



CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fundamentos de la lectura interpretada del antibiograma para médicos de asistencia clínica

Basic principles of reading and understanding antibiograms for attending physicians

Jorge Mederos Hernández^{1*}, Claudia Presedo Llanes², Roberto Radamés Larrea Fabra¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Comandante Manuel Fajardo”. La Habana, Cuba.

²Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mederojorge86@gmail.com

Cómo citar este artículo

Mederos Hernández J, Presedo Llanes C, Larrea Fabra RR. Fundamentos de la lectura interpretada del antibiograma para médicos de asistencia clínica. Rev haban cienc méd [Internet]. 2018 [citado]; 17(4):603-619. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2257>

Recibido: 27 de febrero del 2018.

Aprobado: 17 de mayo del 2018.

RESUMEN

Introducción: La resistencia bacteriana amenaza la efectividad de todos los antibióticos disponibles en la actualidad. Como parte de las acciones para mejora del uso de antimicrobianos, la lectura interpretada del antibiograma surge como una herramienta clave en la optimización del uso de antimicrobianos.

Objetivo: Exponer las ideas fundamentales tras la lectura interpretada del antibiograma, orientadas hacia los médicos de asistencia clínica de centros que solo dispongan de microbiología básica en sus laboratorios.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos MEDLINE de

información biomédica a través del motor PubMed, además del Google Académico. Para artículos publicados en revistas cubanas, se revisó la biblioteca virtual electrónica SciELO.

Resultados: Se describe el enfoque de la lectura interpretada del antibiograma en dos grupos de bacterias: los cocos Gram positivos y los bacilos Gram negativos, con énfasis en aquellos resultados que se pueden obtener con los recursos disponibles en la mayoría de los laboratorios en el país. Se señalan además los casos en que es de extrema importancia la determinación de la concentración mínima inhibitoria para la obtención de resultados satisfactorios respecto a la evolución del paciente. Son mencionadas adicionalmente

ABSTRACT

Introduction: Bacterial resistance threatens the effectiveness of all available antibiotics at present. Interpretive reading of the antibiogram emerges as a key element for an optimal use of these unique drugs as part of the actions for the improvement of antimicrobial use.

Objective: To present basic ideas directed to attending physicians from centers with basic microbiology resources at their disposal, after an interpretive reading of the antibiogram.

Material and Methods: A systematic search on MEDLINE database was conducted using PubMed and Google Scholar search engines. A search on the Scientific Electronic Virtual Library Online – SciELO was used for the articles published in Cuban magazines.

Results: The review is focused mainly to two groups of bacteria: Gram-positive cocci and Gram-negative bacilli, making an emphasis on the

algunas alternativas terapéuticas para gérmenes multirresistentes.

Conclusiones: Convertir la lectura interpretada del antibiograma en un acto cotidiano es una necesidad impostergable, que requiere además de los conocimientos básicos, una estrecha interrelación entre el clínico y el laboratorio de microbiología y la disponibilidad de recursos mínimos, como los discos de antibióticos marcadores.

Palabras claves: Antibiograma, lectura interpretada, farmacorresistencia bacteriana, antibacterianos, betalactamasas, política de antibióticos.

results that can be obtained with the resources, which are available in most laboratories of the country. Cases where the determination of minimal inhibitory concentration is of extreme importance to obtain satisfactory results regarding the patients' evolution are also pointed out. In addition, some therapeutic alternatives for multi-resistant germs are presented.

Conclusions: To turn the interpretive reading of the antibiogram into a daily act is an extremely urgent need that requires, besides the basic knowledge, a close relationship between the clinician and the microbiology lab, as well as a group of basic resources such as key antibiotics discs.

Keywords: Antibiogram, Interpretive Reading, Anti-Bacterial Agents, Bacterial Drug Resistance, Beta-lactamases, Antibiotics Policy

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana es una amenaza creciente para la salud pública mundial, algo bien reconocido por la Organización Mundial de la Salud.(1,2) Las infecciones por gérmenes multidrogoresistentes (MDR) afectan a más de 2 millones de pacientes, y provocan en los Estados Unidos pérdidas anuales de \$20 billones, que se incrementan a \$35 billones si se tienen en cuenta además las pérdidas en la productividad.(3,4)

Se aceptan cuatro acciones claves que pueden ayudar en la lucha contra estas infecciones letales: I) prevención de las infecciones y de la diseminación de resistencia, II) identificación y rastreo de bacterias resistentes, III) mejorar el uso de los antibióticos disponibles y IV) promover el desarrollo de nuevos antibióticos y nuevas pruebas para detectar gérmenes MDR.(4,5)

Precisamente en el tercer punto, mejorar el uso de los antibióticos disponibles, es donde los médicos de asistencia clínica tenemos una de las funciones más importantes, sin olvidar el valor de la prevención de infecciones a través de medidas sencillas como el correcto lavado de manos.

La lectura interpretada del antibiograma (LIA) surge precisamente como una oportunidad de mejorar el uso de antibióticos. Es relevante en la

elección de los tratamientos y en el conocimiento de la epidemiología de los mecanismos de resistencia, y se convierte así en una herramienta imprescindible en las medidas de control de infecciones y en el establecimiento de las políticas de antimicrobianos de cada centro de salud.(6,7,8)

La presente revisión va encaminada a los médicos de asistencia clínica que, en algún momento, por su contenido de trabajo, se encuentran ante un antibiograma y deben adoptar decisiones respecto al inicio, continuidad o cambios en la terapia antimicrobiana. Se tiene en cuenta, además, que la mayoría de nuestros hospitales realizan antibiogramas mediante el método de difusión en disco de Bauer y Kirby (BK), sin poderse conocer fidedignamente, por tanto, las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) específicas. A pesar de estas evidentes limitaciones, se verá que mediante algunos algoritmos se pueden aplicar los principios de la LIA con buenos resultados.(7,9,10)

Adicionalmente, se mencionarán algunas alternativas terapéuticas una vez identificados mecanismos de resistencia específicos, aunque sin abundar en detalles.

