

Selección de antimicrobianos

Aspectos a considerar

- Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán¹
- Lic. Enf. Mary Cruz Alemán Bocanegra²
- Q. C. B. Claudia Elena Guajardo Lara³
- Q. C. B. Nancy Aracely Rivera Cerda⁴

Introducción

Cuando el médico atiende a un paciente con una enfermedad infecciosa debe decidir si le prescribe antimicrobianos, de hacerlo, debe seleccionar el más adecuado; para cada caso hay un antimicrobiano de primera elección y varios de segunda opción. El “arte” de la selección adecuada consiste en conocer el antimicrobiano, el agente etiológico, el tipo de huésped, y estar familiarizado con los resultados de laboratorio.

En la mayoría de las ocasiones, la elección del antimicrobiano no se basa en la identificación del microorganismo causal ni de su susceptibilidad “*in vitro*”, elección terapéutica que se llama “empírica”; de hecho, en la práctica clínica cotidiana, la mayor parte de las decisiones para seleccionar el antimicrobiano es empírica, pues los casos graves no pueden esperar hasta tener un resultado de laboratorio y los casos leves no justifican la solicitud de exámenes de laboratorio. Sin embargo, “empírico” no significa caprichoso; hay muchos elementos clínicos y epidemiológicos que permiten hacer un diagnóstico etiológico de presunción en la mayoría de los casos, como son: el sitio de la infección, el tiempo de evolución, el mecanismo de producción, el tipo de huésped, si la infección es extra o intrahospitalaria, las tendencias de la resistencia bacteriana que existen en el hospital o comunidad donde se iniciará el manejo de la infección, entre otros.^{1,2}

El objetivo del presente reporte es efectuar algunas consideraciones sobre:

1) aspectos clínicos importantes en la selección racional del antimicrobiano, la cual, en fechas recientes, se ha complicado más porque los nuevos fármacos son introducidos con extensas campañas promocionales que los hacen parecer como panacea; 2) aspectos del laboratorio que nos permitan auxiliarnos

mejor de sus resultados, y 3) dar a conocer la tendencia de la resistencia bacteriana que existe en nuestro hospital.

Aspectos clínicos

Reglas clínicas que debemos recordar al seleccionar el antimicrobiano:¹⁻³

1.- “El tratamiento antimicrobiano empírico se justifica en un primer intento, pero no en intentos subsiguientes”, por lo que, cuando exista la necesidad de substituir un tratamiento, es preciso contar con datos objetivos que permitan hacer esta decisión sobre bases más sólidas. Esto quiere decir que aunque la decisión inicial sea “empírica”, no libera al médico de la responsabilidad de tomar las muestras apropiadas de cultivo para enviar al laboratorio.

2.- La forma adecuada de valorar la efectividad de un tratamiento antimicrobiano es a través de la evolución clínica del paciente. Aunque en la curación de una infección participan gran cantidad de factores –de entre los cuales los antimicrobianos son probablemente los menos importantes–, el propósito del tratamiento farmacológico de las infecciones es curar a los pacientes y no el esterilizar los cultivos (salvo en situaciones especiales), por ello, el cambio de antibiótico debe basarse en la evolución clínica; los resultados de laboratorio se utilizan para hacer la selección racional, no para decidir el cambio.

3.- Lo más nuevo y lo más caro no es necesariamente lo mejor. La mayor parte de las infecciones que requieren de antimicrobianos pueden ser tratadas con fármacos baratos y viejos. Entre los nuevos antimicrobianos hay muchos que son el resultado de pequeñas modificaciones estructurales que se han hecho a las fórmulas químicas de otros más antiguos, que solo les conceden pequeñas ventajas farmacocinéticas y no representan auténticas innovaciones, en cambio, sí incrementan notablemente su precio. Debemos enfatizar que en la estimación del costo del antibiótico debe tomarse en cuenta no solo el precio unitario del medicamento, sino también la calidad del mismo, la frecuencia y el número de días de administración,

1,2 Servicio de Infectología y Unidad de Vigilancia Epidemiológica del Hospital San José Tec de Monterrey.

3,4 Laboratorio de Microbiología Clínica del Hospital San José Tec de Monterrey.

el precio de las jeringas o de otros equipos que se requieren, la necesidad de personal calificado para aplicarlo, la utilización de pruebas de laboratorio para valorar la concentración de un antibiótico en el suero, y otros factores más.

4.- No es indispensable saber manejar todos y cada uno de los antimicrobianos que se encuentran en el mercado; muchos de ellos son tan parecidos entre sí que no representa ninguna ventaja substancial conocer sus pequeñas diferencias.

