

Reporte de casos

Hospital Ginecoobstétrico "América Arias"

TRATAMIENTO CON AZLOCILLIN Y AMIKACINA EN SEPSIS NEONATAL POR *STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS* MULTIRRESISTENTE

Lic. María Espino Hernández,¹ Lic. Niurka Fiol Ferrer,² Dr. Mario Lee López³ y Dra. María Julia Couto Ramos⁴

RESUMEN

El estafilococo coagulasa negativa es actualmente un importante patógeno nosocomial y agente causal de infección en el neonato. Cepas multirresistentes comúnmente aisladas de recién nacidos sometidos a cuidados intensivos dificultan la terapéutica, por lo que se hace necesario el empleo de combinaciones antibióticas que garanticen un efecto antibacteriano más eficiente. Se presentan los resultados obtenidos en un paciente con bronconeumonía adquirida por *Staphylococcus haemolyticus* multirresistente y que fue sometido a tratamiento combinado de azlocillin y amikacina. Se estudió el patrón de resistencia de la cepa para 30 antibióticos por métodos de difusión y dilución, así como la efectividad *in vitro* de la combinación antibiótica aplicada por el método del «tablero de ajedrez». Se observó en los resultados *in vitro* una marcada potencialización de la actividad aminoglicosídica por la presencia del antibiótico β -lactámico, resultado que se correspondió con una excelente respuesta *in vivo*.

Descriptores DeCS: COAGULASA; ANTIBIOTICOS/uso terapéutico; RECIEN NACIDO.

El estafilococo coagulasa negativa ha devenido desde hace algunas décadas como importante patógeno nosocomial con una alta capacidad para el desarrollo de la

resistencia. Cepas multirresistentes colonizan la piel tanto de pacientes hospitalizados como del personal de hospital y sirven como reservorio para genes

¹ Licenciada en Bioquímica. Especialista en Microbiología. Responsable de la Sección de Resistencia Antibiótica. Servicio de Microbiología.

² Licenciada en Biología. Especialista en Microbiología.

³ Especialista en Neonatología. Vicedirector Docente. Profesor Auxiliar.

⁴ Especialista en Neonatología. Jefa del Servicio.

antibiótico resistentes que pueden ser transferidos interespecies.¹

El estafilococo coagulasa negativa es actualmente reconocido como la mayor causa de infección nosocomial en el neonato en numerosas partes del mundo.² Existen más de 20 especies dentro de ellas, *epidermidis* y *saprophyticus* eran hasta sólo hace unos años las más representativas y a las que se daba cierta relevancia desde el punto de vista clínico en determinadas afecciones.³ Hoy en día todas han cobrado importancia por su frecuente aislamiento fundamentalmente en infecciones nosocomiales y más aún por su elevada resistencia a una amplia gama de antibióticos. La resistencia al meticillin dentro de este grupo en los inicios de la presente década ya alcanzaba el 90 % del total de aislamientos en numerosos países; esto implica de hecho resistencia para todos los antibióticos del tipo β -lactámicos.^{4,5} Para la especie *haemolyticus* específicamente, se ha informado además resistencia a antibióticos del tipo glicopéptidos.⁶

En infecciones por *Estafilococos* *meticillin* resistentes, la vancomicina constituye la terapia antibiótica de elección; sin embargo, la elevada toxicidad de este fármaco representa en múltiples ocasiones motivo de preocupación cuando debe aplicarse a determinados tipos de pacientes, casos en los que se prefiere recurrir al tratamiento antimicrobiano combinado con el objetivo así de garantizar un efecto antimicrobiano más eficiente y de menor riesgo de efectos indeseables. Aunque en Neonatología estos tipos de tratamientos son muy comunes y a pesar de que la relevancia clínica del efecto bactericida de las interacciones sinérgicas ha sido demostrada en numerosos estudios, existe poca documentación relacionada con la importancia clínica del sinergismo en el tratamiento de las infecciones bacterianas.⁷

En este trabajo presentamos los resultados de laboratorio y clínicos obtenidos en un recién nacido con bronconeumonía por una cepa de *Staphylococcus haemolyticus* multirresistente y que recibiera como tratamiento azlocillin y amikacina.