OBJETIVO

Exponer las ideas fundamentales tras la lectura interpretada del antibiograma, orientadas hacia los médicos de asistencia clínica de centros que

solo dispongan de microbiología básica en sus laboratorios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos MEDLINE de información biomédica a través del motor PubMed, además del Google

Académico. Para artículos publicados en revistas cubanas, se revisó la biblioteca virtual electrónica SciELO. Se incluyeron en la búsqueda de la

información los reportes de investigaciones originales prospectivas o retrospectivas y trabajos de revisión, así como artículos publicados en los idiomas español e inglés, sin límite en el período de tiempo pero priorizando los publicados en los últimos 5 años. Fueron

DESARROLLO

¿Qué es la lectura interpretada de antibiograma?

Cuando se interpretan los resultados de un antibiograma, se expresan generalmente en una de tres categorías basadas en la probabilidad de éxito o fracaso terapéutico: sensible, intermedio y resistente. El método de BK emplea para esto los halos de inhibición alrededor de los discos de antibióticos; se usa como referencia para cada disco y cada microorganismo los estándares propuestos por varias organizaciones (CLSI, EUCAST, etcétera).^(6,7,8,11,12)

La LIA va más allá de esta interpretación “sencilla”. Basándose en los conocimientos adquiridos en los últimos años acerca de las bases moleculares de los mecanismos de resistencia, se es capaz de inferir la presencia de los mismos mediante la observación de los fenotipos bacterianos, empleando para ello discos de antibióticos “marcadores” o modificando la ubicación de los discos en las placas. Esto permite además conocer la sensibilidad a antibióticos no estudiados, y lleva a una redefinición clínica de los resultados interpretados.^(6,8,11)

La confirmación del mecanismo de resistencia se logra mediante métodos moleculares.^(7,9,13,14) En la actualidad, las técnicas automatizadas brindan resultados de susceptibilidad de forma rápida y confiable, pero tienen el inconveniente del elevado costo inicial.⁽¹⁵⁾

consultados además los sitios web de la Organización Mundial de la Salud y los Centers for Diseases Control and Prevention.

Se localizaron 96 estudios, pero se excluyeron 56 que no fueron relevantes para el objetivo de la revisión.

En la práctica clínica, el médico de asistencia se enfrenta principalmente a dos grandes grupos de bacterias:

Cocos Gram positivos: *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos (ECN, que incluyen *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, etcétera) *Streptococcus* spp. y *Enterococcus* spp.
Bacilos Gram negativos: Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Providencia* spp., *Shigella* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp., etc.), *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.

Aún a riesgo de no ser exhaustivo, se mantendrá esta organización para ejemplificar la LIA.

Cocos Gram positivos:

Staphylococcus aureus

Mecanismos de resistencia

1. A betalactámicos:

1.1. Producción de penicilinasas: fue el primero identificado y que pocos años después de la introducción de la penicilina, ya comprometía su uso para combatir este germen. Presente en la mayoría de las cepas en la actualidad.

1.2. Modificación de la PBP: las peptid binding protein (PBP) sitio fundamental de acción de los betalactámicos. La aparición del gen *mecA*, que codifica una mutación en esta proteína (PBP2a), es el mecanismo molecular detrás de las cepas

resistentes a meticilina (*S. aureus* resistente a meticilina, SARM). Su identificación implica que no se debe emplear ningún betalactámico en el tratamiento, salvo las cefalosporinas de quinta generación (ceftarolina), no disponibles en Cuba.⁽¹⁶⁾

2. A otros antibióticos:

2.1. Modificación ribosomal: implica resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B (MLSb).

2.2. Expulsión mediante bombas: vista principalmente frente a macrólidos

2.3. Mutación de topoisomerasa IV y ADN girasa: mecanismo frente a quinolonas.

El antibiograma: el primer paso cuando nos enfrentamos a este antibiograma por método de BK, es observar el disco de cefoxitina. Este es el marcador estándar de resistencia a la meticilina. O sea, cuando se identifica resistencia a cefoxitina (fenotipo de resistencia), se puede inferir la presencia del gen *mecA* (mecanismo molecular) y, por tanto, resistencia al resto de los betalactámicos (reinterpretación del antibiograma).⁽¹⁷⁾ En caso de sensibilidad a la cefoxitina, pueden emplearse penicilinas antiestafilocócicas, cefalosporinas de primera o segunda generación, o combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasas entre otras opciones terapéuticas.