5.- Un concepto que debe erradicarse en la selección de un antimicrobiano es el de "amplio espectro". En ningún caso es conveniente tratar de abarcar todas las eventualidades y excluir el diagnóstico etiológico, ya que no es posible cubrir el espectro total, aun combinando seis o siete antimicrobianos y, en cambio, se agregan los inconvenientes de cada uno de ellos y se incrementa el riesgo de sobre-infección; de hecho, la necesidad de usar antibióticos en combinación, aun en casos graves como pacientes neutropénicos con sepsis, está en duda.⁴

Debemos estar conscientes que en realidad no existen los "antibióticos de amplio espectro", al menos en el sentido en que los promueve la industria farmacéutica; para cada uno de ellos hay muchos microorganismos con resistencia primaria o secundaria y cada uno de ellos tiene indicaciones precisas y limitadas.

Para resumir, al indicar un antimicrobiano debemos de tener juicio clínico, conocimiento del agente antimicrobiano y de los exámenes de laboratorio (en caso de considerarse necesarios). El médico debe de tener la respuesta a un mínimo de 7 preguntas antes de indicar el tratamiento (ver Cuadro 1), y dejar clara constancia en el expediente clínico el motivo por el que indica el antimicrobiano.

Aspectos de laboratorio

Se debe conocer la importancia del Laboratorio de Microbiología Clínica para poderse auxiliar de sus resultados:

Además de la identificación del microorganismo existen muchos exámenes de laboratorio que son muy útiles, sin embargo, debido a que la resistencia bacteriana va en aumento y los patrones de susceptibilidad antimicrobiana que se consideraban predecibles cada vez son menos predecibles, la realización de un antibiograma confiable es de suma importancia; por lo que conviene informar periódicamente a la comunidad médica de las tendencias en la resistencia: *Staphylococcus aureus* methicilino-

Cuadro 1. Preguntas a contestar antes de iniciar un antibiótico

- 1.- ¿Está indicado el uso de antibióticos?
- 2.- ¿Qué microorganismos serían los más probables?
- 3.- ¿Se tomaron y procesaron en forma adecuada las muestras clínicas?
- 4.- ¿Qué antibiótico es el más adecuado en este paciente? (efectividad, farmacocinética, dosis, vía de administración, efectos adversos, costos, etc.)
- 5.- ¿Antibiótico único o combinación de antibióticos?
- 6.- ¿Tipo de huésped? (estado inmunológico, enfermedades subyacentes, insuficiencia renal, hepática, etc.)
- 7.- ¿Está funcionando, cuánto tiempo en uso y cuándo cambiarlo? (resultado de cultivo, aparición de resistencia, etc.)

resistentes, *Enterococcus* ampicilino y/o vancomicina-resistentes, organismos Gram negativos productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y metalo- β -lactamasas, diseminación de las AmpC- β -lactamasas, bacterias que mutan el sitio de acción de las fluoroquinolonas, entre otros.^{5,6} En el caso del estreptococo, se recomienda efectuar periódicamente antibiogramas para conocer si persiste susceptible a la penicilina.

En términos generales, los antibiogramas se deben efectuar cuando:

- 1.- El patrón de susceptibilidad de la bacteria no es predecible, y/o el germen se aísla de muestras clínicas importantes, como sangre, líquido cefalorraquídeo u otras cavidades cerradas estériles. Sin embargo, el médico siempre debe de tener en mente que existen discrepancias entre la actividad "in vitro" de un antimicrobiano y su eficacia clínica, ya que en ocasiones los resultados de laboratorio subestiman la frecuencia de resistencia.

El resultado en el antibiograma nos informa que antibiótico es el más probable que no sea efectivo, al reportárnoslo resistente; sin embargo, no garantiza que el antibiótico que reporta susceptible vaya a ser un éxito. Tomando en cuenta lo anterior, antibióticos recientes como tygeciclina, doripenem, daptomicina, que aún no cuentan con puntos de corte que indiquen resistencia, no deben incluirse en los reportes microbiológicos de rutina.

El efectuar antibiogramas a todos los aislamientos de herida, drenajes, orina, tracto digestivo, genitourinario, entre otros, es costoso, consume tiempo y no son útiles en la práctica clínica.

Es muy importante la forma como se toma la muestra y de qué sitio se tomó, algunas de ellas, como las puntas de las sondas de drenaje (urinario o quirúrgico) no se deben enviar a cultivar, las muestras tomadas de sitios normalmente contaminados (ej. contenido intestinal) no son útiles, a menos que se busquen patógenos específicos (ej. los causantes de diarreas); como tampoco es útil el aislamiento de *Cándida* spp de secreción bronquial.⁷

Clásicamente se usó el método de difusión de disco para efectuar el antibiograma, debido a que es fácil de efectuar y tiene reproducibilidad; sin embargo, con el método de dilución se obtienen determinaciones más exactas de susceptibilidad a los antimicrobianos, al determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) de los antibióticos para el organismo infectante en estudio, generando mayor costo-beneficio. Con el empleo de aparatos automatizados esto se efectúa fácilmente.

