

Interpretación del antibiograma en la elección del antibiótico y vía de administración

R. Cantón Moreno

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

La interpretación del antibiograma se fundamenta en el análisis de los datos de sensibilidad, la detección de mecanismos de resistencia, la farmacología del antimicrobiano y los resultados derivados de su utilización clínica. Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) varían dependiendo del régimen terapéutico, la formulación utilizada y la vía de administración. En un futuro la interpretación del antibiograma debe adaptarse a estas consideraciones. Un ejemplo claro sería la utilización de antibióticos por vía inhalada para los que se continúan utilizando criterios diseñados para la administración intravenosa.

Los Laboratorios de Microbiología realizan a diario estudios de sensibilidad a los antimicrobianos de los microorganismos con relevancia clínica obtenidos a partir de los cultivos microbiológicos. Para ello utilizan las técnicas de difusión con discos o microdilución; esta última incorporada mayoritariamente a los denominados sistemas automáticos¹.

Los valores cuantitativos ofrecidos en el estudio de sensibilidad, halos de inhibición, expresados en mm, o concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), expresadas en µg/ml, se traducen en categorías clínicas cualitativas (sensible, intermedio o resistente) y se recogen en los informes que emite el Laboratorio de Microbiología. La traducción de los valores cuantitativos en cualitativos atiende a criterios microbiológicos, farmacológicos y clínicos que se establecen por diferentes comités, entre los que destacan el del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) en los Estados Unidos, el *European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing* (EUCAST) en el ámbito europeo o la Mesa Española para la Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos (MENSURA) en España. En la **tabla 1** se indican algunos ejemplos para distintos antimicrobianos y microorganismos, indicando las diferencias dependiendo del lugar en el que se localiza la infección o en la vía de administración. Aunque estos criterios son bastante homogéneos, existen diferencias entre los diferentes comités debido a una corriente interpretativa en la que los datos de sensibilidad se analizan en su conjunto y se infieren la presencia de mecanismos de resistencia que puedan comprometer el éxito terapéutico².

Criterio farmacológico e interpretación del antibiograma

Durante años, la interpretación del antibiograma ha estado guiada por la relación que existe entre los valores de CMI y las concentraciones teóricas que se alcanzan en el lugar de la infección tras la administración del antimicrobiano. El valor de la CMI depende esencialmente de la presencia o ausencia de mecanismos de resistencia en el microorganismo estudiado, mientras que la dosis utilizada, la vía de administración y la farmacocinética del antimicrobiano definen las concentraciones en el lugar de la infección. Habitualmente, como valor de referencia se toma la concentración que se alcanza en el compartimento plasmático con una administración por vía intravenosa, ignorando otros compartimentos y otras vías de administración³. Dado que las categorías clínicas tienden a guiar la elección del antimicrobiano y aseguran una mayor probabilidad de éxito terapéutico en el caso de interpretarse los valores cuantitativos como sensible y, por el contrario, de mayor probabilidad de fracaso terapéutico cuando se interpretan como resistente, el planteamiento anterior no responde satisfactoriamente por igual ante infecciones con localizaciones anatómicas dispares.

Desde los primeros años de utilización de los antimicrobianos se conoce que las concentraciones de estos fármacos en la orina son muy superiores a las que se alcanzan en sangre, sobre todo cuando se consideran antimicrobianos con excreción renal mayoritaria en forma de metabolitos activos o como fármacos no metabolizados⁴. Este planteamiento presupone el éxito terapéutico aun cuando la actividad intrínseca de los antimicrobianos no sea excesiva, como la nitrofurantoína, el ácido nalidíxico, las sulfamidas o el cotrimoxazol. Por extensión, podría pensarse que en las infecciones urinarias no complicadas podrían utilizarse con seguridad antimicrobianos escasamente afectados por mecanismos de resistencia de bajo nivel. Como ejemplo tendríamos las mutaciones de primer escalón en las topoisomeras que incrementa ligeramente los valores de CMI de la ciprofloxacina (de menos de 0,01 µg/ml a 0,06-1 µg/ml)⁵ o las enterobacterias con determinadas β-lactamasas de espectro extendido que incrementan discretamente los valores de CMI de las cefalosporinas (de menos de 0,1 µg/ml a 0,5-2 µg/ml)⁶. Este planteamiento reduce la predicción del éxito terapéutico a la única consideración del valor de la concentración por encima del de la CMI. Sin embargo, a pesar de su sencillez, este cociente representa el inicio de los conceptos que con posterioridad se han agrupado bajo el

Correspondencia: R. Cantón.
Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km 9,1.
28034 Madrid.
Correo electrónico: rcanton.hrc@salud.madrid.org
Aceptado para su publicación el 27 de junio de 2003.

