

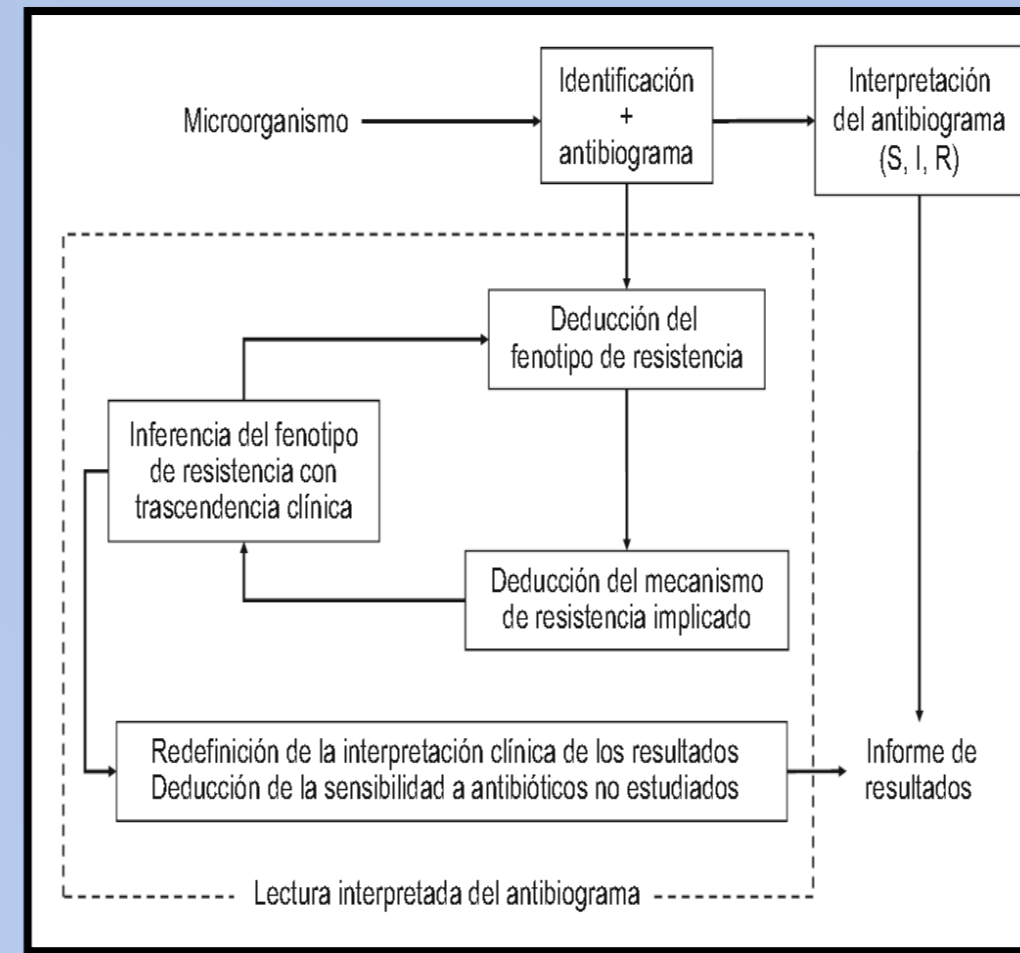
LECTURA INTERPRETADA DEL ANTIBIOGRAMA EN BACTERIAS GRAM POSITIVAS Y NEGATIVAS



Autor: Becerra Gómez, Raúl

INTRODUCCIÓN

Las primeras pruebas de sensibilidad se realizaron en la década de 1920. En 1970 comienza a desarrollarse el ejercicio de la lectura interpretada del antibiograma. Y finalmente, en 1992, Patrice Courvalin propuso los tres pilares básicos en los que se fundamenta esta filosofía: 1) deducción del fenotipo de resistencia; 2) deducción del mecanismo de resistencia implicado; y 3) inferencia del fenotipo de resistencia previamente establecido a partir del mecanismo de resistencia deducido (Fig. derecha).



OBJETIVO

Conocer los fenotipos de sensibilidad y deducir a partir de ellos los posibles mecanismos de resistencia en bacterias Gram positivas y Gram negativas.

MÉTODOS

La información se obtuvo mediante la revisión por palabra clave de publicaciones impresas y bases de datos incluidas en Internet. Además, se han recogido los criterios de diferentes sociedades como SEIMC en España, SMF en Francia, EUCAST en Europa y CLSI en América.

