

Recomendaciones para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad *in vitro* con sistemas automáticos y semiautomáticos

Rafael Cantón^a, Juan Ignacio Alós^b, Fernando Baquero^a, Jorge Calvo^c, José Campos^d, Javier Castillo^e, Emilia Cercenado^f, M. Ángeles Domínguez^g, Josefina Liñares^g, Lorena López-Cerezo^h, Francesc Marcoⁱ, Beatriz Mirelis^j, María-Isabel Morosini^a, Ferran Navarro^j, Antonio Oliver^k, Emilio Pérez-Trallero^l, Carmen Torres^m y Luis Martínez-Martínez^c en representación del Grupo de Consenso de Recomendaciones para la Selección de Antimicrobianos y Concentraciones en el Estudio de la Sensibilidad *in vitro* con Sistemas Automáticos y Semiautomáticos*

^aServicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ^bServicio de Microbiología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. ^cServicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ^dLaboratorio de Antibióticos. Servicio de Bacteriología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid. ^eServicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. ^fServicio de Microbiología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ^gServicio de Microbiología. Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ^hServicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ⁱServicio de Microbiología. Hospital Clínic. Barcelona. ^jServicio de Microbiología. Hospital de Sant Pau. Barcelona. ^kServicio de Microbiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. ^lServicio de Microbiología. Hospital Donostia. San Sebastián. ^mÁrea de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de La Rioja. Logroño. España. *Véase al final del artículo la relación de miembros del Grupo de Consenso de Recomendaciones para la Selección de Antimicrobianos y Concentraciones en el Estudio de la Sensibilidad *in vitro* con Sistemas Automáticos y Semiautomáticos designado por GEMARA y MENSURA

En los últimos años han aumentado los laboratorios de microbiología clínica que han incorporado sistemas automáticos para la determinación de la sensibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos. La mayoría, mediante paneles o tarjetas de microdilución, obtienen valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) que traducen en categorías clínicas (sensible, intermedio o resistente) e incorporan sistemas expertos para inferir mecanismos de resistencia. Este documento recoge las recomendaciones de un grupo de expertos, designados por GEMARA (Grupo de Estudio de los Mecanismos de Acción y Resistencia a los Antimicrobianos) y MENSURA (Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos), para la inclusión de antimicrobianos y selección de concentraciones en los paneles de sensibilidad de los sistemas automáticos. Se definen diferentes categorías de antimicrobianos (A: deben incluirse en el panel de estudio; B: es recomendable su inclusión, y C: su inclusión es secundaria pero facilita la lectura interpretada) y grupos de antimicrobianos (0: no utilizados en clínica pero útiles para la detección de mecanismos de resistencia; 1: deben estudiarse e informarse como norma; 2: deben estudiarse de manera habitual e informarse selectivamente; 3: deben estudiarse en un segundo nivel e informarse selectivamente, y 4: deben estudiarse en patógenos urinarios aislados en orina y muestras relacionadas). Las concentraciones recomendadas cubren las concentraciones críticas o puntos de corte establecidos

por EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) y MENSURA. Estos criterios redundarán en una mejor calidad de los resultados, una mejor detección de los mecanismos de resistencia y un cumplimiento del objetivo clínico del antibiograma.

Palabras clave: Antibiograma. Sistemas automáticos de sensibilidad. Antimicrobianos. Concentraciones.

Recommendations for selecting antimicrobial agents for *in vitro* susceptibility studies using automatic and semiautomatic systems

The number of clinical microbiology laboratories that have incorporated automatic susceptibility testing devices has increased in recent years. The majority of these systems determine MIC values using microdilution panels or specific cards, with grouping into clinical categories (susceptible, intermediate or resistant) and incorporate expert systems to infer resistance mechanisms. This document presents the recommendations of a group of experts designated by Grupo de Estudio de los Mecanismos de Acción y Resistencia a los Antimicrobianos (GEMARA, Study group on mechanisms of action and resistance to antimicrobial agents) and Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos (MENSURA, Spanish Group for Normalizing Antimicrobial Susceptibility and Antimicrobial Resistance), with the aim of including antimicrobial agents and selecting concentrations for the susceptibility testing panels of automatic systems. The following have been defined: various antimicrobial categories (A: must be included in the study panel; B: inclusion is recommended;

Correspondencia: Dr. L. Martínez-Martínez.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. de Valdecilla, s/n. 39008 Santander. España.
Correo electrónico: lmartinez@humv.es

Manuscrito recibido el 21-12-2006; aceptado el 10-1-2007.

and C: inclusion is secondary, but may facilitate interpretative reading of the antibiogram) and groups (0: not used in therapeutics but may facilitate the detection of resistance mechanisms; 1: must be studied and always reported; 2: must be studied and selectively reported; 3: must be studied and reported at a second level; and 4: should be studied in urinary tract pathogens isolated in urine and other specimens). Recommended antimicrobial concentrations are adapted from the breakpoints established by EUCAST, CLSI and MENSURA. This approach will lead to more accurate susceptibility testing results with better detection of resistance mechanisms, and allowing to reach the clinical goal of the antibiogram.

