

Lectura interpretada del antibiograma: ¿ejercicio intelectual o necesidad clínica?

Rafael Cantón Moreno

Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

La categorización clínica de los resultados de sensibilidad en función de los valores establecidos por diferentes comités se realiza diariamente en los laboratorios de microbiología clínica. Este proceso permite la predicción del éxito terapéutico con la utilización de antimicrobianos en pacientes infectados con microorganismos sensibles. Además, los laboratorios que incluyen un número razonable de antimicrobianos en el antibiograma pueden realizar la lectura interpretada de éste. Este proceso consiste en el reconocimiento de los fenotipos de resistencia y permite al microbiólogo: *a)* la detección de los mecanismos de resistencia, incluyendo los de bajo nivel de expresión; *b)* la modificación de la interpretación o categorización clínica que es incongruente con el mecanismo de resistencia deducido, y *c)* la deducción de valores de sensibilidad de antimicrobianos no incluidos en el antibiograma. Desde el punto de vista microbiológico, esta actitud facilita el control de calidad y la validación de los resultados de sensibilidad y aumenta el valor de los resultados ya que facilita la caracterización de nuevos mecanismos y el establecimiento de la epidemiología de la resistencia. Asimismo, contribuye a la mejor adecuación de los tratamientos, ya que es útil para predecir el fracaso terapéutico derivado de la utilización de antimicrobianos en pacientes con infecciones producidas por microorganismos resistentes y también para la definición y el control de las políticas de antimicrobianos. A pesar de la complejidad creciente de los mecanismos de resistencia, este proceso debe incorporarse a la rutina de los laboratorios de microbiología. La lectura interpretada del antibiograma es clínicamente necesaria y no un mero divertimento intelectual.

Palabras clave: Antibiograma. Lectura interpretada. Fenotipo de resistencia. Mecanismo de resistencia.

Interpretive reading of the antibiogram: Intellectual exercise or clinical need?

Clinical categorisation of susceptibility testing results according to criteria established by different committees is

Correspondencia: Dr. R. Cantón Moreno.
Servicio de Microbiología.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid.
Correo electrónico: rcanton@hrc.insalud.es

daily performed in clinical microbiology laboratories. By this process clinicians can predict the therapeutic success of antimicrobial treatment in patients infected with susceptible microorganisms. In addition, microbiology laboratories that include a suitable number of antimicrobial agents in susceptibility tests can perform interpretive reading of the antibiogram. With this approach, resistance phenotypes are recognized and allow microbiologist: *a)* detection of mechanisms of resistance, including low levels of expression; *b)* modification of clinical classifications that are inconsistent with the inferred resistance mechanism; and *c)* inference of susceptibility values for antimicrobials that are not included in the antibiogram. In the laboratory, this approach facilitates quality control and validation of susceptibility results. Moreover, it increases the value of the results obtained because new mechanisms of resistance can be characterized and the epidemiology of resistance can be established. From the clinical point of view, this approach contributes to improving the adequacy of treatment (since it is useful for predicting therapeutic failure with the use of antimicrobials in patients with infections due to resistant microorganisms) and to controlling and defining antimicrobial policies. Despite the growing complexity of resistance mechanisms, which makes interpretative reading of the antibiogram difficult, this process should be incorporated into routine practice in microbiology laboratories. Interpretive reading of antibiograms is clinically necessary and not simply a intellectual exercise.

Key words: Antibiogram. Interpretive reading. Resistance phenotype. Resistance mechanism.

Introducción

Durante los últimos años estamos asistiendo a diversos procesos que pueden condicionar el futuro de la microbiología clínica y el de los laboratorios de diagnóstico microbiológico¹. La robótica y la automatización, de inestimable ayuda ante el aumento de la demanda de las pruebas microbiológicas y en la realización de procesos repetitivos, se han convertido en aliados de los nuevos sistemas de gestión que persiguen la troncación de las especialidades de los laboratorios y la externalización de los servicios ofrecidos por éstos. Frente a esta tendencia, el microbiólogo clínico debe afianzar su posición, profundizar en su propia actividad y dar valor a los resultados que diariamente se ofrecen a los clínicos que están en contacto

directo con los pacientes. La lectura interpretada del antibiograma persigue este fin. De su aplicación se derivan aspectos tan relevantes como la mejor utilización de los antimicrobianos, la vigilancia y el control de la aparición y diseminación de las resistencias a los antimicrobianos y, subsidiariamente, el manejo de las enfermedades infecciosas. Esta actividad debe ser inherente a la propia actuación del microbiólogo en el laboratorio y debe ser asumida como una necesidad clínica y no como un mero ejercicio intelectual.

Evolución histórica de los métodos de sensibilidad. De la antibiosis a la automatización

El antibiograma tiene como objetivo evaluar en el laboratorio la respuesta de un microorganismo a uno o varios antimicrobianos, traduciendo, en una primera aproximación, su resultado como factor predictivo de la eficacia clínica. Las primeras pruebas de sensibilidad que se realizaron estaban ligadas al propio descubrimiento de los antimicrobianos y a la constatación de la antibiosis que ejercían diferentes hongos sobre las bacterias². Sin embargo, tal y como se conoce hoy, las pruebas de sensibilidad, basadas en la difusión o en la definición de la concentración mínima inhibitoria (CMI) no se empezaron a perfilar hasta la década de los años 1940, sin que su uso se generalizase hasta bien entrada la década de los años 1960. Esta circunstancia se debió en gran medida a la constatación de las numerosas variables que afectaban a los resultados obtenidos en las pruebas de sensibilidad y a la ausencia de consensos que estableciesen las condiciones en las que debían realizarse estas determinaciones. Una vez establecida la metodología

utilizada, la mayor preocupación se centró en su desarrollo técnico, su normalización y reproducibilidad. Con posterioridad, se inició un gran debate, que perdura hasta nuestros días, al constatarse la existencia de criterios dispares utilizados en la interpretación de los valores ofrecidos por las pruebas de sensibilidad³. Las mayores diferencias se debaten entre la definición de los criterios microbiológicos basados en el análisis de las poblaciones y los conocimientos moleculares de los mecanismos de resistencia y en la defensa de los criterios clínicos, asentados en los datos farmacocinéticos y en la correlación de los valores de sensibilidad con el éxito terapéutico^{4,5}.

