



ORIGINAL

Utilidad del estudio de la actividad antibiótica por bioensayo en el manejo de los derrames pleurales



Esperanza Lepe Balsalobre*, María del Mar Viloría Peñas, Lourdes Diez Herrán y Antonio Moro Ortiz

Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

Recibido el 17 de marzo de 2017; aceptado el 23 de octubre de 2017
Disponible en Internet el 6 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Líquido pleural;
Antibióticos;
Bioensayo

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de actividad antibiótica en las muestras de líquido pleural remitidas para estudio y valorar su posible influencia en el manejo clínico de los pacientes.

Material y métodos: Estudio observacional y prospectivo que incluyó 81 muestras de líquidos pleurales remitidas al Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario de Valme. El estudio de la actividad antibiótica se realizó por bioensayo con base en las recomendaciones del proyecto Pneumonia Etiology Research for Child Health.

A todas las muestras se les realizó estudio bioquímico, citológico y bacteriológico con base en técnicas convencionales.

Adicionalmente, el uso previo de antibióticos fue evaluado a partir de lo registrado en la historia clínica.

Resultados: De los 81 líquidos estudiados, en 26 (32,1%) se constató uso previo de antibióticos a la toma de la muestra según lo registrado en la historia clínica y en 23 (28,4%) existía actividad antibiótica por bioensayo.

La actividad antibiótica fue detectada en 15 (62,5%) de los exudados y en 8 (19%) de los trasudados, con una mediana de halos de inhibición de 17 mm (rango: 11-22 mm).

Los 23 líquidos en los que se detectó actividad antibiótica dieron todos cultivo negativo.

Conclusiones: Los resultados de este estudio demuestran un alto porcentaje de uso de antibióticos previo al cultivo (32,1%). La evaluación de la actividad antibacteriana del líquido pleural mediante bioensayo paralelamente al cultivo podría ayudar a enfocar el tratamiento y, con base en los parámetros bioquímicos y citológicos, su adecuación.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esplepbal@gmail.com (E. Lepe Balsalobre).

KEYWORDS

Pleural effusion;
Antibiotics;
Bioassay

Usefulness of the measurement of antibiotic activity by bioassay in the management of pleural effusions**Abstract**

Objective: The aim of this study was to determine the presence of antibiotic activity in the pleural fluid samples submitted to the laboratory for study, and to assess its possible influence on the clinical management of patients.

Material and methods: An observational and prognostic study that included 81 samples of pleural fluid sent to the Biochemistry Department of Valme University Hospital, Seville, Spain.

The study of antibiotic activity was performed by bioassay based on the recommendations of the Pneumonia Aetiology Research for Child Health project.

All samples were subjected to a biochemical, cytological, and bacteriological study based on conventional techniques.

In addition, previous use of antibiotics was evaluated based on what was recorded in the medical records.

Results: Based on the medical records, it was observed that 26 (32.1%) of the 81 fluids studied had previous use of antibiotics, with 23 (28.4%) showing antibiotic activity by bioassay.

Antibiotic activity was detected in 15 (62.5%) of the exudates and in 8 (19%) of the transudates, with a median inhibition zone of 17 mm (range: 11-22 mm).

In the 23 fluids in which antibiotic activity was detected, all had negative cultures.

Conclusions: The results of this study demonstrate a high percentage of previous use of antibiotics prior to culture (32.1%). The evaluation of the antibacterial activity by bioassay in the pleural fluid parallel to bacteriological culture could help in the treatment approach, using the biochemical and cytological parameters to assess its suitability.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El derrame pleural es una acumulación anormal de líquido en el espacio pleural como resultado de un gran número de situaciones clínicas (incluyendo infecciones, neoplasias, traumatismos, insuficiencia cardíaca o hepática, embolia pulmonar) y también de los efectos secundarios de algunos fármacos¹.

Muchos de estos derrames tienen indicación de toracocentesis diagnóstica por la presencia de un derrame pleural clínicamente significativo (más de 10 mm de espesor en la ecografía o en la radiografía de tórax en decúbito lateral) sin causa conocida. Además, el derrame pleural persistente tiene un riesgo elevado de sobreinfección bacteriana que potencialmente puede conducir al desarrollo de empiema².

