

Introducción

Varios fármacos que se emplean en el tratamiento de afecciones de etiología no infecciosa han demostrado poseer un amplio espectro de actividad antimicrobiana tanto *in vitro* como *in vivo*; a tales sustancias se las denomina “no-antibióticos”⁽³⁾. Dentro de estos fármacos se encuentra el diclofenac (DCF), quien ha demostrado tener actividad antibacteriana sobre microorganismos grampositivos y gramnegativos⁽²⁾. Respecto a su posible mecanismo de acción antimicrobiana, se evidenció que genera sub-expresión en un número importante de genes implicados en la reparación y estabilidad del DNA⁽⁴⁾. La evaluación de la actividad antibacteriana mediante la estimación de su concentración inhibitoria mínima (CIM) ha sido observada y reportada por décadas, ya que este parámetro farmacodinámico *in vitro* representa la principal información sobre la cual se diseñan los regímenes terapéuticos antimicrobianos y se realiza siguiendo procedimientos en medios de cultivo bacteriológicos estandarizados⁽¹⁾. El objetivo del presente trabajo fue determinar la CIM de DCF sobre cepas de *S. aureus* aisladas en ubres de vacas lecheras de la zona de influencia de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Esperanza, Argentina.

Materiales y Métodos

Se utilizaron 12 cepas de *S. aureus*, 10 de ellas aisladas de secreciones lácteas de vacas afectadas por mastitis clínica, en tanto que como controles se emplearon las cepas ATCC 29213 y 29740 (*Newbould 305*). La primera de ellas se utilizó por ser la cepa que normalmente se emplea como referencia en los estudios de CIM para *S. aureus*, en tanto que la segunda cepa se eligió por ser una cepa ATCC aislada a partir de un caso de mastitis bovina.

La identificación de las cepas de *S. aureus* aisladas a campo se efectuó por caracterización fenotípica basada en las pruebas de catalasa y coagulasa, la capacidad de hidrolizar manitol en agar manitol salado (Laboratorios Britania), la presencia de DNAsa (ensayo de DNAsa Agar, Difco) y pirrolidonilarilamidasa (Pyr-A-ENT, Laboratorio Britania), y la producción de acetoína a partir de piruvato por la prueba de Voges-Proskauer.

La determinación de la CIM se efectuó mediante la técnica de macrodilución en tubo con caldo Mueller-Hinton, empleando una batería de tubos a las que se le incorporó el inóculo bacteriano y se enfrentó al fármaco en diluciones dobles progresivas, en un rango de concentraciones de 16 a 512 $\mu\text{g/mL}$. Las muestras se incubaron a 35° C durante 20 horas. En la lectura de los tubos, la CIM fue registrada como la menor concentración del antimicrobiano que inhibe por completo el crecimiento visible del organismo, evidenciándose como aquella en la que desaparece la turbidez del crecimiento bacteriano⁽¹⁾.

Resultados

La CIM para las cepas ATCC fue de 256 $\mu\text{g/mL}$. Idéntico valor presentaron 8 cepas de campo, en tanto que las dos restantes registraron una CIM de 128 $\mu\text{g/mL}$. Figura 1.