TABLA 1
Interpretación del antibiograma

Microorganismos	Antimicrobianos	Localización de la infección o vía de administración	Interpretación CMI (µg/ml)		
			S (≤)	I	R (≥)
<i>Enterobacteriaceae</i>	Amoxicilina		8	16	32
	Amoxicilina/ clavulánico		8/4	16/4	32/4
	Cefuroxima	Administración iv	8	16	32
	Cefuroxima axetil	Administración oral	4	8-16	32
	Ciprofloxacina		1	2	4
	Levofloxacina		2	4	8
	Tobramicina		4	8	16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima		8	16	32
	Ciprofloxacina		1	2	4
	Levofloxacina		2	4	8
	Tobramicina		4	8	16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina		0,06	0,12	2
	Amoxicilina	Infección no meningea	2	4	8
	Amoxicilina/ clavulánico	Infección no meningea	2/1	4/2	8/4
	Cefuroxima	Administración iv	0,5	1	2
	Cefuroxima axetil	Administración oral	1	2	4
	Cefotaxima	Meningitis	0,5	1	2
	Cefotaxima	Infección no meningea	1	2	4
	Levofloxacina		2	4	8

Algunos ejemplos en función de los distintos antimicrobianos y microorganismos, lugar de la infección o vía de administración. Datos tomados de la referencia número 20. CMI: concentración mínima inhibitoria; iv: por vía intravenosa; S: sensible; I: intermedio; R: resistente.

epígrafe de la farmacocinética-farmacodinamia o PK/PD y que actualmente guían la utilización de numerosos antimicrobianos⁷.

En los años ochenta y noventa se realizaron estudios con distintos antibióticos representantes de las diferentes familias y se establecieron otros parámetros PK/PD que satisfacían mejor la correlación entre el éxito terapéutico y el valor de la CMI, entre ellos la relación entre el área bajo la curva resultante de las concentraciones que se obtienen en el lugar de la infección a lo largo del tiempo y la CMI (AUC/CMI) y la duración del tiempo en el que se exceden los valores de CMI (T/CMI) (fig. 1). Por medio de estos trabajos se ha constatado que los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas tienen un efecto bactericida que depende de la concentración y produce efectos prolongados a lo largo del tiempo. En este caso, la relación entre la concentración y la CMI es el parámetro que mejor define la actividad antimicrobiana y por tanto el éxito terapéutico. Por el contrario, el efecto bactericida de los antibióticos β-lactámicos, la mayoría de los macrólidos, la clindamicina y, más recientemente, el linezolid dependen del tiempo de actuación, ya que los efectos son poco prolongados. Por ello, el período en el que se mantiene la concentración de antimicrobiano por encima de los valores de CMI (T/CMI) es el parámetro que mejor define su actividad. Asimismo, las tetraciclinas, los glucopéptidos, la quinupristina-dalfopristina y la azitromicina también tienen un efecto bactericida que depende del tiempo de actuación, pero, a diferencia de los anteriores, produce efectos prolongados. Por ello, el área bajo la curva por encima de la CMI (AUC/CMI) es el parámetro que mejor define su actuación.

Los modelos *in vitro* que remedan las condiciones farmacocinéticas en las que se encuentran los anti-

microbianos en el lugar de la infección y los ensayos en animales han corroborado la importancia de estos parámetros y han servido para redefinir categorías clínicas de diferentes antimicrobianos dependiendo del lugar en el que se encuentre la infección. El ejemplo más ilustrativo es el de los antibióticos β-lactámicos y *Streptococcus pneumoniae*⁸, ya que existen diferentes criterios cuando se considera la infección meningea o extrameningea por este microorganismo (tabla 1). Estas mismas consideraciones y los resultados clínicos también han servido para proponer nuevas categorías en la neumonía neumocócica, elevando los puntos de sensibilidad y resistencia para algunos β-lactámicos⁹.

