

Antibióticos y Antimicrobianos

Un poco de historia

1900-15	Ehrlich concibe la idea de usar compuestos químicos de síntesis como "balas mágicas" selectivas hacia microorganismos, pero inofensivas para las personas o animales superiores. En 1909 descubre que el salvarsán es efectivo contra la sífilis. Acuña el término "quimioterapia".
1932-35	Domagk , siguiendo los pasos de Ehrlich, descubre la acción del rojo de prontosilo (la primera sulfamida) sobre el neumococo y otros estreptococos <i>in vivo</i> .
1940	Woods descubre el mecanismo de acción de las sulfamidas. Estamos en plena "Edad de oro de la Quimioterapia de síntesis".
1929	Fleming descubre la penicilina, el primer antibiótico natural, pero fracasa en su intento de purificarlo. La industria farmacéutica se muestra "indiferente".
1940	Chain y Florey purifican la penicilina.
1944	Waksman , un microbiólogo de suelos, ha iniciado una búsqueda de microorganismos productores de antibióticos. Descubre la estreptomycin. Comienza la época dorada de los antibióticos (quimioterápicos naturales), y la búsqueda racional rinde decenas de nuevos antimicrobianos procedentes de Actinomicetos, otras bacterias y hongos.

Definición de antimicrobiano

Concepto: Sustancia química que impide el desarrollo o favorece la muerte de un microorganismo.

Los antimicrobianos pueden ser de tres tipos:

1. *Desinfectantes:* Son sustancias que eliminan la viabilidad microbiana. Son aplicables sólo a sistemas inanimados. Ejemplo: hipoclorito de sodio
2. *Antisépticos:* Son sustancias que reducen y controlan la presencia de gérmenes potencialmente patógenos. Aplicables sobre la piel y/o mucosas de humanos y animales. Ejemplo: Iodopovidona.
3. *Antimicrobianos de uso clínico-terapéutico:* Son drogas capaces de reducir y controlar la presencia de gérmenes que han invadido los tejidos de un individuo.

Existen 2 fármacos de este tipo que nos interesan en este punto: **antibióticos y quimioterápicos.**

Antibiótico: Sustancia que es sintetizada por un microorganismo vivo. Ej: penicilina

Quimioterápico: Sustancia de preparación sintética. Ej: Sulfas.

En la práctica se utiliza el término "antibiótico" para englobar a los antimicrobianos biológicos (sintetizados por un microorganismo vivo) y de síntesis. Ambos se caracterizan por poseer "toxicidad selectiva"; no afectan o son relativamente inocuos para las células del huésped, a diferencia de los desinfectantes y antisépticos, que afectan a ambos. La toxicidad selectiva se logra gracias a las diferencias existentes entre el huésped y el microorganismo invasor; el mejor ejemplo lo constituye la penicilina, que provoca la lisis bacteriana por inhibición de la síntesis de la pared celular, no existiendo una estructura comparable en las células de los mamíferos.

Clasificación de los Antimicrobianos

Según su efecto	Microbicidas (Bactericidas, Micocidas, etc.) Microbiostáticos (Bacteriostáticos, etc.)
Según su espectro	Amplio espectro Espectro limitado Espectro reducido
Según su mecanismo de acción	Antibióticos que afectan la síntesis de la pared bacteriana Antibióticos que afectan la membrana plasmática Antibióticos que afectan la síntesis proteica procariota Antibióticos que afectan la síntesis del ADN bacteriano Antibióticos que inhiben vías metabólicas

Clasificación de los Antibióticos Según su Efecto

- **Efecto bactericida de los antibióticos**

El efecto bactericida consiste en producir la muerte del microorganismo sensible. Los antimicrobianos bacterianos actúan en la fase de crecimiento logarítmico bacteriano.

Los antimicrobianos bactericidas deben administrarse siempre en infecciones graves, cuando se necesita la muerte rápida de los microorganismos para controlar la infección, y cuando no se cuenta con un sistema inmune adecuado para detener el proceso infeccioso. Ejemplos de enfermedades infecciosas donde deben utilizarse antimicrobianos bactericidas lo constituyen la meningocelulitis purulenta y la endocarditis infecciosa, también se utilizan en el paciente con fiebre y neutropenia, o en casos de infección en el paciente con SIDA.