MÉTODOS

Datos clínicos: Recién nacido a término por cesárea en el que se diagnostica 48 horas posterior al nacimiento un cuadro de rinitis purulenta que se complica 13 días después con una bronconeumonía de base derecha. En 5 de las 6 muestras de hemocultivo extraídas al paciente se aisló *Staphylococcus haemolyticus*. Se aplicó como tratamiento empírico inicial penicilina G y gentamina por 10 días y posteriormente cefazolina durante 7 días, regímenes de tratamientos con los que cedió el cuadro agudo aunque persistió la bacteriemia y la imagen radiográfica inflamatoria; finalmente se aplicó una terapia antibiótica combinada con azlocillin y amikacina en dosis habituales atendiendo a los resultados *in vitro* obtenidos para el organismo infectante.

Muestras: Se extrajeron de venas periféricas y bajo las condiciones de asepsia requeridas, 6 muestras de sangre para cultivo durante toda la evolución del proceso infeccioso. Dos primeras antes de iniciar el tratamiento empírico con penicilina G y gentamicina, otras 2 al concluir éste y antes de iniciar el tratamiento con ceforán; una quinta muestra al culminar el segundo tratamiento y la sexta muestra al concluir la terapia con azlocillin y amikacina.

Aislamiento e identificación: Se llevó a cabo por los métodos convencionales de laboratorio.

Estudios de resistencia: Se estudió el patrón de resistencia de la cepa aislada por el método de difusión en agar (método de Bauer-Kirby) para 30 antibióticos, entre los más notables, 7 β -lactámicos, 5 aminoglucósidos, 6 quinolonas, 5 macrólidos, 2 tetraciclinas y 1 glicopéptido, y se utilizaron para ello discos comerciales, Unipath Oxoid, de calidad controlada por cepas de referencia según los lineamientos del Manual NCCLS.⁸

La resistencia al meticillin se determinó por el método de *screening* con oxacillin acorde con lo normado.⁹

Se determinó la concentración mínima inhibitoria (CIM) de oxacillin por el método de microdilución en caldo para un rango de concentraciones de 0,125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ hasta 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Partimos de una solución *stock* de 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ preparada con oxacillin, Smikline Beechman Co. UK., según la metodología establecida al efecto.⁹

Sinergia in vitro; Los resultados de la combinación de azlocillin y amikacina frente a la cepa infectante se evaluaron por el método del "tablero de ajedrez". Un hallazgo de un índice de concentración fraccionario inhibitorio (índice CFI), menor o igual a 0,5 se consideró como resultado sinérgico.¹⁰ Para la configuración del panel de diluciones en la prueba de sinergia, se utilizaron rangos de concentraciones de 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ hasta 0,06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para ambos antibióticos. Se usaron polvos estándares de laboratorio para la preparación de las soluciones *stock* de los antibióticos y se controló su calidad mediante las cepas de referencia *St. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922 y *Ps. aeruginosa* ATCC 27853.⁹

RESULTADOS

La cepa aislada en las 5 primeras muestras de hemocultivo extraídas al paciente se identificó acorde con los

resultados de las pruebas bioquímicas realizadas como *Staphylococcus haemolyticus*. En el último muestreo realizado 24 horas posteriores al concluir la terapia antibiótica con azlocillin y amikacina, no se obtuvo crecimiento microbiano, resultado que coincidió con la total desaparición de los signos clínicos de infección y resultado radiográfico pulmonar normal.

