

# Lectura interpretada del antibiograma

## Interpretative reading of the antibiogram

Tatiana Drummond-Suinaga<sup>1</sup>, Benny Rodríguez-Anderson<sup>2</sup>, María Eugenia Galíndez-Landaeta<sup>3</sup>,  
Mariana Stanchieri-Andueza<sup>4</sup>

### RESUMEN

*La lectura interpretada del antibiograma consiste en el análisis del patrón de sensibilidad para así intentar predecir los mecanismos de resistencia que pudieran estar presentes en las diferentes bacterias. Para realizar la lectura interpretada del antibiograma es necesario conocer el espectro de los antimicrobianos, ciertas características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como los principales mecanismos de resistencia a los mismos, lo que permite así optimizar su uso con respecto a la elección empírica inicial y la terapia secuencial durante el tratamiento de las diferentes bacterias. Se plantea como objetivo del presente informe establecer los patrones de resistencia tanto natural como adquirida para las principales bacterias de importancia en la práctica clínica a fin de permitir*

*una selección de la terapia antimicrobiana óptima con la consiguiente disminución de la resistencia a los antibióticos.*

**Palabras clave:** Antibiótico, resistencia, antibiograma, bacterias, sensibilidad.

### SUMMARY

*The interpretative reading of the antibiogram consists of the analysis of the sensitivity pattern to try to predict the resistance mechanisms that could be present in the different bacteria. To perform the interpreted reading of the antibiogram, it is necessary to know the spectrum of antimicrobials, certain pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, as well as the main mechanisms of resistance to them, thus allowing their use to be optimized with respect to the initial empirical choice and therapy sequential during the treatment of the different bacteria. The objective of this report is to establish both natural and acquired resistance patterns for the main bacteria of importance*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.s4.9>

ORCID: 0000-0002-5112-4738<sup>1</sup>

ORCID: 0000-0001-8092-629X<sup>2</sup>

ORCID: 0000-0003-2888-260X<sup>3</sup>

ORCID: 0000-0002-1157-5761<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico Pediatra Infectólogo. Adjunto Departamento de Pediatría Médica Infecciosa, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

<sup>2</sup>Médico Pediatra Infectólogo. Adjunto Departamento de Pediatría Médica Infecciosa, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

<sup>3</sup>Médico Pediatra Infectólogo. Adjunto Departamento de Pediatría Médica Infecciosa, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

<sup>4</sup>Médico Pediatra Infectólogo. Adjunto Departamento de Pediatría Médica Infecciosa, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Tatiana J. Drummond Suinaga.  
E-mail: [tjds44@gmail.com](mailto:tjds44@gmail.com). Tel: +58412-307-7528. Dirección: Servicio Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas, Los Chaguaramos, Caracas, Venezuela. Especialista en Infectología Pediátrica.

**Recibido: 7 de julio 2022**  
**Aceptado: 5 de agosto 2022**

*in clinical practice to allow a selection of the optimal antimicrobial therapy with the consequent decrease in antibiotic resistance.*

**Keywords:** *Antibiotic, resistance, antibiogram, bacteria, sensitivity.*

## INTRODUCCIÓN

Las pruebas de susceptibilidad a agentes antimicrobianos sirven para medir el efecto de la acción de una o varias sustancias determinadas en un microorganismo, o en el caso de las bacterias, medir la capacidad de uno o varios antibióticos de inhibir el crecimiento de estas *in vitro* y traducir su resultado como factor predictivo de la eficacia clínica. Los resultados obtenidos pueden variar de manera considerable, según las condiciones experimentales, por lo que dichas condiciones se encuentran estandarizadas de manera estricta a nivel internacional, siendo importante el riguroso control de calidad para estas pruebas de susceptibilidad, y así disminuir las variables tanto físicas como químicas que puedan afectar los resultados (1,2).

Es importante conocer distintos conceptos básicos al momento de realizar la lectura de un antibiograma:

- Concentración mínima inhibitoria (CMI): concentración mínima o más baja de un antimicrobiano necesaria para inhibir un determinado inóculo bacteriano.
- Concentración mínima bactericida (CMB): concentración mínima o más baja de un antimicrobiano necesaria para matar o eliminar un determinado inóculo bacteriano (1).
- Efecto bacteriostático: capacidad de un antibiótico de inhibir el crecimiento bacteriano.
- Efecto bactericida: capacidad de un antibiótico para destruir la población bacteriana (1-3).

