

VELOCIDAD BACTERICIDA DEL SUERO

PROPUESTA METODOLOGICA PARA PREDECIR LA EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

ESTEBAN B. RIERA^{1, 2}, RAQUEL ROLLET¹, MARIA ALICIA ROSSI¹¹ Instituto Nacional de Microbiología Carlos Malbrán, Buenos Aires; ² Laboratorio Central e Instituto de Medicina Tropical (LACIMET), Asunción, Paraguay.

Resumen Se propone a la *Velocidad Bactericida del Suero* (VBS) como una técnica complementaria a la determinación de la «curva de muerte», al poder bactericida del suero (PBS), o a la concentración bactericida mínima (CIM), y que toma de esos métodos las características más ventajosas. Se basa fundamentalmente en cuantificar a distintos tiempos la sobrevida del inóculo bacteriano expuesto al suero del paciente. De esta manera, se evalúa la velocidad de bactericidia producida en las primeras horas de contacto con el microorganismo (como en la «curva de muerte») pero a la concentración de droga que ha alcanzado el paciente en estudio (como en el PBS). Algunos ensayos preliminares sugieren que la VBS tendría mayor capacidad para discriminar la respuesta de un agente infeccioso a distintos esquemas terapéuticos que la que tendrían otras determinaciones, si bien se requieren estudios prospectivos para evaluar su valor predictivo.

Palabras claves: antimicrobianos, bactericidia

En ciertos procesos infecciosos como endocarditis, osteomielitis o bacteriemias en pacientes inmunocomprometidos, se requiere el uso de antimicrobianos con actividad bactericida y la implementación de técnicas de laboratorio que permitan un control confiable de la eficacia del tratamiento instaurado.¹⁻³

La determinación de la menor concentración de antimicrobiano capaz de producir un grado de bactericidia preestablecido (*concentración bactericida mínima o CBM*), brinda una valiosa información sobre la actividad bactericida de una droga. El ensayo del *poder bactericida del suero* (PBS), (a partir de muestras de suero del paciente luego de la administración de los antibacterianos) considera además los factores relacionados a la biodisponibilidad efectiva del/o los antibióticos ad-

ministrados a un paciente, su unión a proteínas, la acción sinérgica o antagónica entre drogas, la actividad antibacteriana intrínseca del suero, etc.

Sin embargo, ambas metodologías presentan ciertas limitaciones importantes: el grado de muerte bacteriana es cuantificado solamente al final de la prueba, cuando el microorganismo infectante ha estado en contacto con la droga por un período de 18 a 24 hs, de modo que el resultado observado refleja la actividad bactericida acumulada, pero no tiene en cuenta lo que ocurre durante los primeros momentos de exposición. Se ha demostrado que la resolución de determinados procesos infecciosos requiere una actividad bactericida temprana^{4, 5} y, probablemente, esto explique la falta de correspondencia, que en algunas situaciones infectológicas ocurre, entre resultados aceptables de PBS y una tórpida evolución clínica del paciente.

Un ensayo alternativo que tiene en cuenta la cinética de la actividad antimicrobiana, es el recuento de microorganismos sobrevivientes des-

Recibido: 6-VII-1995

Aceptado: 27-X-1995

Dirección postal: Dra. María Alicia Rossi, Fray Julián Lagos 782, Lanus Oeste, 1824 Buenos Aires, Argentina.

pués de distintos intervalos de tiempo de contacto ("killing curve"); sin embargo, sus resultados están frecuentemente influenciados por las concentraciones de antimicrobianos seleccionadas para la prueba⁶.

En la búsqueda de una metodología que permita un control más preciso de los pacientes que deban recibir una terapéutica bactericida, hemos implementado una determinación que intenta resumir las ventajas de cada una de las pruebas anteriormente descritas; se trata de la «*velocidad bactericida del suero (VBS)*».

Esta prueba, que debería realizarse simultáneamente a la del PBS utilizando la misma muestra sérica «pico», consiste básicamente en cuantificar, a diferentes tiempos, la sobrevida del inóculo bacteriano expuesto al suero del paciente.

Una prueba similar ha sido sugerida por Kunin⁷ utilizando sangre entera. Posteriormente Drake y col.⁸ la modificaron para evaluar distintos esquemas terapéuticos para el tratamiento de infecciones endocárdicas por *Staphylococcus spp* en conejos; por su parte, Van der Auwera y Klastersky⁹,¹⁰, la emplearon para comparar la efectividad de distintas combinaciones de antimicrobianos en voluntarios sanos.

