

## **Actividad antimicrobiana *in vitro* del meropenem genérico vs. innovador sobre cepas causantes de infección intraabdominal**

*In vitro* Antimicrobial Activity of Generic versus Innovative Meropenem against Strains Causing Intraabdominal Infection

Sergio Uribe Merlano<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2262-2922>

Roger Caraballo Marimón<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7386-0074>

Julián Martínez Zambrano<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3696-0738>

<sup>1</sup>Universidad de Cartagena, Facultad de Ciencias Farmacéuticas. Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>2</sup>Corporación Universitaria Rafael Núñez, Programa de Medicina. Cartagena de Indias, Colombia.

\*Autor para la correspondencia: [S\\_uribem@yahoo.com](mailto:S_uribem@yahoo.com)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La comparación de la actividad antibacteriana de medicamentos genéricos frente a innovadores resulta vital al momento de establecer políticas de intercambiabilidad terapéutica en las instituciones que prestan servicios de salud.

**Objetivo:** Comparar la actividad antibacteriana *in vitro* del meropenem genérico *versus* el meropenem innovador frente a cepas de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, provenientes de pacientes con infección intraabdominal del Hospital Universitario del Caribe de Cartagena.

**Métodos:** La actividad antibacteriana *in vitro* del meropenem genérico y del innovador se evaluó determinando la concentración mínima inhibitoria por el método de microdilución en caldo y concentración mínima bactericida por siembra directa en agar. Se utilizaron cepas

de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* provenientes de pacientes hospitalizados con infección intraabdominal y registrados entre diciembre de 2015 y mayo de 2016.

**Resultados:** Las concentraciones mínimas inhibitorias del meropenem genérico y del innovador fueron de 1 µg/mL y 1 µg/mL respectivamente, frente al 90 % de aislamientos clínicos de *Escherichia coli* y 2 µg/mL frente al 100 % de cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. De forma similar la concentración mínima bactericida de los medicamentos fue de 2µg/mL y 2µg/mL, respectivamente frente el 100 % de *Escherichia coli* y 4 µg/mL y 4 µg/mL, respectivamente, sobre todas las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. El análisis estadístico de los bioensayos permitió demostrar que no existieron diferencias estadísticamente significativas en la actividad antibacteriana de ambos medicamentos.

**Conclusiones:** El meropenem genérico e innovador comercializados en Colombia presentan igual actividad antibacteriana *in vitro* tanto bactericida como bacteriostática frente a cepas de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados con infección peritoneal y abscesos intraabdominales.

**Palabras clave:** meropenem; actividad antibacteriana *in vitro*; prueba de sensibilidad microbiana, infección intraabdominal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Comparison of antibacterial activity of generic versus innovative drugs is vital for establishing therapeutic interchangeability policies in institutions that provide health services.

**Objective:** To compare *in vitro* antibacterial activity of generic meropenem versus brand-name meropenem against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* strains from patients with intraabdominal infection and at *Hospital Universitario del Caribe* in Cartagena.

**Methods:** *In vitro* antibacterial activity of generic and brand-name meropenem was evaluated by determining the minimum inhibitory concentration, using the broth microdilution method; as well as the minimum bactericidal concentration, using direct culture on agar. *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* strains from hospitalized

patients with intraabdominal infection and registered between December 2015 and May 2016 were used.

**Results:** The minimum inhibitory concentrations of generic and brand-name meropenem were, respectively, 1 µg/mL and 1 µg/mL, compared to 90% of clinical isolates of *Escherichia coli*, and 2 µg/mL compared to 100% of *Pseudomonas aeruginosa* strains. Similarly, the minimum bactericidal concentrations of the drugs were, respectively, 2 µg/mL and 2 µg / mL, against 100% for *Escherichia coli*, and 4 µg/mL and 4 µg/mL, respectively, for all *Pseudomonas aeruginosa* strains. The statistical analysis of the bioassays permitted to demonstrate that there were no statistically significant differences concerning antibacterial activity for both drugs.

**Conclusions:** Either generic or brand-name meropenem marketed in Colombia shows the same *in vitro* antibacterial activity, both bactericidal and bacteriostatic, against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from hospitalized patients with peritoneal infection and intraabdominal abscesses.