La CIM se define como la menor concentración de antibiótico que previene el crecimiento visible del organismo estudiado; la CBM es la menor concentración que resulta en la eliminación completa del microorganismo, o que permite no más del 0.1 % de organismos sobrevivientes.^{8,9} Cuando el CIM y el CBM son los mismos, el antimicrobiano es considerado bactericida, si el CBM es mayor, se considera bacteriostático.

La determinación rutinaria de las CIM de todos los aislamientos bacterianos de importancia permite seleccionar un antibiótico activo contra el microorganismo; dependiendo del sitio de la infección, el antibiótico administrado debe alcanzar niveles sanguíneos que excedan 2 a 8 veces su CIM para tener buena respuesta al tratamiento; esta regla no toma en cuenta la penetración del antibiótico a diversos tejidos ni los mecanismos de defensa del huésped.

Como la susceptibilidad o resistencia del microorganismo al antibiótico va a depender de los niveles que este alcance en el sitio de la infección, puede existir dificultad en interpretar la CIM; ejemplo: un CIM a piperacilina de 16 µg/ml para *Pseudomonas aeruginosa* pareciera un valor muy alto, pero la dosis de 3 gms intravenosos da lugar a niveles séricos mayores de 100 µg/ml, y por lo tanto el organismo se considerará susceptible; en cambio, una CIM a penicilina G

de 0.5 µg/ml para *Streptococcus viridans* sugiere que es susceptible, pero la experiencia en los casos de endocarditis por este germen muestra que esta CIM representa resistencia relativa dado los niveles de penicilina que se alcanza.^{3,8,10}

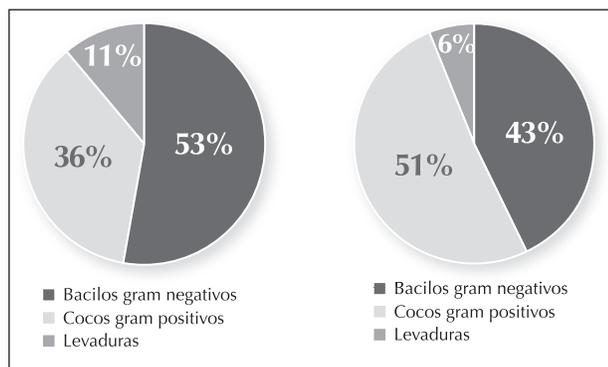
Los antibiogramas para bacterias anaeróbicas no deben efectuarse rutinariamente, ya que no son necesarios en el manejo de infecciones clínicas.

Al efectuar el antibiograma, existen "alertas" que sugieren que el microorganismo puede tener resistencia importante y dar resultados falsamente susceptibles para algunos antibióticos, por ello el laboratorio detecta y confirma, mediante otras técnicas, aquellas bacterias con estos mecanismos de resistencia (ej.: las productoras de β lactamasas, de BLEE, productoras de carbapenemasas, entre otras), por lo que en ocasiones es preferible retardar el resultado del antibiograma, pero que sea confiable, a reportar uno rápidamente con susceptibilidades falsas.

Tendencia de la resistencia bacteriana

Como el resultado del antibiograma "promueve" el uso del antimicrobiano, debe evitarse reportar aquellos no recomendados para el germen aislado y/o que se acompañen de rápido desarrollo de resistencia, para ello, se realiza una selección del reporte del antibiograma, llamada también supresión de antibióticos, que se recomienda para optimizar su uso y es avalada por instituciones expertas.⁶ En el Laboratorio de Microbiología del Hospital San José Tec de Monterrey, desde septiembre del 2006, efectuamos este sistema selectivo de reporte, así el médico tiene la información de la susceptibilidad a los antimicrobianos más adecuados para el tratamiento de la infección específica. Además, en conjunto con la Unidad de Vigilancia Epidemiológica del Hospital, se analizan las tendencias de los patrones de resistencia antimicrobiana y se comunican al personal médico. En las Figuras 1 a 5 y en el Cuadro 2 informamos los resultados de los aislamientos de cultivos que consideramos se tomaron adecuadamente del 2007 al 2009; como el número de muestras positivas al año en nuestro Hospital es bajo, no es conveniente hacer un reporte anual.⁵ Los resultados muestran la prevalencia de microorganismos más frecuentemente aislados, los antibióticos con mayor susceptibilidad y que consideramos de elección para manejo empírico en el paciente grave (mientras tenemos resultados de cultivos) en los cuatro microorganismos más frecuentemente aislados, tanto en el total de cultivos como en los hemocultivos. De los resultados, concluimos que no es recomendable usar quinolonas (ej. ciprofloxacina o levofloxacina) para manejo empírico del paciente

Figura 1. Microorganismos aislados 2007-2009



Total de cultivos aislados en hemocultivos.

grave con sospecha de infección por *E. coli*; tampoco el uso de ceftazidima, piperacilina/tazobactam o cefepime ante la sospecha de infección por *P. aeruginosa*; ni de oxacilina, en el caso de los estafilococos.