- **Efecto bacteriostático de los antibióticos**

El efecto bacteriostático consiste en producir la inhibición del crecimiento bacteriano; mientras tanto, se espera que la inmunogénesis aporte los elementos defensivos necesarios para el control de la enfermedad. Por lo tanto, estos antimicrobianos no deben indicarse al paciente inmunocomprometido. Actúan en la fase estacionaria de crecimiento bacteriano.

Algunos antibióticos poseen efecto bactericida o bacteriostático según la droga actúe *in vivo* o *in vitro*, y según la dosis administrada. Por ejemplo la Anfotericina B, tiene efecto fungistático *in vivo* y fungicida *in vitro*; la estreptomina y la eritromicina tienen efecto bactericida cuando se administran a altas dosis y efecto bacteriostático si se administran a bajas dosis.

Clasificación de los Antibióticos Según su Espectro

- **Antibióticos de amplio espectro**

Actúan sobre una amplia gama de bacterias grampositivas y gramnegativas, y también contra *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Espiroquetas* y *Actinomyces*. Ej: tetraciclinas, cloramfenicol.

- **Antibióticos de espectro limitado**

Actúan sólo contra cocos grampositivos y gramnegativos, bacilos grampositivos y espiroquetas. Ejemplo: penicilina.

- **Antibióticos de espectro reducido**

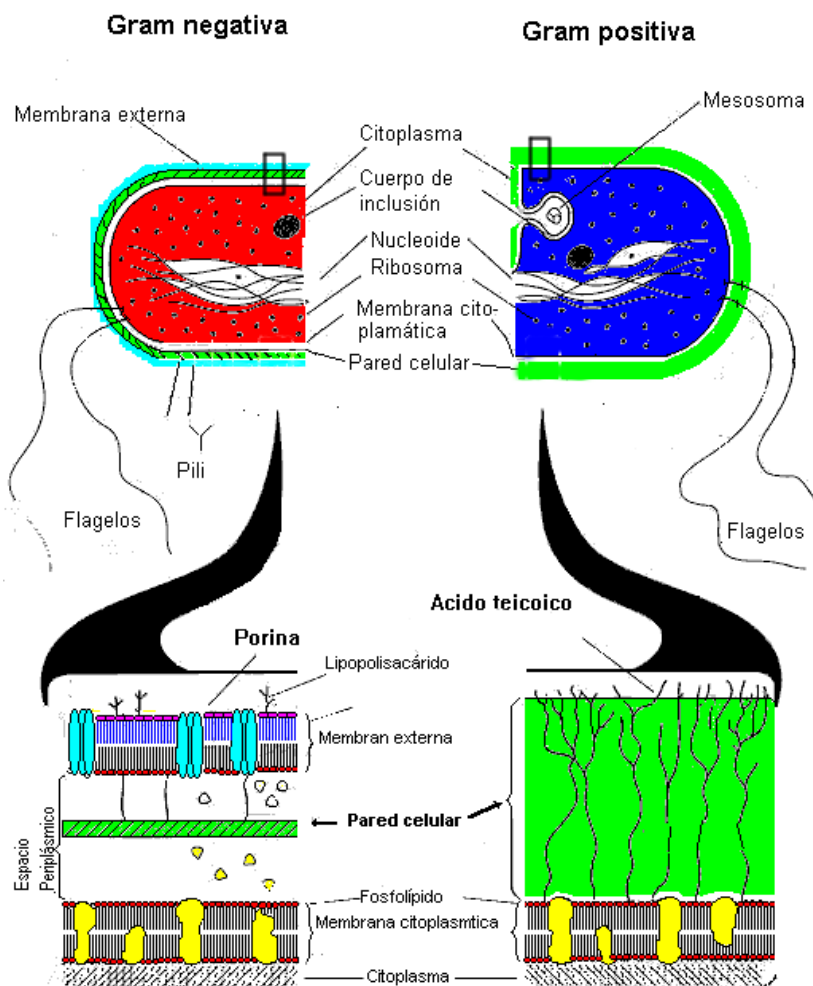
Actúan sólo contra un sector limitado de gérmenes.

Clasificación de los Antibióticos Según su Mecanismo de Acción

- **Antibióticos que afectan la biosíntesis de la pared bacteriana**

La pared bacteriana es una estructura que protege a la célula de los cambios osmóticos del medio externo, le confiere forma y rigidez, y contiene elementos patogénicos característicos de cada especie.