Interpretación del antibiograma y vía de administración

Por el momento existen escasos ejemplos en los que se establezcan diferencias de interpretación de los datos de sensibilidad cuando se consideran las distintas vías de administración. Éstos se reducen a las cefalosporinas orales, siendo la cefuroxima el ejemplo más ilustrativo (tabla 1). Su administración por vía oral en forma de éster (cefuroxima axetil) consigue unas concentraciones en compartimento plasmático algo inferiores a las que se obtienen por vía intravenosa en forma de sal (cefuroxima sódica)¹⁰.

Con las nuevas fluoroquinolonas los criterios no deben ser diferentes cuando se considera la vía oral o la intravenosa, ya que la biodisponibilidad es elevada; las concentraciones en el compartimento plasmático son similares y las curvas farmacocinéticas superponibles¹¹. No obstante, podrían existir diferencias de interpretación cuando se considera una infección respiratoria de vías bajas ya que las concentraciones en

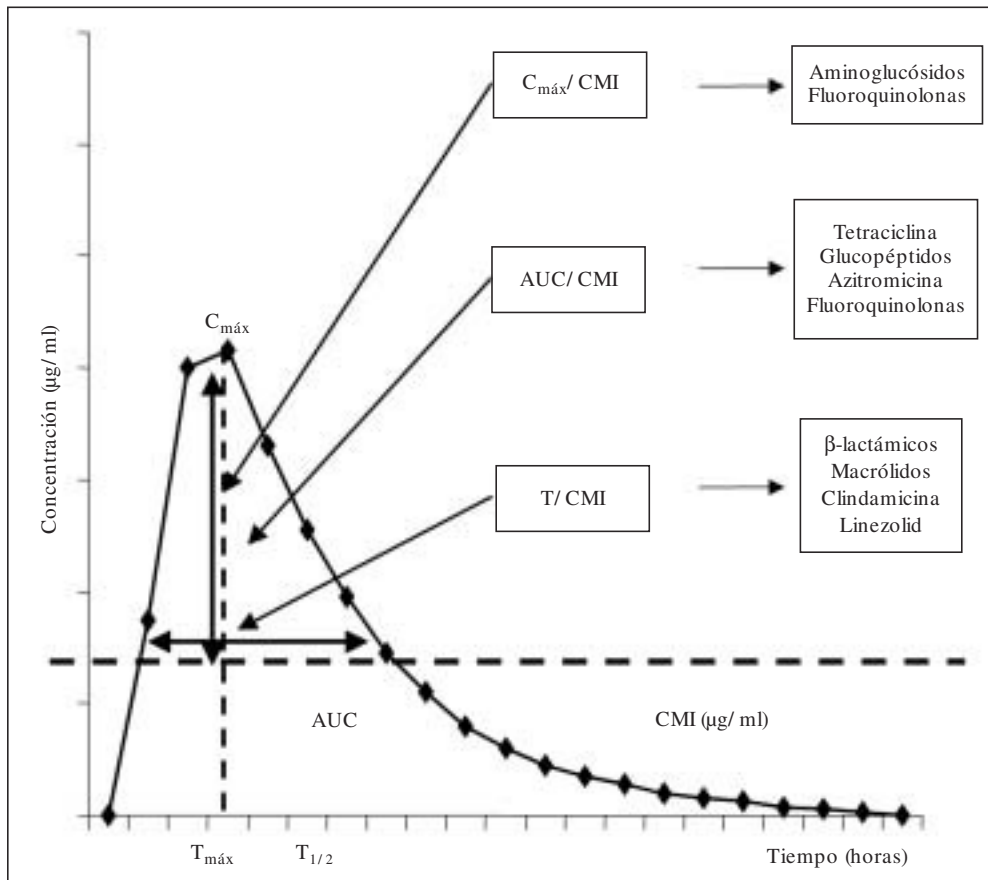


Fig. 1. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) que definen la actividad de los antimicrobianos, indicando los antimicrobianos que mejor se ajustan a cada uno de ellos. CMI: concentración mínima inhibitoria; AUC: área bajo la curva; T: tiempo.

