

## BASES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS

Dr. F.J. Candel González. Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Dra. M. Matesanz David. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

### Nicho ecológico y selección de flora

Cada zona anatómica en el humano, excluyendo las estériles (sangre, meninges, etc) se encuentra colonizada por una flora saprofítica, que mantiene un equilibrio con el huésped (a veces simbiótico) y que desplaza, en ausencia de trastorno estructural o funcional, a otra flora potencialmente amenazante. Así en la piel existen fundamentalmente grampositivos (*Staphylococcus* sp, *Corynebacteriae*, etc), en el tracto respiratorio superior especies de *Neisseria* sp y *Streptococcus* sp, y en el aparato digestivo la presencia de una flora mixta polimicrobiana constituida por enterobacterias (*E coli*, *K pneumoniae*, *Proteus* sp, *Enterobacter* sp etc) y anaerobios (*Bacteroides* sp, *Prevotella* sp, *Porphyromonas* sp, *Clostridium* sp, etc). Al conjunto de toda esta flora local se le denomina nicho ecológico.

Fruto de la actividad asistencial, sometemos a nuestros pacientes, muchos con enfermedades crónicas, a instrumentalización (ej cura de úlceras, hemodializados, catéteres centrales ó sondajes permanentes), institucionalización (ingresos) y presión antibiótica (mediante uno o varios ciclos de antibióticos), desvirtuando la cantidad y calidad de esta flora saprofítica, sustituyéndola por otra, no mas adaptada que la predecesora para ese nicho, aunque si resistente a los antimicrobianos empleados. Esto se denomina fenómeno de selección de cepas resistentes. Las infecciones que presenten estos pacientes “seleccionados” no diferirán en su patogenia aunque si en su evolución, debido a la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico empírico frente a la flora esperable para ese proceso infeccioso.

En la actualidad y merced a estos factores de institucionalización alternativos a la hospitalización (hospitales de día, hospitalización domiciliaria, centros de larga y media estancia, residencias geriátricas y sociosanitarias), un paciente puede salir colonizado por estos microorganismos y transmitirlos a otras personas dentro o fuera de estas instituciones. El paradigma de esta situación es el SAMR con un 27% de aislamientos en pacientes no ingresados, aunque sí institucionalizados en estas estructuras. Los pacientes mas predispuestos a la colonización por grampositivos resistentes (ej SAMR) son los dializados, portadores de catéteres permanentes y afectados de infección del pie del diabetico sometidos a curas periodicas y varios ciclos antimicrobianos en el año (p ej > 3). Otro ejemplo de este problema puede ser la colonización/infección por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), especialmente las cepas con genotipo CTX-M, mas aislado en la comunidad. Entre los factores predisponentes para ser portador de una cepa BLEE se encuentran el uso de quinolonas o cefalosporinas en los 2 meses previos, la presencia de diabetes, neoplasia ó insuficiencia renal crónica, la obstrucción de vías urinaria o biliar y las infecciones urinarias de repetición. Algunos de estos factores tambien seleccionan SAMR. A medida que los factores de selección (hospitalización, instrumentación ó tratamiento antibiótico) persisten, el paciente se recoloniza por otros microorganismos aun mas resistentes como *Pseudomonas aueruginosa*, *A. baumannii*, *candida* sp, etc y la infección por estos microorganismos en un determinado foco termina constituyendo un importante problema para el medico prescriptor.

## Optimización en la prescripción de antimicrobianos: generalidades

El uso incorrecto de los antimicrobianos repercute en el incremento de resistencias frente a éstos, resistencias transmisibles entre las bacterias y a huéspedes, a veces no expuestos previamente a esos antimicrobianos. Este uso incorrecto incluye, no solo la elección de un antimicrobiano cuyo índice de resistencia conocido en el medio de la prescripción no supere el 10%, sino la elección de un régimen de dosificación adecuado (dosis, intervalo entre dosis, duración del tratamiento, vía y condiciones de administración). El uso apropiado de antimicrobianos debe considerar no sólo la susceptibilidad *in vitro* demostrada o empírica del agente infeccioso al antibacteriano sino también la compleja interacción que ocurre entre el antimicrobiano, el paciente y la bacteria.

La farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia las interacciones del fármaco con el paciente y en ella se analizan parámetros de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción, en este caso de los antimicrobianos, que en su conjunto, determinan una curva concentración-tiempo. Los parámetros farmacocinéticos más relevantes son la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) o pico (*peak*), la vida media del antimicrobiano en el plasma ( $t_{1/2}$ ) y el área bajo la curva (*Area under curve* - *AUC*), que refleja la exposición acumulada al antimicrobiano. Diferencias en el grado de unión a proteínas plasmáticas originan cambios en la concentración de antibacteriano, determinante de la penetración a tejidos y la actividad antibiótica. La farmacodinamia se ocupa por contrapunto de la interacción entre las concentraciones séricas del antibiótico y su actividad antimicrobiana para un determinado microorganismo. En ella se estudian los medicamentos dependientes de la dosis ( $C_{m\acute{a}x}/CMI$ ), del tiempo ( $T > CMI$ ) ó de ambas ( $AUC/ CMI$ ), así como de sus implicaciones prescriptivas para cada tipo de infección, etc. (CMI= Concentración Mínima Inhibitoria, se asume la  $CMI_{90}$  que es aquella concentración capaz de eliminar el 90% del inóculo bacteriano). El empleo conjunto de estas disciplinas nos permite conocer e incluso predecir las concentraciones de un fármaco en los diferentes líquidos biológicos, y la concentración del antimicrobiano en el foco de la infección, aumentando la efectividad posológica. Su aplicabilidad es capaz de aumentar el éxito terapéutico y minimizar el desarrollo de resistencias.

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos presentan un escaso efecto post-antibiótico (EPA ó actividad antibacteriana que presenta un antibiotico cuando su concentración plasmática se encuentra por debajo de la CMI) y una mínima actividad concentración-dependiente, con una actividad bactericida óptima cuando su concentración supera un umbral de aproximadamente 4 veces la CMI durante al menos el 40% del intervalo entre dosis. Este parámetro PK/PD ( $t > CIM$ ) es también el que mejor correlaciona la eficacia de otros antibióticos como la clindamicina, los macrólidos, las oxazolidinonas (linezolid), etc.

El intervalo entre administraciones parece ser de menor importancia para la eficacia de los aminoglucósidos y las quinolonas. En estos casos, los cocientes  $C_{m\acute{a}x}/CMI$  o  $AUC/CMI$  son los principales parámetros PK/PD que correlacionan mejor la eficacia antimicrobiana, aunque  $C_{m\acute{a}x}/CMI$  puede llegar a ser más relevante en infecciones donde el riesgo de resistencia es mayor. La eficacia de los aminoglucósidos ( $C_{m\acute{a}x}/CMI$ ) y las quinolonas ( $AUC/CMI$ ) se correlaciona con elevadas (y seguras) dosis administradas a intervalos espaciados y a su EPA, el cual previene el crecimiento bacteriano cuando los niveles plasmáticos caen por debajo de la CMI. La resistencia adaptativa es un fenómeno asociado al incremento reversible del valor de la CMI asociada a una pérdida temporal del transporte del fármaco hacia el foco, con la correspondiente concentración subinhibitoria del antibiótico en el mismo. Este riesgo disminuye al aumentar la concentración en el foco muy por encima de la CMI.

Esto se puede conseguir, por ejemplo con los aminoglucósidos, implementando un régimen posológico de una dosis diaria, a una concentración de al menos 10 veces la CMI en aprox 30 minutos. Esta dosis se denomina la CPM ó concentración que previene la mutante resistente, al eliminar también a las bacterias capaces de expresar este fenotipo de adaptación. Una dosis diaria también reduce la incidencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad, ya que la acumulación tisular de los aminoglucósidos es saturable a concentraciones terapéuticas.