La composición química de la pared celular varía de una bacteria grampositiva a una gramnegativa. Sabemos que la pared de las bacterias grampositivas está formada por una capa de 50 a 100 moléculas de espesor de peptidoglicano, mientras que el peptidoglicano de las bacterias gramnegativas es sólo de una o dos moléculas de espesor, además de una capa externa de lipopolisacáridos, que está ausente en las especies grampositivas. El peptidoglicano está formado por largas cadenas de polisacáridos en las cuales se alternan en forma lineal N-acetilglucosamina (NAG) y ácido N-acetilmurámico (NAM). Estas largas cadenas están unidas en forma cruzada por puentes peptídicos mediante enlaces amida con los grupos D-alanina del ácido N-acetilmurámico.



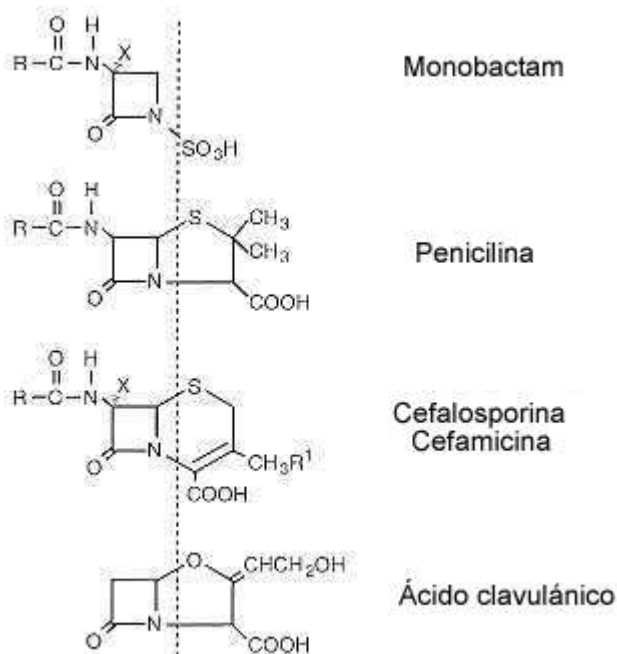
La síntesis de la pared bacteriana se ha dividido en 3 etapas:

1. La primera es intracitoplasmática y consiste en la síntesis de las unidades NAG y NAM.
2. La segunda etapa es intramembranosa; las unidades NAM y NAG se acoplan mediante un lípido transportador que es el 1-decaprenilfosfato.
3. La última etapa es extramembranosa y consiste en la incorporación del nuevo peptidoglicano al ya existente, es decir se forman los puentes peptídicos extracitoplasmáticos.

Los ATB que actúan sobre la pared bacteriana impiden los sucesivos pasos de la síntesis de la pared bacteriana; como consecuencia de esta interferencia, la célula bacteriana sin pared no resiste los cambios osmóticos, se hincha y estalla. Por eso, los ATB beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas), bacitracina, vancomicina, teicoplanina y fosfomicina son bactericidas pues matan a la célula bacteriana en el momento de la división por lo tanto no actúan cuando la célula está estática.

			Penicilinas estándar	Penicilina G o Bencilpenicilina (sódica o potásica) Penicilina V o Fenoximetilpenicilina Penicilina procaína Penicilina benzatínica
			Penicilinas resistentes a las penicilasas	Meticilina Nafcilina Oxacilina Cloxacilina Dicloxacilina
			Aminopenicilinas	Ampicilina Amoxicilina
Betalactámicos			Penicilinas antipseudomonas	Carbenicilina Ticarcilina
			Acil-ureído penicilinas	Azlocilina Piperacilina Mezlocilina
			Amdinopenicilinas	Amdinocilina Pivamdinocilina
			Derivados de la 6-metoxipenicilina	Temocilina
			Carbapenems	Imipenem Tazobactam
			Monobactámicos	Aztreonam
			Inhibidores de las beta-lactamasas	Ácido clavulánico Sulbactam
				1º Generación Cefalexina Cefadroxilo Cefradina Cefazolina Cefalotina

		Cefalosporinas	2º Generación	Cefuroxima Cefoxitina Cefaclor Cefatrizina
			3º Generación	Cefotaxime Ceftazidime Ceftriaxona Cefoperazona Cefixima Cefpodoxima Ceftibuten
Glucopéptidos		Vancomicina Teicoplanina		
Fosfomicina Bacitracina				



Estructura Química de los Antibióticos Betalactámicos

Antibióticos que afectan la membrana citoplasmática

La membrana plasmática cumple funciones importantes para la vitalidad de la bacteria. Entre sus propiedades incluye el actuar como barrera de permeabilidad selectiva, controlando de esta forma la composición del medio interno celular.