Key words: Antibiogram. Automatic susceptibility testing systems. Antimicrobials. Concentrations.

Introducción

El estudio de la sensibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos constituye una actividad importante en los laboratorios de microbiología clínica^{1,2}. Este proceso, conocido habitualmente como antibiograma, tiene una gran repercusión clínica ya que condiciona y guía la elección del tratamiento antimicrobiano ante un proceso de naturaleza infecciosa³. En el estudio de la sensibilidad se utilizan diferentes métodos entre los que destacan la difusión con discos y la microdilución. Su adopción en cada laboratorio responde a criterios de organización, versatilidad, condicionantes económicos y necesidad de determinar los valores de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Con cualquiera de las técnicas adoptadas, la información que se genera se traduce en categorías clínicas (sensible, intermedio o resistente) que predicen la eficacia clínica en la elección de un antimicrobiano siguiendo criterios establecidos por diferentes comités⁴⁻⁸.

El aumento progresivo del número de antibiogramas que se realizan en los laboratorios de microbiología, la estandarización de los procesos y los avances de la robótica e informática propiciaron que durante los años 1980 y 1990 aparecieran diferentes sistemas automáticos y semiautomáticos para la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos⁹. Estos sistemas están diseñados esencialmente para ofrecer valores de CIM mediante la utilización de paneles o tarjetas de microdilución, siendo menos los aparatos que utilizan los métodos de disco placa y que ofrecen lectura automática de los halos de inhibición. La práctica totalidad de estos sistemas llevan integrados paquetes informáticos que interpretan estos valores y los traducen en categorías clínicas (sensible, intermedio o resistente). Así mismo, la gran mayoría incluye los denominados "sistemas expertos" para inferir, a partir de los fenotipos obtenidos, los mecanismos de resistencia presentes en la bacteria estudiada. Este proceso se ha denominado lectura interpretada del antibiograma¹⁰⁻¹².

Las ventajas y desventajas de los sistemas automáticos han sido discutidas con anterioridad^{13,14}. Aunque existen

detractores que minimizan el avance que puede suponer su introducción en los laboratorios de microbiología, el número de sistemas incorporados a la rutina asistencial muestra una implantación elevada, en particular en España. Un informe publicado recientemente por el grupo *Antibiotic Resistance Prevention and Control* (ARPAC) indica que un 43% de los laboratorios europeos que contataron a una encuesta (n = 192) sobre métodos de sensibilidad y detección de bacterias resistentes realizaban dichos estudios mediante sistemas semiautomáticos¹⁵. Estas cifras eran incluso superiores en nuestro entorno geográfico (60%). Según la encuesta SALAMI (Sensibilidad a los Antimicrobianos en el Laboratorio de Microbiología), realizada exclusivamente en España por el grupo GEMARA (Grupo de Estudio de los Mecanismos de Acción y Resistencia a los Antimicrobianos) la implantación sería del 85% (51 de 60 laboratorios que participaron en la encuesta) (datos no publicados).

La complejidad de los pacientes y de sus necesidades terapéuticas así como también de los fenotipos de resistencia bacteriana encontrados en muchas de las ocasiones hace preciso que se ensayen cada vez más antibióticos para atender a la realidad de los pacientes y para realizar una inferencia adecuada de los mecanismos de resistencia bacteriana implicados^{10,12,16}.

En general, el diseño de los paneles de microdilución en cuanto a los antibióticos que hay que estudiar y el número de concentraciones que se deben ensayar ha sido realizado por el propio laboratorio fabricante acudiendo a documentos técnicos de interpretación de antibiograma⁴⁻⁸, o siguiendo recomendaciones de usuarios y expertos. En algunas ocasiones ha sido la propia industria farmacéutica la que ha influido para que determinados antibióticos se estudiaran de manera rutinaria en los antibiogramas y fuesen incluidos en las tarjetas o paneles de los sistemas automáticos. Con esta "presión" se pretendía que estos fármacos fuesen recogidos en los informes de los laboratorios de microbiología y pudiesen contemplarse por el clínico dentro de la "oferta" de las posibles opciones terapéuticas.