Existen otros aspectos a tener en cuenta, tanto en terapia empírica como en dirigida, que aumentan el rendimiento en la prescripción. La potencia de un antimicrobiano es el número de logaritmos de la microbiota bacteriana existente en el foco que el antibiótico es capaz de eliminar en un tiempo determinado. Para estudiar este concepto de reducción logarítmica se emplean en Microbiología las curvas de letalidad. Se conviene en decir que un antibiótico es bactericida si su reducción bacteriana es de  $10^3$  logaritmos en 24 horas, y bacteriostático si su reducción es menor. Es un error frecuente el confundir la potencia con el espectro (abanico de familias de bacterias sobre los que el citado antibiótico es activo). Consecuencia de este error, que impacta netamente en el nicho ecológico, seleccionando por presión farmacológica el número de cepas resistentes, es elegir el antibiótico con el espectro más amplio sin pensar, ni en su potencia, ni en el impacto de selección bacteriana que genera en el entorno. Si por el foco y los antecedentes del paciente se espera una infección por *E coli*, por grave que esta sea, no es necesario iniciar tratamiento con un antibiótico antipseudomonico, quizá sea mejor priorizar en la potencia a la hora de elegir el antibiótico, que depare una mayor reducción logarítmica en menos tiempo y desate consecuentemente menos la comorbilidad y/o deterioro hemodinámico del paciente, que pretender ampliar la cobertura a un espectro no esperado. El mejor antiestafilococico conocido frente a cepas de *S aureus* sensible a meticilina es la cloxacilina, pese a su limitado espectro. Existen estudios que demuestran una peor evolución clínica de los pacientes tratados frente a este patógeno con otros antibióticos como vancomicina, cuyo espectro frente a grampositivos es más amplio. Del mismo modo resulta innecesario, y quizá peligroso, el empleo sistemático de piperacilina-tazobactam en el manejo de la infección comunitaria en pacientes sin factores de selección de flora, ya que el mayor espectro de este fármaco podría depurar una selección mayor en el nicho ecológico.

Una manera de preservar o al menos no deteriorar en demasía el nicho ecológico es el desescalamiento, una técnica que consiste en la sustitución tratamiento antibiótico por una familia de antimicrobianos con un espectro mas específico para el microorganismo causal, guiado por los resultados del cultivo del foco, optimizando de esta manera potencia y espectro. El desescalamiento, igual que la descontaminación selectiva en los pacientes intubados, el control de colonizadores orofaríngeos, el acortamiento o la rotación de los ciclos antibioticos, son medidas empleadas con frecuencia en los hospitales para limitar la infección por microorganismos seleccionados, a menudo multirresistentes.

Otro fenómeno microbiano frecuentemente, que repercute también en el éxito terapéutico es el efecto del inóculo. Un absceso es una zona avascular cuya concentración bacteriana en su interior es enorme ( $>10^{10}$  UFC/ml). Los antibióticos difunden al interior de un absceso por gradiente de concentración, según leyes básicas de difusión. Un antibiótico conseguirá difundir exclusivamente en la distancia que le permita su concentración, y esta dependerá del gradiente de concentración alrededor del absceso. De manera que la concentración de antibiótico alrededor del absceso ha de ser muy alta para permitir su difusión, que puede tardar, en función del diámetro del absceso, días. Además, las condiciones en el interior de un absceso son tremendamente inhóspitas (acidez, osmolaridad, aumento de concentración de

betalactamasas, etc.), capaces de inactivar el fármaco. Aunque el aislamiento microbiano sea sensible *in vitro* al antibiótico empleado, se produce un fracaso terapéutico. Se conviene en considerar, con variaciones interindividuales, que un absceso de más de 5 cm de diámetro debe ser drenado, pues tan solo el antibiótico en ese caso resulta insuficiente. Todos los antibióticos se influyen por el inoculo, aunque quizá, en el caso de los betalactámicos, los carbapenémicos menos que las penicilinas o las cefalosporinas. La acidez inactiva a los aminoglucósidos y la osmolaridad a todos.

Otro aspecto interesante que conviene conocer a la hora de elegir uno u otro antimicrobiano es el volumen de distribución. Según modelos fisiológicos compartimentales, existen antibióticos con alta capacidad de difundir al foco, alcanzando concentraciones más bajas en el compartimento extracelular y plasma (por ejemplo los macrólidos, las oxazolidinonas, las glicilciclinas y algunas quinolonas) y otros que por el contrario, alcanzan concentraciones muy altas en el compartimento extracelular, difundiendo en menor medida al tejido (por ejemplo, betalactámicos, aminoglucósidos, glucopeptidos ó lipopeptidos). En situaciones donde aumenta el volumen extracelular (ejemplo, edemas, obesidad, hipoalbuminemia, etc.), esta diferencia de perfiles se hace más patente a favor de los primeros. En el tratamiento de una bacteriemia sin foco o una endocarditis, parece lógico elegir un antibiótico con volumen extracelular bajo. Sin embargo, si esta infección tiene foco, parece más lógico elegir un antibiótico que alcance concentraciones más altas en este, sobre todo si el volumen extracelular aumenta. A menudo se emplean en infecciones graves la combinación de ambos. El conocimiento de estos aspectos ligados al efecto del inoculo y al volumen de distribución se hacen especialmente útiles en las complicaciones de la NAC, como en la neumonía necrotizante, en el empiema o en el absceso pulmonar, o en los abscesos intraabdominales, donde se generan unas zonas avasculares con una carga bacteriana altísima, que a menudo requieren la combinación de antibióticos, el drenaje y periodos largos de tratamiento antibiótico.