Los antibióticos utilizados en clínica, que actúan modificando la membrana celular, son las polimixinas y los polienos (nistatina y anfotericina B)

Actúan como detergentes o tensioactivos catiónicos y provocan una grave alteración de la membrana celular, modificando la permeabilidad y permitiendo el escape de aminoácidos intracelulares, purinas, pirimidinas y otras moléculas fundamentales para la vida celular. Las polimixinas actúan de este modo, interactuando sobre los fosfolípidos de la membrana celular, mientras que la nistatina y la anfotericina B son activos frente a hongos, se unen a un grupo esteroles de la membrana que solamente contienen los microorganismos contra los cuales se utilizan estos ATB.

Las bacterias más susceptibles son las que tienen en su membrana un mayor contenido de fosfolípidos (gramnegativas). La insensibilidad o resistencia está en relación con la impermeabilidad de la pared celular para estos fármacos, como el caso de las grampositivas que tienen una pared celular muy gruesa.

Todos estos antibióticos son líticos, incluso en bacterias en reposo y tienen cierto potencial tóxico, especialmente la anfotericina B, ya que son capaces de unirse con los lípidos de membranas citoplasmáticas de las células de los mamíferos.

Anfotericina B Nistatina	
IMIDAZOLES	Clotrimazol Miconazol Ketoconazol Fluconazol Itraconazol
POLIMIXINAS	Polimixina B Colistina

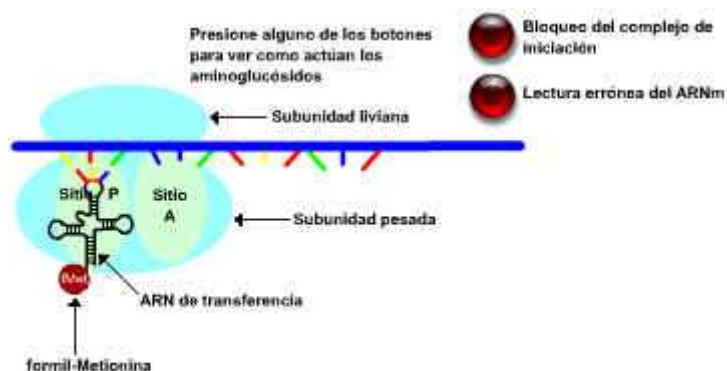
Antibióticos que afectan la biosíntesis proteica procariota

Se pueden dividir en dos grupos, según inhiban la transcripción o la traducción proteica.

A. Inhibición de la transcripción: Consiste en la inhibición de la subunidad beta de la enzima ARN polimerasa ADN dependiente, que lleva a la inhibición de la síntesis del ARN mensajero; éste transmite la información del ADN, que es necesaria para la formación proteica normal.

B. Inhibición de la traducción: Se logra mediante la unión de la molécula del ATB a la subunidad 30S o 50S del ribosoma bacteriano.

INHIBICIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN		Rifampicina Rifamicina	
			TETRACICLINAS Tetraciclina Oxitetraciclina Doxiciclina Minociclina
	UNIÓN A LA SUBUNIDAD RIBOSOMAL 30S		AMINOGLUCÓSIDOS Estreptomicina Neomicina Kanamicina Gentamicina Tobramicina Amikacina Netilmicina Espectinomina
INHIBICIÓN DE LA TRADUCCIÓN			Cloramfenicol Tianfenicol
	UNIÓN A LA SUBUNIDAD RIBOSOMAL 50S		MACRÓLIDOS Eritromicina Claritromicina Roxitromicina Azitromicina Espiramicina Oleandomicina Miacamicina
			LINCOSAMINAS Clindamicina Lincomicina



Aminoglucósidos: El más estudiado es la estreptomina, actúan uniéndose específicamente, de forma irreversible, con un receptor proteico de los ribosomas 30S. Esta unión causa por un lado, el bloqueo de la actividad normal del complejo de iniciación, con lo que se detiene la síntesis proteica y, por otro, distorsiona el codón del lugar A, provocando la incorporación del ARNt a un aminoácido distinto al codificado, formándose proteínas anómalas.

Tetraciclinas: Se unen a los ribosomas 30S y bloquean la fijación del aminoacil-ARNt en el lugar A.

