

Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas (IFT)
Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Carlos Schacktebeck 299, int. Quinta Normal. Casilla 70111. Santiago 7, Chile Fono: 6817756;
Fax 6822406. ift@med.uchile.cl; isaavedr@med.uchile.cl; lquinone@med.uchile.cl

Estudio Comparativo de Potencia Microbiológica para dos formulaciones de Imipenem-Cilastatina.

Dr. Nelson Varela Figueroa¹, Sr. Héctor Valenzuela C²

1. Tecnólogo Médico . MSc. PhD, 2. Analista Microbiólogo

Introducción

La potencia microbiológica consiste en un análisis comparativo de la efectividad antimicrobiana in vitro en cultivos de cepas bacterianas estándares internacionales, entre un producto a probar (test) y el de referencia.

Objetivo

Comparar la actividad de Imipenem/Cilastatina Kabi (Fresenius Kabi) versus Tienam I.V. (Merck Sharp & Dohme Corp.), confrontando los halos de inhibición que generan diluciones iguales (por lo tanto concentraciones iguales) de ambos antimicrobianos, correspondientes a muestras obtenidas a partir de frascos con 500 mg de Imipenem y 500 mg de Cilastatina, como polvo para infusión intravenosa, en cultivo bacteriano de *Escherichia Coli*.

Materiales

Producto a probar o test **(A)**: Imipenem-Cilastatina 500 mg/500 mg de Fresenius Kabi N° de lote: 0001D1, fecha de vencimiento: 11/ 2012. Producto de

referencia **(B)**: Tienam I.V.® Imipenem-Cilastatina 500mg/500mg Merck Sharp & Dohme Corp. Registro ISP: N° F-8241/05. N° de lote: E008049, fecha de elaboración: mayo 2010, fecha de vencimiento: mayo 2012. Solvente : solución acuosa de cloruro de sodio 0,9% p/v, suero fisiológico para uso intravenoso, laboratorio B.Braun Medical S.A. registro ISP: N° F-7997/06 N° de lote: 12016567-B. Fecha de elaboración: 01/12/2010. Fecha de vencimiento. 30/ 11/ 2012. Estándar de referencia **(St)**: Imipenem monohidrato United States Pharmacopeia (USP) Rockville, MD. N° catalogo: 1337809, N° de lote: I0H217 , cilastatina, sal de amonio, USP Rockville, MD, N° catálogo: 1134051 N° de lote. I0J337. Sensidiscos comerciales: Imipenem 10 microgramos, Valtek S.A. N° de lote: 1011541. Fecha de vencimiento: 03/2012. Cepa bacteriana: *Escherichia coli* (ATCC:

Nº 25922). Medio de cultivo: Agar Mueller Hinton 2 (MH2) bioMerieux SA. Nº de catalogo: 43301, Nº de Lote: 16009. Fecha de vencimiento: 31/10/2011.

Métodos

La comparación de los halos de inhibición se hizo con la técnica de Kirby-Bauer en agar Mueller Hinton, por quintuplicado.

Los sensidiscos se confeccionaron con papel filtro Millipore® de 0,47 mm de grosor y 6 mm de diámetro. A partir de los productos: Referencia (B), Test (A) y Estándar (St). Se prepararon las diluciones necesarias con cloruro de sodio 0,9% p/v para preparar sensidiscos con las siguientes concentraciones finales: sensidisco A (producto test): 10 microgramos de Imipenem y Cilastatina, 2 microgramos de Imipenem y Cilastatina. sensidisco B (producto referencia): 10 microgramos de Imipenem y Cilastatina, 2 microgramos de Imipenem y Cilastatina. Sensidisco St (estándar USP): 10 microgramos de Imipenem y Cilastatina. Además, se utilizaron sensidiscos comerciales de Imipenem (10 microgramos) como control. En una misma placa se colocaron sensidiscos de A y B, ya sea con 10 ó 2 microgramos según corresponda; y de la misma forma en una misma placa sensidiscos estándar y comercial. Después de incubar a 37°C por 24 horas se midieron los halos de inhibición.

Análisis estadístico.

Se utilizaron metodologías convencionales para calcular promedios y desviaciones estándar (estadística prescriptiva). Para efectuar comparaciones entre los promedios de las variables medidas de los dos grupos a estudiar se realizó la prueba de WILCOXON, con un p significativo menor a 0,05.

