

## Lectura interpretada del antibiograma

Leticia Martínez Campos<sup>a</sup>, Ana Porras González<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Infectología Pediátrica, Hospital Torrecárdenas (Almería)

<sup>b</sup> Pediatra, CS Marchena (Sevilla)

Fecha de actualización: 20/06/2021

**Cita sugerida:** Martínez Campos L, Porras González A. Lectura interpretada del antibiograma. Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Lectura interpretada del antibiograma[en línea]. Consultado el dd-mm-aaaa. Disponible en <http://www.guia-abe.es>

### Introducción / puntos clave

- El objetivo de un antibiograma es evaluar *in vitro* a respuesta de un microorganismo a uno o varios antimicrobianos, sirviendo en una primera aproximación como factor predictivo de su eficacia clínica.
- La CMI de un microorganismo ante un determinado antibiótico es la concentración mínima de ese antibiótico necesaria para inhibir su crecimiento en condiciones normalizadas. No se trata de un valor absoluto y no es comparable entre distintos antibióticos y/o microorganismos; por tanto, su mayor o menor valor con respecto a la CMI de otro antimicrobiano carece de valor como dato para guiarnos en la elección del tratamiento antibiótico dirigido.
- La **interpretación de un antibiograma** es la categorización clínica del microorganismo en SENSIBLE, INTERMEDIO (SENSIBLE CUANDO SE INCREMENTA LA EXPOSICIÓN) o RESISTENTE. Ésta nos va a informar de las posibilidades de éxito terapéutico con el antimicrobiano utilizado en su dosis habitual o incrementada.<sup>1</sup>
- La **lectura interpretada del antibiograma** consiste en el análisis del patrón de sensibilidades para así intentar predecir los mecanismos de resistencia que pudieran estar presentes. Conocer éstos nos permitirá por un lado deducir la sensibilidad a algunos antibióticos no probados, así como en su caso la recategorización clínica de algunos otros<sup>2</sup>.
- Para realizar la lectura interpretada del antibiograma es necesario conocer el espectro de los antimicrobianos, ciertas características farmacocinéticas y farmacodinámicas y su relación, así como los principales mecanismos de resistencia a los antimicrobianos.
- Clásicamente su finalidad ha sido tanto clínica como epidemiológica. En la práctica clínica, guiándonos en la elección del antimicrobiano más acertado, permitiéndonos bien una optimización del uso de antimicrobianos con respecto a la elección empírica (realizando una terapia dirigida con un antibiótico activo frente a ese microorganismo pero de menor espectro y/o toxicidad) bien una terapia secuencial (completando vía oral un tratamiento iniciado de forma parenteral). En el ámbito epidemiológico, en el control de infecciones por bacterias resistentes y el establecimiento de políticas de antimicrobianos, si bien en la actualidad los métodos de estudio genómico están comenzando a reemplazar a la interpretación fenotípica en este último campo.
- Conocer los principales fenotipos de resistencia de las bacterias más comunes en la práctica clínica nos va a resultar de utilidad a la hora de elegir de forma empírica el antimicrobiano así como su dosis más adecuada, resultando en unas mayores probabilidades de éxito terapéutico y una disminución en la selección de resistencias.
- Ante las dudas en la interpretación del antibiograma, se debe consultar con el infectólogo o el microbiólogo para optimizar el tratamiento antimicrobiano.

\* [Puntos a considerar ante un antibiograma](#)

TABLAS

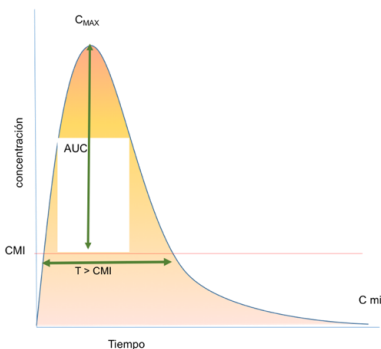
MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE RESISTENCIA (fenotípicos: determinación de CMI)		
<b>MÉTODOS DE DIFUSIÓN</b>		
<b>Antibiograma disco-placa</b>	<p>Discos de papel secante impregnados con el antibiótico colocados sobre la superficie del agar en una placa de Petri en la que previamente se ha inoculado el microorganismo.</p> <p>El antibiótico difunde hacia el agar y se crean gradientes de concentración.</p> <p>El crecimiento bacteriano quedará inhibido con una determinada concentración de antimicrobiano, es decir, a una determinada distancia del disco.</p>	<p>Según la longitud de este diámetro de inhibición (datos estandarizados mediante estudios comparativos de este método con otros que determinan CMI) se categoriza al microorganismo como sensible, sensible aumentando la dosis o resistente al antibiótico probado.</p> <p><b>VENTAJAS:</b> versátil, sencillo y económico.</p> <p><b>DESVENTAJAS:</b> no permite una lectura directa de la CMI.</p>
<b>Tira de gradiente de CMI (Épsilon o E-test)</b>	<p>Tira de plástico no poroso o papel con un gradiente predefinido del antibiótico.</p> <p>El antibiótico difunde hacia el agar creándose a lo largo de la tira un gradiente exponencial de concentraciones.</p> <p>El crecimiento bacteriano quedará inhibido con una determinada concentración de antimicrobiano, es decir, a una determinada altura de la tira.</p>	<p>El valor de la CMI quedará determinado a la altura del halo de inhibición.</p> <p><b>VENTAJAS:</b> método sencillo de medición directa, bien correlacionado con el <i>gold standard</i> (dilución en agar).</p> <p><b>DESVENTAJAS:</b> caro.</p>
<b>MÉTODOS DE DILUCIÓN</b>		
<b>Dilución en agar (gold standard)</b>	<p>Serie de placas con agar y concentraciones crecientes de un determinado antimicrobiano, diluido en el propio medio, a las que se añade el inóculo bacteriano estandarizado.<sup>3</sup></p>	<p>El valor de la CMI lo marca la concentración mínima de antimicrobiano a la cual no se observa crecimiento bacteriano.</p> <p><b>VENTAJAS:</b> método de referencia para la determinación de la CMI.</p> <p><b>DESVENTAJAS:</b> engorroso</p>
<b>Dilución en caldo</b>	<p>Medio líquido de cultivo (generalmente Müller-Hilton) con concentraciones crecientes del antimicrobiano al que se añade el inóculo bacteriano estandarizado.</p>	<p>El valor de la CMI lo marca la concentración mínima de antimicrobiano a la cual no se observa crecimiento bacteriano.</p> <p><b>VENTAJAS:</b> las mismas de la dilución en agar junto con la existencia de métodos semiautomatizados para su medición</p>
<b>OTROS MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE RESISTENCIA</b>		
<b>Biología molecular</b>	<p>PCR para detección de genes asociados a determinadas resistencias bacterianas.</p>	

Microarrays	Detección simultánea de varios genes de resistencia mediante hibridación específica con sondas marcadas.
<b>Inmunocromatografía</b>	Para detección de, por ejemplo, mutaciones en la diana del antibiótico o enzimas microbianas que hidrolizan el antibiótico.
<b>Métodos colorimétricos</b>	Un cambio en el pH del medio ante la hidrólisis del antibiótico por una enzima bacteriana produce un cambio de color en el indicador.
<b>Hibridación <i>in situ</i> fluorescente</b>	(FISH) utiliza sondas fluorescentes para detectar secuencias de ácidos nucleicos específicas de un microorganismo. Sirve tanto para identificar microorganismos como mecanismos de resistencia
<b>Espectrometría de masas MALDI-TOF</b>	Detección de resistencia , a través de la medida en la actividad enzimática (detección de productos resultantes de la hidrólisis enzimática en caso de poseer el microorganismo este mecanismo), del análisis del perfil proteico (picos de masas asociados a ciertos mecanismos de resistencia) o de los efectos antibióticos sobre el crecimiento bacteriano (cuantificando el crecimiento en presencia de un antibiótico)
<b>Otros</b>	Citometría de flujo, nefelometría, quimioluminiscencia.