Hasta la fecha no existe un documento de consenso en España que recoja los criterios por los cuales un antibiótico deba incluirse en un panel de sensibilidad ni que indique las concentraciones más adecuadas para realizar este estudio. Con el objetivo principal de realizar un documento de este tipo, el grupo GEMARA junto con el grupo MENSURA (Mesa Española de la Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos) reunió a un grupo de expertos en técnicas de sensibilidad, mecanismos de resistencia y lectura interpretada del antibiograma. El borrador de dicho documento se presentó en la asamblea del grupo GEMARA durante el XII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) celebrado en Valencia (10-13 de mayo de 2006), fue ratificado por el grupo MENSURA y se expuso, sin limitaciones de acceso, en la página web de la SEIMC (<http://www.seimc.org/gemara/dcsno.htm>) para posibles aportaciones no contempladas en la fases anteriores de discusión. Así mismo, en las primeras reuniones, representantes de los departamentos técnicos de las casas comerciales con mayor implantación en España en la comercialización de sistemas automáticos para estudio de sensibilidad (BD, Sistema Phoenix; BioMérieux, sistema

Vitek2; Dade Boheringer, Sistema MicroScan; Francisco Soria Melguizo, Sistema Wider; e Izasa, Sistema Sensititre) aportaron sus puntos de vista para la elaboración de este documento.

Objetivos y recomendaciones generales en el estudio de sensibilidad con sistemas automáticos y semiautomáticos

El objetivo principal en la elaboración de este documento de consenso ha sido establecer recomendaciones generales para la inclusión de antimicrobianos y la selección de sus concentraciones en los paneles y tarjetas de sensibilidad con sistemas automáticos y semiautomáticos comercializados en España. Así mismo se incluyen recomendaciones para la información de los resultados de sensibilidad. Aunque este documento se centra en los sistemas automáticos que determinan los valores de CIM, muchos de los criterios establecidos han de aplicarse a los sistemas que determinan halos de inhibición, sobre todo en lo que se refiere a la selección de antibióticos en el antibiograma y su información posterior.

Los sistemas automáticos y semiautomáticos deben tener unas características y prestaciones generales mínimas que los hagan adecuados para responder a los objetivos para los cuales fueron diseñados y que permitan la aplicación de los criterios generales utilizados en la lectura interpretada del antibiograma¹⁰. Estos requerimientos se resumen en los siguientes puntos:

1. Disponibilidad del resultado de la identificación de los microorganismos que hay que estudiar, bien a través de pruebas bioquímicas incluidas en el mismo panel de antibiograma o en paneles independientes o realizada por cualquier otro método habitual en el laboratorio. La identificación del microorganismo es necesaria para realizar la lectura interpretada del antibiograma y la inferencia de los mecanismos de resistencia^{10,12}.

2. Incorporación de una aplicación informática que interprete los valores de CIM obtenidos (o en su caso los halos de inhibición) y establezca las categorías clínicas, sensible, intermedio y resistente. Este programa debe permitir aplicar diferentes criterios, incluyendo los recomendados por EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (<http://www.eucast.org>), CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)⁴ o MENSURA⁷.

3. Incorporación de los denominados sistemas expertos para la lectura interpretada del antibiograma, capaces de reconocer fenotipos de resistencia a múltiples antimicrobianos de igual o de diferente familia.

4. Conexión bidireccional con el Sistema de Información del Laboratorio (SIL) para recibir datos necesarios para la gestión de los resultados, sobre todo con fines epidemiológicos y programas de control de infección, y para transmitir los datos de sensibilidad¹⁷. La incorporación de estos programas facilita la labor diaria en el laboratorio y minimiza la sobrecarga de trabajo.

Así mismo, es deseable que en los casos en los que los sistemas automáticos utilicen pruebas bioquímicas para la identificación de los microorganismos, los perfiles numéri-

cos generados (biotipos) se puedan emplear con fines epidemiológicos para el reconocimiento de clones.

