

3

AZLOCILINA EN INFECCIONES GRAVES POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA

* *Hugo Trujillo*

** *Iván Gómez*

*** *Gloria Isabel Mejía de R.*

Quince pacientes con enfermedades graves por *Pseudomonas aeruginosa* fueron tratados con Azlocilina, nueva Ureidopenicilina, como única droga. En 14 de 15 cepas aisladas la concentración inhibitoria mínima (CIM) fue de 32 mcg/ml o menos. El promedio de la concentración plasmática de la droga, 1 hora después de una dosis bolo i.v. fue de 159.6 mcg/ml. Catorce (93^o/o) de quince pacientes curaron clínica y bacteriológicamente. La droga fue bien tolerada.

Palabras claves: Azlocilina, *Pseudomonas*, Ureidopenicilinas.

Fifteen patients with serious infections due to *Pseudomonas aeruginosa* were treated with azlocillin a new ureidopenicillin. Fourteen out of fifteen bacterial isolates were inhibited (mic) by 32 mcg/ml. or less of the drug. The mean blood concentration of the drug one hour after each i.v. dose was 159.6 mcg/ml. Fourteen (93^o/o) out of the fifteen patients were clinically and bacteriologically cured. The drug was well tolerated.

Key words: Azlocillin, *Pseudomonas*, Ureidopenicillins.

* Profesor de Pediatría de la Facultad de Medicina de la U.P.B. Investigador del CIB.

** Médico de Planta del Hospital Pablo Tobón Uribe. Investigador del CIB.

*** Bacterióloga, Centro de Investigaciones Biológicas (CIB).

Separatas: Apartado Aéreo 7378, Medellín.

INTRODUCCION

La Azlocilina sódica es una acilou Reidopenicilina semisintética inyectable. Difiere de los otros antibióticos betalactámicos por su mayor actividad antipseudomónica. Esta se expresa en concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) que fluctúan entre 4 a 8 mcg/ml. Es 4 a 8 veces más potente que la carbenicilina.

En voluntarios humanos y en pacientes se ha observado que después de inyectar 4 gm intravenosos de la droga, se obtienen niveles pico promedio de 300 mcg/ml. La vida media es de 48 a 78 minutos. El 25^o/o se combina a las proteínas del plasma. Como las demás penicilinas, atraviesa las meninges inflamadas, se encuentra en concentraciones relativamente altas en la bilis, esputo y secreciones bronquiales. Atraviesa la placenta y da concentraciones elevadas en el líquido amniótico.

De 346 pacientes, la mayor parte debilitados, con infecciones por *Pseudomonas* y otros gérmenes, tratados con Azlocilina sola (79^o/o) o asociada a otros antibióticos (21^o/o), curaron 252 (72^o/o), respondieron moderadamente 17^o/o y no respondieron 11^o/o. Nueve por ciento o menos presentaron reacciones adversas o transitorias, similares a las producidas por los otros antibióticos betalactámicos (1).

El objetivo del presente estudio es investigar la eficacia clínica y bacteriológica y la seguridad de la terapia con Azlocilina en un grupo de pacientes de todas las edades con infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa*.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 15 pacientes de 2 1/2 meses a 71 años de edad, 12 del sexo femenino, con infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* (cuadro No. 1).

A cada paciente se le practicó un examen físico completo. Se tomaron las muestras para cultivo de los sitios afectados y se sembraron en los medios bacteriológicos recomendados

CUADRO No. 1

Características de 15 pacientes con infecciones por *Pseudomonas* tratados con Azlocilina

No.	Iniciales	Edad	Peso (Kg)	Sexo	Enfermedad
1	J G	17 meses	7.2	M	Celulitis mano izq.
2	O G	22 años	50.0	F	Úlcera decúbito
3	M M	19 años	35.0	F	Celulitis y úlcera pie izquierdo
4	M G	23 años	50.0	F	Úlcera brazo izq.
5	M T	29 años	45.0	F	Osteomielitis pie izquierdo
6	N S	71 años	44.0	F	Endoftalmitis
7	M D V	21 años	45.0	F	Osteomielitis
8	C V	26 años	60.0	M	Muñón infectado pie izquierdo
9	B R	53 años	65.0	F	Cistitis
10	R M	23 años	44.0	F	Endoftalmitis izq.
11	H P	65 años	74.0	M	Cistitis
12	E M	9 años	22.0	F	Úlcera pie izq.
13	L J C	2.5 meses	6.0	F	Úlcera muslo izq.
14	G M	23 años	58.0	F	Absceso glúteo derecho
15	N J P	11 meses	5.1	F	Otitis media aguda con otorrea