OTROS CONCEPTOS PARA INTERPRETAR EL RESULTADO DE UN CULTIVO		
<b>Microbiota normal o habitual<sup>4</sup></b>	Microorganismos (bacterias, hongos, virus y protozoos) colonizadores habituales de la zona corporal de la cual se ha tomado la muestra	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>S. epidermidis</i>, <i>S. aureus</i>, <i>Corynebacterium spp.</i> o <i>Cutibacterium acnes</i>, en piel.</li> <li>- <i>Lactobacillus spp.</i> y <i>Candida spp.</i> en vagina.</li> <li>- <i>E. coli</i>, <i>E. faecalis</i> o <i>C. perfringens</i> en intestino grueso.</li> </ul>
<b>Microbiota contaminante</b>	Microorganismos detectados en el cultivo de la muestra y que no proceden de la zona corporal de la cual se ha tomado la ésta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Cutibacterium acnes</i>, en LCR (inadecuada limpieza cutánea en la toma de muestra).</li> <li>- <i>Staphylococcus epidermidis</i><sup>4</sup> en hemocultivo tomado en paciente sin factores de riesgo por inadecuada asepsia cutánea.</li> </ul>

PARÁMETROS PK/PD		
<b>CMI</b> Concentración mínima inhibitoria	Es la mínima concentración de ATB que inhibe el crecimiento del microorganismo testado tras incubación  Se mide con exposición del MO a concentraciones con diluciones seriadas.	Es una medida <i>in vitro</i> que refleja la capacidad del antimicrobiano para inhibir el crecimiento de las bacterias  <b>El valor numérico NO es absoluto: depende del microorganismo y el antimicrobiano y del sitio de la infección en algunos casos.</b>
<b>CMB</b> Concentración mínima bactericida	Concentración mínima de antimicrobiano capaz de matar un 99.9% de la población bacteriana inicial .	Refleja la posible actividad bactericida del antimicrobiano <sup>5</sup> .
<b>EPA</b> Efecto post antibiótico	Supresión del crecimiento bacteriano posterior a la exposición a un antibiótico <i>in vitro</i> <sup>6</sup>  Continuación del efecto bactericida del ATB por periodos prolongados, cuando la	El efecto post-antibiótico (EPA) es microorganismo y antimicrobiano-dependiente. <sup>7</sup>  Se puede modificar la dosificación de los antimicrobianos para aprovechar el EPA. En

	concentración del fármaco es mas baja que la CMI.	aquellos fármacos con EPA largo se podría aumentar el intervalo de la dosis. Para los antimicrobianos sin EPA sería más conveniente usar infusión continua en su administración.
<b>CPM</b> Concentración preventiva de mutantes	Concentración de antibiótico que restringe la amplificación de mutantes resistentes de primer paso dentro de una población sensible.	Por encima de esta concentración el crecimiento bacteriano solo se espera que ocurra con dos o más mutaciones concomitantes.
<b>VSM</b> Ventana de selección de mutantes	Rango de concentraciones entre la CMI y la CPM .	
<b>C<sub>MAX</sub>/CMI</b> Cociente inhibitorio	Relación entre el pico sérico de antimicrobiano y la CMI.	Antibióticos dependientes de concentración.
<b>T &gt;CMI</b> Tiempo sobre CMI	Tiempo en que las concentraciones del antimicrobiano están por encima de la CMI del microorganismo.	Antibióticos dependientes del tiempo.
<b>AUC/CMI</b> Tasa área bajo la curva	Relación entre el área bajo la curva de concentración frente al tiempo de 24 horas y la CMI.	El AUC es el área bajo una línea trazada en un gráfico de la concentración plasmática de un fármaco en función del tiempo (área rosa y naranja del gráfico).  EL AUC/CMI refleja el tiempo en que el antimicrobiano se encuentra en su efecto terapéutico (por encima de la CMI) (área naranja del gráfico)

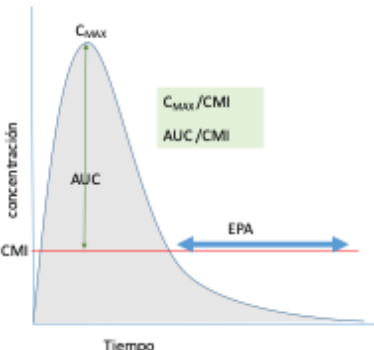
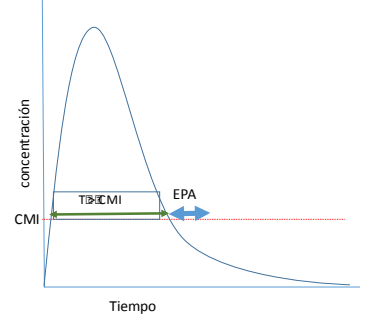
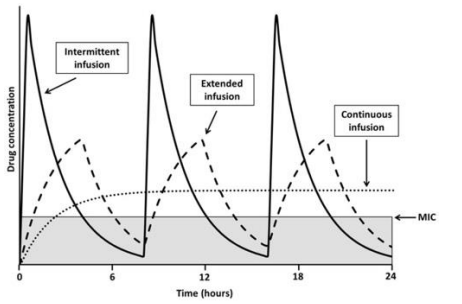
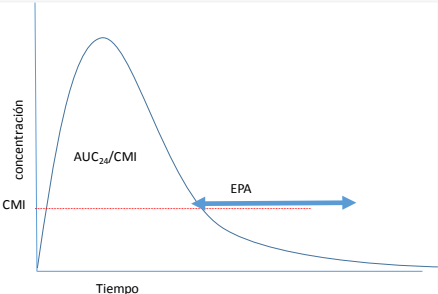


#### CLASIFICACIÓN FARMACODINÁMICA DE LOS ANTIBIÓTICOS

Desde el punto de vista de la actividad PD, los antibióticos se clasifican en función del tipo de actividad antibacteriana y de la presencia de efecto post-antibiótico (EPA). Así, la actividad antibacteriana puede ser:

- **dependiente de la concentración**, si al aumentar la concentración del agente se produce una mayor eliminación del microorganismo
- **dependiente del tiempo**, si la actividad antimicrobiana depende de la duración de la exposición del microorganismo al antibiótico.

Con esto, los antibióticos se pueden clasificar en tres grandes grupos:

<p><b>Antibióticos con actividad concentración dependiente (CD) y prolongado EPA<sup>8</sup></b></p>	<p>Para estos antibióticos, los parámetros relacionados con la eficacia son <math>C_{max}/CMI</math> y/o el <math>AUC_{24h}/CMI</math>.</p> 	<p><b>Estos antibióticos se utilizan a altas dosis</b>, y el prolongado EPA permite utilizar intervalos de dosificación amplios (por ejemplo, una dosis diaria)</p>
<p><b>Antibióticos con actividad tiempo dependiente y efecto post-antibiótico mínimo o moderado.<sup>9</sup></b></p>	<p>Para estos antibióticos, el tiempo durante el cual las concentraciones permanecen por encima de la CMI (<math>t &gt; CMI</math>) es el parámetro relacionado con la erradicación bacteriana y la respuesta microbiológica. Este parámetro se denomina <i>tiempo de eficacia</i>.</p> 	<p>Cuanto menor es la semivida de eliminación, mayor es la frecuencia con la que hay que administrar estos antibióticos. Si la semivida es inferior a dos horas es difícil mantener un <math>T &gt; CMI</math> por encima del 100% del intervalo de dosificación<sup>10</sup>.</p> 
<p><b>Antibióticos con actividad concentración- independiente y prolongado EPA<sup>11</sup></b></p>	<p>Al aumentar la concentración de estos antibióticos, la erradicación bacteriana aumenta solo ligeramente, pero se consigue una prolongada inhibición del crecimiento.</p> 	<p>El objetivo en estos casos es optimizar la dosis y el <math>AUC_{24h}/CMI</math> es el parámetro relacionado con la eficacia</p>

PUNTOS DE CORTE CLÍNICOS	
<p>Valores específicos de parámetros, tales como valores de CMI, según los cuales las bacterias se pueden asignar a las categorías clínicas de sensible (S), intermedio (I) y resistente (R)<sup>12</sup></p>	<p>Clásicamente, un antibiótico se considera adecuado para tratar una infección causada por una bacteria cuando, administrado en dosis terapéuticas (es decir, no tóxicas), alcanza en el foco de infección</p>

		concentraciones al menos cuatro o veces superiores a la CMI
S: Sensible	Un MO es definido como (S) por un nivel de actividad antimicrobiana asociado con una alta probabilidad de éxito terapéutico	Un MO es categorizado como (S) aplicando el punto de corte apropiado en un test fenotípico definido
I: (antes intermedio) sensible Incrementando exposición	Un MO se categoriza como Sensible, cuando se incrementa la exposición*, cuando hay una alta probabilidad de éxito terapéutico porque la exposición al agente está incrementada por ajuste del régimen de dosificación o por su concentración en el lugar de la infección. <sup>13,14</sup>	Un MO es categorizado como (I) aplicando el punto de corte apropiado en un test fenotípico definido
R: Resistente	Un MO es definido como (R) por un nivel de actividad antimicrobiana asociado con una alta probabilidad de fracaso terapéutico	Un MO es categorizado como (R) aplicando el punto de corte apropiado en un test fenotípico definido