RESULTADOS

Staphylococcus aureus

■ **Beta-lactámicos.** Los fenotipos de resistencia más frecuentes son: a) resistencia a penicilina y ampicilina por la producción de penicilinasas; b) resistencia a meticilina por la adquisición del gen *mecA*; y c) resistencia *borderline* a meticilina por hiperproducción de penicilinasas o modificación de PBPs. Para conocer el fenotipo expresado se usan ceftoxitina y oxacilina como marcadores (Fig. 1)

■ **MLS_B.** El principal fenotipo de resistencia es el fenotipo MLSB por adquisición del gen *erm*. Este fenotipo puede ser de expresión constitutiva (cMLS_B) o inducible (iMLS_B). Para detectar el fenotipo inducible se realiza el D-test. (Fig. 2)

Streptococcus pneumoniae

■ **Beta-lactámicos.** La resistencia a beta-lactámicos se debe a cambios estructurales en las PBPs en presencia del gen *murM*. Las principales PBPs implicadas son la 2b, responsable de la resistencia a penicilina; y la 1a y 2x, relacionadas con la resistencia a cefalosporinas. La utilización de un disco de oxacilina de 1 µg permite diferenciar un fenotipo sensible de uno resistente. (Fig. 3)

Enterobacteriaceae

■ **Beta-lactámicos.** Las enterobacterias de interés clínico, con la excepción de *Salmonella* y *P. mirabilis*, son portadoras de una betalactamasa cromosómica natural. Si el antibiograma no concuerda con los fenotipos naturales se debe considerar la presencia de algunos de los siguientes fenotipos de resistencia adquiridos: a) producción de penicilinasas, b) betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) (Fig. 4), c) betalactamasas resistentes a inhibidores (IRTs) (Fig. 5), d) betalactamasas de tipo AmpC y, e) producción de carbapenemasas (Fig. 6)

Pseudomonas aeruginosa

■ **Aminoglucósidos.** La resistencia de *P. aeruginosa* a aminoglucósidos se debe a múltiples mecanismos como: a) modificación de antibióticos mediante fosforiltransferasas (APH), adeniltransferasas (AAD) y acetiltransferasas (AAC); b) metilación de la subunidad 16S del ARN ribosómico; c) sistemas de expulsión activa; y d) alteraciones de la permeabilidad.

Mecanismo resistencia	Fenotipo	Incidencia
β-lactámicos		
PEN OXA AMP AMC FOX	Ninguno	Baja
S S S S S S	Penicilinasas	Muy alta
R R R R S S	PBP2a [gen <i>mecA</i>]	Alta-moderada (según centros y comunidad)
R [*] R [*] R [*] R [*] R	Hiperproducción penicilinasas o modificación PBP 1, 2 o 4	Muy baja
I/R I/R I/R S S		
Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas		
ERI AZI SPI CLD STG _A STG _B	Ninguno	Sensible
S S S S S S	Metilasa ARN 23S (erm[A], erm[C])	cMLS _B
R R R R R R	Metilasa ARN 23S (erm[A], erm[C], erm[Y])	iMLS _B ^a
R R S/R S/R S/R S		Moderada
R R S/R S/R S/R S		Baja

Mecanismo Resistencia	Fenotipo	Incidencia
β-lactámicos (CMI en µg/ml e interpretación)		
PEN	OXa (disco 1 µg)	
≤ 0.06 S < 0.5 S	> 20 mm S	Ninguno
0.12-1 I 0.5 S	< 19 mm S	Alteraciones PBP 1a, 2a, 2b y MurM
≥ 2 R < 0.5 S	< 19 mm S	Alteraciones PBP 1a, 2a, 2b y MurM
≥ 2 R 1/2-2 I/R	< 19 mm S	Alteraciones PBP 1a, 2a, 2b y MurM
0.12-0.5 I > 4 R	< 19 mm S	Alteraciones PBP 1a, 2a, (ThiS50A), 2b y MurM

AMC: amoxicilina-clavulánico; AMK: amikacina; AMP: ampicilina; AZI: azitromicina; CEF: cefazolina; CLD: clindamicina; CTX: ceftoxitina; DOX: doxiciclina; ERI: eritromicina; FOX: cefotaxima; GEN: gentamicina; I: intermedio; KAN: kanamicina; NET: netilmicina; OXA: oxacilina; PEN: penicilina; R: resistente; SPI: espiramicina; S: sensible; s: sensibilidad disminuida; STG_A: estreptogramina del grupo A; STG_B: estreptogramina del grupo B; STR: streptomicina; TEI: teicoplanina; TET: tetraciclina; TOB: tobramicina; VAN: vancomicina.