Cloramfenicol y lincosamidas: Se unen en el ribosoma 50S e impiden la transferencia, inhiben la peptidiltransferasa y, por ello, la transpeptidación.

Macrólidos: Actúan sobre los ribosomas 50S, impidiendo la translocación, es decir, el paso del peptidil-ARNt del lugar A al P, previa liberación del ARNt.

Antibióticos que afectan la síntesis de ácidos nucleicos bacterianos

La biosíntesis del ADN bacteriano es inhibida por dos mecanismos:

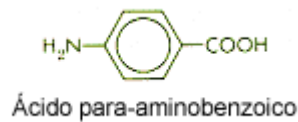
1. Mediante la inhibición de una topoisomerasa, llamada ADN girasa, enzima esencial para la replicación del ADN. La ADN girasa posee dos subunidades, A y B; la subunidad B cumple la función de enrollar las cadenas de ADN, paso necesario para acomodar el núcleo dentro de la bacteria mediante la reducción de su tamaño. Cuando este superenrollado ha finalizado, la subunidad A sella el corte en el ADN. Por ejemplo: las quinolonas inhiben la actividad de esta enzima.
2. Mediante la formación de compuestos tóxicos para las bacterias, resultante del poder reductor de los anaerobios sobre el radical "nitro" de los ATB nitroimidazólicos. Los productos de reducción del grupo "nitro" se conjugan con el ADN, produciendo su desestabilización y por lo tanto provocando la muerte celular.

QUINOLONAS	ANTIGUAS QUINOLONAS	Ácido nalidixico Ácido pipemídico Cinoxacina
	NUEVAS QUINOLONAS	Norfloxacin Ciprofloxacina Pefloxacina Ofloxacina Fleroxacin Lomefloxacina
NITROIMIDAZOLES	Metronidazol Ornidazol Tinidazol Secnidazol	
Griseofulvina 5Fluorocitosina		

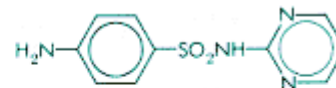
Antibióticos que inhiben vías metabólicas (quimioterápicos)

Ciertos ATB, como las sulfamidas y la trimetoprima, inhiben vías metabólicas que impiden el crecimiento bacteriano; tienen por lo tanto acción bacteriostática. Cuando ambas drogas se administran en forma conjunta, su acción es bactericida.

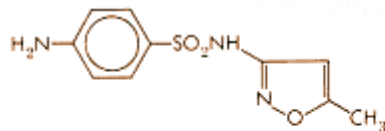
Las sulfamidas inhiben competitivamente la incorporación de ácido paraaminobenzoico (PABA) por su semejanza química, impidiendo a partir de este precursor, la síntesis de ácido fólico bacteriano, factor esencial en el crecimiento de los microorganismos. Cuando la bacteria adquiere la capacidad de producir PABA o de inhibir las sulfamidas, se transforma en resistente.



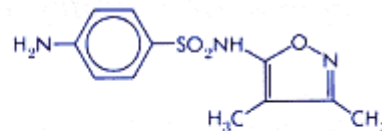
Sulfanilamida



Sulfadiazina



Sulfametoxazol



Sulfisoxazol

Estructuras químicas de algunas sulfas

La trimetoprima (TMP) inhibe a la dihidrofolato reductasa (enzima reductora del ácido dihidrofólico, con lo cual obstruye la formación de ácido tetrahidrofólico, metabolito esencial para la síntesis de purinas por la bacteria. La enzima de la bacteria es 50.000 a 100.000 veces más sensible a la TMP que la enzima humana, con lo cual se explica su acción. El ser humano no sintetiza ácido fólico sino que lo incorpora con su dieta, por lo tanto la TMP no afecta la síntesis de purinas en el hombre. El bloqueo secuencial de la misma vía bioquímica por las sulfamidas y la TMP resulta en un alto grado de sinergismo contra un amplio espectro de microorganismos.



ANÁLOGOS BACTERIANOS	DE METABOLITOS	SULFAMIDAS	Sulfametoxazol Sulfadiazina Sulfisoxazol Sulfametoxidiazina Sulfametoxipirazina
INHIBIDORES DE ENZIMAS BACTERIANAS		Trimetoprima	

Tipos de interacciones entre los antimicrobianos

Existen 3 categorías de los efectos *in vitro* debidos a las interacciones entre antimicrobianos.