En el caso de las cepas de SARM de origen hospitalario, es habitual que el gen *mecA* se acompañe de otros genes que codifican mecanismos de resistencia a otros antibióticos (lincosamidas, aminoglucósidos, doxiciclina). Su tratamiento se basa entonces en el empleo de vancomicina, linezolid, daptomicina, tigeciclina, quinupristina/dalfopristina, ceftarolina.⁽¹⁸⁾ Solo

los dos primeros se encuentran en el cuadro básico de medicamentos de Cuba hasta el momento.⁽¹⁶⁾

Por otra parte, las cepas de SARM de origen comunitario suelen tener mejor perfil de sensibilidad, y se pueden ensayar con éxito para las infecciones de piel y partes blandas el trimetropim-sulfametoxazol (TMP-SMX), la doxiciclina o la clindamicina.⁽¹⁹⁾

Para el empleo de esta última, también nos puede ayudar la LIA. Aun cuando en el antibiograma se muestre el *S. aureus* sensible a la clindamicina, la presencia del gen *erm* puede implicar un fenómeno conocido como “resistencia inducible a clindamicina”. Este gen, que puede encontrarse inhibido de forma natural en varias cepas, se expresa tras el contacto con la clindamicina o con macrólidos, y codifica metilasas que modifican el sitio de acción ribosomal de estos antibióticos. Para su identificación, el laboratorio de microbiología debe llevar a cabo el llamado D-test, en el que se colocan discos de eritromicina y clindamicina en proximidad a una distancia determinada. La resistencia a la eritromicina, con sensibilidad a la clindamicina pero con aplanamiento del halo de inhibición de esta en la zona contigua al macrólido, implica un fenómeno de resistencia inducible, por lo que debe informarse como D-test positivo, y posible fracaso terapéutico de emplearse la clindamicina.^(7,17)

Dentro de otros grupos de antibióticos, debe considerarse resistencia a todos los aminoglucósidos si la hay a la gentamicina. El hecho de que sea resistente a tetraciclina, no predice fracaso con el empleo de doxiciclina.⁽¹⁷⁾ La resistencia a ciprofloxacino u ofloxacino,

determina resistencia al resto de las quinolonas.⁽⁸⁾

El método de difusión en disco no permite valorar la resistencia a vancomicina, por lo que este resultado siempre debe ser comprobado por otros métodos.⁽¹¹⁾ Este es además, un ejemplo de la importancia de conocer la CMI de cada aislado: aunque el punto de corte para resistencia a vancomicina es $\leq 2 \mu\text{g/mL}$, se sabe que cuando esta es $>1 \mu\text{g/mL}$ hay peor respuesta al tratamiento.⁽²⁰⁾

Streptococcus pneumoniae

Mecanismos de resistencia:⁽¹⁷⁾

1. A betalactámicos: Modificación de la PBP (por ejemplo, PBP2b, 1a, 2x), por el gen *murM*.
2. Modificación ribosomal: similar a la ya descrita en *S. aureus* con el gen *erm*, amén de otras vías.
3. Bombas de expulsión activa: presentes en la resistencia a MLSb.
4. Mutación de topoisomerasa IV y ADN girasa (quinolonas)

En estos casos, es importante conocer la CMI, pues el punto de corte varía según el sitio de aislamiento (meníngeo o extrameníngeo). Por ejemplo, con CMI $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ se considera sensible a penicilina en sitios extrameníngeos, mientras que para infecciones del sistema nervioso central esta debe ser $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$.^(12,21)

En el antibiograma: por el método de BK, se pudiera emplear como marcador el disco de oxacilina. La falta de susceptibilidad a la misma indica solamente la existencia de algún mecanismo de resistencia a betalactámicos, pero estos pueden ir desde sensibilidad intermedia a penicilina hasta resistencia a cefalosporinas de tercera generación, por lo que su utilidad es

limitada.⁽¹⁷⁾

El D-test se debe realizar en estos casos, y se interpreta de igual forma que en *S. aureus*.⁽¹⁷⁾ La resistencia a levofloxacino y moxifloxacino implica resistencia al resto de las quinolonas.⁽⁸⁾

Enterococcus spp.

Las especies más relevantes de *Enterococcus* desde el punto de vista clínico son *E. faecalis* y *E. faecium*, con importantes diferencias en los perfiles de resistencia de ambas.⁽²²⁾

Mecanismos de resistencia: ^(17,22)

1. A betalactámicos:
 - 1.1. Modificación de las PBP (PBP5 en *E. faecium*).
 - 1.2. Producción de betalactamasas (dan resistencia a penicilina, aminopenicilinas y ureido-penicilinas; siendo sensibles a imipenem y a las combinaciones de betalactámicos con IBL)
2. Producción de enzimas modificantes (resistencia de alto nivel adquirida a aminoglucósidos).
3. Múltiples mecanismos: frente a vancomicina, linezolid.

Estas bacterias presentan resistencia intrínseca a las cefalosporinas, a la clindamicina y de bajo nivel a aminoglucósidos. Con elevada frecuencia además lo son para los macrólidos.⁽²²⁾

Los métodos microbiológicos convencionales no son útiles para diferenciar las especies de enterococos entre sí, descansa esto en métodos automatizados o bioquímicos rápidos.⁽²²⁾ Por esto, en la mayoría de nuestros hospitales el laboratorio se limitará a informarnos *Enterococcus spp.*

El antibiograma: una aproximación inicial a este antibiograma, puede ser observar el disco de ampicilina. Las especies de *E. faecalis* son

generalmente sensibles a la misma, mientras que las de *E. faecium* rara vez lo son.^(17,22)

De existir resistencia de alto nivel a aminoglucósidos, impide su uso como combinación en el tratamiento de estas infecciones. Debe considerarse la falta de sensibilidad a gentamicina como indicativo de resistencia al resto de los aminoglucósidos. Sin embargo, la resistencia a estreptomina no implica a otros miembros de esta familia.⁽¹⁷⁾