**ECOFF: PUNTOS DE CORTE EPIDEMIOLÓGICOS**

Separa las poblaciones que no presentan/expresan mecanismos de resistencias de aquellas que sí lo hacen

Mayor utilidad para la lectura interpretada del antibiograma

No coinciden necesariamente con los puntos de corte clínicos

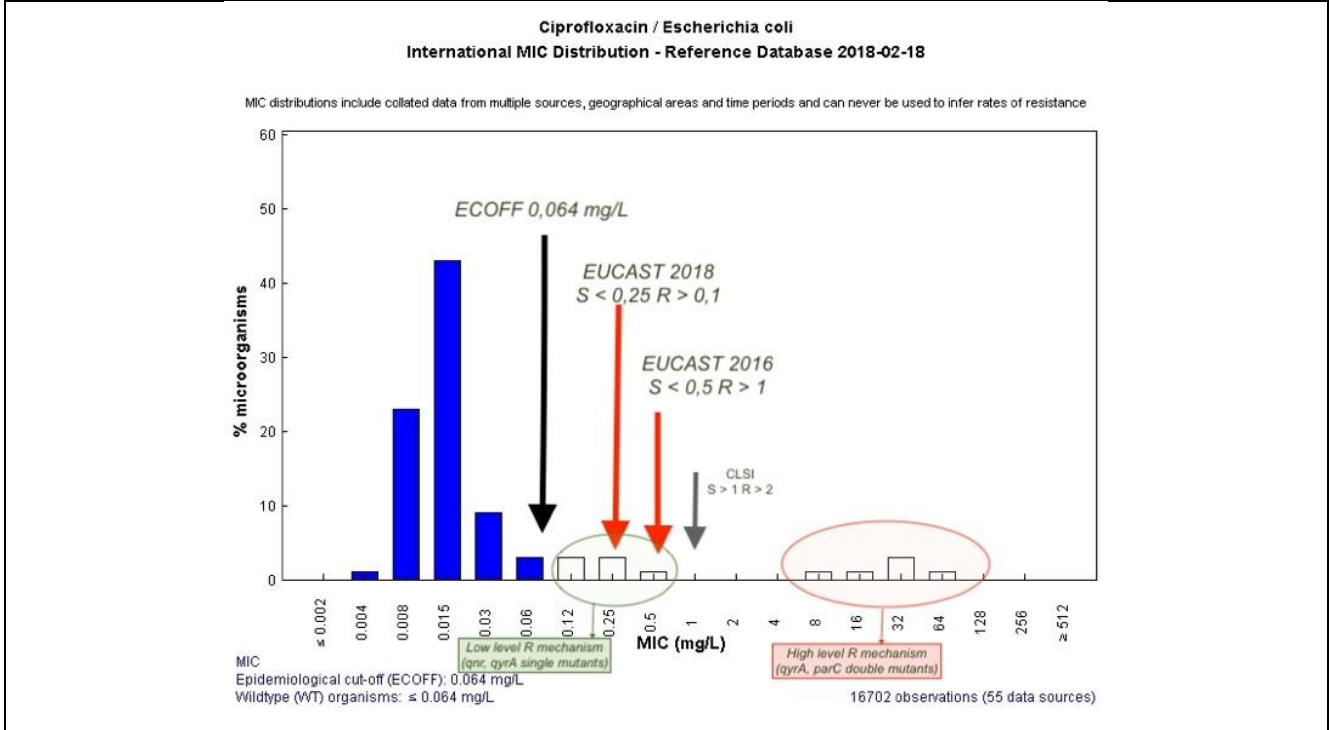
Desde el punto de vista microbiológico la distribución de valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) o de diámetros de halo de inhibición (obtenidos mediante métodos estandarizados de antibiograma) permite, idealmente, separar para cada especie la subpoblación que carece de mecanismos de resistencia adquiridos (fenotipo salvaje) de la que sí tiene dichos mecanismos.

Estos **puntos de corte epidemiológicos (ECOFF)** pueden estimarse empleando procedimientos estadísticos, son conceptualmente invariables, no dependen de las dosis de antimicrobiano que puedan utilizarse y no necesariamente tienen que coincidir con los puntos de corte para definición de categorías clínicas<sup>15</sup>

**Interpretación de los ECOFF : clasificación de los fenotipos de resistencia adquirida de los MO**

Fenotipo salvaje (WT)	Un MO es definido como fenotipo salvaje (WT) para especies en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos y mutaciones para el fármaco en cuestión	Un MO es categorizado como (WT) para una especie aplicando punto de corte (ECOFF) apropiado en un test fenotípico definido <sup>16, 17</sup>
-----------------------	---	--

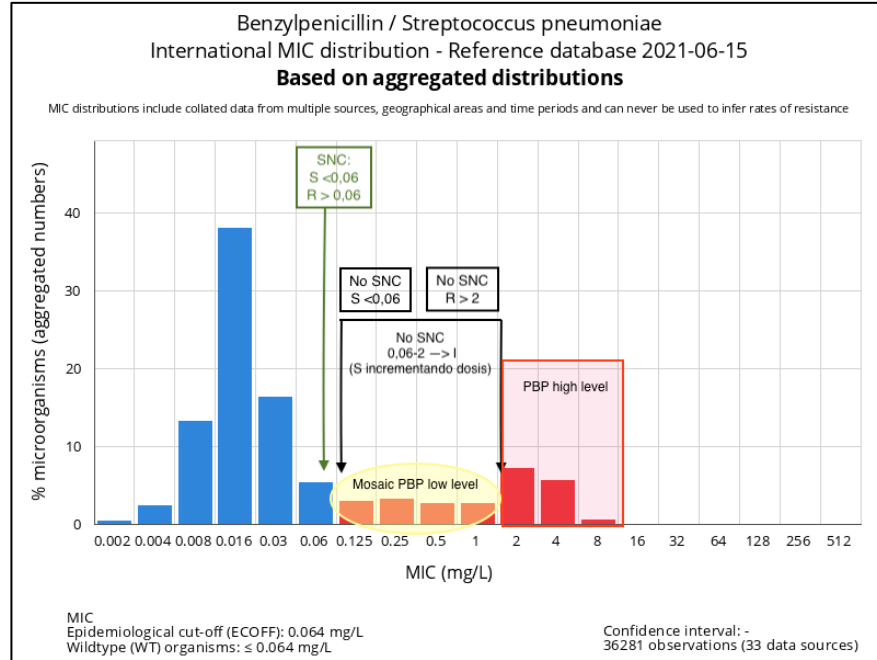
<p><b>Resistencia microbiológica (Fenotipo no salvaje (NWT))</b></p>	<p>Un MO es definido como NWT para una especie por la presencia de un MR adquirido o mutacional para el fármaco en cuestión</p>	<p>Un MO es categorizado como NWT aplicando el punto de corte apropiado en un test fenotípico definido <sup>16,17</sup></p>
--	---	---