**Keywords:** meropenem; *in vitro* antibacterial activity; microbial sensitivity test; intraabdominal infection.

Recibido: 24/02/2017

Aceptado: 09/07/2020

## Introducción

Por su heterogeneidad la infección intraabdominal (IIA) es un conjunto de procesos severos intraperitoneales y retroperitoneales que provocan una alta mortalidad a nivel mundial. Los pacientes con IIA que desarrollan estadios avanzados, con la necesidad de ingreso a las unidades de cuidados intensivos (UCI), oscilan entre el 24 % y el 32 %. Lo que obliga a realizar una correcta selección de los esquemas antibacterianos y procedimientos terapéuticos para el manejo de esta enfermedad.

En el estudio SMART de España (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) se monitorizó la sensibilidad a antibacterianos de bacterias gram negativas aisladas de IIA, con énfasis en las productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Los resultados arrojaron que *Escherichia coli* fue el microorganismo más encontrado (el 60,9 % en la comunidad y el 49,9 % nosocomial), mientras *Pseudomonas aeruginosa* ocupó el tercer puesto (el 5,6 % en la comunidad y el 8,6 % nosocomial). Esta investigación reveló la alta resistencia a los antibióticos de uso frecuente (amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam) concluyendo que el tratamiento de elección frente a estas bacterias debería ser, principalmente, ertapenem y meropenem.<sup>(1,2)</sup> De ahí que sea necesario hacer un uso racional de los carbapenemes y de esta manera evitar la aparición de resistencia bacteriana.

Colombia es un país que necesita aprovechar al máximo los recursos sanitarios de que dispone, por lo que muchas instituciones han decidido, en lo posible, seguir los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) respecto al uso de medicamentos genéricos. Esto está relacionado al impacto de los costos generados por el uso de este tipo de medicamentos y a las alternativas terapéuticas frente al uso de fármacos de marca, sobre todo cuando son productos innovadores. Sin embargo, resulta de vital importancia, evaluar su seguridad y eficacia; características que son indispensables en el caso de los antibacterianos.<sup>(3,4)</sup>

Investigaciones encaminadas a comparar la actividad antibacteriana *in vitro* de medicamentos genéricos vs. innovadores, resultan importantes al momento de generar evidencias suficientes que permitan establecer políticas de intercambiabilidad terapéutica.<sup>(4)</sup> Además de lo anterior, la tendencia de las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) es la escogencia del arsenal antibacteriano con base al perfil epidemiológico de la población y las capacidades de resistencia antimicrobiana propias de su entorno particular.<sup>(5)</sup> De acuerdo a lo anterior la presente investigación tiene el objetivo de comparar la actividad antibacteriana *in vitro* del meropenem genérico versus el meropenem innovador frente a cepas de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, provenientes de pacientes con infección intraabdominal del Hospital Universitario del Caribe de Cartagena.

## Métodos

Se realizó un estudio experimental, prospectivo y analítico donde se comparó la actividad antibacteriana de una marca genérica de meropenem frente a su innovador sobre cepas de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, causantes de infección intraabdominal, colectadas entre diciembre del 2015 y mayo del 2016 en el Hospital Universitario del Caribe (HUC) de la ciudad de Cartagena.

### Antibióticos y microorganismos seleccionados

Medicamento innovador: se denominó de esta manera al medicamento que obtuvo la patente después de haber demostrado parámetros de seguridad y eficacia en las fases preclínicas y clínicas de diseño. Por poseer esta información y gran cantidad de tiempo en el mercado, en esta investigación fue utilizado como el medicamento de referencia.

Medicamento genérico: se denominó de esta manera al medicamento que no necesitó patente y tampoco le fueron exigidos estudios de bioequivalencia para ser comercializado, solo bastó demostrar características fisicoquímicas similares a las del medicamento innovador.

Las unidades del medicamento genérico y del innovador fueron seleccionadas aleatoriamente de proveedores públicos autorizados por la secretaría de salud distrital, para distribuir a la institución prestadora de servicios de salud. El estudio contempló tres lotes de medicamento genérico e innovador. De cada lote se tomó un vial para obtener un total de seis muestras.