Criterios de selección de antimicrobianos

La selección de los antimicrobianos que hay que incluir en los paneles y tarjetas para el estudio de sensibilidad se ha realizado atendiendo a los siguientes criterios: *a)* antibióticos de interés clínico; *b)* antibióticos necesarios para la lectura interpretada del antibiograma e inferencia de los posibles mecanismos de resistencia, y *c)* antibióticos utilizados habitualmente para la vigilancia epidemiológica de la resistencia. Esta selección es independiente de la metodología que se utilice en la lectura de los resultados (turbidimetría, fluorimetría, fotometría o captura de imagen), y la rapidez con que se ofrecen los resultados de sensibilidad.

En la selección de los antimicrobianos ha prevalecido el interés clínico de los mismos, desechando aquellos compuestos que por su actividad o características de utilización puedan tener menor interés. Como ejemplos podríamos señalar las cefalosporinas y las fluoroquinolonas. En estos grupos existen muchos fármacos comercializados con diferencias claras de espectro y uso clínico. Se han elegido aquellos que marcan la actividad de la familia o grupo y que pudiesen ser útiles para inferir la actividad de otros no estudiados y que por razones de espacio no se han incluido en los paneles. También ha prevalecido la inclusión de antimicrobianos que facilitasen la lectura interpretada del antibiograma y la vigilancia de fenotipos de resistencia de interés creciente.

Algunos de los antimicrobianos seleccionados carecen de utilidad clínica e incluso no están comercializados pero facilitan el proceso de la lectura interpretada. Tal es el caso del ácido nalidíxico, útil en la detección de mutaciones primarias en las topoisomerasas que reducen los valores de CIM de las fluoroquinolonas¹⁸⁻²⁰, la kanamicina que permite reconocer enzimas modificantes de aminoglucósidos que afectan a la amikacina²¹ o las asociaciones de cefalosporinas con inhibidores de betalactamasas que facilitan la identificación de los aislados con betalactamasas de espectro extendido^{4,12,22}. Otros ejemplos serían el aztreonam, la cefoxitina o la quinupristina-dalfopristina. Todos ellos son poco utilizados actualmente pero pueden contribuir al reconocimiento de diferentes fenotipos de resistencia y su evolución epidemiológica. En el caso de los microorganismos gramnegativos, el aztreonam es útil para la detección de las metalo-betalactamasas²³ y la cefoxitina para la detección de aislados con producción de betalactamasas de tipo AmpC o con defectos en la permeabilidad^{12,24}. Este último compuesto también se ha impuesto en los últimos años en la detección de cepas de estafilococo con resistencia a la meticilina, desplazando el uso de la oxacilina^{4,25,26}. La quinupristina-dalfopristina contribuye a la detección de determinados fenotipos de resistencia que afectan a los macrólidos y a las lincosamidas en los estreptococos y los estafilococos, e incluso podría utilizarse como comprobación de la identificación realizada en los enterococos²¹.

También se han incluido antibióticos de reciente comercialización con interés clínico como tigeciclina y daptomicina y para los cuales es preciso obtener datos epidemiológicos rutinarios de sensibilidad a los antimicrobianos.

Criterios de selección de concentraciones

La selección de las concentraciones propuestas en este documento se ha realizado con el objetivo de cubrir las concentraciones críticas o puntos de corte utilizados para la definición de las categorías clínicas de sensible, intermedio y resistente establecida por EUCAST (<http://www.eucast.org>), CLSI y MENSURA^{4,7}. Además, dado que el espacio del que disponen los diferentes paneles o tarjetas varía de una casa comercial a otra, se ha realizado una diferenciación en las concentraciones propuestas. Un primer grupo (señalado en negrita en las tablas) incluiría las concentraciones que serían imprescindibles para responder al objetivo anterior y por tanto deberían incluirse siempre en los paneles de estudio de sensibilidad. Este rango pretende incluir al menos una dilución inmediata-

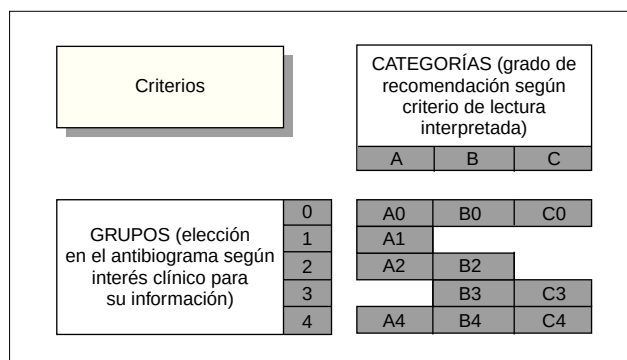


Figura 1. Criterios para la inclusión de antimicrobianos en los paneles de sensibilidad a los antimicrobianos (las definiciones de cada categoría y grupo están incluidas en el texto).