RESISTENCIA ANTIMICROBIANA		
<p><b>RESISTENCIA NATURAL O INTRÍNSECA</b></p>	<p>Aquella expresada por los fenotipos salvajes. La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano.</p>	<p>Es necesario conocerla antes de iniciar la antibioterapia empírica<sup>18</sup>.</p>
<p><b>RESISTENCIA ADQUIRIDA</b></p>	<p>Variable, adquirida por una cepa de un microorganismo que en principio era sensible a un antimicrobiano mediante mutación o transferencia horizontal de material genético</p>	<p>Es necesario conocer la epidemiología de las resistencias adquiridas en nuestra comunidad antes y durante el tratamiento antibiótico<sup>19</sup>.</p>
FENOTIPOS DE RESISTENCIA		
Tipo	Definición	Ejemplo
<p><b>Fenotipos de resistencia habituales</b></p>	<p>En el medio epidemiológico del área de estudio</p>	<p>Producción de beta-lactamasas tipo TEM en <i>E. coli</i>; <i>S. aureus</i> metilicilín resistente (MRSA).</p>
<p><b>Fenotipos raros</b></p>	<p>Son consecuencia de la expresión de mecanismos de resistencia poco habituales, recientemente caracterizados o cuya dimensión epidemiológica es por el momento poco relevante en el área geográfica de estudio.</p>	<p><i>S. aureus</i> resistente a vancomicina; <i>P. aeruginosa</i> resistente a colistina.</p>
<p><b>Fenotipos imposibles</b></p>	<p>No responden a mecanismos de resistencia conocidos <sup>20,21</sup>.</p>	<p>Streptococos grupo A, B, C resistente a penicilina.</p>

FENOTIPOS ESPECÍFICOS		
Gram positivos		
MO	Infecciones	Fenotipos de Resistencia
<p><b><i>Streptococcus pyogenes</i></b> (SGA)</p>	<p>Principal bacteria causal de faringoamigdalitis.</p> <p>Infecciones de piel y partes blandas (erisipela, impétigo, ectima).</p> <p>Neumonía.</p> <p>Infecciones músculoesqueléticas.</p> <p>Infecciones del área ORL</p>	<p>No existen descritas resistencias a <b>penicilina /amoxicilina</b> (FENOTIPO IMPOSIBLE)<sup>22</sup>. Sensible por tanto al resto de grupo de β-lactámicos activos frente al mismo,</p> <p>Frecuente resistencia a <b>macrólidos</b> (15-20%), distinguiéndose dos fenotipos <sup>23,24</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bajo nivel o fenotipo M</b>(bombas de expulsión): resistencia limitada a macrólidos 14C y 15C (sensibles a 16C: espiramicina y josamicina).</li> <li>• <b>Alto nivel o MLS<sub>B</sub></b>(mutaciones en sitio de unión ribosómico): puede incluir, además de la resistencia a macrólidos de 14C y 15C, a aquéllos de 16C, lincosamidas (clindamicina) y estreptograminas del grupo B.</li> </ul> <p>Resistencia a <b>quinolonas</b>, generalmente de bajo nivel: mutaciones acumulativas en las enzimas intracelulares diana del antibiótico: ADN girasa y topoisomerasa IV.</p>
<p><b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b><sup>25</sup> (Neumococo)</p>	<p>Principal bacteria causal de neumonía adquirida en la comunidad (NAC).</p> <p>Infecciones del área ORL (OMA, rlnosinusitis, mastoiditis).</p> <p>Sepsis / meningitis.</p>	<p>Disminución de la sensibilidad a <b>amoxicilina</b> debido a mutaciones en las PBPs (penicillin-binding proteins), excepcionalmente resistentes (TABLA 1).</p> <p>→Disminución de sensibilidad superable con aumento de dosis salvo en caso de infecciones en lugares que no permiten un aumento de concentración del antibiótico (SNC).</p> <p>→La resistencia a amoxicilina no es dependiente de enzimas hidrolizantes (por tanto, NO se benefician de asociar inhibidores de beta-lactamasas como el ácido clavulánico).</p> <p>Frecuente resistencia a <b>macrólidos</b> (10-40% con diferencias regionales), distinguiéndose dos fenotipos <sup>23,24</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fenotipo M</b>, de bajo nivel (bombas de expulsión): resistencia limitada a macrólidos 14C y 15C (sensibles a 16C: espiramicina y josamicina).</li> <li>• <b>MLS<sub>B</sub></b>, generalmente de alto nivel (mutaciones en sitio de unión ribosómico): puede incluir, además de la resistencia a macrólidos de 14C y 15C, a aquéllos de 16C, lincosamidas (clindamicina) y estreptograminas B.</li> </ul>

Resistencia a **quinolonas**, generalmente de bajo nivel: mutaciones acumulativas en las enzimas intracelulares diana del antibiótico: ADN girasa y topoisomerasa IV).



MO y tipo de infección	Fenotipos de Resistencia
<p><b>Staphylococcus aureus</b></p> <p>Infecciones cutáneas y de partes blandas</p> <p>Infecciones osteoarticulares</p> <p>Bacteriemia</p> <p>Endocarditis</p> <p>Neumonía</p>	<p>Resistencia casi universal (&gt;90%) a penicilina/amoxicilina, conferida por la existencia de penicilinasas (<math>\beta</math>-lactamasa de clase molecular A de Ambler (subtipos A, B, C y D) que no hidroliza penicilinas semisintéticas como la oxacilina ni cefalosporinas, siendo además sensible a la acción de inhibidores de <math>\beta</math>-lactamasa como el ácido clavulánico).</p> <p>→ <b>Beta-lactámicos con especial actividad antiestafilocócica (SASM):</b></p> <p>-Vía IV: oxacilina<sup>26</sup>, cefalosporinas de primera<sup>27</sup> y segunda generación, carbapenemas. La asociación con daptomicina, fosfomicina o aminoglucósidos puede resultar sinérgica<sup>28</sup>. La asociación con rifampicina no es recomendable al inicio del tratamiento pues puede resultar antagónica, además de no haber demostrado mejorar los resultados en caso de bacteriemia.</p> <p>-Vía oral: cloxacilina, cefalosporinas de primera (cefadroxilo, cefalexina) y segunda (cefuroxima-axetilo), amoxicilina-clavulánico<sup>29</sup>.</p> <p>Resistencia de bajo nivel (BORSA: borderline oxacillin-resistant <i>S.aureus</i>): cepas con CMIs en los límites de los puntos de corte (CMI 4-8)<sup>30</sup></p> <p>Resistencia a beta-lactámicos (PBP2a con baja afinidad a betalactámicos codificadas por los genes mecA o mecC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La resistencia a <b>metilina u oxacilina</b> se utiliza como marcador de una resistencia a todos los demás <math>\beta</math>-lactámicos: penicilinas, cefalosporinas (con la posible excepción de ceftarolina y ceftobiprole, de 5ª generación), carbapenemas (con la posible excepción de razupenem).</li> <li>- Se detecta mediante dilución en caldo o agar, disco de cefoxitina, medios cromogénicos, aglutinación de látex o PCR.</li> </ul> <p>Dentro de los <i>S.aureus</i> resistentes a oxacilina podemos distinguir dos subgrupos:</p> <p><b>Staphylococcus aureus resistente a metilina (SARM)</b></p>

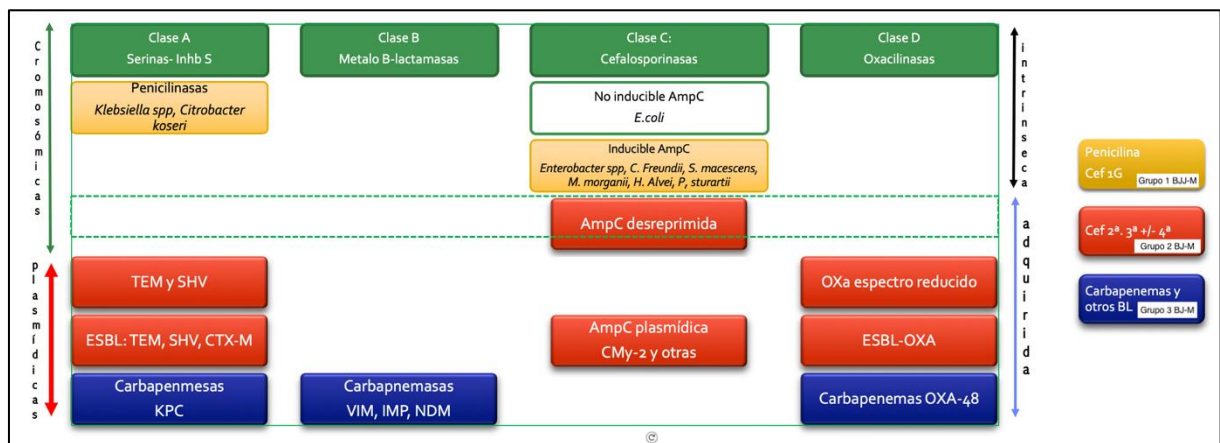
ORIGEN / PATOLOGÍA ASOCIADA	CASSETTE CROMOSÓMICO	RESISTENCIAS ASOCIADAS
<p><b>SARM-H</b></p> <p>Asociado a cuidados de salud</p> <p>Infecciones cutáneas y de partes blandas, infecciones osteoarticulares, bacteriemia, endocarditis, neumonía.</p>	SCC mec de tipo I, II y III	<p>Multiresistencia; generalmente asocia resistencias a múltiples grupos antibióticos</p> <p>Suele requerir tratamiento con glucopéptidos, daptomicina o linezolid</p>
<p><b>SARM-C</b></p> <p>Generalmente comunitario</p> <p>Infecciones cutáneas y de partes blandas, neumonía.</p>	SCC mec de tipo IV y V	Generalmente limitada a los beta-lactámicos, si bien hay clones que pueden asociar otras resistencias.