Así, en caso de sensibilidad a ampicilina, se empleará este antibiótico solo o en combinación con un aminoglucósido. En casos con infecciones graves e imposibilidad de usar el aminoglucósido, se puede emplear una cefalosporina de tercera generación como terapia coadyuvante a la ampicilina, y se observa un efecto sinérgico.^(22,23)

Si hay resistencia a la ampicilina, se pasará directamente a vancomicina o linezolid con o sin aminoglucósido. Otras opciones, no disponibles en nuestro cuadro básico, son la oritavancina,

daptomicina, quinupristina/dalfopristina o tigeciclina.⁽²²⁾

Bacilos Gramnegativos

El principal mecanismo de resistencia bacteriana de los bacilos Gramnegativos frente a los betalactámicos es la producción de betalactamasas, enzimas ubicadas mayormente en el espacio periplásmico y que hidrolizan el anillo betalactámico, y destruyen así el componente activo.^(24,25,26) En conjunto, son capaces de hidrolizar todos los betalactámicos con utilidad clínica aprobados en la actualidad.⁽²⁶⁾ Por esto, la LIA de estos gérmenes se apoya principalmente en la detección de diferentes tipos de betalactamasas.⁽²⁷⁾

Primeramente, se deben tener en cuenta los patrones de resistencia intrínseca de algunos de estos gérmenes, pues permiten de inicio excluir algunas variantes terapéuticas. Un resumen se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Fenotipos de resistencia natural en enterobacterias seleccionadas^(8,13,21)

Organismos	Ampicilina	Amoxicilina/clavulánico	Ticarcilina	Cefazolina	Cefoxitina	Cefuroxima	Aminoglucósidos	Tetraciclina	Colistina	Nitrofurantoína
<i>Citrobacter koseri</i>	R	-	R	-	-	-	-	-	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	R	R	-	R	R	-	-	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	R	R	-	R	R	-	-	-	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R	-	R	R	-	-	-	-	-
<i>Hafnia alvei</i>	R	R	-	R	R	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella spp.</i>	R	-	R		-	-	-	-	-	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	R	R	R	-	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	R	R	-	R	-	R	-	-	R	R
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	-	-	-	-	R	R	R
<i>Proteus vulgaris</i>	R	-	-	R	-	-	-	R	R	R
<i>Morganella morganii</i>	R	R	-	R	-	R	-	R	R	R
<i>Providencia spp.</i>	R	R	-	R	-	-	R	-	R	R

Como se puede observar, es frecuente la resistencia a la ampicilina (excepción de *P. mirabilis*). Igualmente, *Providencia*, *Proteus* y *Morganella* presentan resistencia intrínseca a colistina y nitrofurantoína.^(21,24)

Detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las BLEE se caracterizan por hidrolizar y causar resistencia en forma general a penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime), pero no a cefoxitina ni a carbapenémicos, siendo inhibidas por el ácido

clavulánico.^(13,24,28,29) Con frecuencia, se acompañan de coresistencia a otros antibacterianos como aminoglucósidos, quinolonas y TMP-SMX.⁽²⁴⁾ Se han descrito desde su descubrimiento más de 300 clases, y como se mencionó, es variable según su clase molecular el grado de inactivación de cada grupo de betalactámicos.^(29,30)

K. pneumoniae y *E. coli* son las enterobacterias en que se identifican con mayor frecuencia, aunque se encuentran en muchas otras especies.^(9,30)

El CLSI a partir de 2010, sugiere que no se reporte en el antibiograma la producción de BLEE, sino la sensibilidad para cada cefalosporina por separado según su CMI, cuyos puntos de corte disminuyeron. No está clara la repercusión de esta recomendación en la práctica clínica, y seguirla queda a criterios locales según epidemiología, política de antimicrobianos y estudios clínicos futuros.^(8,12,13,26,28,31)

Las claves para la identificación de BLEE en el antibiograma pueden ser:^(8,24,26)

- Resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y al cefepime.
- Resistencia al aztreonam.
- Sensibilidad a la cefoxitina.
- Sensibilidad a carbapenémicos
- Inhibidas por el ácido clavulánico.

Adicionalmente, mediante el método de BK se pueden realizar pruebas fenotípicas que explotan la sinergia entre los discos de cefotaxima, ceftazidima, cefepime o aztreonam con el de amoxicilina/clavulánico. En caso de producción de BLEE, se observa ampliación del halo de inhibición en la zona de proximidad entre el disco de la cefalosporina y el IBL.⁽¹³⁾ También se pueden emplear pruebas de discos combinados de cefalosporinas con y sin IBL, y comparar la variación del halo de inhibición.⁽¹³⁾

Opciones terapéuticas: tradicionalmente, los carbapenémicos han sido los betalactámicos de primera elección en estos casos. Sin embargo, las preocupaciones por la presión selectiva y la emergencia de resistencia, hacen que constantemente se busquen alternativas. Para infecciones no graves de vías urinarias o vías biliares por *E. coli*, se puede ensayar la combinación de una penicilina con un IBL. De

acuerdo con las recomendaciones del CLSI, pudieran usarse cefalosporinas de tercera generación a las que se muestren sensibilidad en el antibiograma, pero se han visto peores resultados clínicos en las infecciones graves que cuando se emplean los carbapenémicos. La cefoxitina tiene el inconveniente de ser un alto inductor de resistencia, y no se comercializa en muchos países. En caso de sensibilidad, pueden emplearse las quinolonas o los aminoglucósidos (estos en combinación, salvo para las infecciones urinarias no graves). La tigeciclina o colistina son también opciones válidas, pero es preferible reservarlas para cepas resistentes a carbapenémicos.^(28,30,32,33)