Infección meningea	Infección no meningea
Categoría	Categoría
S	S
I	I
R	R
≤ 2	≥ 8
≤ 0.06	≥ 0.06
Penicilina V oral	Penicilina V oral
≤ 0.06	≥ 2
Cefotaxima	Cefotaxima
≤ 1	≥ 4
	≤ 0.5
	1
	≥ 2

Fenotipo	AMP	AMC	TIC	PIP	CIG	FOX	CM	C3G	C4G	CARB	Incidencia ^a	Observaciones
Grupo 1												
<i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Moderada	Presencia de AmpC a niveles basales en <i>E. coli</i> y <i>Shigella</i> . <i>Salmonella</i> y <i>Shigella</i> son clínicamente resistentes a C1G y C2G
Natural	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Baja	Presencia en <i>E. coli</i> y <i>Shigella</i> de AmpC hiperproducida
Natural †	R	R	R	R	R	R	r	r	S	S	Moderada	Las enzimas más frecuentes son TEM-1, TEM-2 y SHV-1
Penicilinasas	R	R	r	S/r	S	S	S	S	S	S	Baja	Informar como resistentes las C1G
Penicilinasas †	r	r	R	R	R	S	S	S	S	S	Baja	En caso de tratarse de SHV-1 puede llegar a afectar ligeramente a la ceftazidima
BLEE	R	V	R	R	R	S	R	S/R	S/R	S	Baja	Ver texto
IRT	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	Rara	
AmpC	R	R	R	R	R	R	r	r	S	S	Baja	
AmpC adquirida	R	R	R	R	R	R	r	r	r	r	Baja	
Carbapenemasas	R	R	R	R	R	R	r	r	r	r	Baja	En caso de carbapenemasas de clase B el zanamid se muestra sensible

AMC: amoxicilina-clavulánico; AMP: ampicilina; BLEE: betalactamasa de espectro extendido; CARB: carbapenémicos; CM: cefuroxime; C1G: cefalosporinas de primera generación; C2G: cefalosporinas de segunda generación y monobactámicos; C3G: cefalosporinas de cuarta generación; FOX: cefotaxima; IRT: inhibitory-resistant TEM type betalactamasa resistente a los inhibidores; KI: betalactamasa cromosómica de *Klebsiella oxytoca*; PIP: piperacilina; R: resistente; r: halos reducidos o CIM elevadas con respecto al fenotipo salvaje; pero dentro del rango de sensibilidad; S: sensible; s: sensibilidad disminuida; STG_A: estreptogramina del grupo A; STG_B: estreptogramina del grupo B; STR: streptomicina; TEI: teicoplanina; TET: tetraciclina; TOB: tobramicina; VAN: vancomicina.

Fenotipos de resistencia	GM	TOB	NET	AK	CIP	Mecanismo de resistencia
S	S	S	S	S	S	-
R	S	S	S	S	-	AAC (3)-I
R	R	R	R	R	-	AAC (3)-II
S/R	R	R	R	R	-	AAC (6)-I
R	R	R	R	R	-	AAC (6)-II
R	R	R	R	R	-	ANT (2)-I
R	R	R	R	R	-	Metilación ribosómica
r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	Sistema de expulsión MexXY-OpM
R	R	R	R	R	r/R	Enzimas-sistema de expulsión-permeabilidad

AK: amikacina; CIP: ciprofloxacina; GM: gentamicina; NET: netilmicina; R: resistente; r: sensibilidad disminuida; S: sensible; TOB: tobramicina.