De igual manera fueron seleccionados seis aislamientos de cada patógeno, *Escherichia coli* (EC) y *Pseudomonas aeruginosa* (PA), provenientes de pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario del Caribe entre diciembre del 2015 y mayo del 2016, con presencia de infección peritoneal y abscesos intraabdominales.

Adicionalmente se utilizó como referencias cepas de *E. coli* ATCC 25922 y *P. aeruginosa* ATCC 27853. La confirmación de la identidad bacteriana se realizó mediante pruebas bioquímicas específicas en el equipo MicroScan®- AutoScan®-4. Este estudio contó con la aprobación institucional y el seguimiento de las normas éticas para el manejo de la información y obtención de las muestras de los pacientes.

## Reactivación de las cepas y control de pureza del inóculo

Las cepas obtenidas del laboratorio clínico de la institución fueron conservadas en agar con eosina y azul de metileno (EMB) hasta ser reactivadas en 50 mL de caldo tripticosa soya estéril (CTS). Este caldo fue previamente incubado durante 2 horas a 37 °C con cuatro colonias del microorganismo escogido para ser sembradas en placas con agar nutritivo durante 24 horas a 37 °C, después de este tiempo fueron examinadas para verificar que no hubiese contaminación.<sup>(6)</sup>

## Realización de las curvas de crecimiento

Una vez verificado el cultivo, se repicaron cuatro colonias morfológicamente similares para inocular en caldo Muller-Hinton. Después se inició la incubación a 37 °C, para luego tomar muestras de este caldo a 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 14; 16; 18; 20; 22 y 24 horas, con el fin de ser leídas en un espectrofotómetro (UNICO SQ2150), se consideró que el tiempo ideal para la turbidez de la suspensión resultante era el equivalente al estándar de 0,5 de Mcfarland, que es de dos horas.<sup>(7)</sup>

## Preparación del inóculo

De la placa de agar se seleccionaron cuatro colonias que se transfirieron a un frasco con CTS estéril, el que se incubó a 37 °C por 2 horas para *Escherichia coli* y 1 hora para *Pseudomonas aeruginosa* hasta alcanzar la turbidez equivalente a 0,5 del estándar de McFarland (aproximadamente 108 UFC/mL). Posteriormente se realizó una dilución 1/100 del cultivo, para alcanzar una concentración final de  $1 \times 10^5$  UFC/mL.<sup>(7,8,9)</sup>

## Determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB)

La CMI se evaluó por el método de microdilución en caldo, descrito en el 2015 por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio, más conocido como CLSI, por sus siglas en inglés, realizando una solución madre de cada antibiótico a una concentración de 5120 µg/mL, diluyendo con agua estéril en tubo eppendorf, hasta obtener solución a 128 µg/mL.

A partir de esta última, se preparó una doble dilución, las que fueron seriadas; obteniendo un rango de concentraciones desde 128 µg /mL hasta 0,25 µg/ mL.<sup>(10)</sup>

De cada tubo eppendorf se dispensó 50 µL en los pozos de las microplacas, para agregar, posteriormente, 50 µL del inóculo, con el fin de obtener concentraciones bacterianas finales de 5 x 10<sup>5</sup> UFC/mL y de diluciones de antibióticos desde 64 µg /mL hasta 0,125 µg /mL.

Además de los pozos que contenían las muestras a evaluar, se adicionó dos pozos con agua y dos con caldo Muller-Hinton como blancos del antibacteriano e inóculo respectivamente. De igual manera, dos pozos contenían inóculo sin solución de antibiótico (control positivo) y dos con solución de antibiótico sin inóculo (control negativo). Las microplacas se incubaron a 37 °C por 24 horas para después ser leídas. Cada ensayo se realizó por triplicado.<sup>(6,7,8,9)</sup>

La CMI se definió como la menor concentración de medicamento que inhibió el crecimiento microbiano. Para evaluar la CMB se utilizaron las muestras de los pozos sin crecimiento bacteriano empleadas en la CMI, sembrándolas con un asa en placas con agar Muller-Hinton para ser incubadas durante 48 h a 37 °C y observar si hubo crecimiento.<sup>(6,7,8,9,10)</sup>. Los resultados obtenidos se compararon con los de las cepas de referencia *E. coli* ATCC 25922 y *P. aeruginosa* ATCC 27853.

