER, A. H.: *Listeria monocytogenes* and listeric infection. Bact. Rev. 29: 309-382, 1966.
9. GROVES, R. D.; WELSHIMER, H. J.: Separation of pathogenic from apathogenic *Listeria monocytogenes* by in vitro reactions. J. Clin. Microbiol. 5:559-563, 1977.
10. MC CRACKEN, J. H.; NELSON, J. D.; TOMAS, M. L.: Discrepancy between carbenicillin and ampicillin activities against Enterococci and *Listeria*. Antimicrob Agents Chemother 3: 343-349, 1973.
11. MARCENAC, F. M. L.; FERNANDEZ, A. J.; CARREA, R.; MENDILAHARZU, A.; RUDNICKY, C.; ARMANINI, M.: Rev. Asoc. Arg. Microbiol. 3: 12-17, 1971.
12. MARCENAC, F. M. L.; DE MIER, C.; LOPEZ, H.; FERNANDEZ, A. J.: Estreptococos: su importancia en Medicina Humana y su respuesta a los antibióticos. II Congreso Argentino de Microbiología. Buenos Aires, junio de 1979
13. MCELLERING, R. C.; MEDOFF, G., LEECH, I.; WENNERSTEN, CH.; KUNZ, L.: Antibiotic synergism against *Listeria monocytogenes*. Antimicrob Agents Chemother 1: 30-34, 1972.
14. NELSON, J. D.; SHELTON, S.; PARKS, D.: Antibiotic susceptibility of *Listeria*

- monocytogenes and treatment of neonatal listeriosis with ampicillin. *Acta Pediat Scand* 56: 151-158, 1967.
15. RALOVICH, B.; FORRAY, A.; MERO, E.: *ZBL Labt. orig.* 216: 88-91, 1971. Resumen en *Excerpta Medica Microbiol.* 24/10, 1971.
 16. SEELIGER, H. P. R.: *Listeriosis*. Hafner Publishing Co. New York, 1961.