

Determinación del poder bactericida de la crema de vancomicina al 0,5 % frente a *Staphylococcus aureus*

Determination of bactericidal power of 0.5 % vancomycin cream related to *Staphylococcus aureus* strains used in burn patients

Dr. C. Rafael Nodarse Hernández^I; Lic. Juan Carlos Braña Suárez^{II}; Tte. Cor. SM. Irene Palacios Alfonso^{III}

^IDoctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Microbiología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Hospital Militar Central «Dr. Luis Díaz Soto». La Habana, Cuba.

^{II}Licenciado en Enfermería. Hospital Militar Central «Dr. Luis Díaz Soto». La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Cirugía Plástica y Caumatología. Hospital Militar Central «Dr. Luis Díaz Soto». La Habana, Cuba.

RESUMEN

OBJETIVOS. Determinar el poder bactericida *per se* de la crema de vancomicina al 0,5 % (vehiculizada en crema de nitrofurazona al 0,2 %) para avalar su utilización en el tratamiento tópico de infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* en pacientes quemados.

MÉTODOS. Se utilizó crema de vancomicina al 0,5 %, la cual se obtuvo agregando 2 bulbos de vancomicina clorhidrato 500 mg a un frasco de crema de 200 mg de nitrofurazona al 0,2 %; para determinar su poder bactericida *in vitro* se realizó la prueba de susceptibilidad a antimicrobianos mediante el método de difusión con discos. Los discos utilizados fueron preparados al efecto, embebidos en cremas de vancomicina (contenían además nitrofurazona) y nitrofurazona, hasta alcanzar la concentración deseada. Se utilizaron 7 cepas correspondientes a *Staphylococcus aureus* aislados en pacientes («cepas salvajes»), para ser enfrentadas a los discos en estudio.

RESULTADOS. Las cepas 1, 2 y 3 correspondieron a estafilococos sensibles a meticilina, mientras que las cepas 4, 5, 6 y 7 eran resistentes a este antibiótico.

CONCLUSIÓN. La crema de vancomicina al 0,5 % fue capaz de inhibir el

crecimiento *in vitro* de cepas salvajes de *Staphylococcus aureus* causantes de infecciones, tanto de cepas sensibles a meticilina como de cepas resistentes a este antibiótico. Este efecto lo consiguió por sí misma y no por sinergismo con nitrofurazona, la cual se mostró inefectiva frente a cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, vancomicina, pruebas de sensibilidad.

ABSTRACT

OBJECTIVE. To determine the bactericidal power *per se* of the 0.5 % Vancomycin cream (0.2 % Nitrofurazone cream as vehicle) to guarantee its use in topical treatment of infections caused by *Staphylococcus aureus* in burned patients.

METHODS. We used 0,5 % Vancomycin cream obtained adding two bulbs of hydrochlorate (500 mg) to a cream small bottle of 0.2 % Nitrofurazone (200 mg). To determine its bactericidal power *in vitro* a susceptibility test to antimicrobials by disk-diffusion method. Disk used were prepared to that effect embedded in Vancomycin cream

plus Nitrofurazone to achieve the desired concentration. We used 7 strains corresponding to *Staphylococcus aureus* isolated from patients (wild strains) to be exposed to study disks.

RESULTS. One, two and three strains corresponded to Methicillin-sensitive staphylococcus, where as the four, five, six and seven strains were resistant to this antibiotic.

CONSLUIONS. The 0.5 % Vancomycin cream was able to inhibits the *in vitro* growth of wild strains of *S. aureus* causing the infections, of Methicillin-sensitive strains and those resistant to this antibiotic. This effect was achieved *per se* and not by Nitrofurazone synergism, which was ineffective in face of Methicillin-resistant *S. aureus*.