En la década de los años 1970, y de forma más constante durante los años 1980, numerosos laboratorios de microbiología comenzaron a analizar de manera sistemática los datos de sensibilidad, esencialmente a antibióticos betalactámicos y aminoglicósidos, tratando de asimilar sus resultados con los posibles mecanismos de resistencia^{6,7}. Esta actitud permitió detectar e identificar algunos mecanismos de resistencia, incluso antes de que éstos tuvieran verdadera trascendencia clínica⁸. Este proceso se denominó lectura interpretada del antibiograma y se fundamentó en el conocimiento molecular de los mecanismos de resistencia y en la interpretación terapéutica de las pruebas de sensibilidad *in vitro* con el fin primario de mejorar la terapia antimicrobiana⁹. En paralelo, con el avance de la robótica y de la informática, se desarrollaron métodos automáticos para el estudio de la sensibilidad con el objetivo de simplificar el proceso de su determinación y acercar su metodología a la mayoría de los laboratorios de microbiología. El desarrollo de estos sistemas converge con el de la lectura interpretada del antibiograma, ya que la mayoría poseen programas informáticos, denominados sistemas expertos, que ayudan al microbiólogo en la

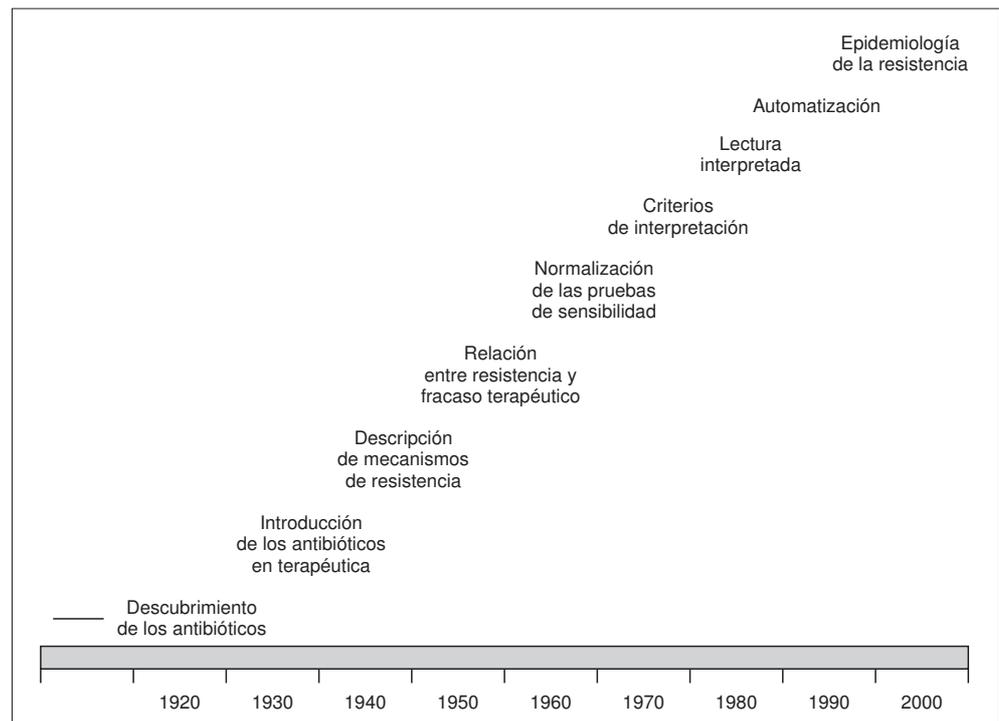


Figura 1. Evolución histórica y etapas en el proceso de estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos.

interpretación clínica del antibiograma¹⁰. En la figura 1 se esquematiza la evolución de las pruebas de sensibilidad y las diversas etapas que ha atravesado este proceso. Sin duda, el próximo reto de las pruebas de sensibilidad, de la lectura interpretada y de los métodos automáticos será su convergencia con los sistemas de tipificación epidemiológica, para establecer sistemáticamente la clonalidad de los aislamientos estudiados, y con las técnicas moleculares para caracterizar de manera simultánea el mecanismo o los mecanismos de resistencia.

Interpretación del antibiograma: categorización clínica de los resultados del estudio de sensibilidad

La lectura interpretada del antibiograma no debe confundirse con el proceso de simple interpretación de los resultados de las pruebas de sensibilidad por medio de los puntos de corte. Este último se realiza rutinariamente en los laboratorios de microbiología y consiste en la clasificación clínica de los resultados, es decir, en la traducción de los halos de inhibición o valores de CMI en las categorías clínicas “sensible”, “intermedia” o “resistente” que aparece en los informes de sensibilidad. La interpretación del antibiograma establece la probabilidad de éxito o de fracaso terapéutico que se deriva de la utilización de los antimicrobianos frente a los microorganismos causantes de infección y estudiados en el antibiograma. Los criterios utilizados se establecen por diferentes grupos y comités de expertos y se generan en función del conocimiento microbiológico, los datos farmacológicos y la respuesta terapéutica o correlación entre el antibiograma y el éxito terapéutico¹¹⁻¹³. Por el contrario, la lectura interpretada realiza un análisis fenotípico de los resultados de las pruebas de sensibilidad fundamentada en el conocimiento de los mecanismos de

resistencia y en su expresión y tiene como principal objetivo la detección de la resistencia y la predicción del fracaso terapéutico^{9,14}.

Lectura interpretada del antibiograma: detección fenotípica de los mecanismos de resistencia

Los conceptos y objetivos de la lectura interpretada del antibiograma fueron recogidos y explicados por Patrice Courvalin en 1992⁹. El conocimiento acumulado hasta esa fecha acerca de los mecanismos de resistencia, la madurez en la realización de las pruebas de sensibilidad, el análisis de los valores de CMI o halos de inhibición y su significado en relación con la resistencia a los antimicrobianos, permitió enunciar los tres pilares básicos o pasos en los que se fundamenta esta filosofía (fig. 2): a) caracterización del fenotipo de resistencia a partir del estudio de sensibilidad de un microorganismo previamente identificado frente a grupos de antibióticos pertenecientes a una misma familia o relacionados por mecanismos de resistencia comunes; b) deducción a partir del fenotipo de resistencia del correspondiente mecanismo bioquímico implicado, y c) inferencia, y modificación si es necesario, del fenotipo previamente establecido a partir del mecanismo de resistencia deducido.

Durante la lectura interpretada del antibiograma se modifica la interpretación clínica de los resultados, sobre todo de aquellos antibióticos poco afectados por los mecanismos de resistencia y que en las pruebas de sensibilidad se informarían como sensibles. También puede inferirse la sensibilidad de antibióticos no incluidos en el antibiograma. Con este proceso, aparentemente circular, se consiguen valores añadidos a la información generada por las pruebas de sensibilidad y que tienen trascendencia epidemiológica y clínica. En la tabla 1 se indican algunos ejemplos de la lectura interpretada del