### Análisis estadístico

Para comparar la actividad antibacteriana in vitro, los resultados de las CMI y CMB de ambos antibióticos fueron analizados mediante la prueba t de Student, aceptando diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0,05$ . Adicionalmente, se compararon las CMI y CMB entre lotes de un mismo medicamento, mediante análisis de varianza (ANOVA por sus siglas en inglés) con el fin de determinar si existía diferencia significativa frente a los aislamientos clínicos. Las pruebas se realizaron por triplicado, los resultados se expresaron como la media  $\pm$  desviación estándar y el análisis se realizó utilizando el programa estadístico Graph Pad Prism versión 7.

## Resultados

### Origen, confirmación de identidad y control de pureza de las cepas

De los 12 aislamientos bacterianos, el 50 % fue de *E. coli* y el otro 50 % de *P. aeruginosa*. El 50 % de las muestras provenían de pacientes con infección peritoneal (3 de *E. coli* y 3 de *Pseudomonas*), el otro 50 % fueron aisladas de abscesos intraabdominales. Ambas situaciones corresponden a las infecciones intraabdominales de mayor prevalencia en el Hospital Universitario del Caribe.

La identidad de los aislamientos bacterianos fue confirmada mediante el equipo MicroScan® - AutoScan®-4, en todos los casos los aislamientos fueron positivos para *E. coli* y *P. aeruginosa*. Las pruebas de pureza de las cepas mostraron que no existió contaminación de las muestras, esto se observó después de 24 horas de incubación a 37 °C, asegurando la confiabilidad de los resultados.

### Curvas de crecimiento bacteriano

La tasa de crecimiento bacteriano se representó mediante una curva en la que se identificaron tres fases: logarítmica, estacionaria y de muerte. Lo que permitió comprobar que el medio seleccionado facilitaba el desarrollo normal de los microorganismos. Con este ensayo también se establecieron los tiempos para tomar las alícuotas que se utilizaron en la determinación de la actividad antibacteriana.

La determinación del punto de equivalencia con el estándar 0,5 de Macfarland se realizó de la misma manera para los aislamientos clínicos y las cepas de referencia.

### Determinación de la concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida entre lotes del mismo medicamento

Para garantizar poca variabilidad de la actividad antibacteriana entre lotes de una misma marca se recopilaron muestras de tres lotes de meropenem genérico e innovador, para así determinar las CMI y CMB, las que se compararon por medio de análisis de varianza unidireccional (Tablas 1 y 2). Se encontró que no existía diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).



Cuando el antibacteriano genérico fue probado contra *E. coli*, en el 85,7 % de los casos se obtuvo CMI de 1µg/mL y CMB de 2µg/mL. Análogamente se repitieron los ensayos con el antibiótico innovador, observándose los mismos resultados. En los ensayos frente a *P. aeruginosa* el 100 % de los ensayos arrojó CMI de 2µg/mL y CMB de 4µg/mL para los lotes del medicamento innovador y del genérico.

**Tabla 1** - Concentraciones mínimas inhibitorias de tres lotes de meropenem genérico e innovador, frente a cepas de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*

Cepa	CMI Genérico lote 1 ± DE	CMI Genérico lote 2 ± DE	CMI Genérico lote 3 ± DE	CMI Innovador lote 1 ± DE	CMI Innovador lote 2 ± DE	CMI Innovador lote 3 ± DE
<i>E.c</i> ATCC 25922	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
<i>P. a</i> ATCC 27853	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0
<i>E.c</i> EIP-1	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
<i>E.c</i> EIP-2	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
<i>E.c</i> EIP-3	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
<i>E c</i> EAI-1	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
<i>E c</i> EAI-2	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
<i>E.c</i> EAI-3	0.5 ± 0	0.5 ± 0	0.5 ± 0	0.5 ± 0	0.5 ± 0	0.5 ± 0
<i>P.a</i> PIP-1	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0
<i>P.a</i> PIP-2	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0
<i>P a</i> PIP-3	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0
<i>P.a</i> PAI-1	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0
<i>P.a</i> PAI-2	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0
<i>P.a</i> PAI-3	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0

*P.a*: *Pseudomonas aeruginosa*; *E.c*: *Escherichia coli*; EIP: *Escherichia* aislada de pacientes con infección peritoneal; EAI: *Escherichia* aislada de pacientes con abscesos intraabdominales; PIP: *Pseudomona* aislada de pacientes con infección peritoneal PAI: *Pseudomona* aislada de pacientes con abscesos intraabdominales. DE: desviación estándar.