Way words: *Staphylococcus aureus*, Vancomycin, sensitivity test.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Staphylococcus aureus*, particularmente el resistente a la meticilina, han ido aumentando lentamente con el tiempo; su significativa virulencia y resistencia a los antibióticos durante los años `80 y `90, ha obligado al uso de otros fármacos más potentes como la vancomicina.¹

Desde finales del pasado siglo XX, el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) se ha convertido en un reto para los médicos, pero en este siglo constituye una inminente amenaza para la población general y su peligro va en aumento. De hecho, se considera a este germen como un problema de salud mundial.²

Los SARM adquiridos en la comunidad, en un 25-30 %, afectan piel y tejidos blandos, con un aumento de casos a escala mundial. Incluso se plantea que en las personas sanas puede colonizar la piel, la nariz y la garganta.³

En los hospitales, la situación con el SARM se agrava, ya que el mismo se suma a la presencia ya establecida del *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (SASM), en lugar de sustituirlo. Ambos poseen patogenicidad similar, pero el SARM tiene el agravante de ser más resistente a los antibióticos, lo que hace muy difícil su manejo terapéutico.⁴

Se plantean como factores de colonización del SARM en los hospitales, la estancia prolongada en estos, los ingresos en las unidades de cuidados intensivos (UCI), la antibióticoterapia múltiple, entre otros. Particular interés plantean las quemaduras.²

En el Hospital Militar Central (HMC) «Dr. Luis Díaz Soto» el aislamiento de *Staphylococcus aureus* cobra gran importancia en la Unidad de Quemados, dado su alto número de aislamientos y por las complicaciones que comporta su presencia en el manejo del paciente, sobre todo cuando es tributario de injerto.⁵

Una de las variantes utilizadas en el tratamiento de estas infecciones es el uso tópico de sustancias con actividad antimicrobiana.^{6,7}

Está reconocido que la vancomicina es el principal agente con efecto bactericida sobre *Staphylococcus aureus*. Como su uso por vía sistémica comporta ciertas dificultades, su aplicación tópica sería una alternativa a tener en cuenta; no obstante, en la institución resulta inédito su uso por esta vía.⁸

Por todo lo antes expuesto miembros del personal de asistencia del Servicio de Caumatología idearon una formulación en crema de vancomicina para el tratamiento tópico del paciente quemado, por lo que se solicitó del Laboratorio de Microbiología el estudio de su poder antibacteriano *in vitro* que avalara su uso.

MÉTODOS

Este estudio se realizó en el Laboratorio de Microbiología del HMC «Dr. Luis Díaz Soto» durante los días 4-13 de marzo de 2009.

La crema de vancomicina al 0,5 % se obtuvo en el Laboratorio de Preparación de Medicamentos de la institución al agregar 2 bulbos de vancomicina clorhidrato 500 mg a un frasco de crema de 200 mg de nitrofurazona al 0,2 %, comercializado por la Empresa QUIMEFA, para alcanzar la proporción final deseada de 0,5 %.

Para determinar el poder bactericida *in vitro* de la crema de vancomicina al 0,5 % se realizó la prueba de susceptibilidad a antimicrobianos mediante el método de difusión con discos, según normativa del Clinical and Laboratories Standards Institute (CLSI) y cuyos resultados cualitativos se expresan en términos de sensibilidad, resistencia y sensibilidad intermedia.⁹

Los discos utilizados fueron preparados al efecto, para lo cual se usó papel de filtro de 6 mm de diámetro, con una capacidad de absorción de 10 µL, los que fueron embebidos en las cremas de vancomicina (conteniendo además nitrofurazona) y nitrofurazona hasta alcanzar la concentración deseada. Este proceder tenía la

finalidad de demostrar la actividad bactericida de vancomicina, independientemente a la de nitrofurazona, ya que en un mismo tipo de disco ambas coincidían.

Como control de calidad se utilizó la cepa de referencia *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Se utilizaron 7 cepas correspondientes a *Staphylococcus aureus* aislados en pacientes («cepas salvajes»), para ser enfrentadas a los discos en estudio, las cuales presentaban patrones de susceptibilidad a antimicrobianos, según antibiogramas previamente realizados ([tabla 1](#)).