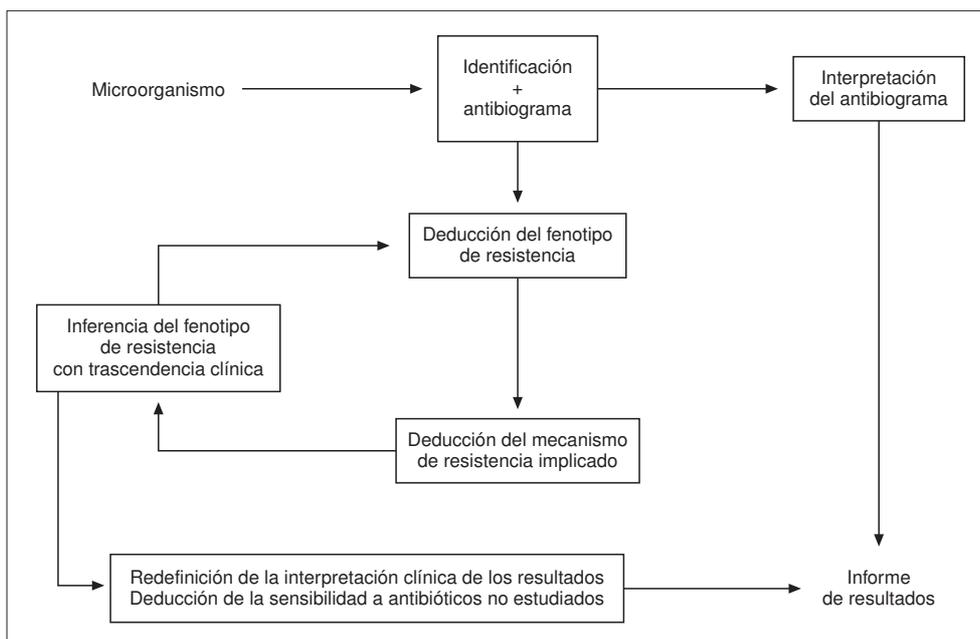


Figura 2. Lectura interpretada del antibiograma y su integración en el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos.

TABLA 1. Ejemplos de actuación en la lectura interpretada del antibiograma

Microorganismo	Fenotipo observado	Mecanismo de resistencia deducido	Cambios en la interpretación e implicaciones terapéuticas
Enterobacterias	Sinergia clavulánico y cefalosporinas de 3. ^a generación	BLEE	Resistencia a todas las cefalosporinas
<i>P. aeruginosa</i>	Sinergia imipenem y EDTA	Metalo-betalactamasa	Resistencia a carbapenems
<i>H. influenzae</i>	Nalidíxico ^R	Mutaciones en <i>gyrA</i> ± <i>parC</i>	Pérdida de sensibilidad a quinolonas
Estafilococos	Oxacilina ^R	PBP2a	Resistencia a todos los betalactámicos
Enterococos	Vancomicina ^R teicoplanina ^{S1}	<i>vanB</i>	Evitar uso de glicopéptidos
<i>S. pneumoniae</i>	Oxacilina ^R	PBP modificadas	Posible resistencia a penicilinas y cefalosporinas de 1. ^a y 2. ^a generación

BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

antibiograma y de las modificaciones realizadas en la interpretación de los resultados.

El objetivo final de la lectura interpretada del antibiograma es la detección de los mecanismos de resistencia, incluidos los de bajo nivel de expresión. Desde el punto de vista clínico se consigue predecir el posible fracaso terapéutico asociado a la utilización de los antibióticos afectados por los mecanismos de resistencia caracterizados. Esta actitud es pues complementaria del ejercicio realizado con la categorización clínica de los resultados de las pruebas de sensibilidad, cuyo primer objetivo es perseguir el éxito terapéutico con la utilización de los antimicrobianos. Microbiológicamente, con la lectura interpretada del antibiograma se logra, con independencia de la propia caracterización fenotípica de los mecanismos de resistencia, establecer su epidemiología. Esto redundará en una mejor información al clínico en la utilización empírica y dirigida de los antimicrobianos, por lo que puede influir en un mejor control de la resistencia.

Fenotipos habituales, raros e imposibles

El fenotipo de sensibilidad o de resistencia está definido por el conjunto de datos obtenidos en el antibiograma, siempre para antibióticos de la misma familia o relacionados por mecanismos de actuación comunes o mecanismos de resistencia compartidos. Su determinación es esencial en la lectura interpretada del antibiograma, ya que uno de sus fundamentos es la clasificación de los fenotipos de resistencia en habituales, raros e imposibles⁹. Los primeros, fenotipos habituales, recogen aquellos aislamientos con mecanismos de resistencia cuya presencia es epidemiológicamente normal en el medio donde se realiza el estudio de sensibilidad. Ejemplo de ellos sería la resistencia a la penicilina y sensibilidad a la oxacilina en *Staphylococcus aureus* por producción de penicilinasas, la resistencia al ácido nalidíxico en las enterobacterias por alteración de la subunidad GyrA de la topoisomerasa II o la resistencia a la eritromicina y clindamicina con sensibilidad a las estreptograminas A y B en *Streptococcus pneumoniae* por producción de una metilasa que afecta la afinidad de los macrólidos por el ribosoma. Todos ellos son habituales en nuestro medio y su identificación no es excepcional. La revisión de todos y cada uno de los fenotipos escapa a los objetivos de este trabajo y serán revisados con posterioridad.

Los fenotipos raros son consecuencia de la expresión de mecanismos de resistencia poco habituales, recientemente caracterizados o cuya dimensión epidemiológica es por el momento poco relevante. En nuestro medio, entre los fenotipos raros se encuentra la resistencia a la vancomicina en *Enterococcus* spp.¹⁵, la resistencia a la clindamicina en ausencia de resistencia a la eritromicina en *Staphylococcus* spp.¹⁶, la resistencia a la quinupristina-dalfopristina en *S. pneumoniae*¹⁶ o la resistencia al imipenem en *Enterobacter cloacae*¹⁷. Aunque todos estos fenotipos se han identificado en España, su frecuencia en nuestro medio es muy diferente de la encontrada en otras áreas geográficas^{18,19}.

Por último, los fenotipos imposibles no responden a mecanismos de resistencia conocidos. En la mayoría de los casos, estos fenotipos no se confirman con un nuevo estudio de sensibilidad y suelen representar problemas técnicos derivados de la realización de las pruebas de sensibilidad o fallos en la identificación del microorganismo en el que se realiza el estudio. No obstante, la reiteración de este fenotipo en bacterias correctamente identificadas puede suponer un nuevo mecanismo de resistencia. Un ejemplo de esto sería la reciente identificación de aislamientos de estafilococos y de enterococos resistentes al linezolid²⁰. En este epígrafe también deben incluirse aquellos microorganismos con resistencias naturales que presenten en el antibiograma fenotipos sensibles a los antibióticos teóricamente afectados por estos mecanismos. En la tabla 2 se indican algunos ejemplos de fenotipos que requieren su confirmación, bien por su rareza o por considerarse actualmente imposibles.