1. Sinergismo: Cuando la actividad debida a los antimicrobianos en combinación, es mayor que la suma de los efectos individuales de cada uno de ellos.
2. Antagonismo: Disminución de la actividad de un fármaco en presencia de otro.
3. Indiferencia o Adición: Cuando la acción combinada de 2 antimicrobianos no produce un efecto mayor que el predecible por las actividades individuales de cada droga.

Fenómenos de resistencia a drogas antibacterianas

Los antimicrobianos ejercen fuertes presiones selectivas sobre las poblaciones bacterianas y favorecen a aquellos microorganismos que son capaces de resistirlas.

Aclaraciones de nomenclatura:

Cepa insensible: es aquella cuyo fenotipo silvestre le permite "resistir" de modo natural a un determinado antibiótico. La base de esta insensibilidad suele ser alguna estructura de la bacteria que actúa como barrera (como por ejemplo, la membrana externa de Gram-negativas, que dificulta el paso de muchos agentes antibacterianos).

Cepa resistente: Es una variante surgida por cambios genéticos a partir de un fenotipo silvestre originalmente sensible.

Resistencia natural

Es la que ofrecen las bacterias de una misma especie o cepa frente a un determinado antibiótico; todos los integrantes de la misma especie son resistentes al fármaco. Ej: *Pseudomonas aeruginosa*, naturalmente resistente a las cefalosporinas. Son cepas **insensibles**.

Resistencia adquirida

Esta resistencia afecta a algunas bacterias de una misma especie o cepa pero no a la totalidad; se logra en el transcurso del tiempo por dos mecanismos básicos: **por mutación en un gen cromosómico** (resistencia cromosómica) o **por la adquisición de material genético extracromosómico -plásmidos-** (resistencia extracromosómica).

1. **Resistencia cromosómica:** Se origina por mutación espontánea, hecho que lleva a un cambio genético estable. En una primera etapa aparecen pocas bacterias resistentes, pero a medida que el antibiótico selecciona los microorganismos, se desarrollan células resistentes hasta transformarse en un cultivo puro antibiótico-resistente. La mutación espontánea puede acelerarse por acción de agentes físicos mutágenos o sustancias químicas. Por ejemplo: *Pseudomonas aeruginosa* frente a aminoglucósidos.
2. **Resistencia extracromosómica:** Se produce por incorporación de material genético por fuera del cromosoma bacteriano. Se la llama también resistencia transferida o resistencia mediada por plásmidos o transposones. El rápido aumento de la diseminación de la resistencia de un antibiótico dentro de una misma especie o entre especies está relacionado con la diseminación de plásmidos de resistencia. Los transposones son segmentos de ADN que se pueden trasladar desde una a otra zona del cromosoma bacteriano o entre el cromosoma y un plásmido o entre el cromosoma y el ADN de un bacteriófago; la transposición es un proceso siempre presente en las poblaciones bacterianas. El ingreso del material transferido puede realizarse por diferentes mecanismos denominados:
 - a. **Conjugación:** Consiste en la transferencia de genes entre bacterias sexualmente diferentes; requiere del contacto de célula a célula a través de pelos sexuales para la transmisión del factor R (gen extracromosómico de la resistencia). Hay un puente citoplasmático de conjugación entre bacterias de distintas especies. La resistencia así obtenida se extiende con rapidez, pues cada bacteria infectada se transforma en donante de genes de resistencia.
 - b. **Transducción:** Se realiza por medio de bacteriófagos, que transportan ADN de una bacteria a la otra.
 - c. **Transformación:** Se produce entre bacterias homólogas, al producirse la lisis de una bacteria resistente, una porción de ADN penetra la pared celular de una bacteria susceptible y ambos ADN se combinan.
 - d. **Transposición:** Consiste en el intercambio entre plásmidos, o de un plásmido hacia un cromosoma o hacia un bacteriófago sin necesidad de homología entre el donante y el receptor. Los elementos así actuantes son los denominados transposones, que seleccionan su propio sitio de inserción.

Mecanismos Bioquímicos Implicados en la Resistencia

1. **Inactivación enzimática del ATB:** La resistencia a los ATB beta-lactámicos se debe principalmente a la producción de betalactamasas, enzimas bacterianas que rompen la unión amida del ciclo betalactámico. Existen numerosas betalactamasas, codificadas por genes cromosómicos o por genes transferibles localizados en plásmidos o transposones. Se han definido tres clases de betalactamasas: las de clase A, B y C.