Las cepas 1, 2 y 3, por ser sensibles a oxacilina, corresponden a SASM. Las cepas 4, 5, 6 y 7, al ser resistentes a oxacilina, son consideradas SARM. La cepa 6, en específico, fue aislada de un paciente ingresado en Sala de Quemados

Los puntos de cortes para sensibilidad según los halos de inhibición, expresados en milímetros, se presentan en la [tabla 2](#).

Como no existen discos de nitrofurazona, se tomaron los valores del disco de nitrofurantoína como referencia más cercana, dada la similitud química de ambos fármacos.

COMENTARIOS

Los halos de inhibición alcanzados en cada cepa probada frente a discos de cremas de vancomicina con nitrofurazona y nitrofurazona, expresados en milímetros y con su correspondiente interpretación, se presentan en la [tabla 3](#).

Tabla 3. Halos de inhibición alcanzados en cada cepa probada frente a discos de cremas de vancomicina con nitrofurazona y nitrofurazona, expresados en milímetro

Cepas	Vancomicina	Nitrofurazona
Referencia	29 (S)	28 (S)
1 (SASM)	24 (S)	23 (S)
2 (SASM)	24 (S)	23 (S)
3 (SASM)	24 (S)	23 (S)
4 (SARM)	24 (S)	10 (R)
5 (SARM)	24 (S)	10 (R)
6 (SARM)	24 (S)	10 (R)
7 (SARM)	24 (S)	10 (R)

En conclusión, la crema de vancomicina al 0,5 % es capaz de inhibir el crecimiento de cepas salvajes de *Staphylococcus aureus* causantes de infecciones, tanto de cepas sensibles a meticilina como de cepas resistentes a este antibiótico. Este efecto lo consigue por sí misma y no por sinergismo con nitrofurazona, la cual se mostró inefectiva frente a cepas SARM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nodarse R. Visión actualizada de las infecciones intrahospitalarias. Rev Cubana Med Milit. 2002;31(3):201-8.
2. Capriotti T. Supermicrobios resistentes crean la necesidad de nuevos antibióticos. Dermatol Nurs. 2007;19(1):65-70.
3. Nilsson P. *Staphylococcus aureus* throat colonization is more frequent than colonization in the anterior nares. J Clin Microbiol. 2006;44:3334-9.
4. Wagenvoort JHT. Medidas de control de SARM adoptadas por los Países Bajos, a raíz de la expansión de la Unión Europea. Euro Surveil. 2000;5(3):26-8.
5. Nodarse R. Detección de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina mediante el disco de cefoxitina. Rev Cubana Med Milit 2009 (en prensa).
6. Bearden DT, Allen GP. Comparative in vitro activities of topical wounds care products against community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 2008;62(2):915-23.
7. Schraga E. How to treat skin infections, including MRSA, in 2008. Medscape J Med. 2008;10 (5):109.
8. Cenizal MJ. Prospective randomized trial of empiric therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole or doxycycline for outpatient skin and soft tissue infections in an area of high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(7):2628-30.
9. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Seventeenth Informational Supplement. M100-S17. 2007;27(1):32-6.

Recibido: 20 de julio de 2009.

Aprobado: 28 de agosto de 2009.

Dr. C. *Rafael Nodarse Hernández*. Hospital Militar Central «Dr. Luis Díaz Soto». Ave Monumental y Carretera de Asilo, Habana del Este. La Habana, Cuba.

Tabla 1. Patrones de susceptibilidad a antimicrobianos según los antibiogramas

Cepa	Oxacilina	Sulfaprim	Vancomicina	Ciprofloxacina	Gentamicina
1	S	S	S	S	S
2	S	S	S	S	S
3	S	S	S	S	S
4	R	S	S	I	S
5	R	S	S	R	S
6	R	R	S	R	R
7	R	S	S	R	S

Tabla 2. Puntos de cortes para sensibilidad según los halos de inhibición

Antibióticos	<i>S. aureus</i> ATCC	Cepas salvajes
Vancomicina (discos de 30 µg)	17-21	12
Nitrofurantoína (discos de 300 µg)	18-22	17