En esta presentación, ejemplificada por un caso clínico, se propone a la VBS como una prueba complementaria para predecir la efectividad de

un tratamiento antimicrobiano ante infecciones en las que deba asegurarse una actividad bactericida rápida.

Materiales y métodos

Para la determinación de la VBS se prepara, en caldo Mueller Hinton, una suspensión bacteriana en fase logarítmica de crecimiento con una concentración final aproximada de 5×10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. Un volumen del inóculo (no inferior a 1 ml) se agrega a igual volumen del suero del paciente en tratamiento; se mezcla e incuba a 37° C sin agitación. Se subcultivan, en forma cuantitativa, alícuotas de 0,1 ml a distintos tiempos: 0, 4, 6 y 24 hs, previa agitación vigorosa.

La muestra de suero se obtiene con los mismos criterios que para la determinación de PBS en «pico», es decir 20 a 40 minutos después de una administración intravenosa «en bolo» o de una infusión lenta; a los 60 minutos de una dosis intramuscular o a los 90 minutos, cuando el tratamiento es por vía oral. La VBS se define como el promedio de la disminución horaria del inóculo bacteriano, observada durante las 6 primeras horas.

Resultados

Una paciente con endocarditis bacteriana por *Streptococcus bovis* fue controlada a través de la determinación del PBS y de la valoración de las

TABLA 1.— Resultados del monitoreo de un paciente con endocarditis bacteriana por *Streptococcus bovis*

Tratamiento	Muestra de suero	Concentración sérica de penicilina (mg/l)	Concentración sérica de estreptomycinina (mg/l)	P.I.S.(1)	P.B.S.(2)
Penicilina (3)	en «pico» (5)	27	-	1/2048	1/1024
	en «valle» (6)	< 6,25	-	1/4	1/4
Penicilina (3) + estreptomycinina (4)	en «pico» (5)	27	22	1/1024	1/1024
	en «valle» (6)	< 6,25	1,5	1/64	1/32

(1) P.I.S.: Poder inhibitorio del suero

(2) P.B.S.: Poder bactericida del suero

(3) Penicilina G.: adm. I.V. 4.000.000 UI cada 4 hs

(4) Estreptomycinina: adm. I.V. 500 mg cada 12 hs

(5) Muestras de suero en «pico»: 25 a 35 minutos después de la administración intravenosa de la/las droga/s

(6) Muestras de suero en «valle»: minutos previos a la administración de la estreptomycinina

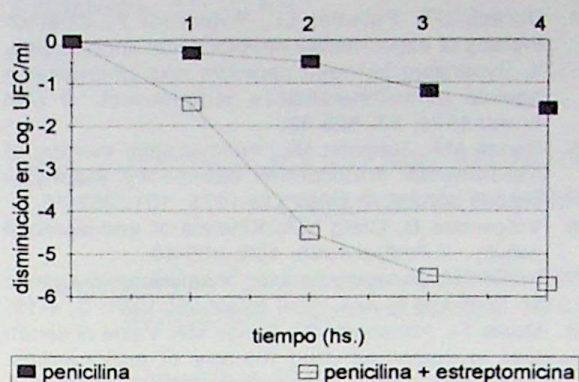


Fig. 1.— Velocidad Bactericida del Suero. Comparación de distintos tratamientos.

concentraciones séricas de antimicrobianos. Al tratamiento inicial con penicilina se agregó estreptomicina y en la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos en cada caso.

Si bien las actividades bactericidas de los sueros (PBS) obtenidos en el «valle» mostraron diferencias apreciables bajo los dos regímenes de tratamiento antimicrobiano, los PBSs en pico fueron equivalentes, aun con el agregado en concentraciones adecuadas del aminoglucósido durante el segundo esquema de tratamiento. Al determinar la velocidad bactericida de los sueros correspondientes a los picos (Fig. 1) se observaron diferencias considerables entre ambos esquemas terapéuticos: durante la monoterapia, la VBS fue de $-0,4$ Log UFC/hora, pero con el tratamiento combinado, el descenso del inóculo bacteriano durante las primeras cuatro horas se correspondió con un valor de VBS de $-0,7$ Log UFC/hora.