Requisitos necesarios para la lectura interpretada del antibiograma

La realización correcta de la lectura interpretada del antibiograma y la aplicación de sus principios básicos precisa de un conocimiento previo de los mecanismos de resistencia y una valoración adecuada de su expresión fenotípica. Además son necesarios unos requisitos mínimos sin los cuales no es posible su ejecución. Éstos podrían resumirse en los siguientes apartados:

TABLA 2. Ejemplos de fenotipos no habituales (raros e imposibles) y que requieren confirmación de la identificación o del fenotipo

Antibiótico o fenotipo	Microorganismo
Penicilina ^R	Estreptococos betahemolíticos
Ampicilina ^S o cefoxitina ^S	<i>Klebsiella</i> spp., <i>P. vulgaris</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>C. freundii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>S. maltophilia</i>
Ampicilina ^R	<i>E. faecalis</i> , estreptococos betahemolíticos
Ampicilina ^R Amox/clav ^S	Enterococos
Cefuroxima ^S	<i>P. vulgaris</i> , <i>Aeromonas</i> spp.
Cefotaxima ^R	<i>H. influenzae</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>M. catarrhalis</i>
Aztreonam ^S	Cocos grampositivos
Imipenem o meropenem ^R	Enterobacterias, <i>H. influenzae</i> , <i>E. faecalis</i>
Oxacilina ^R cefalosporinas ^S	<i>S. aureus</i> resistente a metilicina
Gentamicina ^R otros aminoglicósidos ^S	Cocos grampositivos, enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i>
Tobramicina ^R otros aminoglicósidos ^S	Cocos grampositivos, enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i>
Gentamicina ^S	<i>Providencia</i> spp.
Vancomicina ^R	<i>S. aureus</i> , SCN, <i>S. pneumoniae</i> , estreptococos betahemolíticos, corinebacterias, <i>C. difficile</i>
Teicoplanina ^R	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , estreptococos betahemolíticos, corinebacterias, enterococos (con vancomicina ^S)
Ciprofloxacina ^R	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>
Nalidíxico ^S ciprofloxacina ^R	Enterobacterias
Nitrofurantoina ^S	<i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp.
Clindamicina ^R eritomicina ^S	<i>S. aureus</i> , SCN
Quipristina-dalfopristina ^R	<i>S. aureus</i> , SCN, <i>S. pneumoniae</i> , estreptococos betahemolíticos, corinebacterias
Linezolid ^R	<i>S. aureus</i> , SCN, <i>S. pneumoniae</i> , estreptococos betahemolíticos, enterococos, corinebacterias
Tetraciclina ^S minociclina ^R	Enterobacterias
Metronidazol ^R	Anaerobios en general
Colistina ^R	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>
Colistina ^S	<i>Proteus</i> spp., <i>M. morgani</i> , <i>Serratia</i> spp., <i>B. cepacia</i> , cocos grampositivos

TABLA 3. Microorganismos pertenecientes a especies diferente e igual género con mecanismos de resistencia que afectan la lectura interpretada del antibiograma

Microorganismo	Mecanismo de resistencia (betalactamasa cromosómica)	Fenotipo	AMP	AMC	TIC	KZ	CXM	FOX	CTX	CAZ	CEP	IMP
<i>Proteus mirabilis</i>		Salvaje	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Proteus vulgaris</i>	CumA inducible	Salvaje	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S
		Desreprimido	R	S	R	R	R	S	R	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV-1	Salvaje	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S
		Hiperproducción	R	r/R	R	R	S	S	S	S/r	S	S
<i>Klebsiella oxytoca</i>	K1	Salvaje	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S
		Hiperproducción	R	R	R	R	R	S	S	S/r	S	S
<i>Enterobacter gergoviae</i>		Salvaje	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	AmpC inducible	Salvaje	R	R	S	R	S/r	R	S	S	S	S
		Desreprimido	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S
<i>Citrobacter freundii</i>	AmpC inducible	Salvaje	R	R	S	R	S/r	R	S	S	S	S
		Desreprimido	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S
<i>Citrobacter diversus</i>	CdiA	Salvaje	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S
		Desreprimido	R	S	R	R	R	S	R	S	S	S

AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina/clavulánico; TIC: ticarcilina; KZ: cefazolina; CXM: cefuroxima; FOX: cefoxitina; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CEP: cefepima; IMP: imipenem; S: sensible; R: resistente; r: sensibilidad disminuida.

Conocimiento previo o simultáneo de la identidad del microorganismo estudiado

La identificación debe realizarse tanto al nivel de especie como de género. Sin ella, la aplicación del conocimiento interpretativo puede llevar a conclusiones erróneas en la utilización terapéutica de los

antimicrobianos. A modo de ejemplo, en la tabla 3 se recogen algunos microorganismos que aunque pertenecen al mismo género presentan mecanismos de resistencia no asociados a elementos de transmisión horizontal y que producen fenotipos diferentes. La utilización de los denominados sistemas automáticos o semiautomáticos

facilita esta actitud, ya que, en general, esta información se ofrece simultáneamente a la de los valores de sensibilidad.

Análisis del conjunto de los resultados de sensibilidad

La información obtenida con el estudio de sensibilidad a un solo antibiótico es muy limitada y no ofrece elementos válidos para la deducción de los mecanismos de resistencia implicados. Los resultados de sensibilidad deben considerarse siempre en conjunto, analizando grupos de antibióticos pertenecientes a una misma familia. Con ello se consigue establecer el fenotipo de resistencia, cuyo análisis es ineludible para realizar una correcta lectura interpretada del antibiograma. Los ejemplos más sencillos son los de los betalactámicos o los aminoglicósidos ya que el análisis del fenotipo de resistencia permite, respectivamente, inferir la presencia de betalactamasas o de enzimas modificantes de aminoglicósidos e incluso facilitar su identificación presuntiva^{21,22}. En el caso de los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas, el fenotipo de resistencia debe partir del estudio de antibióticos de diferentes familias pero relacionados entre sí por presentar dianas comunes de actuación¹⁶. Finalmente, para antibióticos que tienen dianas diferentes pero que se encuentran afectados por un mecanismo de resistencia común (mecanismos pleiotrópicos de resistencia asociados a sistemas de expulsión) es necesario el estudio de betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos y, en ocasiones, aminoglicósidos, para deducir su presencia²³.

Utilización de antibióticos marcadores o indicadores de la presencia de los mecanismos de resistencia

En numerosas ocasiones los antibióticos que se van a estudiar han dejado de tener vigencia en la práctica clínica pero son fundamentales para inferir los mecanismos de resistencia. Ejemplos de ello son el ácido nalidíxico y la kanamicina, utilizados respectivamente para detectar con mayor eficiencia enterobacterias resistentes a las quinolonas por mutaciones en la girasa²⁴ o estafilococos que producen APH (3') y ANT (4') y que pueden aparecer falsamente sensibles a la amicacina en las pruebas habituales de sensibilidad²⁵. Otro ejemplo clásico es el de la oxacilina para predecir la resistencia a los betalactámicos en los estafilococos o a la penicilina en *S. pneumoniae*¹². En este apartado debe mencionarse la utilidad de algunos antibióticos marcadores útiles en la identificación de los microorganismos, que también suelen incluirse en los estudios de sensibilidad con fines taxonómicos⁹.

Estudio de combinaciones entre antimicrobianos e inhibidores de mecanismos de resistencia

Al igual que es necesaria la inclusión de antibióticos marcadores en la lectura interpretada del antibiograma, también se recomienda el estudio de combinaciones entre antimicrobianos e inhibidores de los mecanismos de resistencia. En la mayoría de las ocasiones las combinaciones empleadas no se utilizan en la práctica clínica o los compuestos inhibidores se emplean con otros fines. Entre ellos destacan los inhibidores de

betalactamasas, como el ácido clavulánico, que asociado a ceftazidima o cefotaxima permite deducir a presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)^{12,26}, o el EDTA, que asociado al imipenem facilita el reconocimiento de determinadas carbapenemasas²⁷.