Puntos de corte *E.c* CMI: S: ≤ 1, I: 2, R: ≥ 4; *P.a* CMI: S: ≤ 2, I: 4, R: ≥ 8.

**Tabla 2** - Concentraciones mínimas bactericidas ( $\mu\text{g/mL}$ ) de tres lotes de meropenem genérico e innovador, frente a cepas de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*

Cepa	CMB Genérico lote 1 $\pm$ DE	CMB Genérico lote 2 $\pm$ DE	CMB Genérico lote 3 $\pm$ DE	CMB Innovador lote 1 $\pm$ DE	CMB Innovador lote 2 $\pm$ DE	CMB Innovador lote 3 $\pm$ DE
<i>E.c</i> ATCC 25922	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0
<i>P.a</i> ATCC 27853	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0
<i>E.c</i> EIP-1	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0
<i>E.c</i> EIP-2	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0
<i>E.c</i> EIP-3	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0
<i>E.c</i> EAI-1	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0
<i>E.c</i> EAI-2	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0
<i>E.c</i> EAI-3	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
<i>P.a</i> PIP-1	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0
<i>P.a</i> PIP-2	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0
<i>P.a</i> PIP-3	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0
<i>P.a</i> PAI-1	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0
<i>P. a</i> PAI-2	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0
<i>P. a</i> PAI-3	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0

*P.a*: *Pseudomonas aeruginosa*; *E.c*: *Escherichia coli*; EIP: *Escherichia* aislada de pacientes con infección peritoneal; EAI: *Escherichia* aislada de pacientes con abscesos intraabdominales; PIP: *Pseudomona* aislada de pacientes con infección peritoneal PAI: *Pseudomona* aislada de pacientes con abscesos intraabdominales; DE: desviación estándar.  
Puntos de corte *E.c* CMB: S:  $\leq 2$ , I: 4, R:  $\geq 8$ ; *P.a* CMB: S:  $\leq 4$ , I: 8, R:  $\geq 16$ .

## Comparación de la actividad antibacteriana entre meropenem genérico e innovador

Al comparar la actividad antibacteriana entre el medicamento genérico y el innovador, mediante la prueba t de Student, se observó que no existía diferencias significativas entre ambos grupos, lo que permite obtener el mismo efecto *in vitro* con cualquiera de los dos medicamentos.

En la figura 1 se aprecia que la CMI y la CMB de los medicamentos meropenem genérico e innovador fueron de  $1\mu\text{g/mL}$  y  $2\mu\text{g/mL}$ , respectivamente, frente a aislamientos de *E. coli*.

Por su parte, en la figura 2 se observa que frente a *P. aeruginosa* las concentraciones fueron de 2µg/mL para la CMI y de 4µg/ml para la CMB de ambos medicamentos.