(2). Se determinó la susceptibilidad de las bacterias aisladas a la Azlocilina, Carbenicilina, Gentamicina y Amikacin por el método de Kirby-Bauer y la CIM a la Azlocilina por microdilución (2). Al iniciar y terminar el tratamiento se hicieron los siguientes exámenes de laboratorio: hemograma completo, tiempo de protrombina, tiempo de sangría, SGOT, SGPT, eritrosedimentación, bilirrubina sérica, fosfatasas alcalinas, creatinina sérica, electrolitos séricos (Na, K, Cl) y citoquímico de orina. En los casos en que estaba indicado se tomaron radiografías.

La Azlocilina se administró a la dosis de 300 mgr/kg/ día dividida en seis aplicaciones vía venosa en bolo, durante 6 a 10 días.

A todos los pacientes se les dosificó la concentración plasmática de Azlocilina a la hora y dos horas después de una dosis intravenosa, al iniciar el tratamiento, en la mitad y al terminarlo, por el método de Simón y Yin (3).

RESULTADOS

Las enfermedades que presentaban los pacientes fueron: cuatro úlceras, dos celulitis, dos osteomielitis, dos endoftalmitis, dos cistitis, un muñón infectado, un absceso glúteo y una otitis media supurada (cuadro No. 1).

En todos los pacientes se aisló *Pseudomonas aeruginosa*. Por el método del disco de Kirby-Bauer fueron sensibles a Azlocilina 14 cepas (93^o/o), a carbenicilina 10 (66^o/o), a gentamicina 10 (66^o/o), a amikacin 14 (93^o/o). (Cuadro No. 2).

CUADRO No. 2

Sensibilidad de 15 cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, aisladas de pacientes tratados con Azlocilina, a varios antibióticos.

Paciente No.	Iniciales	Sensibilidad				CIM a Az mcg/ml
		Az ⁺	Carb ⁺	Gent ⁺	Amik ⁺	
1	JG	S ⁺⁺	S	R ⁺⁺⁺	S	32
2	OG	S	R	R	S	16
3	MM	S	R	R	S	2
4	MG	R	R	R	S	128
5	MT	S	S	S	S	8
6	NS	S	S	S	S	4
7	MDV	S	S	S	S	8
8	CV	S	S	S	S	4
9	BR	S	S	S	S	8
10	RM	S	R	S	S	8
11	HP	S	S	S	S	2
12	EM	S	R	S	S	2
13	JC	S	S	S	S	2
14	GM	S	S	S	S	4
15	NJP	S	S	S	S	8

+ Az: Azlocilina, Carb: Carbenicilina, Gent: Gentamicina.
Amik: Amikacin.
++ S: Sensible
+++ R: Resistente

La CIM a la Azlocilina fue de 32 mcg/ml o menos en 14 casos (93^o/o) y de 128 mcg/ml en uno. En éste, tanto por Kirby-Bauer como CIM se presentó resistencia. (Cuadro No. 2).

Catorce pacientes (93^o/o) curaron clínica y bacteriológicamente, incluyendo el caso (No. 4-MG) con la cepa resistente (halo de 16 mm y CIM de 128 mcg/ml). El único enfermo que no curó fue una mujer de 22 años (No. 2-OG) con una úlcera de decúbito, a pesar de ser la bacteria sensible (halo de 27 mm y CIM de 16 mcg/ml) y de que los niveles máximos del antibiótico fueron de 180 mcg/ml.

En 10 pacientes los niveles promedio de Azlocilina a la hora de aplicada la droga fue de 159.6 mcg/ml al iniciar, 154.7 mcg/ml en la mitad y 144.5 mcg/ml al terminar el tratamiento. A las dos horas los niveles fueron de 31.9 mcg/ml, 38.4 mcg/ml y 29.4 mcg/ml respectivamente. (Cuadro No. 3).