Estudio cuantitativo de sensibilidad

La utilización exclusiva de categorías clínicas (sensible, intermedia o resistente), puede limitar la lectura interpretada del antibiograma. Esta circunstancia se agrava cuando se consideran mecanismos de resistencia de baja expresión que implican valores de CMI o halos de inhibición que no superan los puntos de corte de sensibilidad establecidos. Por ello, el análisis interpretativo debe poner especial énfasis en cualquier desviación de los valores normales o habituales. Además, el estudio cualitativo y su análisis soslayan las discrepancias de criterios que puedan existir en la definición de las categorías clínicas entre los distintos comités o grupos de interpretación del antibiograma. El ejemplo característico es del de las BLEE. Su presencia puede no incrementar significativamente los valores de CMI o reducir los halos de inhibición de las cefalosporinas de espectro expandido (cefotaxima y ceftazidima) o los del aztreonam, permaneciendo, aun cuando se producen esas enzimas, dentro de la categoría "sensible". También sucede con otros antimicrobianos, como las fluoroquinolonas o la eritromicina, que pueden verse afectados por mecanismos de resistencia con baja expresión²⁸.

Estudio de un amplio rango de concentraciones

El anterior punto debe complementarse en los métodos de dilución con la inclusión de un número amplio de concentraciones a estudiar, sobre todo de aquellas que estén por debajo del punto de corte de sensibilidad, que permitan caracterizar los mecanismos de resistencia con bajo nivel de expresión.

Estudio con inóculos elevados

La detección de mecanismos de resistencia con inóculos elevados puede facilitar el reconocimiento de determinados mecanismos de resistencia, entre ellos los asociados a enzimas con baja eficiencia o aquellos que se producen en poblaciones heterogéneas que no consiguen una uniformidad en la expresión. Entre los ejemplos clásicos deben mencionarse nuevamente las BLEE y, entre los más recientes, el de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a los glicopéptidos (GISA), generalmente asociado a poblaciones heterorresistentes²⁹.

Conocimiento de la epidemiología local de la resistencia a los antimicrobianos

Puesto que el análisis de los fenotipos de resistencia permite su clasificación en fenotipos habituales, raros e imposibles⁹, se recomienda conocer cuál es la situación epidemiológica de los mecanismos de resistencia del área geográfica en la que se esté aplicando la lectura interpretada del antibiograma. Con esta actitud puede elevarse la probabilidad en el reconocimiento de los mecanismos de resistencia. En este sentido, la resistencia a la eritromicina en *S. pneumoniae* en Estados Unidos y en Canadá está más frecuentemente asociada a los

sistemas de expulsión, mientras que en Europa suele deberse a la producción de una metilasa que altera la conformación del ribosoma¹⁶. El primer mecanismo no afecta a la clindamicina (fenotipo M), mientras que en el segundo se elevan simultáneamente los valores de CMI de eritromicina y clindamicina (fenotipo MLS_B).

Disponibilidad de técnicas de referencia

En España, la mayoría de los laboratorios de microbiología, al menos en el ámbito hospitalario, utilizan sistemas automáticos o semiautomáticos para la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos. En ocasiones, estos sistemas pueden ofrecer resultados que no se ajustan a la realidad, y resulta difícil discernir si los resultados anómalos que en ocasiones se obtienen obedecen a problemas técnicos derivados de los propios sistemas o a la aparición de nuevos fenotipos de resistencia. La utilización de una técnica de referencia contrastada o el envío de los aislamientos a otro centro para el estudio molecular de los posibles mecanismos de referencia debe ser una práctica habitual que redunde en la profundización del conocimiento de los mecanismos de resistencia.

Beneficios de la lectura interpretada

Los beneficios derivados de la lectura interpretada del antibiograma son evidentes y redundan en numerosos valores añadidos a las pruebas de sensibilidad. Tanto es así, que hoy en día no debe entenderse el estudio de sensibilidad sin llevar asociada la lectura interpretada. Estos beneficios pueden agruparse en la detección de posibles nuevos mecanismos y en el conocimiento de la epidemiología de la resistencia, en la mejor adecuación de los tratamientos antimicrobianos y en la mejora de la calidad y la gestión de los resultados.

Detección de nuevos mecanismos de resistencia y predicción de la aparición de resistencias

Los fenotipos imposibles⁹ hacen referencia a aquellos no descritos hasta la fecha pero cuya reiteración puede constituir la descripción de un nuevo mecanismo de resistencia. Por ello, cuando se constata la aparición de un fenotipo inesperado, este resultado debe comprobarse con métodos de referencia y, en su caso, el aislamiento debería enviarse a centros que dispongan de métodos bioquímicos y moleculares para la caracterización de los mecanismos de resistencia. Este proceso es esencial en la detección de los mecanismos de resistencia de bajo nivel de expresión y que pueden derivar en otros con mayor nivel de gran trascendencia clínica²⁸.

Por otra parte, al realizar una lectura interpretativa es posible anticipar posibles resistencias con la utilización posterior de determinados antimicrobianos. Como ejemplos podríamos citar la selección de mutantes establemente desreprimidos en *Pseudomonas aeruginosa* o enterobacterias con betalactamasas cromosómicas inducibles de clase I o la resistencia a la clindamicina en estafilococo con resistencia a la eritromicina (fenotipo MLS_B inducible). Con el análisis interpretativo contribuiremos a su identificación y, sin duda, a su posible control.

Análisis de la epidemiología de la resistencia

La lectura interpretada del antibiograma permite definir los perfiles epidemiológicos de los distintos mecanismos de resistencia, consiguiendo aumentar la información generada por los antibiogramas y la posición del laboratorio de microbiología en el control epidemiológico de la resistencia³⁰. A modo de ejemplo, la resistencia de *Escherichia coli* a la ampicilina en nuestro medio se sitúa en torno al 60%. Esta cifra, por sí misma importante, adquiere mayor trascendencia si se señala que este 60% se debe a la suma de los siguientes mecanismos: betalactamasas de amplio espectro de tipo TEM, SHV u OXA, 48%; hiperproducción de betalactamasas de amplio espectro, 5%; betalactamasas con resistencia a inhibidores de betalactamasas (enzimas IRT), 3%; BLEE, 1%; hiperproducción de AmpC, 2%, y alteraciones de permeabilidad, 1%. Por lo tanto, la lectura interpretada permite estudiar la presencia de los diferentes mecanismos de resistencia que afectan a un antibiótico determinado y analizar las diferencias en el espacio (diferentes pacientes, unidades, áreas o países) y en el tiempo (evolución temporal de los mecanismos de resistencia).

También la lectura interpretativa puede ser necesaria para detectar cambios en los perfiles de los patrones de sensibilidad y resistencia en determinados fenotipos. Un ejemplo muy ilustrativo es la multiresistencia en *S. aureus* resistente a meticilina y el cambio en su epidemiología. De ser un patógeno eminentemente hospitalario resistente además de a todos los betalactámicos, a los aminoglicósidos, macrólidos y fluoroquinolonas, se están detectando en la comunidad clones sensibles a los aminoglicósidos y los macrólidos que comparten espacio epidemiológico con clones multiresistentes³¹. Otro ejemplo es el de las BLEE de tipo CTX-M, que a diferencia de las de tipo TEM o SHV afectan en mayor medida a la cefotaxima que a la ceftazidima y que están desplazando a las enzimas que tradicionalmente se aislaban. Asimismo, la lectura interpretada puede ser una herramienta útil para el reconocimiento de clones peligrosos que presentan mayor epidemividad que otros y que pueden permanecer durante largos periodos de tiempo³².