El organismo infectante se identificó además como *Estafilococo meticillin* resistente y la CIM encontrada para oxacillin fue de 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y se comprobó la multirresistencia de esta cepa que se extiende a los grupos de antibióticos aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos, tetraciclinas y otros antibióticos como sulfametoxazol/trimetropim y cloramfenicol. La cepa es sensible a la vancomicina (tabla).

Diferentes antibióticos que muestran patrones de resistencia de *St. haemolyticus*:

- | | |
|--------------------|------------------------------------|
| - Penicilina: R | - Norfloxacin: S |
| - Oxacillin: R | - Ofloxacin: S |
| - Meticillin: R | - Perfloxacin: S |
| - Imipenem: S | - Ciprofloxacina: R |
| - Cefalotina: R | - Cinoxacin: R |
| - Cefazolina: R | - Eritromicina: R |
| - Ceftriaxone: R | - Oleandomicina: R |
| - Cefotaxime: R | - Spiramicina: R |
| - Kanamicina: R | - Clindamicina: R |
| - Gentamicina: R | - Claritromicina: R |
| - Tobramicina: R | - Tetraciclina: R |
| - Amikacina: R | - Minociclina: R |
| - Estreptomina: R | - Sulfametoxazol trimetoprim: R |
| - Novobiocina: R | - Vancomicina: S |
| - A. Nalidixico: R | - Cloramfenicol: R |

En la sinergia las CIMs encontradas para azlocillin y amikacina cuando los antibióticos se probaron individualmente frente al microorganismo fueron 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$

para azlocillin y 64 µg/mL amikacina respectivamente. En la combinación de los 2 antibióticos a diferentes concentraciones en el panel de diluciones confeccionado al efecto, se halló sinergismo (índice CFI igual a 0,5) a concentraciones de azlocillin de 1 µg/mL y 0,06 µg/mL de amikacina.

DISCUSIÓN

La cepa aislada clasificada como *Staphylococcus haemolyticus* es resistente al meticillin, característica que implica así resistencia para todos los antibióticos del tipo β-lactámicos, definición ésta no condicionada a los resultados de las pruebas *in vitro*⁹ aunque en nuestro caso sólo encontramos discrepancia, frente a imipenem, antibiótico β-lactámico perteneciente al grupo de los carbapenems (tabla 1).

También presenta resistencia cruzada para antibióticos de los grupos aminoglucósidos, macrólidos y otros de estructura no relacionada con estos grupos, lo cual es una característica de la evolución de la resistencia de estas cepas.^{1,5,11}

Para el grupo de las quinolonas, el germen se mostró resistente para ciprofloxacina y sin embargo manifestó sensibilidad *in vitro* para norfloxacina, perfloxacin y ofloxacin, no obstante, se conoce que todos los agentes antibacterianos pertenecientes al grupo de las fluoroquinolonas son sintéticos con estructura similar y mecanismo de acción único, lo que presupone la resistencia cruzada entre todas las actualmente existentes, por lo que este resultado obtenido *in vitro* es considerado irrelevante.¹²

En la prueba de sinergia realizada se comprobó la ocurrencia de sinergismo (índice CFI igual a 0,5) con una marcada potencialización de la actividad del

aminoglucósido por acción del antibiótico β-lactámico, de una CIM para amikacina igual a 64 µg/mL para el antibiótico individual, se obtuvo una CIM igual a 0,06 µg/mL en la combinación con azlocillin. Este resultado concuerda con la evolución clínica satisfactoria del paciente en el cual, al culminar este tratamiento, se pudo comprobar la desaparición de todos los signos clínicos de infección acompañado de una imagen radiográfica normal y muestra de hemocultivo donde no se obtuvo crecimiento microbiano.