La importancia y utilidad de la realización de estos antibiogramas se basa en múltiples beneficios: adecuación de los tratamiento antimicrobianos a los perfiles de sensibilidad y resistencia, vigilancia de la sensibilidad de un microorganismo a través del tiempo y sus mecanismos de resistencia, obtención de datos de

interés epidemiológico para establecer medidas en el control de las infecciones producidas por las bacterias resistentes y aplicación de políticas de antimicrobianas adaptadas a cada centro de salud y cada paciente afectado (1,2,4,5).

Una vez realizado el antibiograma y conocer la CMI de un antimicrobiano al microorganismo en estudio, dependiendo del sitio o localización de la infección, se interpreta esta CMI según el rango de concentraciones del antimicrobiano que permitan observar las tres principales categorías de susceptibilidad o puntos de corte (sensible, intermedio o resistente) los cuales se derivan de estudios clínicos prospectivos en humanos donde se compara la evolución de la patología del paciente con la CMI del patógeno.

- Sensible: cuando un aislado bacteriano es inhibido *in vitro* por una concentración determinada de un antimicrobiano. Establece el punto de corte donde existe una alta probabilidad de éxito terapéutico.
- Resistente: cuando un aislado bacteriano es inhibido *in vitro* por una concentración determinada de un antimicrobiano que se asocia a alta probabilidad de fracaso terapéutico.
- Intermedio: rango de concentración de antimicrobiano donde la cepa en estudio es inhibida asociado a un efecto terapéutico incierto o cuya respuesta terapéutica puede ser inferior a la presentada por las cepas sensibles (1-3).

Los parámetros de laboratorio a seguir, según las guías internacionales, han sido consensuados por el grupo European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) y por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) en Estados Unidos (2,5,6).

La lectura interpretada de un antibiograma realiza un análisis fenotípico de los resultados de las pruebas de sensibilidad, basado en el conocimiento de sus mecanismos de resistencia, infiriendo su presencia a partir de los fenotipos obtenidos (2,4,7)

Los mecanismos de resistencia bacterianos hacia los antimicrobianos se pueden dividir en 4 principales:

- Modificación del sitio diana o sitio de acción del antimicrobiano.
- Inhibición enzimática o producción de enzimas inhibitorias.
- Disminución de la permeabilidad del microorganismo.
- Bombas de eflujo o expulsión.

Para la adecuada lectura del antibiograma se debe tomar en cuenta la CMI del antimicrobiano, los índices de farmacocinética y farmacodinámica (Pk/Pd), su efecto en el crecimiento y multiplicación de los microorganismos, concentración o tiempo de administración del antibiótico según su mecanismo de acción, mecanismos de resistencia tanto intrínsecos como adquiridos del patógeno determinado (según género y especie) en la prueba de susceptibilidad, edad del paciente, el sitio o localización de la infección y su gravedad, factores relevantes para la elección del tratamiento antimicrobiano acertado (1-3,5).

## RESISTENCIA ANTIMICROBIANA SEGÚN PATÓGENO AISLADO

### A) Resistencia *Streptococcus pneumoniae*

El *Streptococcus pneumoniae* es uno de los principales agentes causales de cuadros de neumonía adquirida en la comunidad, meningitis, sepsis, bacteriemia y otitis media. El tratamiento de estas infecciones se ha vuelto problemático por el aumento de la resistencia antibiótica de este microorganismo (8). En Venezuela para el año 2019 el Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (PROVENRA) (9) en las cepas aisladas de *Streptococcus pneumoniae* se registró un 37 % de resistencia a la penicilina, 65 % para la eritromicina, 33,3 % para la clindamicina, azitromicina y claritromicina, 19 % para cefotaxime y 66 % de resistencia al trimetoprim/sulfametoxazol.

Para *S. pneumoniae*, se recomienda evaluar la susceptibilidad en grupos de distintos niveles, grupos A, B y C, donde el primero agrupa a aquellos antimicrobianos que se deben probar y reportar inicialmente (penicilina, eritromicina y trimetoprim-sulfametoxazol), el segundo grupo

abarca a aquellos antimicrobianos que se deben reportar o probar de manera opcional (ceftriaxone, cefotaxime, cefepime, clindamicina, doxiciclina, levofloxacina, meropenem y vancomicina). En el último grupo se concentran los antibióticos suplementarios, los cuales se deben reportar de manera selectiva (amoxicilina, cefuroxime, ceftaroline, cloranfenicol, ertapenem, linezolid y rifampicina) (7,10).