CUADRO No. 3

Niveles plasmáticos de Azlocilina, a la hora y dos horas, después de una dosis de la droga, en tres ocasiones (mcg/ml).

Paciente No.	Iniciales	Dosis mgr	Inicial	Inter-medio	Final
1	JG	363	149/30	90/45	150/35
2	OG	3.000	165/25	160/19	180/23
3	MM	3.000	160/37	150/55	140/40
4	MG	3.000	110/23	160/25	120/20
5	MT	3.000	230/30	235/55	185/30
6	NS	3.000	155/25	170/40	160/30
7	CV	3.000	95/15	100/20	110/18
8	BR	3.000	170/50	240/60	180/45
9	RM	3.000	110/42	92/15.5	100/18
10	HP	3.000	122/12	150/50	120/35
Niveles promedio			159/31	154/38	144/29

Ningún paciente presentó intolerancia clínica. En tres se observó eosinofilia moderada, en uno leucopenia y en otro aumento discreto del potasio. Estas alteraciones fueron transitorias.

COMENTARIOS

En este estudio la Azlocilina fue tan efectiva como el Amikacin in vitro, para *Pseudomonas aeruginosa*, pues el 93^o/o de las cepas fueron sensibles a ambas drogas. La carbenicilina y la gentamicina solo fueron efectivas para el 66^o/o de las cepas, por lo cual estos antibióticos no parecen ser ya de elección para iniciar terapia en casos graves mientras se conoce el resultado del antibiograma.

Vervist (4) encontró que la CIM para el 90^o/o de las *Pseudomonas aeruginosas* era de 64 mcg/ml o menos. Para otras *Pseudomonas* de 32 mcg/ml. Hallazgos similares informaron Fu(5) y Wesley (6). Para Fu (5) la Azlocilina es la penicilina más activa para *Pseudomonas*, incluyendo antibióticos tales como mezlocilina, carbenicilina y ticarcilina.

Nuestros pacientes curaron clínica y bacteriológicamente con Azlocilina como único antibiótico en el 93^o/o de los casos. Este resulta-

do es superior al mencionado (72^o/o) por los investigadores iniciales (1).

Los niveles pico al principio del tratamiento (150 mcg/ml), en el intermedio (154 mcg/ml) y al final (144 mcg/ml) fueron cuatro o más veces la CIM en el 93^o/o de las bacterias aisladas, lo cual es garantía de su eliminación de los focos infecciosos.

La Azlocilina fue bien tolerada clínicamente por nuestros pacientes. En cinco que presentaron eosinofilia, leucopenia o discreto aumento del potasio, estas alteraciones fueron transitorias. Iguales hallazgos se informan en la literatura (1).

AGRADECIMIENTOS

A los Doctores Darío Pineda de la Clínica León XIII del ISS y Pedro Elkin Flórez del Hospital Infantil Municipal Concejo de Medellín, por su colaboración con varios de sus pacientes.

1. Investigator's Brochure. Azlocillin (Bay e 6905) Delbay Research, July 1978.
2. Edwin H. Lenette. Editor. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington D. C. 1980. Pages 288, 453, 459.
3. Simon, H. J., Yin, E. J. *Microbioassay of Antimicrobial Agents*. *Applied Microbiology* 19: 573, 1970.
4. Ludo Verbist. *Comparison of the Activities of the new Ureidopenicillins Piperacillin, Mezlocillin, Azlocillin and Bay 4999 Against Gram negative organisms*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 16: 115, 1979.
5. Kwung P. Fu and Harold C. Neu. *Azlocillin and Mezlocillin: New Ureido Penicillins*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 13: 930-938, 1978.
6. G. Wesley White, James B. Malow, Victoria M. Zimelis, Hossein Pahlavanzadeh, Anand P. Panwaker and George Gee Jackson. *Comparative in vitro activity of Azlocillin, Ampicillin, Mezlocillin, Piperacillin, and Ticarcillin, alone and in combination with an Aminoglycoside*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 15: 540-553, 1979.