Otros estudios

Conocer la concentración de un antimicrobiano en el suero puede ser necesaria para asegurar un tratamiento y/o prevenir toxicidad; sin embargo, el desarrollo de antimicrobianos con menos efectos adversos disminuyó de forma importante la necesidad de estos estudios, los que pueden ser útiles cuando se usan aminoglucósidos o vancomicina, y sobre todo en pacientes hemodinámicamente inestables o con insuficiencia renal. La concentración máxima (en pico) se obtiene 1 ó 2 horas después de la administración intramuscular y 30 minutos después de terminar la infusión intravenosa de una dosis. Sin embargo, la concentración final (antes de la siguiente dosis) parece ser lo que mejor predice la eficiencia y toxicidad.^{11,12} La concentración del antibiótico se puede determinar por diversas técnicas: bioensayo, cromatografía líquida, inmuno ensayo, esta última es la que se emplea en el Hospital.

Existen otras pruebas de laboratorio, como la susceptibilidad con antibióticos combinados para determinar

sinergismo, la determinación de CBM, la detección del fenómeno de tolerancia, pruebas séricas bactericidas, entre otras, que no tienen utilidad clínica importante, son laboriosas y no están estandarizadas.¹³

Comentarios

El éxito inicial obtenido con la aparición de los antibióticos, en los años sesenta llevó a que el cirujano general de los Estados Unidos de América hiciera aquella famosa declaración: “ya es momento de cerrar el libro de las enfermedades infecciosas, la guerra contra ellas se ha ganado”.¹⁴ Esto refleja el sentimiento general de la comunidad médica de ese entonces. Sin embargo, después de más de 40 años, nos damos cuenta que fue un gran error. Estamos muy lejos de “cerrar el libro de las enfermedades infecciosas”, a pesar de que ahora contamos con más antibióticos que en aquellas épocas, las enfermedades infecciosas siguen encabezando las causas de mortalidad.

La aparición y diseminación de la resistencia bacteriana es la principal razón por la cual no se ha logrado conquistar a las enfermedades infecciosas; esta resistencia se debe tanto al mal uso que el médico efectúa de los antibióticos, como a la gran capacidad que tienen las bacterias de adaptarse a los cambios.

Los microorganismos que principalmente causan la mayoría de las infecciones en el hospital son aquellos que “escapan” a la acción de los antibióticos y se les conoce como grupo “ESKAPE”, integrado por Enterococos, Estafilococos, klebsiellas, Pseudomonas y Enterobacterias.¹⁵ Lo anterior, aunado a una importante disminución en la investigación y el desarrollo de nuevos antimicrobianos obliga a la implementación de planes para combatir la resistencia bacteriana,¹⁶⁻¹⁸ estableciéndose “los 12 mandamientos” para un mejor control de las infecciones (ver Figura 6), los que junto con las preguntas a contestar antes de iniciar un antibiótico nos permitirán como médicos, colaborar para el mejor uso de los antimicrobianos.

Cuadro 2. Microorganismos más frecuentemente aislados 2007-2009

Total de cultivos		Aislamientos en hemocultivos	
<i>E. coli</i>	28% (690)	<i>S. epidermidis</i>	24% (108)
<i>P. aeruginosa</i>	11% (268)	<i>E. coli</i>	11% (51)
<i>Candida sp</i>	10% (263)	<i>P. aeruginosa</i>	9% (40)
<i>S. epidermidis</i>	9% (237)	<i>S. aureus, Candida spp</i>	6% (29)
<i>S. aureus</i>	8% (190)	<i>S. hominis</i>	5% (23)
		<i>E. cloacae</i>	5% (22)
() número de aislamientos			