TABLA 1. Antibióticos y concentraciones para la determinación de la sensibilidad de *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y otros bacilos gramnegativos no fermentadores

Antimicrobianos	Concentraciones (µg/ml)	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	Otros BGNF
Betalactámicos	Ampicilina*	32- 16-8-4-2	A1		
	Amoxicilina/ácido clavulánico	32/16- 16/8-8/4-4/2	A1		
	Ampicilina/sulbactam	32/16- 16/8-8/4-4/2		A2	
	Ticarcilina	128-64-32-16	A1	A1	A1
	Piperacilina	128- 64-32-16-8	C3		
	Piperacilina/tazobactam	128/4- 64/4-32/4-16/4-8/4	A1	A1	A1
	Cefazolina	32- 16-8-4-2	A1		
	Cefuroxima	32- 16-8-4-2-1	A1		
	Cefoxitina	32- 16-8-4	A2		
	Cefotetan	32-16	C3		
	Ceftazidima	32- 16-8-4-2-1-0,5	A1	A1	A1
	Ceftazidima/ácido clavulánico	8/4-4/4-2/4-1/4	A0**		
	Cefotaxima	32-16-8-4-2-1-0,5	A1		
	Cefotaxima/ácido clavulánico	8/4-4/4-2/4-1/4	A0**		
	Cefepima	32- 16-8-4-2-1-0,5	A1	A1	A1
	Cefepima/ácido clavulánico	8/4-4/4-2/4-1/4	B0**		
	Aztreonam	32- 16-8-4-2-1-0,5-0,25-0,12	A1	A2	A2
	Imipenem	16- 8-4-2-1-0,5-0,25-0,12	A1	A1	A1
	Meropenem	16- 8-4-2-1-0,5-0,25-0,12	B2	A2	A2
	Ertapenem	16- 8-4-2-1-0,5-0,25-0,12	B2		
Aminoglucósidos	Gentamicina	8-4-2	A1	B2	B2
	Tobramicina	8-4-2	B2	A1	A1
	Amikacina	64- 32-16-8-4	A2	A1	A1
	Netilmicina	16- 8-4-2		B2	
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	128- 64-32	A4		
Quinolonas	Ácido nalidíxico	32- 16-8-4	A0***		
	Ciprofloxacino	4- 2-1-0,5-0,25-0,12	A1	A1	A1
	Levofloxacino	8- 4-2-1-0,5-0,25-0,12			A2
Tetraciclinas	Tetraciclina	16- 8-4-2-1-0,5-0,25	C3		
	Minociclina	16-8-4-2-1-0,5-0,25			A1
	Tigeciclina	8- 4-2-1-0,5-0,25-0,12	A1	A1	A2
Otros	Ácido pipemídico		A4		
	Cotrimoxazol	4/76-2/38	A2, A4		A1
	Fosfomicina	256-128- 64-32-16-8	A2, A4	A2	A2
	Cloranfenicol	32- 16-8-4	C3		
	Colistina	8- 4-2-1	C3	A2	A2

*Informar como amoxicilina.

**Incluir para la detección de betalactamasas de espectro extendido.

***Incluir para la detección de mutaciones en las topoisomerasas que confieren resistencia de bajo nivel a las fluoroquinolonas.

TABLA 2. Antibióticos y concentraciones para la determinación de la sensibilidad de *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp.