Detección de betalactamasas tipo AmpC

Estas enzimas se caracterizan por la presencia de sensibilidad a algunos betalactámicos in vitro, pero que en caso de emplearse como tratamiento aparece rápidamente resistencia a los mismos. Esto se debe a la expresión del gen *ampC*, el cual puede encontrarse en el cromosoma bacteriano o en plásmidos. El primer caso es el de mayor importancia en la práctica clínica, y puede verse en *Serratia*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Providencia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Aeromonas*, *Acinetobacter*, *Yersinia*, *Morganella* y *Enterobacter*.^(24,25,29) Estando reprimido inicialmente, no así ante productos de degradación celular que pueden aparecer, por ejemplo, luego del empleo de un betalactámico, lo cual llevaría a la producción de esta betalactamasa-AmpC y a un posible fracaso terapéutico. Otras cepas pueden expresar de forma permanente el gen *ampC*, y convertirse en un problema importante si la presión selectiva de cefalosporinas se lo permite. Las AmpC

plasmídicas se pueden ver en *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* y *Salmonella* entérica, al parecer con menos relevancia clínica y epidemiológica.^(29,34)

Las claves en el antibiograma para su detección, con algunas variaciones, pudieran ser:^(24,29)

- Resistencia a cefalosporinas de primera y segunda generaciones
- Resistencia a la cefoxitina
- Resistencia a las combinaciones con IBL
- Sensibilidad a carbapenémicos
- Sensibilidad al aztreonam
- Resistencia variable a cefalosporinas de tercera generación

El método de BK permite hacer pruebas de sinergia de doble disco, que emplean la proximidad de discos de inductores débiles (cefotaxima, ceftazidima o aztreonam) frente a discos de inductores fuertes (cefoxitina, meropenem). El achatamiento del halo de inhibición del inductor débil en la zona de

proximidad al inductor fuerte (de forma similar al D-test ya descrito) implica una cepa portadora de AmpC inducible.⁽¹³⁾

Opciones de tratamiento: al igual que en las BLEE, los carbapenémicos son de elección ante las infecciones graves. El cefepime, aunque se reporte con sensibilidad, debe usarse con precaución y evitarlo en neumonías, osteomielitis o infecciones intrabdominales. La tigeciclina tiene como limitación que no se puede emplear en infecciones urinarias ni en aislamientos de *Proteus*, *Providencia* o *Morganella* (resistencia intrínseca). Las fluoroquinolonas y la fosfomicina pueden emplearse en las infecciones urinarias leves de acuerdo con el perfil de sensibilidad.^(34,35)

La Tabla 2 muestra comparativamente los hallazgos en el antibiograma en caso de producción de BLEE o de AmpC.

Tabla 2. Comparación entre los principales hallazgos del antibiograma entre cepas productoras de BLEE y de AmpC

Discos	BLEE	AmpC
Cefalosporinas 1ra y 2da generación	Resistente	Resistente
Cefalosporinas de 3ra generación	Resistente	Variable
Cefoxitina	Sensible	Resistente
Inhibición por IBL	Presente	Ausente
Aztreonam	Resistente	Sensible
Cefepime	Resistente	Sensible
Carbapenémicos	Sensible	Sensible

Como se observa, son puntos claves en el antibiograma la sensibilidad a cefoxitina y la inhibición por IBL en el caso de las BLEE, lo cual no se observa para las productoras de AmpC.

Un problema en el laboratorio, es la coexistencia de ambas enzimas, pues las especies ya señaladas como portadoras del gen *ampC* pueden igualmente producir BLEE. En caso de no poderse usar métodos moleculares, se han ensayado con

éxito pruebas de doble disco modificadas, que incluyen al cefepime además del clavulanato y las cefalosporinas de tercera generación.⁽³⁶⁾

Detección de carbapenemasas

Las carbapenemasas han surgido como una grave amenaza a la efectividad de la antibioticoterapia actual. Son enzimas capaces de hidrolizar a todos o casi todos los betalactámicos, y a la mayoría de los IBL, además de propagarse con facilidad. Se pueden dividir en dos grandes grupos: metalobetalactamasas (presentan un núcleo de zinc en su sitio activo) y serinobetalactamasas (tienen serina en su sitio activo).⁽³⁷⁾

Un aspecto significativo es la variabilidad del grado de hidrólisis del carbapenémico según el tipo de enzima, con implicaciones en la dosis y forma de administración de la antibioticoterapia. Por eso, en estos casos los métodos moleculares son de gran importancia, al igual que conocer las CMI de los carbapenémicos. Esto se hace más complejo si se tiene en cuenta que pueden coexistir otros mecanismos de resistencia (cambios en las porinas, presencia de bombas de expulsión activa, producción de otras betalactamasas).⁽³⁸⁾

El uso de discos de carbapenémicos por sí solos no arrojan resultados confiables, al tener baja sensibilidad.⁽¹²⁾ El test modificado de Hodges se hace empleando la metodología de difusión en disco, a partir de una suspensión de una cepa estandarizada de *E. coli*. Las pruebas de sinergia de doble disco emplean discos de ácido borónico o de EDTA frente discos de meropenem o imipenem.^(13,31)