Figura 2. E. coli susceptibilidad 2007-2009

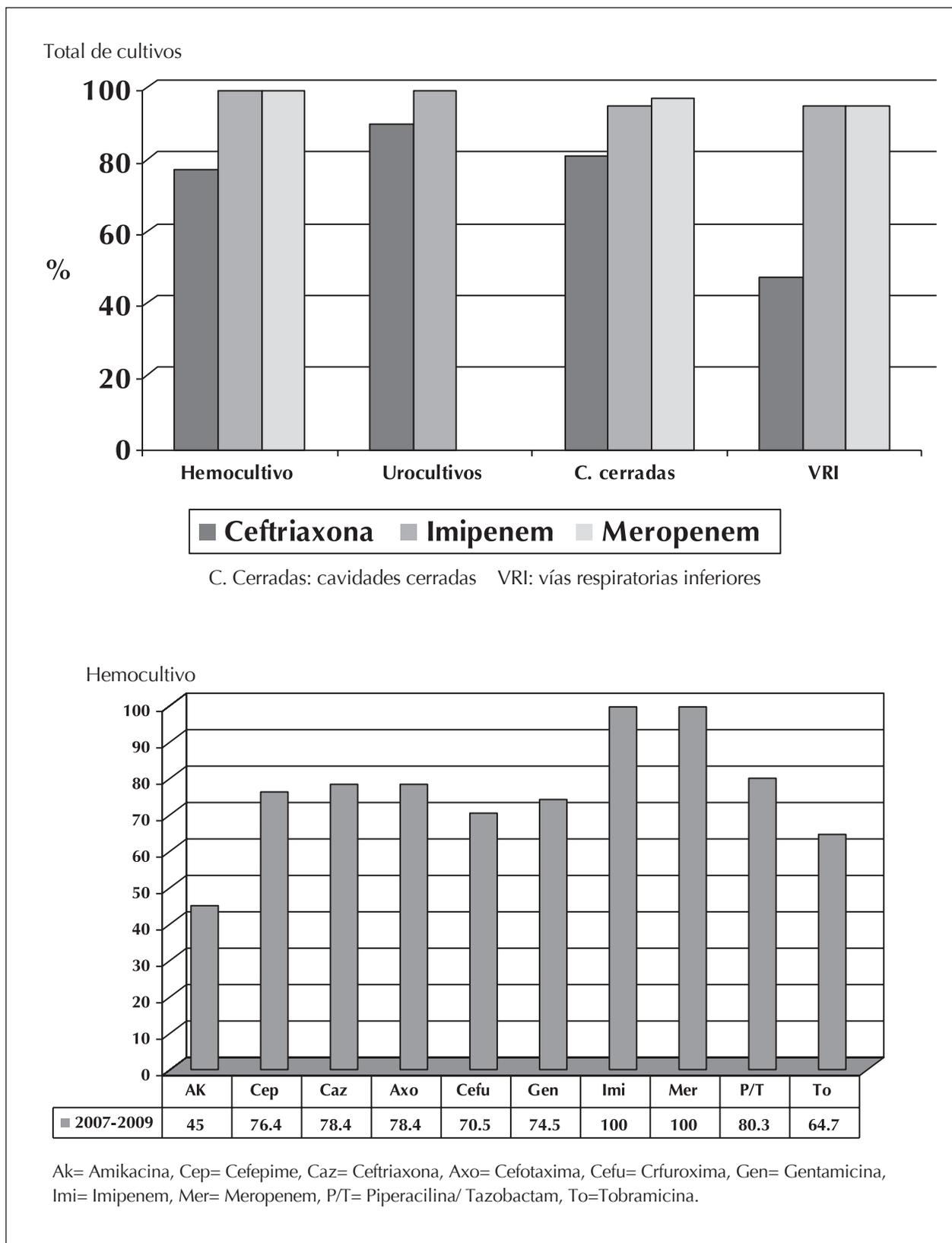


Figura 3. P. aeruginosa susceptibilidad 2007-2009