Antimicrobianos		Concentraciones (µg/ml)	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.
Betalactámicos	Penicilina	8-4-2-1-0,5-0,25-0,12-0,06	A1	
	Ampicilina	16-8-4-2-1-0,5-0,25		A1
	Amoxicilina/ácido clavulánico	16/8-8/4-4/2	A2	
	Oxacilina	4-2-1-0,5-0,25	A1	
	Cefoxitina	4-2	B0*	
Aminoglucósidos	Estreptomina-1000	1000		A1
	Gentamicina-500	500-128		A1
	Kanamicina	1000		B0***
	Kanamicina	64-32-16-8-4	C0**	
	Gentamicina	16-8-4-2	A1	
	Tobramicina	16-8-4-2	A1	
	Amikacina	64-32-16-8-4	A2	
Glucopéptidos	Vancomicina	32-16-8-4-2-1	A1	A1
	Teicoplanina	32-16-8-4-2-1	A1	A1
Lipopéptidos	Daptomicina	8-4-2-1-0,5-0,2-0,12	A2	A1
Quinolonas	Ciprofloxacino	4-2-1-0,5	A2	A1
	Levofloxacino	4-2-1-0,5	A1	A1
MLS _B	Eritromicina	8-4-2-1-0,5-0,25-0,12	A1	C3
	Telitromicina	4-2-1-0,5-0,25-0,12	C3	C3
	Clindamicina	4-2-1-0,5	A1	
	Josamicina	1-0,5	B3	
	Quinupristina/dalfopristina	4-2-1-0,5	B3	A2
Tetraciclinas	Tetraciclina	16-8-4-2-1	B2	B2
	Minociclina	16-8-4-2-1	C3	C3
	Tigeciclina	4-2-1-0,5-0,25-0,12	A2	A2
Otros	Linezolid	8-4-2-1-0,5	A2	A2
	Cloranfenicol	32-16-8	C3	C3
	Fosfomicina	128-64-32	A2	A2
	Cotrimoxazol	4/76-2/38-1/19	A1	
	Rifampicina	4-2-1-0,5	A1	C3
	Mupirocina	256-8-4	A2	
	Ácido fusídico	16-8-4-2	A2	
	Nitrofurantoína	128-64-32	A4	A4

*Incluir para la detección de la resistencia a la metilina/oxacilina en los estafilococos.

**Incluir para mejorar la detección de enzimas modificantes que afectan a amikacina.

***Mejora la detección de aislados con alto nivel de resistencia a amikacina.

mente por debajo del punto de corte de resistencia y la dilución que corresponde al punto de corte de sensibilidad. Además, existen otras concentraciones (no indicadas en negrita) que se podrían añadir para detectar las distribuciones naturales de las poblaciones sensibles, facilitar la vigilancia epidemiológica, sobre todo de mecanismos de resistencia de bajo nivel o mecanismos de resistencia emergente y contribuir a una mejor lectura interpretada del antibiograma. Con este último grupo de concentraciones también pueden detectarse pequeñas variaciones en los valores de CIM modales que indiquen mecanismos de resistencia de bajo nivel de expresión.

Definición de categorías y grupos de antimicrobianos en el antibiograma

Para facilitar la estructuración de los criterios anteriores se han establecido diferentes categorías de antimicrobianos (A, B o C) o grado de recomendación, que tienen en cuenta fundamentalmente los criterios habituales de la lectura interpretada del antibiograma^{12,10,11}. Estas categorías son:

Categoría A. Debe incluirse en el panel de estudio.

Categoría B. Es recomendable su inclusión en el panel de estudio.

Categoría C. Su inclusión es secundaria aunque puede facilitar los objetivos definidos para su inclusión (criterios específicos para cada antimicrobiano).

Así mismo, cada antimicrobiano se adscribe a diferentes grupos (1, 2, 3 o 4) en función de su interés clínico y la posible restricción en su información:

Grupo 1. Antimicrobianos que deben estudiarse e informarse como norma.

Grupo 2. Antimicrobianos que deben estudiarse de manera habitual e informarse selectivamente.

Grupo 3. Antimicrobianos que deben estudiarse en un segundo nivel dependiendo del tipo de paciente, las características de la infección, el mecanismo de resistencia, etc., y que deben informarse selectivamente.

Grupo 4. Antimicrobianos que deben estudiarse siempre en los patógenos aislados de orina.

Además se ha definido un grupo 0 que incluye antibióticos no utilizados en la clínica y que sirven exclusiva-

TABLA 3. Antibióticos y concentraciones para la determinación de la sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos

Antimicrobianos		Concentraciones (µg/ml)	<i>S. pneumoniae</i>	Otros estreptococos
Betalactámicos	Penicilina	8-4-2-1-0,5-0,25-0,12-0,06	A1	A1
	Amoxicilina	16-8-4-2-1-0,5	A1	
	Cefuroxima	8-4-2-1-0,5	A2	
	Cefpodoxima	2-1-0,5	C3	
	Cefditoren	2-1-0,5	C3	
	Cefotaxima	8-4-2-1-0,5-0,25-0,12-0,06	A1	A2
	Meropenem	2-1-0,5-0,25-0,12	A2	A2
	Ertapenem	2-1-0,5-0,25	A2	
Glucopéptidos	Vancomicina	2-1-0,5	A1	A1
Lipopéptidos	Daptomicina	2-1-0,5		C3
Aminoglucósidos	Gentamicina	128	A1	A1
Quinolonas	Ciprofloxacino	16-8-4-2-1	A2*	A2*
	Levofloxacino	8-4-2-1-0,5	A1**	A1**
	Moxifloxacino	4-2-1-0,5-0,25	A1**	A1**
MLS _B	Eritromicina	64-8-4-2-1-0,5-0,25	A1***	A1
	Telitromicina	4-2-1-0,5-0,25	A1	B3
	Clindamicina	2-1-0,5	A2	A2
	Josamicina	2-1-0,5	C3	A2
	Quinupristina/dalfopristina	4-2-1	C3	C3
Tetraciclinas	Tetraciclina	8-4-2-1-0,5	A2	A2
	Tigeciclina	4-2-1-0,5-0,25	C3	C3
Otros	Linezolid	4-2-1-0,5	B2	B2
	Cloranfenicol	8-4	C3	C3
	Cotrimoxazol	4/76-2/38-1/19-0,5/9,5	A2	A2, A4
	Rifampicina	4-2-1-0,5	B3	B3