**ENTEROBACTERIAS**

El principal mecanismo de resistencia<sup>31</sup> a betalactámicos en enterobacterias es el enzimático, por producción de las betalactamasas. Las betalactamasas son enzimas que degradan el anillo betalactámico y actúan como mecanismos de resistencia natural de algunas bacterias.<sup>32, 33,34</sup>

Las betalactamasas pueden clasificarse según su estructura de aminoácidos en cuatro clases moleculares, de la A a D, como sugirió por primera vez Ambler.<sup>35</sup>

Por otra parte, el sistema de clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros divide las enzimas en varios grupos funcionales de acuerdo con el perfil de su sustrato y sensibilidad a los inhibidores de β-lactamasa, como el ácido clavulánico (tabla 2)



FENOTIPOS DE RESISTENCIA NATURAL <sup>36</sup>	Grupos de Resistencia
<p>Las enterobacterias de interés clínico, con la única excepción de <i>Salmonella</i> y <i>Proteus mirabilis</i>, son portadoras de una <b>betalactamasa cromosómica natural</b> propia de cada especie, y se pueden dividir en 4 grupos:</p>	<p><b>Grupo 1:</b> <i>E. coli</i>, <i>Shigella</i>, <i>Salmonella enterica</i> y <i>P. mirabilis</i>. Fenotipo sensible a todos los betalactámicos.<sup>37</sup></p>
	<p><b>Grupo 2:</b> <i>Klebsiella</i> spp, <i>Citrobacter koseri</i> y <i>Citrobacter amalonaticus</i>, y otras. Resistencia de bajo nivel a aminopenicilinas (ampicilina) y carboxipenicilinas (ticarcilina) y sensibilidad disminuida o intermedia a ureidopenicilinas (piperacilina), sensibles a cefalosporinas, monobactámicos (aztreonam), carbapenémicos (imipenem) y a las asociaciones con inhibidores de betalactamasa (amoxicilina-ác. clavulánico).</p>
	<p><b>Grupo 3:</b> <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Enterobacter</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Morganella morganii</i>, <i>Serratia</i> spp., <i>Hafnia alvei</i>, <i>Proteus vulgaris</i>, y <i>P. penneri</i>. <b>Betalactamasa cromosómica inducible</b> con actividad cefalosporinasa. Fenotipo resistente a aminopenicilinas y cefalosporinas</p>

	<p>de primera generación , sensibles a carboxipenicilinas y ureidopenicilinas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, monobactámicos y carbapenémicos.<sup>38, 39</sup></p> <p><b>Grupo 4:</b> <i>Yersinia enterocolitica</i> con producción de cefalosporinasa inducible y penicilinas. Fenotipo resistente a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, amoxicilina-ácido clavulánico y cefalosporinas de primera y segunda generación.<sup>40</sup></p>
Tipos de Betalactamasas	
<b>Penicilinas</b>	<p>Son las betalactamas clásicas.(Clase A Amber, 2b Bush-Jacoby). TEM-1, TEM-2, SHV. Resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas.</p> <p>Mantienen S a cefalosporinas monobactámicos y carbapenemes.<sup>41</sup></p>
<b>Betalactamasas R a inhibidores (IRT, OXA)<sup>42</sup></b>	<p>Derivan TEM-1 y TEM-2, y algunas de SHV-1. Algunas oxacilinas grupo D, como la OXA-1<sup>43</sup>, también confieren un fenotipo similar al de las IRT, con resistencia a inhibidores como el clavulánico.</p> <p>La detección es posible en bacterias naturalmente S a clavulánico (<i>E. coli</i>)<sup>44</sup> pero es difícil en aquéllas que presenta ampC inducible (<i>Enterobacter</i>, <i>Serratia</i>) donde se deben detectar por mecanismos moleculares. Ante la presencia de enzimas tipo IRT u OXA, deberíamos prescindir de tratamientos con las asociaciones de antibióticos betalactámicos e inhibidores de betalactamasa como amoxicilina-ácido clavulánico y ampicilina-sulbactam.</p>
<b>Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)</b>	<p>Las primeras BLEE descritas derivaban de las TEM-1, TEM-2 y SHV-1. Hay otras familias de BLEE como las CTX-M, cuyo origen se encuentra en las cromosómicas de ciertas especies, con gran expansión.</p> <p>En el laboratorio la detección se basa en la capacidad de estas enzimas de hidrolizar las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y los monobactámicos, disminuyendo por tanto la sensibilidad de la bacteria a estos antibacterianos.<sup>45</sup></p> <p>Las BLEE se caracterizan por ser capaces de inactivar la práctica totalidad de cefalosporinas a excepción de las cefamicinas, manteniendo la sensibilidad a los inhibidores y a los carbapenémicos, siendo inhibidas por el ácido clavulánico<sup>46,47</sup></p>
<b>Hiperproducción de betalactamasa cromosómica de clase C y AmpC plasmídicas</b>	<p>Fenotipo caracterizado por presentar resistencia a la práctica totalidad de betalactámicos con la única excepción de los carbapenémicos, aunque las diferentes cefalosporinas serán más o menos hidrolizadas en función del nivel de hiperproducción.<sup>48</sup></p> <p>En el caso de una betalactamasa desreprimida, aún siendo sensible in vitro, se deben evitar cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos por la posibilidad de fracaso terapéutico por la selección de cepas resistentes por desrepresión de la betalactamasa cromosómica. Sin embargo, la actividad frente a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos se mantiene, siempre que no se combinen otros mecanismos de resistencia.</p>
<b>Carbapenemasas:</b> Enzimas asociadas a elementos transferibles que hidrolizan carbapenémicos	<p>Las metalo-betalactamasas pertenecen a la <b>clase B o grupo 3 de Bush y Jacoby</b>. Las enzimas principales son las <b>IMP y VIM</b> que tienen un perfil hidrolítico que incluye todos los antibióticos betalactámicos con la excepción del aztreonam y no se inhiben por el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam.<sup>49</sup></p> <p>De las carbapenemasas de clase A (grupo 2f), las más importantes son las denominadas KPC que hidrolizan de forma eficiente penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos.<sup>50</sup></p> <p>No se inhiben por el ácido clavulánico, pero sí por el ácido borónico, inhibidor que se utiliza para su reconocimiento fenotípico.</p>

Otras carbapenemasas pertenecen al grupo OXA (clase D de Ambler y 2df de Bush y Jacoby) sobre todo la OXA-48 descrita en enterobacterias en países mediterráneos. En un antibiograma de *K. pneumoniae* o *E. coli* OXA-48, se mostrarían resistentes a las penicilinas y sus asociaciones con los inhibidores de betalactamasas de clase A, sensibles a las cefalosporinas y con pérdida de sensibilidad a los carbapenémicos.<sup>51</sup>

El screening de carbapenemasas se realiza cuando los valores de CMI a carbapenémicos está por encima del cutoff<sup>52,53</sup>.

Los microorganismos productores de carbapenemasas suelen tener un perfil multirresistente.