Similar a lo ocurrido con las BLEE, el CLSI recomienda no reportar en el antibiograma la producción de carbapenemasas, sino cada

carbapenémico con su CMI particular. Igualmente, es incierto el efecto de esto en la práctica clínica, y cada centro debe adoptar sus decisiones de forma individualizada.^(21,31)

Opciones de tratamiento: ante la resistencia a los carbapenémicos, es necesario conocer la CMI para cada uno de estos. Esto dictará la necesidad de dosis mayores y optimización de la administración (por ejemplo, infusiones continuas de 3 horas para el caso del meropenem) y combinaciones con uno o dos fármacos a los que haya susceptibilidad (tigeciclina, colistina, fosfomicina).⁽³⁷⁾

Detección de resistencia a quinolonas

Para las Enterobacteriaceae, la resistencia a ácido nalidíxico debe interpretarse como resistencia a todas las quinolonas. La excepción pudiera ser que se acompañe de sensibilidad al ciprofloxacino, en cuyo caso este último pudiera emplearse en el tratamiento de infecciones urinarias bajas, dada las altas concentraciones que alcanza en ese sitio.^(13,21)

Detección de resistencia a aminoglucósidos

El principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos es la inactivación enzimática por tres grandes grupos de enzimas: acetiltransferasas, fosfotransferasas y nucleotidiltransferasas. Como puede variar la afinidad de cada enzima por aminoglucósidos individuales, deben colocarse varios discos para su valoración. Algunas recomendaciones en Enterobacteriaceae son:⁽²¹⁾

- Si hay sensibilidad intermedia a gentamicina y sensibilidad al resto de los aminoglucósidos, considerar resistente a gentamicina.

- Si hay sensibilidad intermedia a tobramicina, resistencia a gentamicina y sensibilidad a amikacina, considerar como resistente a tobramicina.

- Si hay sensibilidad intermedia o resistencia a tobramicina y sensibilidad a gentamicina, asumir como resistente a amikacina sin importar el reporte de esta.

Como se señaló en la Tabla 1, *Providencia* spp. tiene resistencia intrínseca a este grupo.

Por último, se hará referencia a la LIA de dos bacilos gramnegativos no fermentadores de gran importancia en las infecciones asociadas a la atención sanitaria: *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.

P. aeruginosa:

En la práctica, nos fijaremos en los siguientes 7 grupos o antibióticos individuales:

1. Ceftazidima
2. Cefepime
3. Piperacilina/tazobactam
4. Carbapenémicos (excepto ertapenem)
5. Aztreonam
6. Quinolonas
7. Aminoglucósidos (principalmente amikacina)

Esto es debido al gran número de antimicrobianos a los que presenta resistencia intrínseca, y a la capacidad de desarrollar resistencia prácticamente a cualquier antibiótico, lo que hace que sea un verdadero reto terapéutico en ocasiones. Son capaces de producir betalactamasas tipo AmpC inducibles y BLEE. Frente a los carbapenémicos, además de las carbapenemasas, puede disminuir el número de porinas, y expresar bombas de flujo de expulsión activa; estas últimas también afectan a

fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol y aminoglucósidos. Estos últimos también pueden ser inactivados mediante varios tipos de enzimas, o modificada su diana mediante metilación ribosomal. Las mutaciones en la ADN girasa y la topoisomerasa IV aportan resistencia adicional a las fluoroquinolonas. Solamente a la colistina es excepcional la aparición resistencia a la misma, pero no es detectable por el método de BK.^(21,27)

De forma general, podemos aplicar los principios explicados hasta el momento en la identificación de BLEE, AmpC y carbapenemasas, incluyendo la recomendación del CLSI de no reportar estas enzimas sino a cada antibiótico por separado. Las opciones terapéuticas se manejarán entre alguno de los 7 grupos ya mencionados, además de las polimixinas, y con frecuencia en combinaciones de dos o tres fármacos.

Acinetobacter spp.

Este germen se ha ganado un lugar preponderante entre las infecciones asociadas a la atención sanitaria, en especial en las unidades de cuidados intensivos. Por los medios fenotípicos empleados habitualmente en nuestros laboratorios, es imposible determinar con certeza la especie (*A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*).^(39,40)

Los altos niveles de resistencia adquirida de esta bacteria, hacen que sea aún más reducido el número de antibióticos a comprobar durante la LIA. Estos son básicamente:

1. Sulbactam
2. Aminoglucósidos
3. Carbapenémicos

La frecuencia cada vez mayor de BLEE capaces de hidrolizar cefalosporinas de tercera y cuarta

generaciones, hacen menos posible su uso cada día.(40) También la tigeciclina puede ser una opción válida, pero no se encuentra en el cuadro básico de medicamentos cubano,(16) ni es útil en las bacteriemias. Es excepcional la resistencia a colistina en estos aislados, aunque se prefiere reservarla para cepas resistentes a carbapenémicos o infecciones graves, siempre en combinación.⁽³⁹⁾

Las opciones terapéuticas habituales abarcan, por lo general, alguno de estos 5 fármacos mencionados. La resistencia a tobramicina, predice que la habrá igualmente a amikacina, sin importar el reporte de esta como sensible.⁽²¹⁾

CONCLUSIONES

La realización de una LIA debe convertirse en un acto cotidiano, y no debe ser vista como patrimonio de unos pocos. Los sistemas automatizados son cada vez más necesarios dada la gran variedad de mecanismos de resistencia y la acumulación de estos. Sin embargo, su costo los hace inaccesibles a la mayoría de los laboratorios de microbiología del país, y esto