En este escenario, la infección del espacio pleural siempre debe ser considerada, bien de forma primaria (en el caso de derrames paraneumónicos), bien como complicación en los derrames de otras etiologías. Con base en lo anterior, distintas guías terapéuticas^{3,4} recomiendan que, con independencia de la posible sospecha etiológica, el líquido pleural se debe remitir para cultivo cuando se obtiene para su evaluación diagnóstica.

Sin embargo, el estudio microbiológico rutinario del líquido pleural parece no aportar valor añadido en el manejo de los derrames pleurales⁵, lo cual podría estar relacionado con el uso previo de antibióticos. Sin embargo, no existen, hasta la fecha, estudios que valoren el posible impacto del uso previo de antibióticos sobre estos cultivos.

El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de actividad antibiótica en las muestras de líquido pleural remitidas para estudio y valorar su posible influencia en el manejo clínico de los pacientes.

Material y métodos

Estudio observacional y prospectivo que incluyó 81 muestras de líquidos pleurales correspondientes al primer episodio de diagnóstico, remitidos al Servicio de Laboratorio del Hospital Universitario de Valme durante el periodo 2015-2016. Las muestras procedían de servicios clínicos, la mediana de edad de los pacientes fue de 72 años (rango: 25-90 años); 58 pertenecían a hombres y 24 a mujeres.

A todas las muestras se les realizó estudio bioquímico y citológico con base en técnicas convencionales y los líquidos fueron clasificados en exudados o trasudados en función de sus niveles de proteínas y LDH, según los criterios de Light⁶. Para el estudio bacteriológico las muestras se inocularon en viales de hemocultivo bifásicos (bioMerieux) según lo recomendado por la American Society for Microbiology³.

El uso previo de antibióticos fue evaluado a partir de lo registrado en la historia clínica de los pacientes y mediante la medida de actividad antibiótica del líquido pleural.

La determinación de la actividad antibiótica en las muestras se realizó por bioensayo según las recomendaciones del proyecto Pneumonia Etiology Research for Child Health⁷. En breve, en el momento de la recogida de la muestra, se impregnó un disco de 6 mm de papel de filtro estéril (Oxoid) con 20 µl de líquido del paciente y se almacenó a -70 °C.

Para la prueba, el papel de filtro se colocó sobre una placa de agar Mueller-Hinton (Beckton Dickinson) inoculada con una cepa *B. subtilis* sensible a los antibióticos (ATCC 6633). Después de 24 h de incubación a 35-37°C, la inhibición del crecimiento alrededor del disco se consideró evidencia de actividad antimicrobiana en el líquido pleural. Cada muestra fue estudiada por duplicado en placas distintas y los diámetros de la zona de inhibición se expresaron como la media de lecturas duplicadas. Discos comerciales de ampicilina y vancomicina (Oxoid) se utilizaron como controles positivos y discos inoculados con solución salina estéril, como controles negativos.

Resultados

Con base en los criterios de Light, 39 líquidos fueron clasificados como exudados (16 de origen neoplásico, 13 de origen infeccioso y 10 de otras etiologías) y 42 como trasudados (13 de origen neoplásico, 6 de origen infeccioso y 23 de otras etiologías).

De los 81 líquidos estudiados, en 26 (32,1%) se constató uso previo de antibióticos a la toma de la muestra con base en lo registrado en la historia clínica y en 23 de estos 26 líquidos, además, se constató actividad antibiótica por bioensayo.

La actividad antibiótica fue detectada en 15 (62,5%) de los exudados y en 8 (19%) de los trasudados, con una mediana de halos de inhibición de 17 mm (rango: 11-22 mm).

Los 23 líquidos en los que se detectó actividad antibiótica fueron todos cultivo negativo. Todos tenían indicado tratamiento en el momento de la toma de muestra, en los trasudados: levofloxacino, ciprofloxacino o cefixima y en los exudados: levofloxacino, ciprofloxacino, ceftriaxona, cefuroxima, amoxicilina-clavulánico o metronidazol. Uno de los pacientes recibía tratamiento antituberculoso.

La mediana de concentración de glucosa fue de 101 mg/dL (rango: 0-292). En 14 (17,3%) de los líquidos pleurales los niveles de glucosa fueron inferiores a 20 mg/dL, de los cuales 6 (42,8%) registraban administración previa de antibióticos a la toma de muestra y en 4 (28,5%) de ellos se detectó actividad antibiótica por bioensayo. Todos fueron clasificados como exudados: 11 de origen neoplásico y 3 de origen infeccioso.