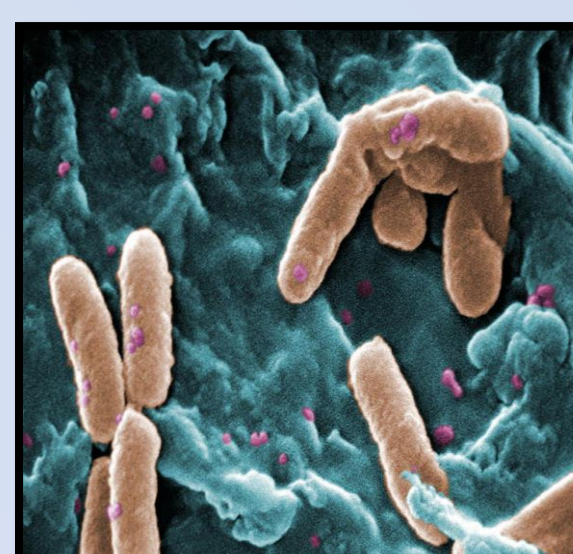
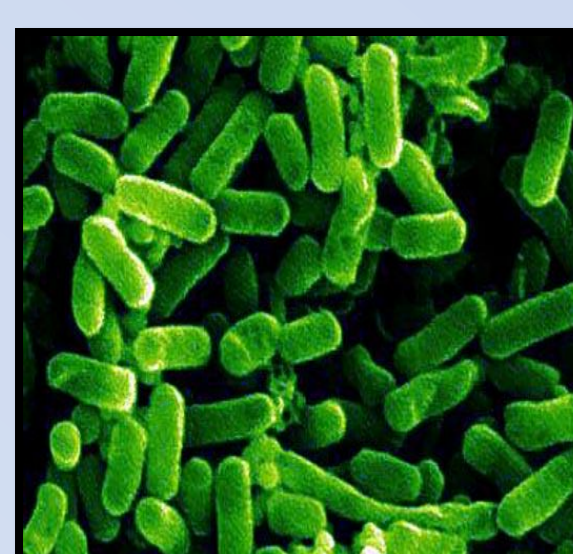
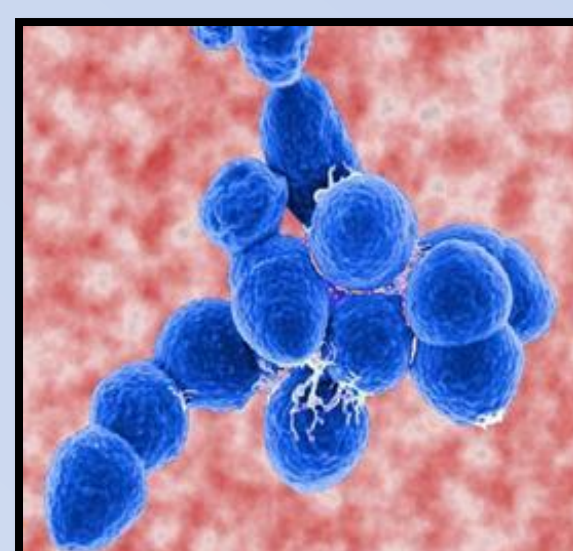
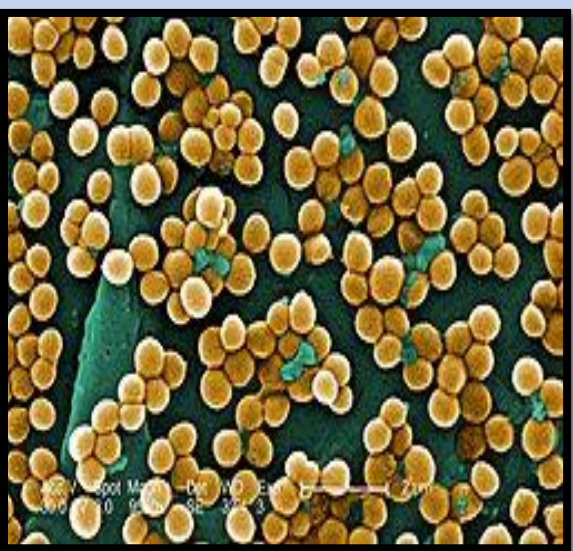