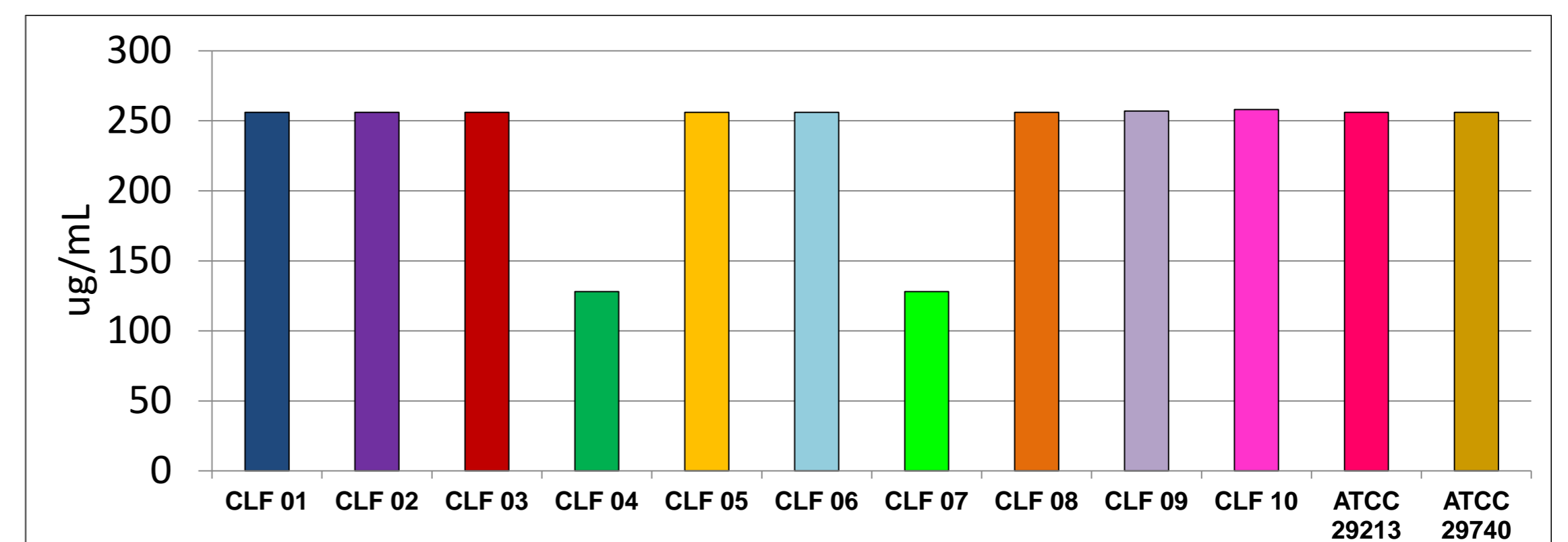


Figura 1. Concentración inhibitoria mínima de diclofenac frente a cepas de *S. aureus* aisladas de vacas con mastitis.

Discusión

Estos valores se encuentran dentro del rango reportado por Dutta y colaboradores⁽²⁾, quienes indicaron que los valores de CIM del diclofenac frente a 152 cepas de *S. aureus* aisladas de diversos tejidos se encontraba entre 50 y 1.000 $\mu\text{g/mL}$. Si bien las concentraciones inhibitorias mínimas aquí observadas para *S. aureus* son altas y superiores a las reportadas para otros microorganismos, tales como *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Mycobacterium tuberculosis* y *Listeria monocitogenes*⁽²⁾, es preciso realizar más estudios a fin de evaluar el efecto antibacteriano ejercido por concentraciones sub-CIM de diclofenac, fácilmente alcanzadas en los tratamientos antiinflamatorios, a fin de determinar la interacción con los antimicrobianos usualmente empleados en el tratamiento de mastitis, así como evaluar la posibilidad de que favorezcan el desarrollo de cepas resistentes.

Referencias Bibliográficas

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2008). Development of *in vitro* susceptibility testing criteria and quality control parameters for veterinary antimicrobial agents; Approved guideline. 3rd Edition, Document M37-A3. Volume 28, Number 7. Wayne, Pennsylvania USA.
2. Dutta, N.K.; Annadurai, S.; Mazumdar, K.; Dastidar, S.G.; Kristiansen, J.E.; Molnár, J.; Martins, M.; Amaral, L. (2007). Potential management of resistant microbial infections with a novel non-antibiotic: the anti-inflammatory drug diclofenac sodium. *Int J. Antimicrob. Agents*, 30: 242-249.
3. Kristiansen, J.E. (1991). Antimicrobial activity of nonantibiotics. *Am. Soc. Microbiol. News*, 57(3): 135-139.
4. Riordan, J.; Dupre, J.; Cantore-Matyti, S.; Kumar-Singh, A.; Song, Y.; Zaman, S.; Horan, S.; Helal, N.; Nagarajan, V.; Elasri, M.; Wilkinson, B.; Gustafson, J. (2011). Alterations in the transcriptome and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* grown in the presence of diclofenac. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 10: 1-11.