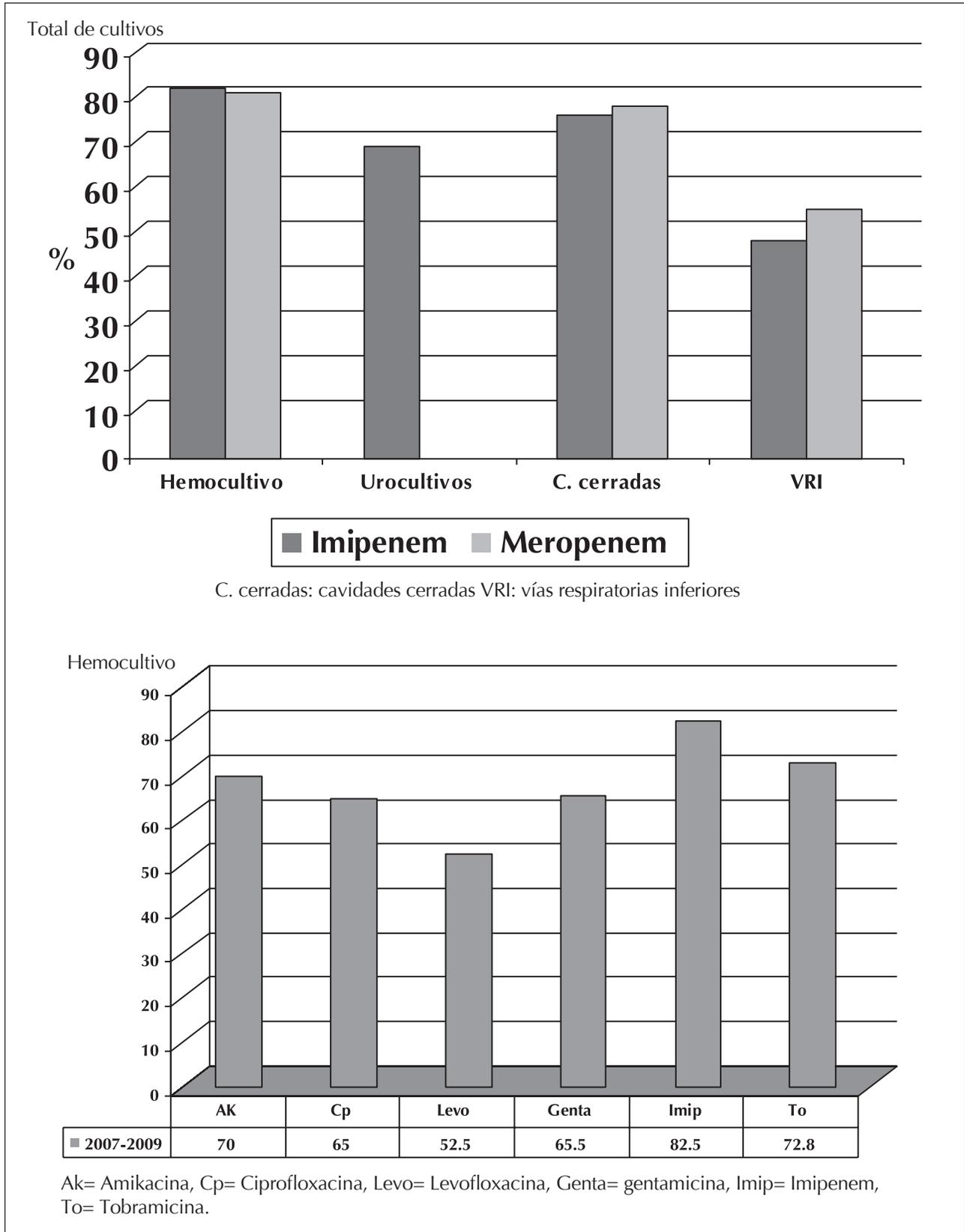


Figura 4. S. epidermidis susceptibilidad 2007-2009

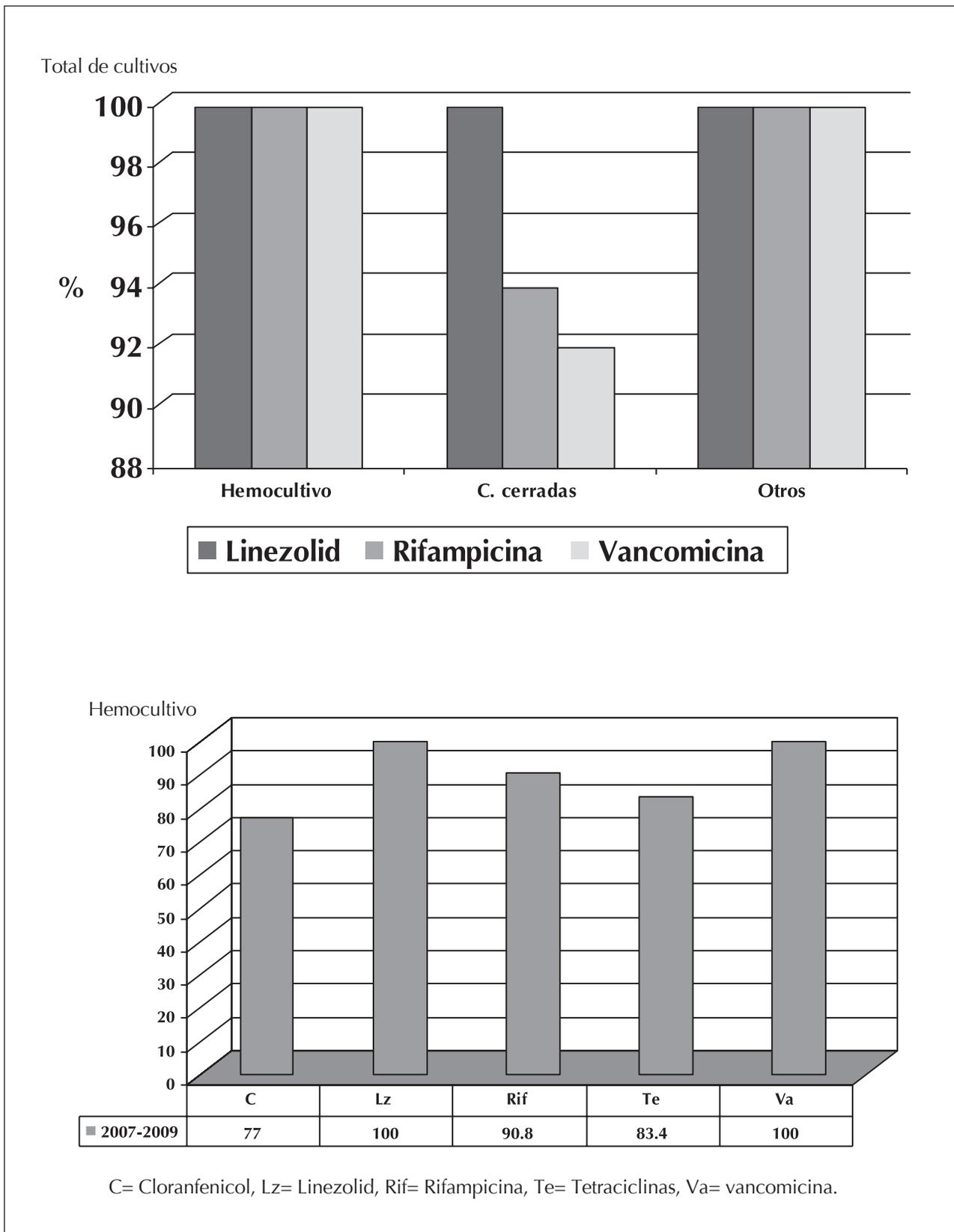