Resultados

El promedio ($\pm$ desviación estándar) de los halos de inhibición obtenidos en los antibiogramas de E.Coli con las concentraciones de 10 microgramos de Imipenem y Cilastatina, y 2 microgramos de Imipenem y Cilastatina fueron: $31,16 \pm 0,12$ mm y $26,41 \pm 0,05$ mm, con los sensidiscos A; y de $31,43 \pm 0,74$ mm y $26,30 \pm 0,12$ mm con los sensidiscos B, respectivamente (Figura 1 y 2). El halo promedio con sensidiscos comerciales (10 microgramos de Imipenem) y estándar (10 microgramos de Imipenem-Cilastatina) fueron de $30,26 \pm 0,07$ mm y $31,08 \pm 0,16$ mm, respectivamente (Figura 3).

El análisis estadístico (test de Wilcoxon) de estos resultados indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los promedios obtenidos a partir de los diámetros de los halos de inhibición con 10 microgramos ($p=0,428$) y 2 microgramos ($p=0,845$) de producto A y B. Además, y como control de la metodología empleada, no se observaron diferencias estadísticas entre los sensidiscos comerciales (adquiridos en el mercado, 10 microgramos de Imipenem) y los sensidiscos estándar (preparados) con 10 microgramos de Imipenem/ Cilastatina ($p=0,167$).

Conclusiones

Los sensidiscos preparados con diluciones de dos productos farmacéuticos de Imipenem-Cilastatina de diferentes orígenes (Imipenem-Cilastatina 500 mg-500 mg del Laboratorio Fresenius Kabi versus Tienam I.V.® de laboratorio Merck Sharp & Dohme corp.), con las mismas concentraciones finales (teóricas), generaron halos de inhibición del crecimiento bacteriano, cuyos tamaños no presentan diferencias estadísticamente significativas.

Esto nos permiten concluir que la potencia microbiológica “in vitro” de Imipenem-Cilastatina de Laboratorios Fresenius Kabi es similar a la de Tienam I.V. ® 200 de laboratorios Merck Sharp & Dohme Corp. ,

por lo tanto estos productos son equivalentes respecto a potencia microbiológica.

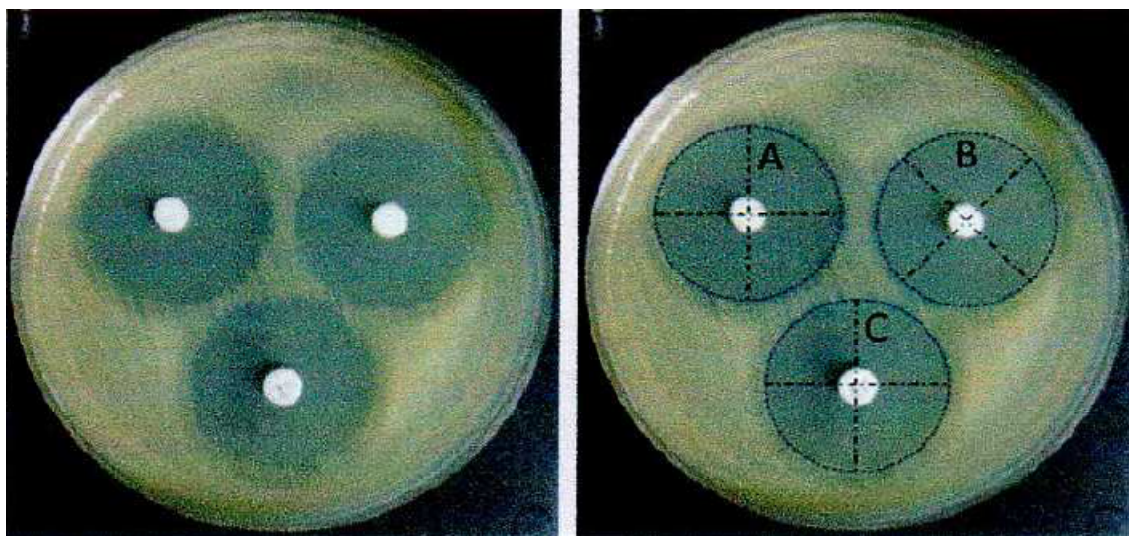


Figura 1: Resultado representativo de los halos inhibición obtenidos con sensidiscos conteniendo 10 ug de Imipenem-Cilastatina. (A) sensidisco embebido con una dilución preparada a partir de un frasco de Imipenem-Cilastatina del Laboratorio Fresenius Kabi y (B) a partir del producto Tienam I.V. del Laboratorio Merck Sharp & Dohme Corp. (C) corresponde a un sensidisco comercial.