Adecuación de los tratamientos antimicrobianos y control de la política de antimicrobianos

El análisis fenotípico permite adecuar los tratamientos antimicrobianos a los perfiles de sensibilidad y de resistencia ofrecidos en los informes de sensibilidad (tabla 1). Esta práctica es ya antigua y arrancaría de la constatación de la ineficacia de cualquier betalactámico en el tratamiento de las infecciones producidas por aislamientos de *S. aureus* resistentes a la meticilina³³. Ejemplos más cercanos lo constituyen el riesgo de selección de mutantes establemente desreprimidos con la utilización de cefalosporinas de espectro extendido en el tratamiento de infecciones producidas por *Enterobacter* spp. o *Citrobacter freundii*³⁴, la ineficacia de la teicoplanina en el tratamiento de las infecciones producidas por *Enterococcus* spp. con fenotipo VanB (resistentes a la vancomicina y aparentemente sensible a la teicoplanina)³⁵ y la no recomendación del uso de

cualquier cefalosporina ante el aislamiento de enterobacterias con BLEE¹².

La lectura interpretada del antibiograma puede fundamentar la restricción de la información, práctica habitual en la aplicación de la política de antibióticos. Con esta estrategia se mejora la selección de las opciones terapéuticas y se adecuan los tratamientos a los posibles mecanismos de resistencia presentes. Asimismo, la lectura interpretada puede ser una buena herramienta para establecer cambios en las políticas de antibióticos, ya que puede alertar de la aparición de perfiles de resistencia que escapan a los tratamientos recomendados y permite establecer fundamentos en los ciclos de utilización de antimicrobianos³⁶. Un buen ejemplo lo constituyen los sucesivos cambios en la política de antimicrobianos que se ha llevado a cabo con los aminoglicósidos o con los betalactámicos. En el primer caso, la rotación de los aminoglicósidos se fundamentó en los perfiles de resistencia observados, reintroduciendo o eliminando del formulario los diferentes aminoglicósidos³⁷. Con los betalactámicos la mejor experiencia contrastada ha sido la de una institución en la que el sucesivo cambio de política de antibióticos se fundamentó en la detección primero de aislamientos con BLEE y posteriormente de *Acinetobacter baumannii* multirresistente³⁸.

Mejora de la calidad

La lectura interpretada del antibiograma puede servir como control de la validación de los resultados. Durante este proceso se integran los valores de sensibilidad de cada uno de los antimicrobianos con el conjunto de ellos, pudiendo detectarse anomalías o inconsistencias en la identificación de los microorganismos o problemas derivados de la aplicación de las técnicas de sensibilidad. Este aspecto es de gran importancia con los aparatos automáticos de sensibilidad, sobre todo con los sistemas de incubación corta que no utilizan las clásicas 18 o 24 h. La utilización de estos sistemas ha permitido el procesamiento eficiente de gran cantidad de microorganismos pero, por el contrario, deben extremarse los controles que eviten los problemas que puedan derivarse de su pretendida versatilidad. Con la utilización de los sistemas expertos asociados a estos aparatos se minimizan los posibles inconvenientes y se mejora sustancialmente la calidad de los resultados obtenidos¹⁰.

Por otra parte, con la lectura interpretada se aumenta la información generada en el antibiograma. Además de la corrección de los resultados obtenidos (v. fig. 2), es posible reducir el número de antibióticos estudiados sin disminuir la información ofrecida, ya que tras la inferencia del fenotipo es posible deducir la sensibilidad de antimicrobianos no estudiados¹⁰. Entre los ejemplos típicos puede citarse el de las quinolonas o el de las cefalosporinas orales de primera generación. Aunque estos compuestos presentan algunas diferencias en cuanto actividad intrínseca, incluso cuando existen mecanismos de resistencia, el estudio de la sensibilidad de uno de ellos puede servir, respectivamente, como guía de la sensibilidad del resto de los antibióticos de su grupo, ya que la resistencia es cruzada. Asimismo, la lectura interpretada puede ofrecer argumentos para el estudio de

sensibilidad de antibióticos no utilizados habitualmente o la información de otros que normalmente no se ofrecen en los informes de sensibilidad. Como ejemplos podrían indicarse los de la minociclina y *Stenotrophomonas maltophilia* resistente al cotrimoxazol, y el de la colistina, escasamente utilizada por su toxicidad sistémica, pero que puede ser útil en pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* o *A. baumannii* multirresistente.

Limitaciones de lectura interpretada del antibiograma

La lectura interpretada del antibiograma requiere la aplicación de numerosos conocimientos. Éstos están fundamentalmente asociados a: a) la propia naturaleza de los mecanismos de resistencia, su expresión y epidemiología; b) los antimicrobianos y su farmacología, y c) la relación entre la utilización clínica de los antimicrobianos y el éxito terapéutico. El control de todos estos conocimientos por el microbiólogo clínico puede limitar la correcta lectura interpretada, sobre todo de aquellos interesados en otras áreas de la microbiología o que no han desarrollado habilidades suficientes en relación con el campo de los antimicrobianos.

Una de las limitaciones más importante de la lectura interpretada del antibiograma deriva de la complejidad de los mecanismos de resistencia. Esta limitación no está motivada por el creciente incremento de la diseminación de los mecanismos de resistencia, ni por un aumento del posible número de antimicrobianos afectados, sino por la existencia de un mayor número de mecanismos que son capaces de afectar a un mismo antimicrobiano o a varios de la misma familia y la situación cada vez más frecuente en la que una misma bacteria presente más de un mecanismo de resistencia. Se ha constatado que con frecuencia las enterobacterias o los aislamientos de *P. aeruginosa* que son resistentes a los aminoglicósidos presentan más de una enzima modificante²², las cepas de *K. pneumoniae* con BLEE suelen tener deficiencias en sus porinas³⁸, los aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenems lo son debido a la presencia de varios mecanismos de resistencia²¹ y que cada vez son más habituales los aislamientos de *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* o estafilococos que presentan varios mecanismos capaces de afectar independientemente a los macrólidos^{16,39}. También la presencia de mecanismos de resistencia intrínsecos puede enmascarar la adquisición de otros, tal y como sucede en *S. maltophilia* o en otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Por desgracia, el conocimiento genético de los mecanismos asociados a la multirresistencia y la corresponsabilidad (transposones, integrones, procesos de conjugación y transformación) puede explicar su fundamento, pero no dan respuestas interpretativas en el antibiograma. En un futuro, la aplicación de las técnicas moleculares podrá parcialmente resolver este problema, aunque debe recordarse que la presencia de un determinante de resistencia no implica por sí mismo resistencia fenotípica.