Figura 5.- S. aureus susceptibilidad 2007-2009

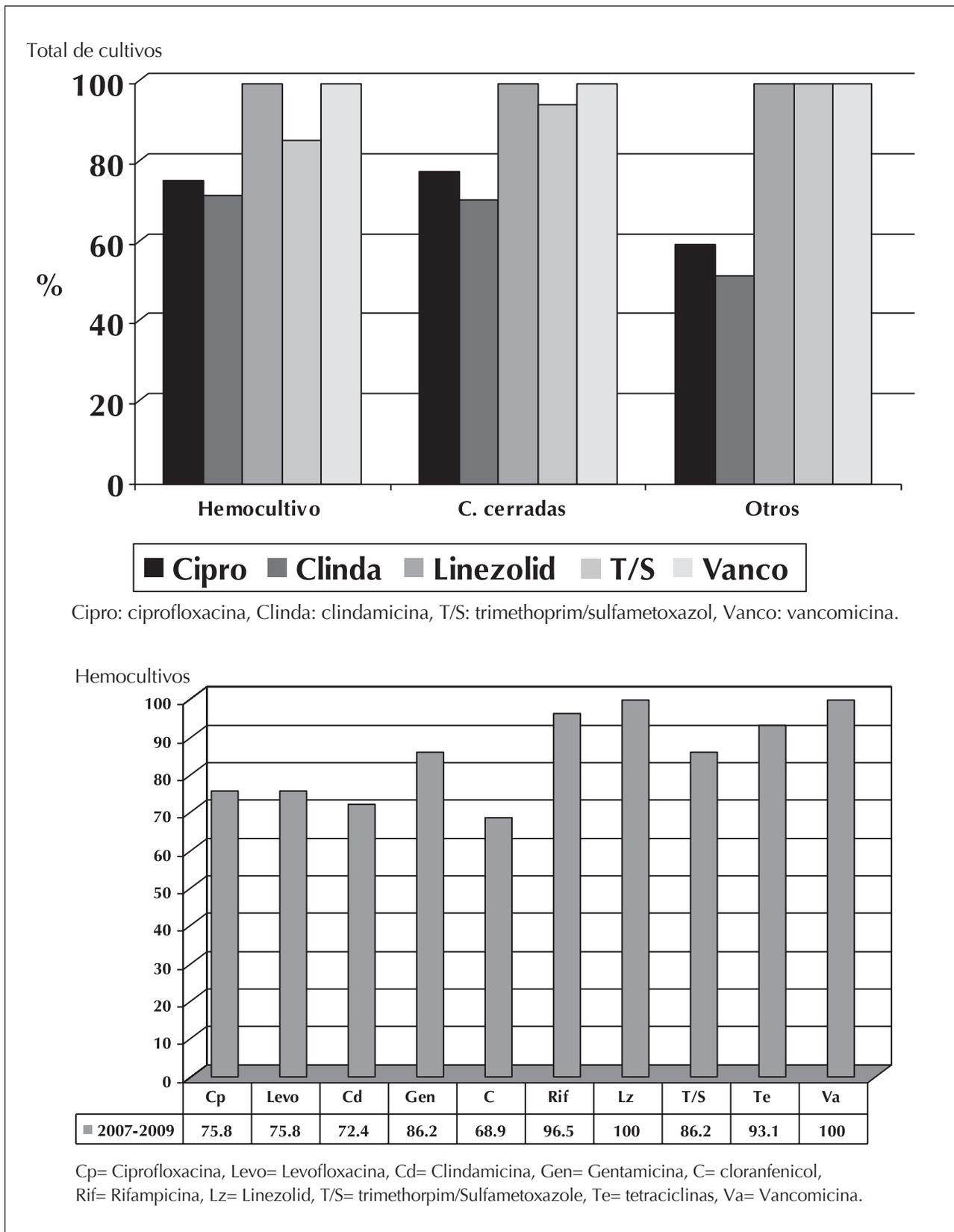
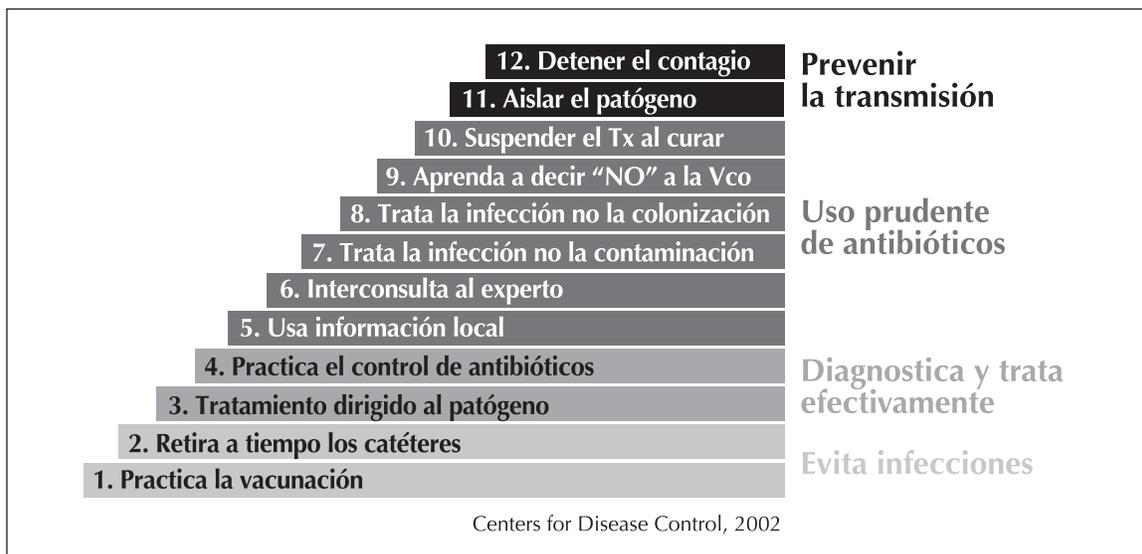