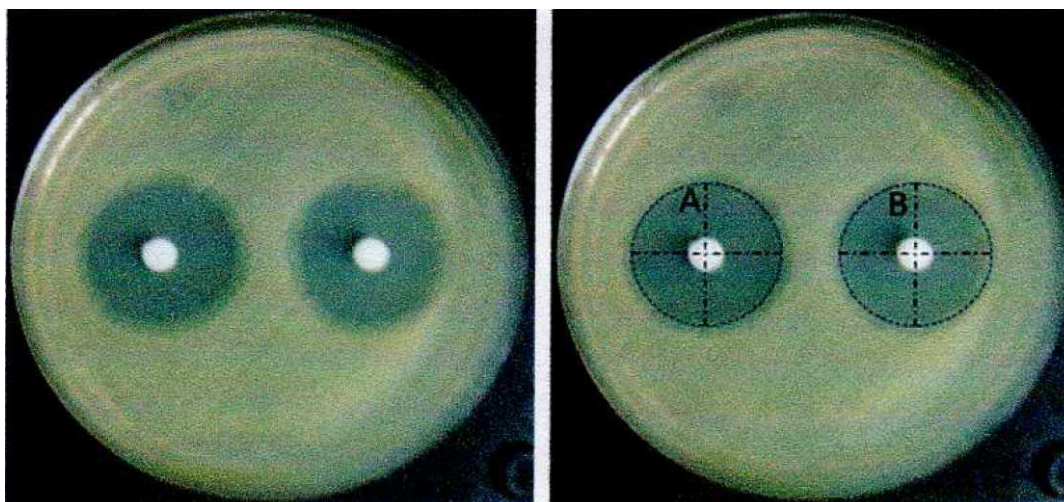


Figura 2: Resultado representativo de los halos de inhibición obtenidos con sensidisos conteniendo 2 ug de Imipenem-Cilastatina. (A) sensidisco embebido con una dilución preparada a partir de un frasco de Imipenem-Cilastatina del laboratorio Fresenius Kabi y (B) a partir del producto Tienam I.V. del Laboratorio Merck Sharp & Dohme Corp.

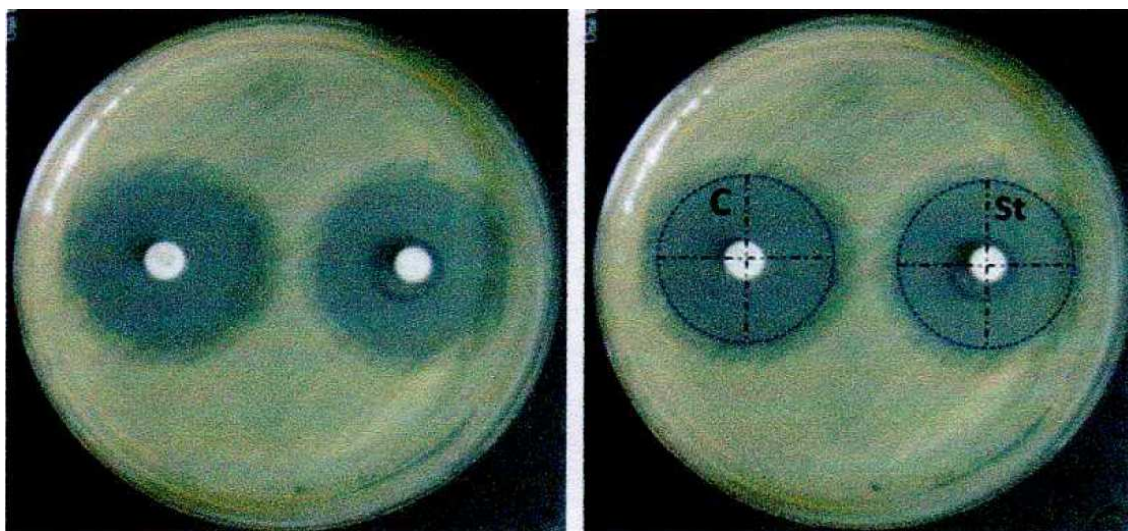


Figura 3: Resultado representativo de los halos de inhibición obtenidos con sensidisco estándar y comercial. (St) sensidisco conteniendo 10 ug de Imipenem-Cilastatina, embebido con una dilución preparada a partir de una solución preparada con el estándar de Imipenem y Cilastatina de la USP y (C) corresponde a un sensidisco comercial (10 ug de Imipenem)