Como *limitación* de la revisión, cabe señalar que el término lectura interpretada de antibiograma, empleado en la búsqueda, no siempre se emplea textualmente en las investigaciones publicadas, por lo que pudieran saltarse artículos de interés. Tampoco se tuvieron en cuenta algunos estudios en que el análisis de la CIM y parámetros farmacocinéticos son el eje principal, pues estas mediciones no están disponibles en la mayoría de nuestros hospitales. Sin embargo, su principal aporte es acercar a los médicos de asistencia clínica a un tema casi imprescindible en la Infectología moderna, empleando recursos básicos al alcance de casi todos los laboratorios.

hace impostergable la necesidad de aplicar principios teóricos par la LIA, requiriéndose además de los conocimientos básicos, una estrecha interrelación entre el clínico y el laboratorio de microbiología y la disponibilidad de recursos mínimos, como los discos de antibióticos marcadores.

RREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report On Surveillance. [Internet]. Ginebra, WHO; 2014 [consultado:21/10/2017]. Disponible en: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf
2. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018.Mar[consultado:21/03/2018];18(3):318-327.

- 3.Center for Disease Dynamics, Economics and Policy. The state of the world's antibiotics 2015. Washington, DC: Center for Disease Dynamics, Economics & Policy[Internet]. 2015 [consultado:21/11/2017]. Disponible en: https://www.cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015/
- 4.Center for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, Atlanta: CDC [Internet]. 2013 [consultado:21/11/2017]. Disponible en:

<https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>

5. MacGowan A, Macnaughton E. Antibiotic resistance. *Medicine Clinicalkey* [Internet]. 2017.Oct[consultado:27/11/2017];45(10):622-628.

Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1357303917301883>

6. Cantón R. [Interpretive reading of the antibiogram: a clinical necessity]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet].

2010.Jun[consultado:8/10/2017];28(6):375-85.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381926>

7. Nodarse R. Lectura interpretada del antibiograma. *Rev Cubana Med Mil* [Internet].

2013.Dic[consultado:2/01/2018];42(3):502-6.

Disponible en: http://scielooprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_artt_ext&pid=S0138-65572013000400012&lng=es.

8. Tascini C, Sozio E, Viaggi B, Meini S. Reading and understanding an antibiogram. *Italian Journal of Medicine* [Internet].

2016[consultado:8/10/2017];10(4):289-300.

Disponible en: <http://www.italjmed.org/index.php/ijm/article/view/794>

9. Polsfuss S, Bloemberg GV, Giger J, Meyer V, Böttger EC, Hombach M. Evaluation of a diagnostic flow chart for detection and confirmation of extended spectrum β -lactamases (ESBL) in Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* [Internet].

2012.Dec[consultado:2/01/2018];18(12):1194-204.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264296>

10. Numanovic F, Hukic M, Delibegovic Z, Tihic N, Pasic S, Gegic M. Comparison of double disk synergy test, VITEK 2 and Check-MDR CT102 for detection of ESBL producing isolates. *Acta Med Acad* [Internet].

2013[consultado:21/12/2017];42(1):15-

24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735062>

11. Kuper KM, Bles DM, Mohr JF, Wanger A. Antimicrobial susceptibility testing: a primer for clinicians. *Pharmacotherapy* [Internet].

2009.Nov[consultado:2/01/2018];29(11):1326-43. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19857149>

12. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100. 27ma ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.

13. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detection of resistance phenotypes in gram-negative bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet].

2011.Sep [consultado:27/11/2017];29(7):524-34. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696863>

14. Krishnamurthy V, Vijaykumar GS, Kumar S, Prashanth HV, Prakash R, Nagaraj ER. Phenotypic and Genotypic Methods for Detection of Extended Spectrum β Lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Ventilator Associated Pneumonia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* [Internet].

2013[consultado:8/10/2017];7(9):1975-8. Disponible en:

<https://www.semanticscholar.org/paper/Phenotypic-and-Genotypic-Methods-for-Detection-of-%CE%B2-Krishnamurthy-VijaykumarG/4416a469f3476f095f3dce32601cbc6ac056914>

15. Hervé B. Nuevas tecnologías en diagnóstico microbiológico: Automatización y algunas aplicaciones en identificación microbiana y estudio de susceptibilidad. *Rev Med Clin Condes* [Internet].

2015.Nov[consultado:8/10/2017];26(6):753-63. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015001510>