*Utilizar sus valores de CIM para interpretar el resultado de levofloxacino y moxifloxacino.

**Es suficiente con el estudio de una de ellas.

***Utilizar su resultado para deducir la sensibilidad a claritromicina y azitromicina.

TABLA 4. Antibióticos y concentraciones para la determinación de la sensibilidad de *Haemophilus influenzae*

Antimicrobianos		Concentraciones (µg/ml)	Criterios
Betalactámicos	Amoxicilina	16-8-4-2-1-0,5-0,25	A1
	Amoxicilina/ácido clavulánico	8/4-4/2-2/1-0,5/0,25-0,25/0,12	A1
	Cefaclor	32-16-8-4-2	A2
	Cefuroxima	16-8-4-2-1-0,5-0,25	A2
	Cefotaxima	4-2-1-0,5-0,25-0,12-0,06	A2*
	Meropenem	4-2-1-0,5-0,25-0,12-0,06	A2*
Quinolonas	Ácido nalidíxico	4	C3**
	Ciprofloxacino	2-1-0,5-0,25-0,12-0,06	A1
MLS _B	Azitromicina	4-2-1-0,5-0,2	A1
	Telitromicina	8-4-2-1-0,5-0,2	C3
Tetraciclinas	Tetraciclina	16-8-4-2-1	A2
	Minociclina	16-8-4-2-1	C3
	Tigeciclina	4-2-1-0,5-0,2	C3
Otros	Cloranfenicol	4-2-1-0,5	A2*
	Cotrimoxazol	4/76-2/38-1/19-0,5/9,5	A2
	Rifampicina	4-2-1-0,5	B3

*Informar siempre en aislados del sistema nervioso central.

**Utilizar sus valores de CIM para interpretar el resultado de ciprofloxacino.

mente para la detección de mecanismos de resistencia. Como ejemplo destacaríamos las asociaciones de las cefalosporinas con los inhibidores de betalactamasas (ceftazidima-ácido clavulánico o cefotaxima-ácido clavulánico).

Con las categorías y los grupos establecidos pueden definirse (fig. 1) distintos criterios que se recogen especí-

ficamente en tablas para los microorganismos más habituales estudiados en el laboratorio con sistemas automáticos (tablas 1 a 4). En un futuro se darán a conocer tablas similares para otras bacterias que igualmente pueden estudiarse con sistemas automáticos. Por razones obvias, no todas las combinaciones son posibles. La

aplicación de estos criterios redundará en una mejor calidad de los resultados ofrecidos, la detección de los mecanismos de resistencia y un cumplimiento de los objetivos generales del estudio de sensibilidad a los antimicrobianos.

Grupo de Consenso de Recomendaciones para la Selección de Antimicrobianos y Concentraciones en el Estudio de la Sensibilidad *in vitro* con Sistemas Automáticos y Semiautomáticos designado por GEMARA y MENSURA

Juan Ignacio Alós, Fernando Baquero, Jorge Calvo, José Campos, Rafael Cantón, Javier Castillo, Emilia Cercenado, Javier Cobo (Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid), M. Ángeles Domínguez, María C. Fariñas (Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander), José Elías García-Sánchez (Departamento de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario, Salamanca), Josefina Liñares, Lorena López-Cerezo, Elena Loza (Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid), Francesc Marco, Luis Martínez-Martínez, Beatriz Mirelis, María-Isabel Morosini, Ferran Navarro, Antonio Oliver, Jesús Oteo (Servicio de Bacteriología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid), Emilio Pérez-Trallero, Guillermo Prats (Servicio de Microbiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), Jesús Rodríguez-Baño (Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla), Juan Antonio Sáez-Nieto (Servicio de Bacteriología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid), Miguel Salavert (Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia), Francisco Soriano (Unidad de Investigación en Microbiología Médica y Quimioterapia Antimicrobiana, Fundación Jiménez Díaz, Madrid), Carmen Torres, Ignacio Trujillano (Departamento de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario, Salamanca), Fe Tubau (Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona), Jordi Vila (Servicio de Microbiología, Hospital Clínic, Barcelona).