el líquido de revestimiento bronquial y macrófagos alveolares son superiores a las que se obtienen en el compartimento plasmático y la cinética de eliminación diferente. En el caso de la levofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina las concentraciones en estos lugares exceden entre 2 y 18 veces las que se alcanzan en el compartimento plasmático, siendo algo menor la cinética de eliminación y por tanto mayor el AUC. En este sentido se ha estimado que para *S. pneumoniae* el valor AUC/CMI que mejor predice el éxito terapéutico en la infección respiratoria es de 30. Dependiendo de la fluoroquinolona considerada este valor se alcanza cuando los valores de CMI de *S. pneumoniae* son inferiores a rangos entre 0,5 y 2 µg/ml¹².

Unas situaciones que deberían manejarse de forma diferente a las anteriormente descritas serían la administración tópica de los antimicrobianos en las infecciones de piel o mucosas, la administración oral de antibióticos no absorbibles en el intestino o la utilización de antimicrobianos por vía inhalada. En todos los casos, las concentraciones que se alcanzan en el lugar de la infección son muy elevadas, por lo que no deberían aplicarse los criterios tradicionales adaptados a la administración intravenosa. Como ejemplo de la primera situación se encontrarían la utilización de mupirocina frente a la colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina¹³. En la de los antimicrobianos con escasa o nula absorción por

vía oral los ejemplos más ilustrativos son los de los aminoglucósidos, la colistina y la de determinados antifúngicos en la decontaminación intestinal selectiva empleada en determinados pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos o el uso de vancomicina, no recomendado en la actualidad, para la eliminación de *Clostridium difficile* del intestino^{14,15}. Como ejemplos de la vía inhalada encontraríamos la utilización de la colistina en los pacientes con neumonía asociada a ventilador por *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente¹⁴ o la utilización de este antimicrobiano o tobramicina inhalada en el control de la colonización por *P. aeruginosa* en la fibrosis quística¹⁶.

Tomando como modelo la tobramicina y *P. aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística los criterios actuales establecen 4 y 16 µg/ml como puntos de corte de sensibilidad y de resistencia, respectivamente. Estos criterios se ajustan a tratamientos intravenosos y localización de la infección en sangre. Como se expresó con anterioridad, los aminoglucósidos tienen un comportamiento para los que el cociente entre la concentración máxima y el valor de la CMI define mejor la relación PK/PD y por tanto el éxito terapéutico. Esta consideración ha modificado la forma de utilización de este grupo de antimicrobianos. Se ha pasado de administrar dos o tres dosis en 24 horas a su empleo en dosis única diaria sin que se incrementen los efectos tóxicos y, por el contrario, se

beneficie su actividad antimicrobiana. Igualmente debería motivar un cambio de actitud en los criterios de sensibilidad y resistencia de *P. aeruginosa* frente a tobramicina cuando se emplea la vía inhalada. Este hecho ha sido promovido por diferentes autores a la vista de los datos farmacocinéticos, las consideraciones farmacodinámicas anteriormente aludidas, los datos de sensibilidad de *P. aeruginosa* frente a tobramicina y datos clínicos derivados de su utilización^{16,17}. Las concentraciones máximas de tobramicina que se alcanzan en sangre después de una administración intravenosa, en dosis múltiple o dosis única diaria, no supera los 8 µg/ml de media (rango: 5,6-12 µg/ml), siendo muy inferior (1,4 µg/ml [0,5-2,8 µg/ml]) la que se obtiene en el esputo o en broncoaspirados tras la administración por vía intravenosa. Por el contrario, la concentración media que se alcanza en el esputo tras una administración en aerosoles con un esquema de inhalación de 300 mg cada 12 horas es superior a los 1.200 µg/ml, sin que sean significativos los que se observan en el compartimento plasmático (0,9 µg/ml)¹⁶. La correlación entre estos valores farmacocinéticos y los de CMI de la tobramicina en aislados de fibrosis quística podrían fundamentar la elevación del punto de corte de resistencia, pasando de 16 µg/ml a 128 µg/ml cuando se considera su utilización en aerosoles.