CLASIFICACIONES COMPARADAS DE BETALACTAMASAS					
AMBLER	BJM 2009	SUSTRATO	INHIBIDA POR		Representantes
			Clav. o TZB	EDTA	
A	2a	Penicilina	Si	No	PC-1
	2b	Pen. Cef 1ª G	Si	No	TEM-1, TEM-2, SHV-1
	2be	Cef. espectro extendido y monobactámicos	No	No	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
	2br	Penicilinas	No	No	TEM-30, SHV-10
	2ber	Cef. espectro extendido y monobactámicos	No	No	TEM-50
	2c	Carbenicilinas	Si	No	PSE-1, CARB-3
	2ce	Carbenicilina y cefepime	Si	No	RTG-4
	2e	Cef. espectro extendido (no monobactámicos)	si	No	CepA
	2f	Carbapenemes	Variable	No	KPC-22 IMI-1 SME-1
B	3a	Carbapenemes	No	Si	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
	3b	Carbapenemes	No	Si	CAU-1, FEZ-1, GOB-1
C	1	Cefalosporinas, cefamicinas	No	No	<i>E. coli</i> AmpC, CMY-2, FOX-1, MIR-1, ACT-1
	1e	Cefalosporinas, (ceftazidima, oxymino beta lactámicos)	No	No	GC1, CMY-37
D	2d	Cloxacilina	Variable	No	OXA-1, OXA-10
	2de	Cef. espectro extendido	Variable	No	OXA-11, OXA-15
	2df	Carbapenemes	Variable	No	OXA-23, OXA-48

**Puntos a considerar ante un antibiograma**

- Comprobar nombre del paciente, tipo y fecha de la muestra
- Evaluar si el MO aislado en esa muestra de ese paciente puede tratarse de un [contaminante](#)

- Considerar los antibióticos informados como S<sub>e</sub>I. No interpretar el valor de la CMI como un valor numérico absoluto
- Elegir el antibiótico con espectro más selectivo
- Descartar alergia al antibiótico elegido por parte del paciente
- Considerar si ese antibiótico alcanza el foco de la infección según sus características PK/PD
- En antibióticos informados como S o I se debe pautar la dosis dependiendo del paciente, la gravedad de la infección y del MO
- En caso de que el paciente esté recibiendo tratamiento con un antibiótico de amplio espectro y en el antibiograma se muestre sensibilidad a otro de espectro más selectivo que cumpla las condiciones anteriores (alcanza foco de la infección y es tolerado por el paciente), debe optimizarse el tratamiento previo (desescalar)
- En caso de que el paciente esté recibiendo tratamiento con un antibiótico no informado en el antibiograma, se debe consultar con el laboratorio o el infectólogo

**Abreviaturas:** **ADN:** ácido desoxirribonucleico. **ATB:** antibiótico. **AUC:** área bajo la curva (“area under the curve”). **BLEE/BLEA:** betalactamasas de espectro extendido o ampliado. **BORSA:** *S. aureus* con resistencia límite a la oxacilina (“borderline oxacillin-resistant *S. aureus*). **CD:** concentración-dependiente. **CLSI:** “clinical and laboratory standards institute”. **CMB:** concentración mínima bactericida. **CMI:** concentración mínima inhibitoria. **CPM:** concentración preventiva de mutantes. **ECOFF:** puntos de corte epidemiológicos (“epidemiological cut-off values”). **EPA:** efecto postantibiótico. **EUCAST:** “european committee on antimicrobial susceptibility testing”. **FAA:** faringoamigdalitis aguda. **I:** intermedio. **LCR:** líquido cefalorraquídeo. **MALDI-TOF:** desorción-ionización láser asistida por matriz-tiempo de vuelo (“Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight”). **MO:** microorganismo. **MRSA:** *S. aureus* resistente a meticilina (“methicillin-resistant *S. aureus*). **NAC:** neumonía adquirida en la comunidad. **NWT:** fenotipo no salvaje (“non wild type”). **OMA:** otitis media aguda. **PBP:** proteínas fijadoras de penicilina (“penicillin-binding proteins”). **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa (“Polymerase chain reaction”). **Pk/Pd:** farmacocinética/farmacodinamia. **R:** resistente. **S:** sensible. **SASM:** *S. aureus* sensible a meticilina. **SARM:** *S. aureus* resistente a meticilina. **SGA:** *Streptococcus* grupo A. **VSM:** ventana de selección de mutantes. **WT:** fenotipo salvaje (“wild type”).

### Referencias bibliográficas

- José A. García Rodríguez Rafael Cantón J. Elías García Sánchez Métodos Básicos de estudio de la sensibilidad a antimicrobianos. Recomendaciones de la SEIMC. Procedimientos en Microbiología Clínica [Internet]. Seimc.org. [citado el 6 de junio de 2021]. Disponible en: Tascini C, Sozio E, Viaggi B, Meini S. Reading and understanding an antibiogram. Ital J Med. 2016;10(4):289. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia11.pdf>
- Doern GV. Antimicrobial Susceptibility Testing. Journal of Clinical Microbiology 2011;49:S4–S4. doi:10.1128/JCM.00803-11.
- March-Rosselló GA. Rapid methods for detection of bacterial resistance to antibiotics. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017 Mar;35(3):182-188.

- Charnot-Katsikas A, Tesic V, Love N, Hill B, Bethel C, Boonlayangoor S, Beavis KG. Use of the Accelerate Pheno System for Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Pathogens in Positive Blood Cultures and Impact on Time to Results and Workflow. *J Clin Microbiol.* 2017 Dec 26;56(1):e01166-17
- Frickmann H, Masanta WO, Zautner, AE. Emerging Rapid Resistance Testing Methods for Clinical Microbiology Laboratories and Their Potential Impact on Patient Management. *BioMedResearch International.* Article ID 375681. 2014.
- "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>.
- Canut Blasco A, Aguilar Alfaro L, Cobo Reinoso J, Giménez Mestre MJ, Rodríguez-Gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. *EnfermInfecc Microbiol Clin* 2015;33:48–57. doi:10.1016/j.eimc.2013.04.023.
- Leclercq R, Cantón R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, Mouton JW, Nordmann P, Rodloff AC, Rossolini GM, Soussy CJ, Steinbakk M, Winstanley TG, Kahlmeter G. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect.* 19: 141-60. 2013.
- Gunnar Kahlmeter and the EUCAST Steering Committee. Redefining susceptibility testing categories S, I and R. 2019. Disponible en. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/EUCAST\\_Presentations/2018/EUCAST\\_-\\_Intermediate\\_category\\_-\\_information\\_for\\_all.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_Presentations/2018/EUCAST_-_Intermediate_category_-_information_for_all.pdf)
- Aguilera-Alonso D, Martínez Campos L, Fernández Llamazares CM, Calvo C, Baquero-Artigao F; en representación del Grupo de Trabajo PROA-SEIP. Novedades en el antibiograma: «I» ya no significa sensibilidad. *AnPediatri (Barc).* 2021 May 29;S1695-4033(21)00182-X.
- Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *EnfermInfecc Microbiol Clin.* :375-85.
- Gustinetti G, Cangemi G, Bandettini R, Castagnola E. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters for treatment optimization of infection due to antibiotic resistant bacteria: a summary for practical purposes in children and adults. *Journal of Chemotherapy* 2018;30:65–81. doi:10.1080/1120009X.2017.1377909.
- Labreche MJ, Graber CJ, Nguyen HM. Recent Updates on the Role of Pharmacokinetics-pharmacodynamics in Antimicrobial Susceptibility Testing as Applied to Clinical Practice. *Clin Infect Dis.* 2015;1-7. doi:10.1093/cid/civ498.
- Soriano-García F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma\*. *EnfermInfecc Microbiol Clin* 2010;28:461–6. doi:10.1016/j.eimc.2010.02.005.
- Cillóniz C., Garcia-Vidal C., Ceccato A., Torres A. (2018) Antimicrobial Resistance Among *Streptococcus pneumoniae*. In: Fong I., Shlaes D., Drlica K. (eds) *Antimicrobial Resistance in the 21st Century. Emerging Infectious Diseases of the 21st Century.* Springer, Cham.
- Lozano C, Torres C. Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos. *EnfermInfecc Microbiol Clin.* 2017;35(Supl 1):2-8

- Kluytmans J, Harbarth S. MRSA transmission in the community: emerging from under the radar. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(2):147–9.
- Soriano A, Llinares P. Guía de tratamiento antimicrobiano de la [Internet]. *Seq.es*. [citado el 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2013/01/guia.pdf>
- Torres C, Cercenado E. Interpretive reading of the antibiogram in gram positive cocci. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(8):541–53
- Cercenado E, de Gopegui ER. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de origen comunitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:19–24.
- Mandell, Douglas and Bennett's. Principles & Practice of Infectious Diseases. Mandell G.L. Bennett, J.E. Dolin J.E 8th Edition. Churchill Livingstone. 2015.: ISBN: 978-1-4557-4801-3. (Capítulo 18)
- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Mar;54(3):969-76.
- Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1 de noviembre de 2010;28(9):638-45.