Bibliografía

- Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis*. 1998;26:973-80.
- Turnidge JD, Ferrari MJ, Jorgensen JH. Susceptibility testing methods: general considerations. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 1102-7.
- Moellering RC, Eliopoulos GM. Principles of anti-infective therapy. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Volumen II. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 242-54.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance and standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth informational supplement. CLSI document M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, 2006.
- Andrews JM; BASC Working Party on Susceptibility Testing. BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 5). *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:511-29.
- Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Communiqué 2006. <http://www.sfm.asso.fr/nouv/general.php?pa=2>
- MENSURA. Recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de antimicrobianos para el estudio de sensibilidad y criterios de interpretación del antibiograma. *Rev Esp Quimioter*. 2000;13:73-86.
- Baquero F, Martínez-Beltrán J, Cantón R. Criterios del grupo MENSURA para la definición de los puntos de corte de sensibilidad a los antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998;16:85-92.
- Evangelista AT, Truant AL. Rapid systems and instrumentation for antimicrobial susceptibility testing of bacteria. En: Truant AL, editor. *Commercial Methods in Clinical Microbiology*. Washington: ASM Press; 2002. p. 413-28.
- Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: ejercicio intelectual o necesidad clínica? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:176-85.
- Courvalin P. Interpretative reading of antimicrobial susceptibility tests. *ASM News*. 1992;58:368-75.
- Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48 Suppl 1:87-102.
- Woods GL. Automation in clinical microbiology. *Am J Clin Pathol*. 1992; 98 Suppl 1:22-30.
- Ferraro MJ, Jorgensen JH. Susceptibility testing instrumentation and computerized expert systems for data analysis and interpretation. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington: ASM Press; 1999. p. 1593-600.
- Mackenzie FM, Bruce J, Van Looveren M, Cornaglia G, Gould IM, Goossens H; the ARPAC Steering Group*. Antimicrobial susceptibility testing in European hospitals: report from the ARPAC study. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:1185-92.
- Livermore DM, Struelens M, Amorim J, Baquero F, Bille J, Cantón R, et al. Multicentre evaluation of the VITEK 2 Advanced Expert System for interpretative reading of antimicrobial resistance tests. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:289-300.
- Cantón R. Role of the microbiology laboratory in infectious disease surveillance, alert and response. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11 Suppl 1:3-8.
- Hakanen A, Kotilainen P, Jalava J, Siitonen A, Huovinen P. Detection of decreased fluoroquinolone susceptibility in *Salmonellas* and validation of nalidixic acid screening test. *J Clin Microbiol*. 1999;37:3572-7.
- Lautenbach E, Fishman NO, Metlay JP, Mao X, Bilker WB, Tolomeo P, et al. Phenotypic and genotypic characterization of fecal *Escherichia coli* isolates with decreased susceptibility to fluoroquinolones: results from a large hospital-based surveillance initiative. *J Infect Dis*. 2006;194:79-85.
- Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:304-10.
- Torres C. Lectura interpretada del antibiograma en microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:354-63.
- Navarro Risueño F, Miró Cardona E, Mirelis Otero B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20: 225-34.
- Walsh TR. The emergence and implications of metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11 Suppl 6: 2-9.
- Martínez-Martínez L, Hernández-Alles S, Alberti S, Tomás JM, Benedi VJ, Jacoby GA. *In vivo* selection of porin-deficient mutants of *Klebsiella pneumoniae* with increased resistance to cefoxitin and expanded-spectrum-cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:342-8.
- Brown DF, Edwards DI, Hawkey PM, Morrison D, Ridgway GL, Towner KJ, et al. Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy; Hospital Infection Society; Infection Control Nurses Association. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:1000-18.
- Skov R, Smyth R, Larsen AR, Bolmstrom A, Karlsson A, Mills K, et al. Evaluation of cefoxitin 10 µg and 30 µg disks and Etest for phenotypic detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* (MRSA) using Mueller-Hinton agar. *J Clin Microbiol*. 2006;44:4395-9.