La resistencia a aminoglucósidos se debe a enzimas codificadas por genes localizados en plásmidos o en el cromosoma; varias de estas enzimas son transportadas en transposones. Dichas enzimas pueden inducir N-acetilación, O-nucleotidilación y O-fosforilación.

La cloramfenicol acetiltransferasa (CAT) es producida por bacterias grampositivas y gramnegativas. Esta enzima intracelular inactiva el antibiótico transformándolo en su deriva y está codificada por genes localizados en el cromosoma bacteriano o en plásmidos.

Recientemente se ha aislado de *Escherichia coli* una enzima denominada eritromicina estearasa, que inactiva el ciclo lactona de la eritromicina.

2. **Disminución de la permeabilidad celular hacia el ATB:** El pasaje de los antibióticos hidrófilos a través de la pared celular está facilitado por la presencia de porinas, proteínas que forman canales de difusión llenos de agua que pueden ser atravesados por el antibiótico. Las bacterias producen un número elevado de porinas y regulan el número de las mismas. Cuanto más grande es la molécula del antibiótico, mayor será el número de cargas negativas y por lo tanto más elevado el grado de hidrofobicidad; por ejemplo las pequeñas moléculas hidrófilas del imipenem, cruzan fácilmente la pared, mientras que moléculas con carga mucho mayor, como la carbenicilina (una penicilina de amplio espectro), la atraviesan en menor grado.

Alteración del mecanismo de transporte del antibiótico: cuando el antibiótico accede al interior bacteriano por algún mecanismo de transporte específico, una mutación que afecte a dicho sistema de transporte supondrá una mayor resistencia al antibiótico. Por ejemplo en *E. coli* la cicloserina entra aprovechando el sistema de transporte de la valina o la glicocola. Determinados mutantes incapaces de transportar estos aminoácidos son resistentes a la cicloserina.

3. **Producción de flujo de ATB a través de la membrana celular:** Es debido a la presencia de proteínas de membrana especializadas. Se altera la producción de energía y se disminuye no solamente la entrada del antibiótico sino que a su vez las bacterias reducen la concentración del antibiótico y se promueve la extracción activa del mismo. Tal mecanismo de resistencia ha sido demostrado para la tetraciclina en los bacilos gramnegativos y recientemente en *Escherichia coli* para la eliminación de fluoroquinolonas.
4. **Alteración de los sitios de ataques ribosomales:** La falta de unión del antibiótico a su receptor "blanco" en el ribosoma, anula su capacidad para inhibir la síntesis de proteínas y el crecimiento celular. Esta resistencia se produce como resultado de la acción de una metilasa, que demetila los residuos de adenina en el ARN ribosomal 23S de la subunidad 50S, que interfiere con la fijación de la estreptomina al ribosoma.
5. **Síntesis de una nueva enzima resistente:** Algunas bacterias con resistencia mediada por plásmidos, elaboran enzimas evasivas que eluden el bloqueo metabólico efectuado por sulfamidas o TMP mediante distintos poros secuenciales; por ejemplo pueden reemplazar a la enzima dihidrofoloreductasa, sensible a estas drogas, por otra enzima 20.000 veces menos susceptible a la inhibición. Las bacterias gramnegativas resisten a las quinolonas alterando la ADN girasa.

6. **Aparición de otra vía metabólica alternativa:** Las bacterias pueden adoptar otras vías metabólicas para obtener el sustrato necesario para sus requerimientos vitales; por ejemplo, pueden utilizar tiamina o metionina en lugar de ácido paraaminobenzoico (PABA) para la síntesis de ácido fólico y así hacerse resistentes a la TMP-Sulfametoxazol.

Resistencia cruzada

Abarca a los antibióticos de estructura química idéntica; cuando el microorganismo adquiere resistencia a un determinado antibiótico, también será resistente a los demás integrantes de ese grupo de fármacos. Tal es el caso de *Bacteroides* para los aminoglucósidos o *Staphylococcus* para tetraciclinas. El conocimiento de la resistencia cruzada evita la prescripción de antibióticos similares cuando fracasa la terapéutica.

Antibiograma

Introducción

También conocidas como antibioticogramas o pruebas de susceptibilidad *in vitro* a los antibióticos. Son métodos de laboratorio que estudian la sensibilidad de un microorganismo a la acción de los antibióticos. El término sensible es muy usado como sinónimo de susceptible. Susceptible significa que un microorganismo es inhibido o muerto en las pruebas *in vitro* por una concentración del antibiótico accesible en la sangre, cuando ese mismo antibiótico se usa *in vivo*.