El cultivo fue positivo en 4 (4,9%), 3 de origen infeccioso y uno de origen neoplásico. Ninguno presentó actividad antibiótica por bioensayo y todos correspondieron a líquidos con niveles de glucosa inferiores a 20 mg/dL.

Tras el estudio de los líquidos pleurales, el tratamiento solo fue modificado en los que fueron cultivo positivo; en el resto se mantuvo sin cambios.

En la [tabla 1](#) se resumen los resultados más importantes de los líquidos pleurales estudiados.

Discusión

Los resultados de este estudio demuestran un alto porcentaje de uso previo de antibióticos (32,1%) al análisis del líquido pleural, lo que coincide con otros trabajos, que, en general, ponen de manifiesto el uso de antibioterapia en el momento de la toma de la muestra para estudio

Tabla 1 Resultados más importantes de los líquidos pleurales estudiados

	Tipo de derrame		Antibioterapia previa		Glucosa		Cultivo		Diagnóstico			Adecuación del tratamiento antibiótico	
	Exudado	Trasudado	Sí	No	<20 mg/dL >	>20 mg/dL	Crecimiento	No crecimiento	Neoplásico	Infeccioso	Otros	Sí	No
Bioensayo positivo	15	8	23	0	4	19	0	23	11	4	8	0	23
Bioensayo negativo	24	34	3	35	10	48	4	54	18	15	25	4	54

bacteriológico^{8,9}, lo que podría suponer un problema para el manejo clínico de los pacientes.

En general, el manejo primario de los derrames pleurales está condicionado por la etiología y la cuantía del derrame. Los empiemas y exudados complicados deben drenarse para prevenir el desarrollo de pleuritis fibrosante. Los derrames de origen neoplásico, generalmente, deben drenarse para paliar los síntomas y pueden requerir pleurodesis para prevenir la recurrencia¹. En este contexto, la infección del espacio pleural juega un papel importante a partir de un foco pulmonar en el caso de los derrames paraneumónicos o como sobreinfección en el caso de los derrames de etiología neoplásica o idiopática¹⁰.

Sin embargo, el rendimiento del cultivo de líquido pleural es bajo⁵. Una posible explicación a este problema radica en la presencia de niveles de antibióticos en las muestras de los derrames pleurales⁴. En muchas ocasiones existe administración previa de antibióticos a la obtención de la toma de muestra, sobre todo si el paciente presenta fiebre, y esto podría disminuir la sensibilidad de los cultivos¹¹.

Por otro lado, los médicos rara vez consideran el efecto del tratamiento antibiótico previo¹² ante la negatividad de un cultivo y, por tanto, no se plantean la posibilidad de adecuación del tratamiento. Sin embargo, los antibióticos administrados incorrectamente tienen un beneficio terapéutico cuestionable y exponen a los pacientes a muchas complicaciones potenciales, al impedir el desescalamiento antibiótico y facilitar el desarrollo de resistencias a los antibióticos¹³. Aunque la resistencia antibiótica puede desarrollarse independientemente de si se utiliza o no un antibiótico adecuado, el riesgo es probablemente mucho mayor cuando su uso es inapropiado¹⁴.

En este contexto, los parámetros bioquímicos del líquido adquieren gran importancia, sobre todo, los niveles de glucosa. Niveles bajos de glucosa deberían alertar de la posibilidad de infección bacteriana y deberían ser tenidos en cuenta en el manejo de los pacientes. En nuestro estudio, de los 14 líquidos pleurales con niveles de glucosa inferiores a 20 mg/dL, el cultivo solo fue positivo en 4. A lo anterior, habría que añadir que otros parámetros bioquímicos como el pH o la LDH deberían también ser considerados y que, en conjunto, podrían orientar a la posible etiología infecciosa del derrame.

Por otra parte, sería interesante considerar la adecuación del estudio microbiológico de los líquidos pleurales con bioensayo positivo o en los que se constata el uso previo de antibióticos. El empleo de viales de hemocultivos con resinas capaces de neutralizar la presencia del antibiótico o la utilización de técnicas de biología molecular podrían ser alternativas muy interesantes en el estudio microbiológico de estos casos.