16. Ministerio de Salud Pública. Cuadro básico de medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014.
17. Torres C, Cercenado E. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. *Enferm Infec Microbiol Clin* [Internet]. 2010[consultado:2/01/2018];28(8):541-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400208>
18. Dryden M, Andrasevic AT, Bassetti M, Bouza E, Chastre J, Baguneid M, et al. Managing skin and soft-tissue infection and nosocomial pneumonia caused by MRSA: a 2014 follow-up survey. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2015. Apr[consultado:27/11/2017];45(S1):S1-S14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25867210>
19. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: a Review. *JAMA* [Internet]. 2016[consultado:8/10/2017];316(3):325-337. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2533510>
20. Jacob JT, Díaz CA. High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2013[consultado:2/01/2018];17(2):e93-e100. Disponible en: [http://www.ijdonline.com/article/S1201-9712\(12\)01251-9/abstract](http://www.ijdonline.com/article/S1201-9712(12)01251-9/abstract)
21. Leclercq R, Cantón R, Brown DFJ, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2013[consultado:8/10/2017];19(2):141-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22117544>
22. Arias CA, Murray BE. Género *Enterococcus*, grupo *Streptococcus gallolyticus* y género *Leuconostoc*. En: Bennet JE, editor. *Enfermedades Infecciosas*, principios y práctica. España: Elsevier; 2016, p. 2454-66.
23. Fernández N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013[consultado:27/11/2017];56(9):1261-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392394>
24. Vasoo S, Barreto JN, Tosh PK. Emerging Issues in Gram-Negative Bacterial Resistance: An Update for the Practicing Clinician. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2015[consultado:8/10/2017];90(3):395-403. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25744116>
25. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infec Microbiol Clin* [Internet]. 2002[consultado:27/11/2017];20(6):304-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20579775>
26. Shaikh S, Fátima J, Shakil S, Rizvi SM, M.A. K. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences* [Internet]. 2015[consultado:8/10/2017];22:90-101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25561890>
27. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infec Microbiol Clin* [Internet]. 2010. Dec[consultado:8/10/2017];28(10):726-36. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X10002181>
28. Curello J, MacDougall C. Beyond Susceptible and Resistant, Part II: Treatment of Infections Due to Gram-Negative Organisms Producing Extended-Spectrum β -Lactamases. *J Pediatr Pharmacol Ther*

- [Internet]. 2014 Sep[consultado:8/10/2017];19(3):156-64. Disponible en: <http://www.jppt.org/doi/abs/10.5863/1551-6776-19.3.156>
- 29.King DT, Sobhanifar S, Strynadka NCJ. The Mechanisms of Resistance to b-Lactam Antibiotics. In: Gotte M, editor. Handbook of Antimicrobial Resistance. New York: Springer; 2017.
- 30.Morejón M. Betalactamasas de espectro extendido. Rev Cubana Med[Internet]. 2013 Dec[consultado:27/11/2017];52(4):272-80.Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_artext&pid=S0034-75232013000400006&lng=es.
- 31.Esparza G, Ariza B, Bedoya AM, Bustos I, Castañeda CR, de la Cadena E, et al. Estrategias para la implementación y reporte de los puntos de corte CLSI vigentes y pruebas fenotípicas confirmatorias para BLEE y carbapenemasas en bacilos Gram negativos en laboratorios clínicos de Colombia. Infectio [Internet]. 2013[consultado:21/12/2017];17(2):80-9. Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/611>
- 32.Adler A, Katz DE, Marchaim D. The Continuing Plague of Extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae Infections. Infect Dis Clin N Am [Internet]. 2016[consultado:21/12/2017];30:347-75.Disponible en: [http://www.id.theclinics.com/article/S0891-5520\(16\)30009-5/abstract](http://www.id.theclinics.com/article/S0891-5520(16)30009-5/abstract)
- 33.Pérez F, Bonomo RA. Bloodstream Infection Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria: How to Define the Best Treatment Regimen? Clin Infect Dis [Internet]. 2015[consultado:2/01/2018]; 60(1):1326-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586684>
- 34.MacDougall C. Beyond Susceptible and Resistant, Part I: Treatment of Infections Due to Gram-Negative Organisms With Inducible b-Lactamasas. J Pediatr Pharmacol Ther [Internet]. 2011.Mar[consultado:21/12/2017];16(1):23-30. Disponible en: <http://www.jppt.org/doi/abs/10.5863/1551-6776-16.1.23>
- 35.Seral C, Gude MJ, Castillo FJ. Emergencia de β -lactamasas AmpC plasmídicas (pAmpC ó cefamicinasas): origen, importancia, detección y alternativas terapéuticas. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2012[consultado:2/01/ 2018];25(2):89-99. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Francisco_Castillo4/publication/227176977_Emergence_of_plasmid_mediated_AmpC_b-lactamasas_Origin_importance_detection_and_therapeutical_options/links/0912f511293d237c25000000.pdf
- 36.Kaur J, Chpra S, Sheevani, Mahajan G. Modified Double Disc Synergy Test to Detect ESBL Production in Urinary Isolates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Journal of Clinical and Diagnostic Research [Internet]. 2013[consultado:27/11/2017];7(2):229-33.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3592280/>
- 37.Narayanan N, Johnson L, MacDougall C. Beyond Susceptible and Resistant, Part III: Treatment of Infections due to Gram-Negative Organisms Producing Carbapenemasas. J Pediatr Pharmacol Ther Vol [Internet]. 2016[consultado: 21/12/2017]; 21(2):110-9. Disponible en: <http://www.jppt.org/doi/abs/10.5863/1551-6776-21.2.110>
- 38.Potter RF, D´Souza AW, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Drug Resistance Updates [Internet]. 2016[consultado:2/01/2018];29:30-46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368764616300449>

39. Mandell, Douglas y Bennett, J.E; Dolin, R; Blaser, M.J. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. [Internet].2017[consultado: 21/12/2017].Disponible en:

<http://www.studentconsult.es/bookportal/mandell-douglas->

[bennett/bennett/obra/9788490229170/500/6749.html](http://www.studentconsult.es/bookportal/mandell-douglas-bennett/bennett/obra/9788490229170/500/6749.html)

40.Muñoz-Price LS, Weinstein RA. Acinetobacter infection. New Engl J Med [Internet]. 2008[consultado:27/11/2017];358:1271-81.

Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354105>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.