Estas pruebas pueden ser de tipo cualitativo si el resultado expresa la característica de susceptibilidad o resistencia de un microorganismo frente a un antibiótico; o de tipo cuantitativo si permite obtener información gradual de esa susceptibilidad.

Para establecer el tratamiento correcto de cualquier infección bacteriana debemos apoyarnos, siempre que sea posible, en el conocimiento del agente etiológico y el conocimiento de la sensibilidad de dicho agente a los antibióticos.

Se debe solicitar un antibiograma cuando:

1. El microorganismo aislado, causante de la patología, no es uniforme en su comportamiento frente a los antibióticos usuales.
2. En infecciones microbianas graves que comprometen seriamente la salud del paciente. Ej: endocarditis, absceso cerebral, septicemias, osteomielitis, meningitis, etc.
3. Si se desconoce la susceptibilidad del microorganismo aislado a los antibióticos de uso frecuente.
4. En una patología que no responde al tratamiento antibacteriano clásico.

Pruebas de susceptibilidad

Se clasifican en:

1. Pruebas cuantitativas
2. Pruebas cualitativas
3. Pruebas especiales:
 1. Pruebas de Beta-lactamasa
 2. Poder inhibitorio del suero
 3. Poder bactericida del suero
 4. Interacción sinérgica de los ATM

Pruebas cuantitativas

Antibiograma por dilución: Permiten cuantificar hasta que grado un microorganismo es susceptible a la acción de un ATM. Puede realizarse en medio líquido o sólido. Permite conocer la concentración inhibitoria mínima (CIM) de un ATM necesaria para inhibir el desarrollo de un microorganismo

Pruebas cualitativas

Antibiograma por difusión: Hay distintas técnicas, la de mayor utilización es el método de Kirby- Bauer, que trabaja con medio de cultivo sólido en placa de Petri y discos de ATM. Si el microorganismo en estudio es susceptible a la acción del ATM, se formará un halo de inhibición alrededor del disco, luego de haber incubado las placas a temperatura y tiempo adecuados.

Pruebas especiales

1. *Pruebas de betalactamasas:* Permite detectar la producción de dichas enzimas por diferentes especies bacterianas. Varias pruebas pueden utilizarse para conocer la producción de betalactamasa bacteriana. Las más utilizadas son:
 - Método rápido yodométrico
 - Método acidométrico

Estos métodos deben usarse con cultivos puros de bacterias y no con secreciones humanas (o sea muestras).

La principal ventaja de estos métodos es la rapidez de su realización, la certeza de sus resultados si se tiene la cepa patógena aislada y su fácil lectura.

2. *Poder inhibitorio del suero:* Permite determinar la actividad antibacteriana en el suero del paciente durante la terapéutica antimicrobiana para poder evaluar la eficacia de la dosis de antibiótico que está recibiendo. Su aplicación está limitada a patologías graves en inmunodeprimidos, en casos de trastornos en la absorción, metabolismo y/o excreción del antibiótico y en control de tratamientos prolongados.
3. *Interacción sinérgica de los antibióticos:* Consiste en colocar en una serie de tubos cantidades constantes de una dilución cuatro veces menor que la CBM de una droga en combinación con concentraciones de la segunda droga desde la CBM hasta un octavo o menos, manteniendo una concentración constante del inóculo bacteriano.

(CIM) Concentración inhibitoria mínima: Es la concentración del antibiótico requerida para impedir el crecimiento bacteriano a partir de la incubación de 10^{5-6} bacterias en fase de crecimiento rápido, en un medio libre de proteínas con pH 7,2, aerobio, durante un periodo de incubación de una noche.

Este término es importante porque se utiliza para determinar la sensibilidad bacteriana a un agente antibiótico específico. Es importante recordar que las condiciones *in vivo* son distintas a las utilizadas para esta prueba que se realiza *in vitro*.

En un ser vivo la bacteria generalmente se encuentra un medio más ácido y anaerobio. Además es mayor tamaño del inóculo bacteriano y probablemente no está en fase rápida de crecimiento; lo cual disminuye el valor predictivo del CIM.

Referencias: Basualdo Juan A.; Coto, Celia; de Torres Ramón A.(1996). *Microbiología Biomédica*.

FUENTE : Web Site de Universidad Nacional del Nordeste solo con fines educativos . Fac. de Agroindustrias, Saenz Peña, Chaco. República Argentina • ©1998-2007