Figura 1. Resistencia *borderline* a meticilina

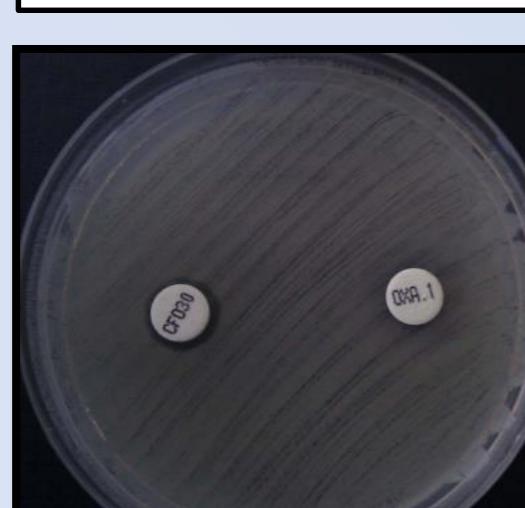


Figura 2. Prueba D test para la identificación del fenotipo iMLS_B

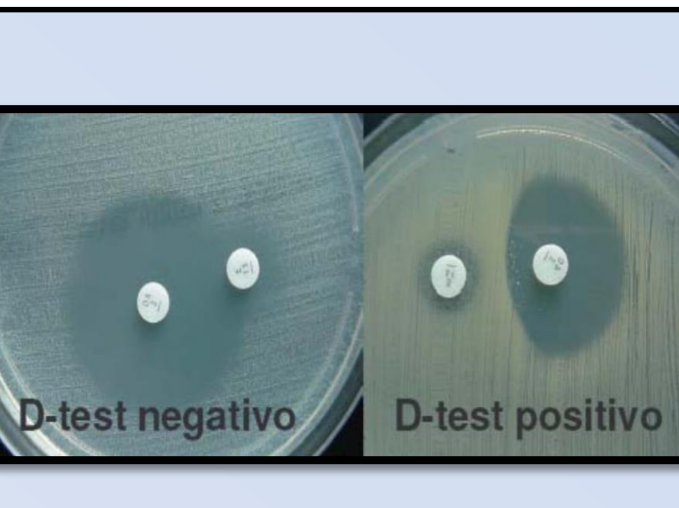


Figura 3. Técnica disco de oxacilina

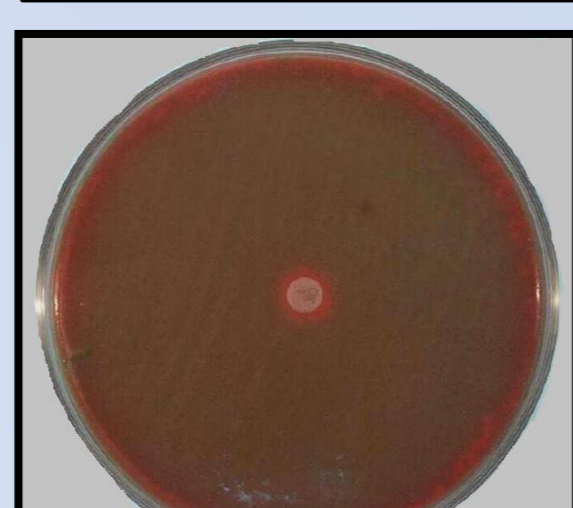


Figura 4. Beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE)

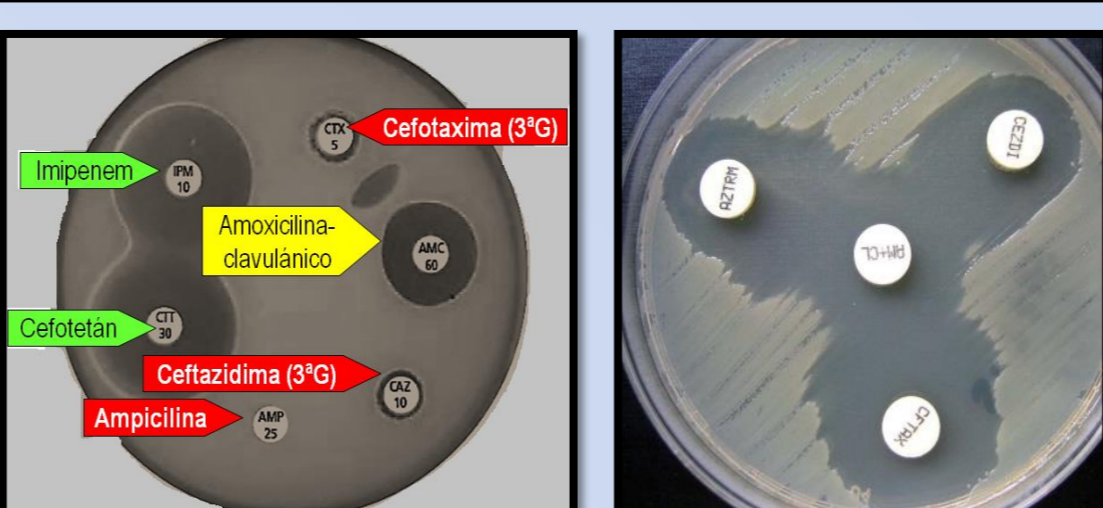


Figura 5. Beta-lactamasa resistente a inhibidores (IRT)