Figura 6. Los doce mandamientos para el control de infecciones



Referencias bibliográficas

1. Wilkoske CJ. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc.* 1991; 66:931-941.
2. Rosenblett JE. Laboratory Test used to guide Antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:942-948.
3. Mollering RC, Jr, Eliopoulos GM. Principles of Anti-Infective Therapy. Chap 16. In Mandell, Bennett, & Dolin: Principle and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. 2005, Churchill Livingstone. And Imprint of Elsevier.
4. Glasmacher A, von Lillfeld-Toal M, Schultle S, Hahnc S, Schmidt-Wolf IG, Prentice A. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(Suppl 5): 17-23.
5. Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from The Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis* 2007; 44:867-73.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; Twentieth Informational Supplement. CLSI document M100-S20, vol. 30 No1. Replaces M100-S19, vol. 29, No 3. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA, USA, 2010.
7. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et.al. Clinical Practice Guidelines form the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503-535.
8. Martínez-Martínez I. El futuro de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(supl 2) 64-71.
9. Edelmann A, Pietzcker T, Wellinhausen N. Comparison of direct disk diffusion test and standard microtiter broth dilution susceptibility testing of blood culture isolates. *Jour Med Microbiol* 2007; 56: 202-207.
10. Bantar C, Alcazar G, Franco D, Salamone F, Vesco E, Stieben T, et.al. Are laboratory-based antibiograms reliable to guide the selection of empirical antimicrobial treatment in patients with hospital- acquired infections? *Jour Antimicrob Chemother* 2007; 59:140-143.

11. Vancomycin dosing and monitoring. *The Medical Letter.* 2009; 51:25.
12. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et.al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health- System Pharmacists, the Infectious Disease Society of America, and the Society of Infectious Disease Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66:82-98.
13. Alvarez-Lerma F, Olachea P, Grau S, Marin M, Dominguez A, Martínez-Lanao J, et al. Recomendaciones para La monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:230-239.
14. The Office of the Public Health Service Historian. Frequently asked questions. US Public Health Service, office of the librarian, 2006. Available at: <http://lhncbc.nlm.nih.gov/apdb/phsHistory/faqs.html>.
15. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards jr JE, Gilbert D, Rice LB, et.al. Bad bugs, no drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1-12.
16. Allerberger F, Mittermayer H. Antimicrobial Stewardship. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:197-199.
17. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et.al. The epidemic of antibiotic-resistance infections: A call to action for the medical community from the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:155-64.
18. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Disease Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44:159-77.

Correspondencia

Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán
Email: jjag@hsj.com.mx