El mecanismo de acción de los antibióticos y su posible capacidad inflamatoria también tiene repercusión en la evolución clínica de la infección, sobre todo en el enfermo grave. Así, un antibiótico que explote literalmente a una bacteria (por ejemplo por desequilibrio osmótico) ó alargue su superficie, exponiendo al plasma mayor cantidad de lipopolisacárido (ó endotoxina) de la pared bacteriana de ésta, generará una reacción inmunomediada por estos restos celulares mucho más desproporcionada que otro antibiótico, cuyo mecanismo evite la exposición de endotoxina (por ejemplo, mediante la formación de un esferoplasto). Así los carbapenémicos, que actúan sobre las PBP2, son menos proinflamatorios que las penicilinas y las cefalosporinas por actuar en las PBP 1 y 3. Los menos proinflamatorios son los aminoglucósidos y las polimixinas.

Por último conviene analizar la utilidad de la asociación de antibióticos. Ésta no ha de ser trivial, ya que también repercute en la evolución clínica. Los antibióticos se combinan por tres motivos: por sinergia *in vitro* ó *in vivo* (Cotrimoxazol, Quinupristina-Dalfopristina, penicilinas con penicilinasas como amoxiclavulánico ó piperacilina tazobactam, la asociación de un antibiótico de pared como un betalactámico o un glucopeptido con un aminoglucósido como la gentamicina en endocarditis ó de un betalactámico con un macrólido para reducir la mortalidad en la neumonía neumocócica bacteriémica, etc.). También se asocian antibióticos para aumentar el espectro (por ejemplo en infecciones polimicrobianas) y por último para disminuir las resistencias (por ejemplo, la asociación de una penicilina antipseudomónica y un aminoglucósido ó una quinolona sería capaz de prevenir la selección de cepas resistentes, aunque sobre esto existe poca evidencia por mal diseño de los estudios).

En la realidad diaria de la práctica clínica resulta complicado valorar estos aspectos si uno no se encuentra familiarizado con ellos, si bien es cierto que la aplicación de protocolos clínicos facilita su cumplimiento, tanto en la aproximación diagnóstica como en la elección terapéutica. En algunos centros nacionales de reconocido prestigio en el manejo de la patología infecciosa se simplifican estas guías dando al paciente “el paseo”, que no es otra cosa que el acrónimo de Paciente, Antecedentes, Síndrome, Etiologías probables para ese síndrome y Organización en los tratamientos y los cultivos. Si somos capaces de responder todas las letras de la palabra PASEO, sabremos qué factores de selección tiene el paciente por instrumentación o ciclos antibióticos, qué síndrome tiene, si su capacidad respondedora es adecuada y el potencial riesgo de complicación hemodinámica, y, por último, qué flora me espero. Toda esta información nos permitirá aproximar los trazos en el dibujo de nuestra maniobra en materia de prescripción antimicrobiana empírica y obtención de cultivos para desescalar en terapia dirigida.

## Referencias

1. Rodríguez-Baño, J; Pascual A. “Microorganismos multirresistentes, ¿adquisición nosocomial o comunitaria?” *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22: 505-506
2. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 1-10
3. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am*. 2003; 17: 503-528
4. Candel FJ; Matesanz, M “Conceptos generales de farmacocinética y farmacodinamia antibioticas en urgencias: concentración en el foco” en Julian Jimenez, A “Actualización en Infecciones en Urgencias”. 2008. cp 3: 35-47. Ed ARS XXI de Comunicación. ISBN 978-84-9751-322-7.