Desde un punto de vista epidemiológico, la mayoría de los aislados de *P. aeruginosa* no presentan mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos y se inhiben por concentraciones de tobramicina entre 0,25 y 4 µg/ml¹⁷. Una segunda población, inhibida entre 8 y 16 µg/ml, se asocia con mecanismos de resistencia ligados a bombas de expulsión y que hipotéticamente podría soslayarse con concentraciones elevadas de tobramicina. Este mecanismo de resistencia es el mayoritario entre los aislados de los pacientes con fibrosis quística¹⁸ y se diferencian claramente de una tercera población, menos habitual entre los aislados de *P. aeruginosa*, que presenta enzimas modificantes de aminoglucósidos y se caracterizan por valores de CMI superiores a 32 ó 64 µg/ml¹⁹. La elevación del punto de corte de la tobramicina en la administración por vía inhalada dejaría aún un margen de seguridad desde el punto de vista farmacodinámico debido a las elevadas concentraciones que se obtienen¹⁶ y podría beneficiar la utilización de este fármaco en estos pacientes. En este caso es esencial recoger los datos de sensibilidad, los valores de CMI de la tobramicina correspondientes a los aislados de *P. aeruginosa* y comprobar la idoneidad de esta modificación.

En un futuro, al igual que existen diferentes criterios para la interpretación del antibiograma en función de los microorganismos implicados y tímidamente el lu-

gar de la infección, deben considerarse puntos de corte para las diferentes vías de administración. Lejos de complicar la utilización de los antimicrobianos, beneficiará los resultados terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis* 1998;26:973-80.
- Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: ¿necesidad clínica o ejercicio intelectual? *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002;20:176-86.
- MacGowan AP, Wise R. Establishing MIC breakpoints and the interpretation of *in vitro* susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(Suppl S1):17-28.
- Evans DA, Kass EH. The measurement and significance of antibiotic activity in the urine. En: Lorian V, editor. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1986. p. 908-24.
- Ruiz J, Gómez J, Navia MM, Ribera A, Sierra JM, Marco F, et al. High prevalence of nalidixic acid resistant, ciprofloxacin susceptible phenotype among clinical isolates of *Escherichia coli* and other *Enterobacteriaceae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:257-61.
- Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
- Soriano F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:407-11.
- Andes D, Craig WA. *In vivo* activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against *Streptococcus pneumoniae*: application to breakpoint determinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;49:2375-9.
- Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-408.
- Ginsburg CM, McCracken GH Jr, Petruska M, Olson K. Pharmacokinetics and bactericidal activity of cefuroxime axetil. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:504-7.
- Zhanell GG, Noreddin AM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:459-63.
- Jones RN, Rubino CM, Bhavnani SM, Ambrose PG. Worldwide antimicrobial susceptibility patterns and pharmacodynamic comparisons of gatifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*: report from the Antimicrobial Resistance Rate Epidemiology Study Team. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:292-6.
- Henkel T, Finlay J. Emergence of resistance during mupirocin treatment: is it a problem in clinical practice? *J Chemother* 1999;11:331-7.
- Krueger WA, Unertl KE. Selective decontamination of the digestive tract. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:139-44.
- Bouza E, Padilla B, Catalán P, Sánchez-Carrillo C, Blázquez R, Peláez T. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: experiencia de un año en un hospital general. *Rev Clin Esp* 1996;196:424-30.
- Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest* 2002;122:219-26.
- Schulin T. *In vitro* activity of the aerosolized agents colistin and tobramycin and five intravenous agents against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients in southwestern Germany. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:403-6.
- Westbrock-Wadman S, Sherman DR, Hickey MJ, Coulter SN, Zhu YQ, Warren P, et al. Characterization of a *Pseudomonas aeruginosa* efflux pump contributing to aminoglycoside impermeability. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2975-83.
- Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, Glupczynski Y, Mackey P, Shlaes D, et al. The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms-changes with time and geographic area: a reflection of aminoglycoside usage patterns? Aminoglycoside Resistance Study Groups. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):S46-62.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 13th informational suppl. NCCLS. Wayne. PA. 2003. Document M100-S3.