Otro aspecto que considerar sería la farmacocinética: la ausencia de actividad antibiótica en 3 de los líquidos en los que se constató administración previa de antibióticos podría ser debida a problemas de dosificación, posología o al momento de la toma de muestra y podrían ser otro problema añadido en el manejo de los pacientes.

Este estudio presenta algunas limitaciones. La primera, la forma de determinar el uso previo de antibióticos (uso informado en la historia del paciente), ya que esta medida puede afectarse por la falta de registro y, por tanto, no

es un estándar, aunque ha demostrado asociación significativa y consistente con los resultados del cultivo⁷. Por otro lado, respecto a la sensibilidad de la detección de actividad antibiótica por bioensayo, ya que la concentración antibiótica fluctúa en la ventana de tiempo del intervalo entre dosis y esto podría afectar a los resultados, aunque existen estudios clínicos y de validación analítica que han demostrado que el método es fiable bajo condiciones controladas^{15,16}.

Por lo tanto, la evaluación de la actividad antibacteriana en el líquido pleural paralelamente al cultivo podría ayudar a optimizar el tratamiento antibiótico y, con base en los parámetros bioquímicos y citológicos, ayudar a su adecuación. Lo anterior permitiría un enfoque del estudio de laboratorio del líquido pleural mucho más efectivo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F, et al. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:349–72.
2. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:235–49.
3. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis*. 2013;57:e22–121.
4. Alberta Provincial Lung Tumour Team. Management of malignant pleural effusion. Version 1. Edmonton (AB): Cancer Control Alberta; 2014 Oct. 13 p. Clinical practice guideline; n.º LU-010.
5. Jiménez D, Díaz G, García-Rull S, Vidal R, Sueiro A, Light RW. Routine use of pleural fluid cultures, Are they indicated? Limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Respir Med*. 2006;100:2048–52.
6. Light RW. Clinical practice, pleural effusion. *N Engl J Med*. 2002;346:1971–7.
7. Levine OS, O'Brien KL, Deloria-Knoll M, Murdoch DR, Feikin DR, DeLuca AN, et al. The Pneumonia Etiology Research for Child Health Project: A 21st century childhood pneumonia etiology study. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 2:S93–101.
8. Khennavong M, Davone V, Vongsouvath M, Phetsouvanh R, Sili-souk J, Rattana O, et al. Urine antibiotic activity in patients presenting to hospitals in Laos: Implications for worsening antibiotic resistance. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85:295–302.
9. Rhodes J, Hyder JA, Peruski LF, Fisher C, Jorakate P, Kaewpan A, et al. Antibiotic use in Thailand: Quantifying impact on blood culture yield and estimates of pneumococcal bacteremia incidence. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:301–6.
10. Bibby AC, Clive AO, Slade GC, Morley AJ, Fallon J, Psallidas I, et al. Survival in patients with malignant pleural effusions who developed pleural infection: A retrospective case review from six UK centers. *Chest*. 2015;148:235–41.
11. Bohr V, Rasmussen N, Hansen B, Kjersem H, Jessen O, Johnsen N, et al. 875 cases of bacterial meningitis: diagnostic procedures

- and the impact of preadmission antibiotic therapy. Part III of a three-part series. *J Infect.* 1983;7:193–202.
12. Ocan M, Manabe YC, Baluku H, Atukwase E, Ogwal-Okeng J, Obua C. Prevalence and predictors of prior antibacterial use among patients presenting to hospitals in Northern Uganda. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015 Sep 25;16:26.
 13. Shann F. Bacterial pneumonia: Commoner than perceived. *Lancet.* 2001;357:2070–2.
 14. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs- a worldwide calamity. *J Ann Intern Med.* 1993;118:557–61.
 15. Driscoll AJ, Bhat N, Karron RA, O'Brien KL, Murdoch DR. Disk diffusion bioassays for the detection of antibiotic activity in body fluids: Applications for the Pneumonia Etiology Research for Child Health project. *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 2: S159–64.
 16. Driscoll AJ, Deloria Knoll M, Hammitt LL, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, et al. The effect of antibiotic exposure and specimen volume on the detection of bacterial pathogens in children with pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2017;64 Suppl 3: S368–77.