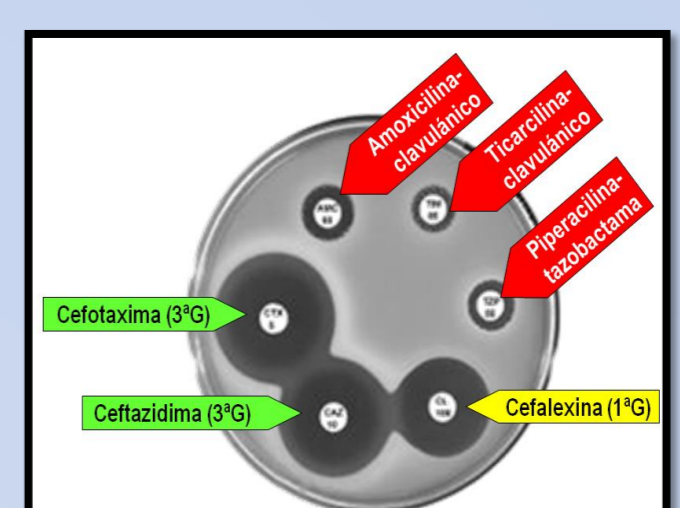
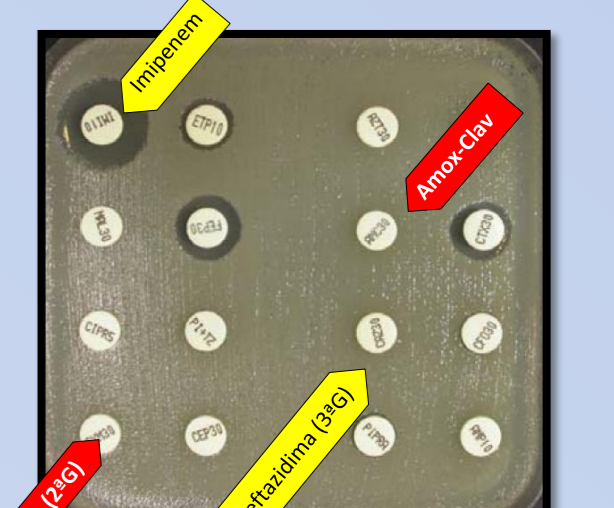


Figura 6. Cepa productora de carbapenemasas



CONCLUSIONES

1. Evaluando la respuesta de un microorganismo a uno o varios antimicrobianos, se puede predecir la eficacia clínica del resto de antibióticos.
2. Permite detectar e identificar rápidamente mecanismos de resistencia emergentes.
3. Es una herramienta indispensable para establecer medidas epidemiológicas en el control de las infecciones por bacterias resistentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rafael Cantón Moreno. Lectura interpretada del antibiograma: ¿ejercicio intelectual o necesidad clínica? Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2002; 20(4):176-186.
2. Rafael Cantón Moreno. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2010; 28(6):375-385.
3. Ferrán Navarro y Beatriz Mirelis. Relevancia de la detección de los fenómenos de sinergias y antagonismos entre antimicrobianos en los sistemas automatizados de lectura de antibiogramas. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2007; 25(2):75-76.
4. Luis Martínez-Martínez, Álvaro Pascual y Rafael Cantón. El Comité Español del Antibiograma (COESANT), en sintonía con EUCAST. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2013; 31(10):639-640.
5. Carmen Torres y Emilia Cercenado. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2010; 28(8):541-553.
6. María Isabel Morosini, Emilia Cercenado, Carmen Ardanuy et al. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gram positivos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2012; 30(6): 325-332.
7. Emilia Cercenado y Rafael Cantón. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gram positivos. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [revista en Internet]; 2011 [acceso 28 de Febrero de 2016] Vol. 38. Disponible en: http://www.seimc.org/documentoscientificos.php?mz_MP=38m_M5=353
8. Ferrán Navarro, Elisenda Miró y Beatriz Mirelis. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2010; 28(9): 638-645.
9. Ferrán Navarro, Jorge Calvo, Rafael Cantón et al. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gram negativos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2011; 29(7):524-534.
10. Emilia Cercenado y Rafael Cantón. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gram negativos. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [revista en Internet]; 2011 [acceso 28 de Febrero de 2016] Vol. 38. Disponible en: http://www.seimc.org/documentoscientificos.php?mz_MP=38m_M5=353
11. Jordi Vila y Francesc Marco. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gram negativos no fermentadores. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2010; 28(19): 726-736.