Las limitaciones de la lectura interpretada pueden también verse agravadas por la constatación de que en algunos casos es necesaria la presencia de varios

mecanismos en una misma bacteria para que la resistencia se manifieste fenotípicamente, como es el caso de la resistencia a quinupristina-dalfopristina en los estafilococos³⁹ o la resistencia a los carbapenems en las enterobacterias¹⁸. Igualmente, la expresión de los mecanismos de resistencia puede variar drásticamente según la bacteria en la que se presente, como el caso de las carbapenemasas, según se presenten en microorganismos ambientales o en patógenos habituales. Estos hechos pueden impedir el reconocimiento de determinados mecanismos y redundar en su mayor diseminación. Asimismo, la presencia de mecanismos de resistencia poco eficientes puede evitarse con el estudio de antibióticos marcadores o elevando el inóculo en el estudio de sensibilidad, como se indicaba anteriormente.

La diferente validez de algunas de las técnicas de sensibilidad también puede afectar los resultados obtenidos. En este sentido, es bien conocido que el estudio de los halos de inhibición de la ciprofloxacina en *S. pneumoniae* puede producir falsas conclusiones aun cuando la cepa presente mutaciones en *parC* o en *gyrA*, la ausencia de correlación entre la producción de betalactamasa y la resistencia a la penicilina en *S. aureus*, la ineficacia de la técnica de difusión para detectar aislamientos de *S. aureus* con resistencia a los glicopéptidos o la escasa afectación de la ampicilina en las cepas de enterococo productoras de betalactamasa. Nuevamente, esta ineficacia suele producirse con los mecanismos de resistencia con bajo nivel de expresión.

Por último, debe destacarse que la simplificación en el análisis interpretativo puede limitar la identificación de nuevos mecanismos, ya que puede darse por supuesta la presencia de un determinado mecanismo de resistencia ante un fenotipo concreto y no explorarse otras posibilidades.

Aspectos de futuro

Debido a la complejidad de los mecanismos de resistencia, la superposición de varios mecanismos en una misma bacteria y a la acumulación de nuevos datos en el terreno de la farmacocinética, parece imprescindible que en un futuro la lectura interpretativa del antibiograma esté asistida por sistemas informáticos capaces de acumular toda esta información. Asimismo, la lectura interpretativa deberá compaginar el análisis fenotípico con la utilización de técnicas moleculares o de detección de los mecanismos bioquímicos de la resistencia. Un paso importante para ello será la utilización de los denominados "biochips", que pueden detectar de manera simultánea la presencia de numerosos genes y analizar su expresión. Aunque las técnicas moleculares presentan numerosas limitaciones, relacionadas con su coste económico, la ausencia de correlación entre la presencia de los genes de resistencia y su expresión o la hipotética diferencia entre la expresión *in vitro* e *in vivo*, su aplicación en un futuro parece ineludible. No obstante, algunas de estas técnicas ya se utilizan de manera sistemática en centros de referencia. En la mayoría de los casos para corroborar fenotipos en microorganismos de crecimiento lento como *Mycobacterium tuberculosis* o para clarificar fenotipos dudosos asociados a la resistencia a la meticilina en *S. aureus* o a la presencia de determinadas

enzimas modificantes de aminoglicósidos en enterococos. También con fines epidemiológicos como la resistencia a las quinolonas o los macrólidos.

Conclusiones

Hoy día, no debe entenderse el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos sin la lectura interpretada del antibiograma, imprescindible, en una primera aproximación, para el estudio de los mecanismos de resistencia. Este proceso debe ser complementario a la categorización clínica de los resultados de sensibilidad, ya que de su aplicación no sólo derivan beneficios microbiológicos sino también clínicos, importantes para el tratamiento antimicrobiano y el control de las enfermedades infecciosas. Es evidente que con la lectura interpretada del antibiograma, la gestión de los resultados microbiológicos es más adecuada y se facilita la participación del microbiólogo en la toma de decisiones. En este proceso se vuelcan, además del conocimiento de los mecanismos de resistencia, otros relacionados con la farmacología del antimicrobiano y con los resultados contrastados de la experiencia clínica. La lectura interpretada del antibiograma debe dejar de ser un ejercicio intelectual de unos pocos y plantearse como una necesidad clínica del microbiólogo en el laboratorio.

Bibliografía

1. Robinson A, Marcon M, Mortensen JE, McCarter YS, LaRocco M, Peterson LR, et al. Controversies affecting the future of clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 1999;37:883-9.
2. Poupard JA, Rittenhouse SF, Walsh LR. The evolution of antimicrobial susceptibility testing methods. En: Poupard JA, Walsh LR, Kleger B, eds. *Antimicrobial susceptibility testing*. New York: Plenum Press, 1994;3-14.
3. Baquero F. European standards for antibiotic susceptibility testing: Towards a theoretical consensus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:492-5.
4. Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos (MENSURA). Recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad y criterios de interpretación del antibiograma. *Rev Esp Quimioter* 2000;13:73-86.
5. Ferraro MJ. Should we reevaluate antibiotic breakpoints? *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3):240-4.
6. Medeiros AA, Kent RL, O'Brien TF. Characterization and prevalence of the different mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;6:791-801.
7. Loza Fernández de Bobadilla E, Martínez-Beltrán J. Evolución de la actividad de cefotaxima en 6 años y fenotipos de sensibilidad en *Enterobacteriaceae*. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1988;6(Suppl 1):3-13.
8. Shah PM, Stille W. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains more susceptible to cefoxitin than third generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1983;11:597-601.
9. Courvalin P. Interpretive reading of antimicrobial susceptibility test. *ASM News* 1992;58:368-75.
10. Livermore DM, Struelens M, Amorin J, Baquero F, Bille J, Cantón R, et al. Multicenter evaluation of the VITEK 2 Advance Expert System for interpretive reading of antimicrobial resistance tests. *J Antimicrobial Chemother* 2002;49:289-300.
11. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Report 2000-2001 (June 2001). Disponible en: www.sfm.asso.fr.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelve Informational Supplement. NCCLS Document M100-S12. Wayne, 2002.
13. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antimicrobial susceptibility testing: BSAC Working Party Report. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(Suppl 1).
14. Livermore DM, Winstangley TG, Shannon KP. Interpretive reading: Recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(Suppl 1):87-102.