Discusión

La evolución clínica de un proceso infeccioso que requiere de una actividad bactericida temprana dependerá, entre otros factores, de la enfermedad de base, del estado clínico del paciente en el momento de iniciar el tratamiento, de la participación de válvulas o dispositivos protésicos en el área infectada, del manejo quirúrgico y del tipo de interacción antibiótico-bacteria infectante. Este último factor es pasible de ser evaluado desde el laboratorio y la determinación de la velocidad bactericida del suero podría resumir las ven-

tajas de las metodologías más utilizadas con este fin. De esta manera, resulta necesaria la diagramación de estudios prospectivos que permitan establecer el grado de correlación de sus resultados con la evolución clínica y/o bacteriológica del paciente.

En referencia a este último aspecto, al implementar una técnica para el control del tratamiento antimicrobiano deberán tenerse en cuenta las características farmaco-dinámicas de las drogas en cuestión. Los agentes activos sobre pared bacteriana, (excepto imipenem), tienen una actividad bactericida dependiente del tiempo y un escaso o nulo efecto post antibiótico. Por lo tanto, deberán mantenerse constantemente concentraciones séricas superiores a la CIM y los niveles en valle predecirán mejor la evolución del paciente. Sin embargo, cuando el tratamiento antimicrobiano se realiza con drogas que exhiben una cinética de actividad bactericida concentración-dependiente y un efecto post antibiótico significativo, como los aminoglucósidos o imipenem, la muestra del pico sería la más significativa y deberán buscarse altos niveles de concentración de droga, con mayores espaciamientos entre dosis.

En el caso presentado, la VBS mostró diferencias entre los esquemas terapéuticos utilizados que no pudieron detectarse con la determinación del PBS. Estos resultados alientan la realización de los estudios prospectivos mencionados.

Summary

Serum bactericidal rate. Methodological proposal to predict the efficacy of antimicrobial therapy

Several in vitro techniques have been developed, which are able to quantify the bactericidal activity of a determined antibacterial drug against an infective agent. The Serum Bactericidal Rate (SBR) is proposed as a complementary technique for the determination of the «killing curve», the serum bactericidal test or the minimal bactericidal concentration. SBR takes into account the most advantageous features of both of them. SBR is based on quantifying at different times the survival of the bacterial inoculum exposed to the patient's serum. Thus, bactericide speed is evaluated in the first hours of contact with the microorganism (as in the «killing curve»), but taking into account

drug concentrations which have been reached by the patient (as in the serum bactericidal test).

Preliminary assays suggest that SBR may have greater capacity to discriminate an infectious agent in answer to different therapeutic schemes than other determinations, although prospective studies are required to evaluate its predictive value.

Bibliografía

1. Stratton CW. The role of the microbiology laboratory in the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 41-9.
2. Weinstein MP, Stratton CW, Hawley HB, Ackley A, Reller LB. Multicenter collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a predictor of therapeutic efficacy in acute and chronic osteomyelitis. *Am J Med* 1987; 83: 218-22.
3. Sculier JP, Klastersky J. Significance of serum bactericidal activity in gram-negative bacillary bacteremia in patients with and without granulocytopenia. *Am J Med* 1984; 76: 429-35.
4. Durack DT, Pelletier LL, Petersdor F. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *J Clin Invest* 1974; 53: 829-33.
5. Sande MA, Johnson ML. Antimicrobial therapy of experimental endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1975; 131: 367-75.
6. Volgelman B, Craig WA. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr* 1986; 108: 835-40.
7. Kunin CM. Dosage schedules of antimicrobial agents: an historical review. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 4-11.
8. Drake TA, Hackbarth CJ, Sande MA. Value of serum test in combined drug therapy of endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 653-7.
9. Van der Auwera P, Klastersky J. Bactericidal activity and killing rate of serum in volunteers receiving teicoplanin alone or in combination with oral or intravenous rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1002-5.
10. Van der Auwera P, Klastersky J, Lagast H, Husson M. Serum bactericidal activity and killing rate for volunteers receiving imipenem, imipenem plus amikacin, and ceftazidime and amikacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 122-6.

- - -

LA PORTADA

Malharro, Martín A. (1865-1911): **En plena naturaleza**, 1901. Oleo sobre tela 33,9 x 47,5 cm. Cortesía del Museo Nacional de Bellas Artes, Buenos Aires.

Para datos bibliográficos del autor, ver *Medicina (Buenos Aires)* 1987; 47: 120.