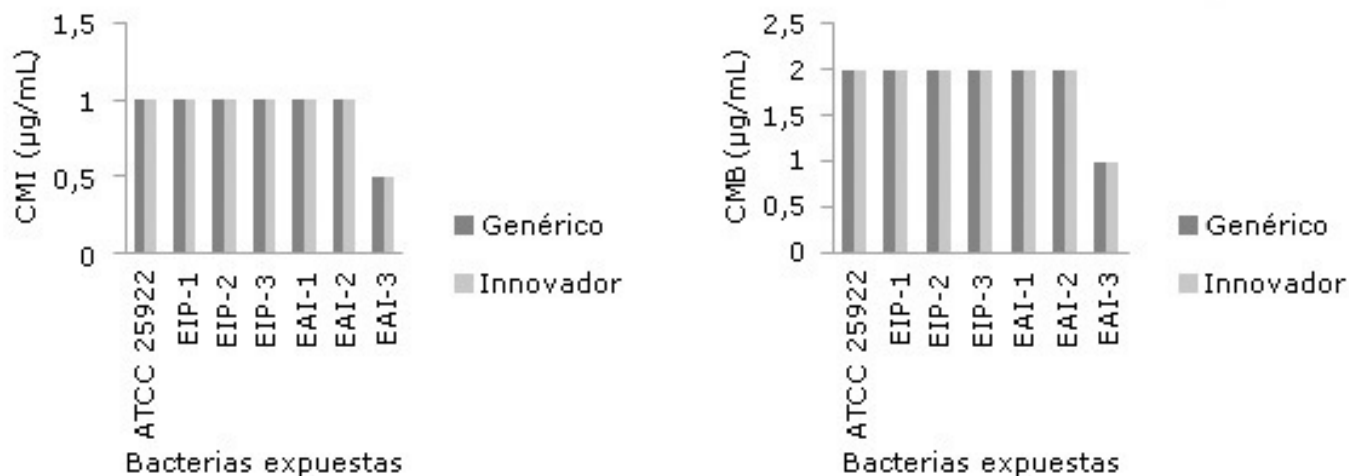


Fig. 1 - Comparación de la concentraciones mínimas inhibitorias y concentraciones mínimas bactericidas de meropenem genérico vs. innovador frente a cepas de *Escherichia coli*.

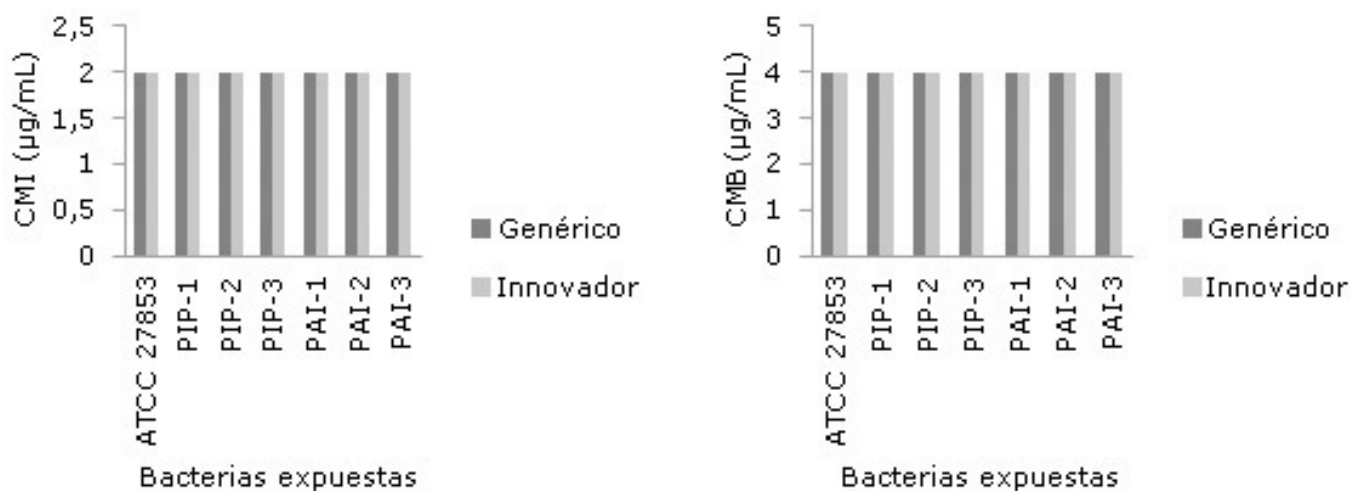


Fig. 2 - Comparación de la concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida de meropenem genérico vs. innovador frente a cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

## Discusión

### Comparación de la actividad antibacteriana entre meropenem genérico e innovador

El análisis estadístico demuestra que al evaluarse la actividad antibacteriana *in vitro* de meropenem genérico vs. innovador no hay diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). Los resultados de ambos tratamientos, tanto genérico como innovador, presentan el mismo comportamiento para ambas cepas; tanto para las obtenidas en aislamientos clínicos, como para las cepas de referencia. Lo que coincide con lo reportado por Arias y otros, en el 2015, que evaluaron la actividad antibacteriana de diferentes marcas de meropenem genérico e innovador sobre cepas resistentes de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*.<sup>(11)</sup>

En cuanto a las concentraciones establecidas como las responsables de la actividad inhibitoria, frente a *E. coli*; para ambos medicamentos, es de 1 µg/mL sobre 5 cepas. Solo frente al aislamiento *E. coli* EAI-3 la cantidad presenta variación, arrojando un valor de 0,5 µg/mL en las dos marcas. Sin embargo, esta concentración está por debajo, incluso si se compara con las cepas de referencia.