El azlocillin es un antibiótico β-lactámico derivado de la ampicilina que posee un radical acilureídico en la cadena lateral del anillo penicilánico, con espectro de acción específico contra *Pseudomonas* y otros gérmenes gramnegativos y no se considera como un agente antimicrobiano eficaz contra infecciones estafilocócicas y por otros cocos grampositivos. No obstante, el efecto letal producido por la combinación de un aminoglucósido con un antimicrobiano activo sobre la pared celular, ha sido demostrado en diferentes estudios aún en cepas resistentes a los 2 antimicrobianos involucrados en el tratamiento.^{13,14}

La antibioticoterapia combinada aplicada a este paciente muestra una vía alternativa que al igual que en éste, pudiera ser también eficaz en otros casos infectados con cepas de similares características. Estudios referidos al tema no se han informado anteriormente en Cuba, de ahí lo novedoso del trabajo.

Los ensayos *in vitro*, con cepas semejantes a la aislada, pudieran ser realizados con el objetivo de profundizar en la evaluación de este tratamiento como una posible terapia antimicrobiana de elección en infecciones por *Estafilococo* multirresistentes.

SUMMARY

Negative-coagulase *Staphylococcus*, is at present time an important nosocomial pathogen and a causal agent of neonatal infection. Multiresistant strains commonly isolated from newborn under intensive care, make difficult treatment, so it is necessary use of antibiotic combination to assure a more efficient antibacterial effect. We present results obtained in a patient presenting with acquired bronchopneumonia from multiresistant *Staphylococcus haemolyticus* who received a combination of Azlocillin and Amikacin. Resistance pattern to this strain was studied by diffusion and dilution methods, as well as *in vitro* effectiveness of antibiotic combination, applied by "Chequerboard" method. In *in vitro* results, we found a significant potentiation of aminoglycoside activity by presence of Beta-lactamic antibiotic, result corresponding to an *in vivo* excellent response.

Subject headings: COAGULASE; ANTIBIOTICS/therapeutic use; NEWBORN.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase negative staphylococci. *Antimicrob Agent and Chemother* 1994;38(10):2231-37.
2. Hill HR MD, Hall S MD. Coagulase negative staphylococcal infections in neonates. *Pediatr Infect Dis* 1991;10(1):39-50.
3. Bridson MP. *C Biol F Biol FIMBS. The oxid Vade-Mecum of Microbiology* 1993.
4. Tomasz A PhD. Special report. Multiple antibiotic-resistant pathogenic bacteria. *The New England Journal of Medicine* 1994;33(17):1247-51.
5. Moreira BM, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. *Pediatr Clin North Am* 1995;42(3):619-39.
6. Haverkorn MJ. Letters to editor. Gicopeptide sensitivity of staphylococci. *Journal of Infection* 1993;27:335-45.
7. Eliopoulos GM. Sinergism and antagonism. *Infect Dis Clin* 1989;3(3):399-6.
8. NCCLS. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. 4ed. NCCLS Document M2-A4 1992;10(7).
9. _____. Method for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria wich grow aerobically. NCCLS Document M7-A3 1993:13(25).
10. Berenbaum MC. A method for testing *for* synergy with any number of agents. *J Infect Dis* 1978;137(2):122-30.
11. Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *New England Journal of Medicine* 1991;324:601-12.
12. Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT. The challenge of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs Exp Clin Res* 1994;20(6):215-24.
13. Landman D, Mobarakai NK, Quale JM. Novel antibiotic regimens against *Enterococcus faecium* resistant to ampicillin, vancomycin and gentamycin. *Antimicrob Agent Chemother* 1993;37(9):1904-8.
14. Espino MH, Couto MJ, Lee ML, Paez NC, Meriño ES. Efecto sinérgico de penicilina G y kanamicina en septicemia neonatal por *Estafilococo*. *Rev Cubana Pediatr* 1995;67(3):155-64.

Recibido: 23 de diciembre de 1998. Aprobado: 24 de mayo de 1999.

Lic. *María Espino Hernández*. Versalles, edificio s/n, apartamento 9, entre Duarte y Terraplén, Guanabacoa, Ciudad de La Habana, Cuba.