### Notas aclaratorias

<sup>1</sup> Los valores numéricos de CMI no son comparables entre cada tipo de antimicrobiano, pues los puntos de corte que diferencian las categorías clínicas son distintos en cada uno de ellos.

<sup>2</sup> Modificaciones cada vez menos necesarias desde el establecimiento de los criterios de Pk/Pd.

<sup>3</sup> Opcionalmente permite el estudio de la capacidad bactericida mediante subcultivos en medio sin antimicrobiano.

<sup>4</sup> Microorganismos que componen la flora habitual. En ocasiones, cuando se adquieren cepas con especial virulencia, el huésped se encuentra inmunocomprometido o cuando se pierde el equilibrio ecológico con el resto de comensales, pasan a ser agentes patógenos (por ejemplo *S. aureus* en piel, o *Cándida sp* en vagina).

<sup>5</sup> No es una medida usualmente utilizada en la práctica clínica, salvo en infecciones concretas como endocarditis u osteomielitis.

<sup>6</sup> Se refiere al tiempo que se requiere para que la bacteria recupere el crecimiento normal después de la exposición al agente antimicrobiano.

<sup>7</sup> Aquellos fármacos que actúan por concentración *pico* tienen mayor efecto post antibiótico; por ejemplo, los aminoglucósidos y ciprofloxacino tienen un EPA en bacilos Gram (-) de 2 a 6 horas. Los beta-lactámicos no tienen EPA en bacilos Gram (-) y sólo de 2 horas en Gram (+)s.

<sup>8</sup> Ejemplos de este grupo son: aminoglucósidos:  $C_{max}/CMI \geq 10-12$ ; fluoroquinolonas:  $AUC_{24h}/CMI \geq 25-30$  (infecciones no graves e infección respiratoria por *Streptococcus pneumoniae*).  $AUC_{24h} \geq 125$  (infecciones graves y en inmunodeprimidos); metronidazol: índice PK/PD no establecido; daptomicina:  $AUC_{24h}/CMI \geq 66$

<sup>9</sup> Ejemplos de este grupo son: betalactámicos: penicilinas  $T > CMI > 50\%$  (el tiempo durante el cual la concentración de fármaco libre está por encima de la CMI debe ser superior al 50% del intervalo de dosificación); cefalosporinas y aztreonam  $T > CMI > 60-70\%$ ; carbapenemas  $T > CMI > 40\%$ .

<sup>10</sup> El objetivo de la terapia es conseguir una larga exposición al antibiótico. En algunos casos, la perfusión continua es la forma más efectiva de administrar estos antibióticos, especialmente si se requiere un valor alto de  $t > CMI$ .

<sup>11</sup>Vancomicina: AUC<sub>24h</sub>/CMI  $\geq$  400; linezolid. AUC<sub>24h</sub>/CMI  $\geq$  100; tetraciclinas. AUC<sub>24h</sub>/CMI  $\geq$  15-25; clindamicina. Índice PK/PD no establecido ; azitromicina. AUC<sub>24h</sub>/CMI  $\geq$  25; tigeciclina: AUC<sub>24h</sub>  $\geq$  15-20

<sup>12</sup> Los puntos de corte son establecidos por agencias oficiales con comités técnicos que van estandarizando y actualizando la información. Clásicamente era la americana CLSI la que los ha determinado (si bien existen otras). En 1997 se forma el comité europeo EUCAST, actualmente de referencia en nuestro país. Los puntos de corte para establecer las categorías clínicas (S, I y R) se realizan utilizando criterios microbiológicos, farmacológicos (PK/PD) y clínicos.

<sup>13</sup>Por ej, cefalosporinas 1<sup>ª</sup>G en orina frente a *E. coli*, o cuando una alta dosis del fármaco pueda ser usada sin efectos adversos (por ej. Infecciones extrameningeas por *S. pneumoniae* tratadas con altas dosis de amoxicilina VO).

<sup>14</sup>También puede indicar una zona tampón que debe evitar que pequeños factores técnicos no controlados puedan causar una discrepancia importante en las interpretaciones

<sup>15</sup>Aún cuando los puntos de corte epidemiológicos no se emplean para atender a pacientes concretos, sí que tienen interés biomédico claro, pues permiten detectar cambios sutiles en el patrón de sensibilidad de los microorganismos y pueden ser de ayuda para medir el efecto de intervenciones para la contención de la resistencia

<sup>16</sup>Este valor NO será alterado por otras circunstancias

<sup>17</sup>Estos microorganismos pueden o no responder clínicamente a un tratamiento antimicrobiano

<sup>18</sup>Por ejemplo, todas las bacterias gram negativas son resistentes a la vancomicina, y esta situación no es variable.

<sup>19</sup>Así, existen cepas de neumococo que han adquirido resistencia a la penicilina o macrólidos, cepas de *Escherichia coli* resistentes a la ampicilina, cepas de estafilococos resistentes a la meticilina, producción de beta-lactamasas.

<sup>20</sup>En la mayoría de los casos no se confirman con un nuevo estudio de sensibilidad y suelen representar problemas técnicos en la realización de las pruebas de sensibilidad o fallos en la identificación del microorganismo en el que se realiza el estudio.

<sup>21</sup>Si se confirma la identificación de la cepa y se reproduce la resistencia encontrada, puede suponer un nuevo mecanismo de resistencia que se debe identificar y remitir la cepa al laboratorio de referencia.

<sup>22</sup>Sin embargo, existen descritos fallos de tratamiento con penicilina en FAA, no debidos a una falta de sensibilidad a la misma sino a otros factores (mala penetrancia del antibiótico en amígdalas, protección conferida por  $\beta$ -lactamasas procedentes de otras bacterias de la flora orofaríngea, desequilibrios en la flora comensal). La decisión de instaurar tratamiento con cefalosporinas en lugar de penicilina o amoxicilina no dependerá por tanto del perfil de resistencias como de la situación clínica (por ejemplo, en caso de infecciones recurrentes).

<sup>23</sup>En caso de resistencia a macrólidos, especialmente en caso de resistencias de alto nivel o enfermedad grave, debemos evitar el uso de clindamicina por la posibilidad de resistencia asociada (incluso en casos de sensibilidad "in vitro" sin test de inducción).

<sup>24</sup>En nuestro medio predominan el fenotipo M en SGA y el fenotipo MLS<sub>B</sub> en neumococo.

<sup>25</sup>Disminución de la tasa de resistencias tras la implantación de las vacunas antineumocócicas conjugadas.

<sup>26</sup>La oxacilina, antibiótico tiempo-dependiente, precisa intervalos cortos de administración (valorándose incluso infusiones continuas). En caso de infecciones graves el objetivo es mantener 100% del tiempo concentraciones por encima de la CMI, o incluso 4 veces por encima de la misma para evitar la selección de cepas resistentes.

<sup>27</sup>En caso de infecciones con "efecto inóculo" (elevada población bacteriana, como por ejemplo en la endocarditis) el efecto de los beta-lactámicos puede quedar limitado. Esto es debido a que muchas de ellas quedarán en fase estacionaria, limitando así la acción de este grupo farmacológico, quedando además el antibiótico más sensible a la acción de las beta-lactamasas; la  $\beta$ -lactamasa subtipo A posee una mayor capacidad de hidrolizar la cefazolina en estas condiciones, y la C de hacerlo con la cefalexina, siendo además menos sensible a la acción del ácido clavulánico. Este efecto es menos marcado en el caso de meticilina y cloxacilina.

<sup>28</sup>Especialmente útil en casos como las infecciones que incluyen formación de biopelículas, graves originadas por cepas productoras de leucocidina de P-valentine o situadas en áreas poco accesibles al antimicrobiano administrado o de alto inóculo.