Se evidencia que la inhibición y muerte causada a las cepas derivadas de los aislamientos clínicos de *E. coli* sometidas a meropenem genérico e innovador, corresponden a los puntos de corte expuestos por CLSI en el 2015, lo cual es un fuerte indicio que la utilización de uno u otro medicamento puede asegurar la efectividad de la antibioticoterapia y no supondría riesgo de resistencia asociado a insuficiente actividad antibacteriana. Además de la confianza generada por estos resultados, la utilización de la alternativa genérica lograría la disminución del coste del tratamiento lo cual se traduce en mejor aprovechamiento de los recursos sanitarios y por ende una ampliación de la cobertura de servicios con el éxito garantizado.<sup>(12)</sup>

Al comparar la actividad antimicrobiana de ambos medicamentos frente a *P. aeruginosa* se ratifica la intercambiabilidad *in vitro* observada previamente contra *E. coli*. El análisis t de Student no arroja diferencias significativas entre los valores de CMI de las dos marcas, en este caso el 100 % de las cepas son inhibidas con 2 µg/mL.

En relación a las concentraciones mínimas bactericidas se observa un comportamiento similar al de las CMI, donde no existe diferencia estadística entre ambos grupos de medicamentos. Estos resultados confirman lo obtenido por *Caicedo y Fernández* en una investigación realizada en el 2010 en Bogotá, en la que se comparó la actividad antimicrobiana del meropenem innovador vs. a una marca genérica frente a distintas bacterias entre las que destacaba *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, las que mostraron igual sensibilidad ante ambos medicamentos.<sup>(13)</sup>

### **Determinación de la concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida entre lotes del mismo medicamento**

La determinación de las CMI entre los lotes de meropenem genérico y los lotes del homólogo innovador ante *E. coli* y *P. aeruginosa* permite conocer que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Esto se refleja en que fueron necesarias las mismas concentraciones de medicamentos para que se cumpliera el efecto deseado ante las diferentes cepas bacterianas, patrón que se repitió en la medición de la CMB y era el que se esperaba según las CMI obtenidas. Estos resultados demuestran que no hay variación de la actividad antibacteriana entre los lotes de medicamentos.

Finalmente se observa que frente a todos los microorganismos evaluados el meropenem genérico posee una actividad antibacteriana *in vitro* igual a la de su homólogo innovador, por lo que la efectividad del primero no debe ser puesta en entredicho por parte de los miembros del equipo de salud. *Iñesta y Oteo* confirman el esfuerzo que se está realizando para que la industria farmacéutica garantice la eficacia de la terapia con medicamentos genéricos que permitan disminuir costos de inversión en salud y optimizar recursos.<sup>(14)</sup>

Hay que resaltar que, a pesar de lo promisorio de los resultados obtenidos en la presente investigación, es importante contar con datos de comparación de la actividad antimicrobiana *in vivo*. Además de que deben realizarse estudios similares para cada enfermedad infecciosa, y de esta manera tener evidencias sobre distintos esquemas terapéuticos que permitan establecer un perfil de intercambiabilidad terapéutica.

Se puede concluir que el meropenem genérico e innovador comercializados en Colombia presentan igual actividad antibacteriana *in vitro* tanto bactericida como bacteriostática frente

a cepas de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados con infección peritoneal y abscesos intraabdominales.