15. Murray B. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000;342:710-21.
16. Weisblum B. Macrolide resistance. *Drug Res Updates* 1998;1:29-41.
17. Cornaglia G, Russell K, Satta G, Fontana R. Relative importances of outer membrane permeability and group 1 β -lactamase as determinants of meropenem and imipenem activities against *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:350-5.
18. Aksaray S, Dokuzoguz B, Guvener E, Yucesoy M, Yulug N, Kocagoz S, et al. Surveillance of antimicrobial resistance among gram-negative isolates from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:695-9.
19. Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: Results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32:S133-S45.
20. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001;357:1179.
21. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
22. Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, Glupczynski Y, Mackay P, Shlaes D, et al. The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms changes with time and geographic area— a reflection of aminoglycoside usage patterns? *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):46-62.
23. Poole K. Multidrug resistance in gram-negative bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2001;4:500-8.
24. Hooper DC. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 2):24-28.
25. Schmitz FJ, Fluit AC, Gondolf M, Beyrau R, Lindenlauf E, Verhoef J, et al. The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 European hospitals. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:253-9.
26. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988;10:867-78.
27. Edwards R, Hawkyard CV, Hashmi PS. Biological assay for the detection of metallo- β -lactamases in *Bacteroides fragilis*. *Br J Biomed Sci* 1998;55: 169-71.
28. Baquero F. Low-level antibacterial resistance: A gateway to clinical resistance. *Drug Res Updates* 2001;4:93-105.
29. Tenover FC. VRSA, VISA, and GISA: The dilemma behind the name game. *Clin Microbiol Newsletter* 2000;22:49-53.
30. Sham D. The role of clinical microbiology in the control and surveillance of antimicrobial resistance. *ASM News* 1996;62:25-9.
31. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerging Infect Dis* 2001;7:178-82.
32. Coque TM, Oliver A, Perez-Diaz JC, Baquero F, Canton R. Genes encoding TEM-4, SHV-2, and CTX-M-10 extended-spectrum- β -lactamases are carried by multiple *Klebsiella pneumoniae* clones in a single Hospital (Madrid, 1989 to 2000). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:500-10.
33. Barret FF, McGehee RF, Finland M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital: bacteriologic and epidemiology observations. *N Engl J Med* 1968;279:441-8.
34. Kaye K, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among *Enterobacter* spp. *Antimicrobial Agents Chemother* 2001;45:2628-30.
35. Kawalec M, Gniadkowski M, Kedzierska J, Skotnicki A, Fiett J, Hryniewicz W. Selection of a teicoplanin-resistant *Enterococcus faecium* mutant during an outbreak caused by vancomycin-resistant enterococci with the VanB phenotype. *J Clin Microbiol* 2001;9:4274-82.
36. Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2001;29(Suppl 4).
37. Gerding DN. Antimicrobial cycling: lessons learned from aminoglycoside experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(Suppl 1):12-17.
38. Rahal JJ, Urban C, Segal-Mauras S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance ballom at multiple sites. *Clin Infect Dis* 2002;34:499-503.
39. Lina G, Quaglia A, Reverdy ME, Leclercq R, Vandenesch F, Etienne J. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1062-6.

ANEXO 1. Lectura interpretada del antibiograma: ¿ejercicio intelectual o necesidad clínica?

1. El antibiograma tiene por objetivo:

- Extrapolar la actividad de los antimicrobianos sobre las bacterias en estado estacionario, al de bacterias en fase de crecimiento exponencial.
- Evaluar en el laboratorio la respuesta de un microorganismo a los antimicrobianos, como factor predictivo de eficacia clínica.
- Calcular el porcentaje de pacientes en los que se produce curación clínica con un tratamiento antimicrobiano determinado.
- Determinar el perfil bactericida de los antimicrobianos presentes en líquidos orgánicos.
- Controlar la respuesta de las asociaciones bacteriostática de antimicrobianos.

2. La categorización clínica de los resultados del antibiograma se realiza en función de:

- Criterios microbiológicos, farmacológicos y de correlación con el éxito terapéutico.
- La extrapolación de la curva de crecimiento bacteriano en valores de CMI o de halos de inhibición.
- El análisis de la capacidad bactericida de los antimicrobianos tras la exposición de las bacterias a concentraciones subinhibitorias.
- La relación clonal de los microorganismos estudiados.
- La carga de los discos o el gradiente de concentraciones utilizados.

3. La lectura interpretada del antibiograma se basa en:

- Establecer la categoría clínica de sensibilidad.
- Analizar las diferencias entre los criterios establecidos los distintos comités que establecen puntos de corte.
- Analizar los fenotipos de sensibilidad y de resistencia para deducir los mecanismos de resistencia asociados.
- Estimar el porcentaje de bacterias resistentes presentes en un área geográfica concreta.
- Conocer la presión selectiva a la que han sido sometidas las bacterias aisladas en muestras clínicas.

4. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre lectura interpretada del antibiograma es correcta?

- La lectura interpretada del antibiograma sólo permite deducir la actividad de antimicrobianos incluidos en el antibiograma.
- La interpretación de los resultados obtenidos en el antibiograma debe basarse en una correcta identificación del microorganismo.
- La lectura interpretada carece de interés para detectar mecanismos de bajo nivel de resistencia.
- La lectura interpretada del antibiograma dificulta establecer la epidemiología de los mecanismos de resistencia.
- La lectura interpretada nunca puede basarse en métodos automáticos de antibiograma.

5. Para caracterizar los fenotipos de sensibilidad y resistencia:

- Debe utilizarse un único antimicrobiano representante de cada familia.
- Es preferible identificar el microorganismo a nivel de género, en vez de a nivel de especie.
- Es útil emplear antibióticos marcadores, aunque no tengan utilidad clínica.
- Han de emplearse antimicrobianos bactericidas, pero no los bacteriostáticos.
- Deben evaluarse un número máximo de dos concentraciones de cada uno de los antimicrobianos estudiados.

6. ¿Cuál de los siguientes es un beneficio añadido a la lectura interpretada del antibiograma?

- Detección de microorganismos con mayor poder patógeno.
- Disminución en la necesidad de realizar programas de control de calidad.
- Favorece el uso de asociaciones de antimicrobianos.
- Incremento en la frecuencia de aislamiento de bacterias infrecuentes.
- Detección de nuevos mecanismos de resistencia.

7. Ante la observación de un fenotipo imposible, la actitud más adecuada es:

- Informar el resultado en función de las indicaciones de un sistema informático experto.
- Descartar el resultado que determina la imposibilidad del fenotipo.
- Modificar el antibiograma hasta que exista acuerdo entre identificación y sensibilidad esperada.
- Reevaluar el resultado con un método de referencia y, si fuera necesario, enviar el aislamiento a un centro de referencia.
- Descartar el lote de fuente de antimicrobianos con el que se obtuvo dicho resultado.

8. La principal limitación para la lectura interpretada del antibiograma deriva de:

- La necesidad de estudiar muchos antimicrobianos.
- La complejidad de las bases genéticas y bioquímicas de los mecanismos de resistencia.
- La falta de estandarización de los métodos de antibiograma.
- La imposibilidad de predefinir reglas programables en sistemas informáticos.
- El alto coste de esta metodología.

9. La lectura interpretada del antibiograma no permite una de las siguientes opciones:

- Mejorar la calidad de los resultados de antibiograma.
- Establecer criterios para restringir la información del antibiograma.
- Determinar el efecto postantibiótico de antimicrobianos bactericidas.
- Predecir el riesgo de aparición de resistencias durante el tratamiento.
- Establecer la categoría clínica de antimicrobianos no probados en el antibiograma.

10. Para definir el fenotipo habitual de sensibilidad y resistencia de una especie dada se debe considerar:

- La zona geográfica o la institución donde se aísle la especie considerada.
- El nivel de expresión de los genes que codifican dichos mecanismos.
- Las categorías clínicas correspondientes a varios grupos de antimicrobianos.
- Todas las respuestas anteriores son correctas.
- Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

Nota: Las respuestas de las preguntas están en la página 190.