<sup>29</sup>*S. aureus* presenta una buena sensibilidad *in vitro* a cloxacilina pero *in vivo* no queda garantizada la consecución del objetivo farmacodinámico necesario para tratar enfermedades moderadas o graves, a consecuencia de unos parámetros PK/PD que le confieren una baja biodisponibilidad (50-75%), como son: una vida media corta baja (es un fármaco tiempo-dependiente) y un alto porcentaje de fijación a proteínas plasmáticas (94%), que determina la existencia de una menor fracción libre en suero. Por el contrario, cefadroxilo presenta una biodisponibilidad >90%, con una vida media mayor y un bajo porcentaje de fijación a proteínas plasmáticas (<20%). Asimismo, presenta la ventaja con respecto a la asociación de penicilinas con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas o cefalosporinas de segunda generación de provocar una menor disrupción en la microbiota intestinal.

<sup>30</sup>Se puede corresponder a poblaciones heterorresistentes (comprende bacterias portadoras y no portadoras del gen mecA) o bien a otro mecanismo, como pueden ser la sobreexpresión de las betalactamasas estafilocócicas o la alteración de las PBP 1, 2 ó 4.

- <sup>31</sup> Otros mecanismos de resistencia a betalactámicos (por ejemplo disminución de permeabilidad) pueden coexistir junto con la producción de betalactamasas dificultando la interpretación del antibiograma.
- <sup>32</sup> La emergencia de la resistencia los betalactámicos comenzó desde que se desarrolló la penicilina, y la primera betalactamasa fue identificada en *E. coli* antes del uso clínico de la penicilina (Abraham, 1940). Con el uso de la penicilina, emergió rápidamente la resistencia de *S. aureus* por una penicililasa que se propagó rápidamente a otros estafilococos.
- <sup>33</sup> Muchos gram-negativos poseen una resistencia natural mediada por betalactamasas cromosómicas, posiblemente desarrollada por los organismos productores de betalactámicos en el ambiente.
- <sup>34</sup> La primera betalactamasa identificada en gram-negativos fue la TEM-1 en *E. coli* (de la paciente griega Temoneira) en los 60', y fue diseminada a otras especies mediante plásmidos y trasposones; ahora la encontramos en especies de enterobacterias, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*. Otra betalactamasa común es la SHV-1 (variable sulfhidrica), que está codificada de forma cromosómica en *K. pneumoniae*, y mediada por plásmidos en *E. coli*.
- <sup>35</sup> Las betalactamasas de clase A, C y D hidrolizan el anillo  $\beta$ -lactámico a través de un residuo serina en su lugar activo, mientras que las enzimas de clase B son metalo- $\beta$ -lactamasas que usan zinc (Zn<sup>2+</sup>) para romper el enlace amida.
- <sup>36</sup> Conocer la resistencia natural sirve para valorar si los mecanismos de resistencia son adquiridos, si la antibioterapia empírica es adecuada y si presentan fenotipos imposibles (por ejemplo *Klebsiella spp.* a ampicilina)
- <sup>37</sup> Tanto *E. coli* como *Shigella* son portadoras de una betalactamasa cromosómica de clase C de Ambler que en su forma natural o salvaje se expresa a nivel muy bajo, y no confiere resistencia de trascendencia clínica.
- <sup>38</sup> *C. freundii*, *Enterobacter*, *Providencia*, *M.morganii*, *Serratia* y *H. alvei*, presentan una betalactamasa inducible de clase C que les confiere resistencia a las asociaciones de inhibidores y una sensibilidad variable a cefoxitina.
- <sup>39</sup> *P. vulgaris* y *P. penneri* son portadores de una betalactamasa cromosómica de clase A, confiriendo R a cefuroxima (cefuroximinas) siendo sensibles a cefoxitina y a las asociaciones con inhibidores de la betalactamasa.
- <sup>40</sup> Este fenotipo es producto de la síntesis de enzimas clase A y clase C.
- <sup>41</sup> Una hiperproducción conlleva resistencia a cefalosporinas de primera y segunda generación con sensibilidad intermedia a amoxicilina-clavulánico. La hiperproducción de SHV en *e. coli* y *K. pneumoniae* muestra resistencia a ceftazidima que en la técnica de sinergia de disco puede simular la presencia de una BLEE.
- <sup>42</sup> La asociación amoxicilina-ácido clavulánico presenta actividad frente a un gran número de enterobacterias incluyendo las resistentes a la amoxicilina por producción de betalactamasas de amplio espectro como TEM-1, TEM-2 o SHV-1. Estas betalactamasas hidrolizan penicilinas (aminopenicilinas [ampicilina, amoxicilina], carboxipenicilinas [ticarcilina]) son sensibles a los inhibidores de betalactamasa. Por mutaciones aparecieron las betalactamasas resistentes a la inhibición por los inhibidores de betalactamasas.
- <sup>43</sup> Una característica de las enzimas de tipo OXA es que generalmente presentan una menor sensibilidad a cefepima. Debido a una cierta actividad del ácido clavulánico y a la menor sensibilidad de cefepima, es frecuente observar (mediante la técnica de disco-difusión) sinergia entre el ácido clavulánico y cefepima, siendo este patrón característico de las enzimas tipo OXA-1.
- <sup>44</sup> Generalmente, una cepa que expresa una betalactamasa de tipo IRT presentará resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas (en mayor o menor medida) y sensibilidad disminuida o resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico. generalmente suele mantenerse o disminuir levemente la sensibilidad a piperacilina-tazobactam, posiblemente por la acción intrínseca de la piperacilina.
- <sup>45</sup> El screening de producción de BLEE se realiza si la CMI a cefotaxima/ceftazidima es > 1ug/ml. Se realiza, dependiendo del grupo de enterobacteria, con cefotaxima-cefepime +/- clavulánico, bien por técnicas sinergia disco, dilución caldo, test colorimétricos. También es posible la confirmación genotípica.
- <sup>46</sup> Desde su descripción inicial, se han identificado más de 300 BLEE diferentes, y la mayoría pertenece a las familias TEM, SHV y CTX-M.
- <sup>47</sup> El laboratorio debe informar los resultados de CMI de cada antibiótico obtenidos in vitro. El éxito del tratamiento va a depender de factores como el efecto inóculo y el sitio de infección.
- <sup>48</sup> *E. coli* y *Shigella* presenta betalactamasa cromosómica constitutiva de clase C que normalmente se expresa a niveles muy bajos, por lo que no confiere resistencia clínica pero en hiperproducción, confiere resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, las asociaciones con inhibidores, cefalosporinas de primera generación cefamicinas y en función del grado de hiperproducción, también puede afectar a cefalosporinas tercera generación monobactámicos, mientras que las C4G y los carbapenémicos se mantienen activos. Las enterobacterias del grupo 3 (*Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *M.morganii* y *C. freundii*) presentan una AmpC inducible que en infecciones graves, de alto inóculo en tratamiento con cefalosporinas o monobactámicos se desreprime con selección de mutantes e hiperproducción.
- <sup>49</sup> Las enzimas KPC se han descrito no solo en *Enterobacteriaceae* sino también en *P. aeruginosa* y en *A. baumannii*.
- <sup>50</sup> Con las cefamicinas los valores de CMI suelen estar por encima del punto de corte de sensibilidad.

<sup>51</sup>La detección fenotípica de OXA-48 es compleja ya que la hidrólisis de los carbapenémicos es poco eficiente y prácticamente inexistente para las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. El perfil de sensibilidad que confieren mantiene las características generales de las OXA al ser poco inhibida por el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam.

<sup>52</sup>Meropenem S/I con CMIS  $\leq 2$  y Ecoff  $>0.125$ , es el más adecuado. Ertapenem es muy sensible pero poco específico.

<sup>53</sup> La confirmación se realiza mediante test fenotípicos, colorimétricos, moleculares (sobre todo para las tipo OXA).

Notas: la *Guía ABE* se actualiza periódicamente (al menos cada 2 años). Los autores y editores recomiendan aplicar estas recomendaciones con sentido crítico en función de la experiencia del médico, de los condicionantes de cada paciente y del entorno asistencial concreto; así mismo se aconseja consultar también otras fuentes para minimizar la probabilidad de errores. Texto dirigido exclusivamente a profesionales.

[✉] Comentarios y sugerencias en: [laguiaabe@gmail.com](mailto:laguiaabe@gmail.com)



Con la colaboración de:

el gipí

lúa  
ediciones S.O

[©] Guía\_ABE, 2019. ISSN 2174-3568