## Referencias bibliográficas

1. Guirao X, Arias J, Badía J, Garcia-Rodriguez J, Mensa J, Álvarez-Lerma F, *et al.* Lo que hay que cubrir y lo que no hay que cubrir en la infección intraabdominal. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2010;28(2):32-41.
2. Cantón R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R, *et al.* Sensibilidad de microorganismos gramnegativos de infecciones intraabdominales y evolución de los aislados con  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en el estudio SMART en España (2002-2010). Rev. esp. de quimioter. 2011 [acceso 20/11/2016];24(4):223-32. Disponible en: [http://www.seq.es/seq/0214-3429/24/4/canton\\_esp.pdf](http://www.seq.es/seq/0214-3429/24/4/canton_esp.pdf)
3. Hernández A, Duque PF, Corzzo DR, Naranjo EA, Reyes JA. Factores asociados a fracaso terapéutico en pacientes con sepsis abdominal en UCI - Bogotá 2010 - 2012. [Tesis]. [Bogotá]: Universidad CES; 2013.
4. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Serie técnica Medicamentos esenciales, políticas Farmacéuticas: Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina como estrategia para mejorar el acceso a medicamentos; Washington D.C.: OPS; 2011.
5. Gimeno C, Canton R, Garcia A, Gobernado M. Actividad comparativa de doripenem, Meropenem e imipenem en aislados recientes obtenidos durante el estudio de vigilancia epidemiológica COMPACT- España. Rev. esp. de quimioter. 2010 [acceso 20 11/2016];23(3):144-52. Disponible en: [https://seq.es/wp-content/uploads/2010/09/seq.es\\_seq\\_0214-3429\\_23\\_3\\_gimeno.pdf](https://seq.es/wp-content/uploads/2010/09/seq.es_seq_0214-3429_23_3_gimeno.pdf)
6. Zaraza M. Actividad antibacteriana del aceite esencial de la conochea scopariodes frente a cinco cepas bacterianas de interés clínico en Colombia. [Tesis]. [Bogotá]: Universidad CES; 2012.

7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard M7-A10. Estados Unidos: CLSI; 2015.
8. Perilla MJ, Ajello G, Bopp C, Elliott J, Facklam R, Knapp JS, *et al.* Manual de laboratorio para la identificación y prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos de patógenos bacterianos de importancia para la salud pública en el mundo en desarrollo. Medicina & Laboratorio. 2009 [acceso 20/11/2020];15(01-02):69-91. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2009/myl091-2e.pdf>
9. Avila Cortés FJ, Jacome Galarza IE, Silva Gamiño AR, Silva García O. Identificación de los genotipos patógenos de *Escherichia coli* por PCR en tiempo real y análisis de su resistencia a los antibióticos en el estado de Michoacán, México. Rev. enferm. infect. pediatr. 2011 [acceso 21/11/2020];25(97):13-16. Disponible en: [www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2011/eip113f.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2011/eip113f.pdf)
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. Approved M100-S24; Estados Unidos: CLSI; 2015.
11. Arias Palacios J, Bustamante Ojeda S, Ortiz Gonzalez V, Moya Moreno M. Comparación de la actividad antimicrobiana de meropenem genérico y meropenem innovador por la técnica de micro dilución en cepas resistentes. Rev Cubana Farm. 2015 [acceso 21/11/2020];49(4):651-63. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152015000400006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000400006&lng=es)
12. Moreira S, Batista R, Ruano Casao L. “Brasil: La política pública de producción, distribución y venta de los medicamentos genéricos” E-DHC, Quaderns Electrònics sobre el Desenvolupament Humà i la Cooperació. 2013;1:38-56.
13. Caicedo Morillo A, Fernandez Jimenez S. Verificar la potencia farmacéutica de meropenem genérico vs. innovador, mediante valoración por potencia microbiana. Pontificia Universidad Javeriana; 2010. [acceso 23/11/2016] Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/8651/tesis606.pdf?sequence=1>

14. Iñesta A, Oteo L. La industria farmacéutica y la sostenibilidad de los sistemas de salud en países desarrollados y América Latina. *Ciênc. saúde coletiva*. 2011;16(6):2713-24. DOI: [10.1590/S1413-81232011000600010](https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000600010)

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Sergio Uribe Merlano*: curación de datos; análisis formal; investigación; administración de proyecto; recursos; software; supervisión; validación; redacción – borrador original.

*Roger Caraballo Marimón*: conceptualización; curación de datos; análisis formal; adquisición de fondos; investigación; metodología; recursos; supervisión.

*Julián Martínez Zambrano*: conceptualización; curación de datos; análisis formal; adquisición de fondos; investigación; metodología; recursos; supervisión; redacción - revisión.