Principales mecanismos de resistencia para el *S. pneumoniae*:

**Resistencia β-lactámicos: el principal mecanismo de resistencia del *S. pneumoniae* a los betalactámicos es la modificación de las proteínas unidoras de penicilina (PBP por sus siglas en inglés), por ejemplo, PBP2b, 1a, 2x, codificado por alteración en el gen murM. Estas son las que tienen mayor implicación del desarrollo de resistencia, siendo la primera la responsable de la resistencia a penicilina, mientras que las siguientes a las cefalosporinas (4,8,11).**

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés), recomienda terapia empírica para pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad o enfermedad neumocócica invasiva, consistiendo en un fármaco betalactámico intravenoso, como ampicilina o ceftriaxone dependiendo del patrón de resistencia local, así como realizar una transición temprana a terapia oral en cuanto el paciente haya mejorado clínicamente (10).

La CLSI no solo diferencia entre meningitis y no meningitis, sino que también categoriza los puntos de corte de CMI basados en la ruta de administración del tratamiento con penicilina (8). Para aislamientos diferentes a meningitis, una CMI de  $\leq 0,06 \mu\text{g/mL}$  de penicilina (o diámetro  $\geq 20$  mm de oxacilina) puede predecir susceptibilidad a los siguientes betalactámicos: ampicilina (oral o parenteral), ampicilina-sulbactam, amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, cefepime, cefotaxime, ceftarolina, ceftriaxone, cefuroxima, ertapenem, imipenem, meropenem, entre otros, ya que no exponen algún mecanismo de resistencia a betalactámicos, por lo que serían sensibles a todos los betalactámicos (4,10,12). Para las infecciones cuyo aislamiento sea extrameningeo, la susceptibilidad a penicilina estará dada por una CMI  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  (4,8,11-13).

**Resistencia a los Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas:** la modificación ribosomal (modificación del sitio diana), codificada por el gen *erm*, y las bombas de expulsión activa, codificadas por los genes *mef* (*mefE*, *mefA* y *mefL*), son los mecanismos de resistencia más comunes hacia estos grupos de antibióticos (4,8).

Las metilasas, codificadas por los genes *ermA* y *ermB*, confieren el fenotipo de resistencia MLS<sub>B</sub>, que puede ser constitutivo o inducible. Mientras que, en el fenotipo constitutivo, se observa resistencia a todos los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas, en el fenotipo inducible las cepas aparecen falsamente sensibles a algunos macrólidos y a la clindamicina. Por lo que se debe estudiar la presencia de la resistencia inducible a clindamicina mediante difusión de disco, con el método D-test, o por caldo de microdilución, antes de reportar la clindamicina como sensible para los aislamientos que resultan resistentes a eritromicina y sensibles o intermedio a clindamicina (4,8,11,12).

La susceptibilidad o resistencia del neumococo a azitromicina y claritromicina puede ser predicha ensayando eritromicina (12).

**Resistencia a las Fluoroquinolonas:** la resistencia del *S. pneumoniae* hacia las fluoroquinolonas, está dada por la mutación de la topoisomerasa IV, codificadas por los genes *parC* y *parE*, y ADN girasa, codificado por *gyrA* y *gyrB*. Las bombas de expulsión activa proporcionan un bajo nivel de resistencia (4,8,11). La resistencia de levofloxacina y moxifloxacina implica resistencia al resto de las quinolonas (4,12).

## B) Resistencia a los *Staphylococcus aureus*

El *Staphylococcus aureus* es causa de infecciones tanto comunitarias como nosocomiales, abarcando desde infecciones leves de piel y tejidos blandos hasta endocarditis, osteomielitis, neumonías y bacteriemia (14).

Según PROVENRA, en Venezuela para el año 2019 el 50 % de las cepas aisladas de *S. aureus* eran resistentes a la oxacilina, el 28 % a clindamicina, 22 % a ciprofloxacina, 21 % a trimetoprim/sulfametoxazol y 1 % a vancomicina y teicoplanina (9).

La resistencia antibiótica de *Staphylococcus aureus* se debe principalmente a la disminución

de la afinidad y susceptibilidad al sitio diana (proteína fijadora de penicilina PBP); sin embargo, también pueden involucrarse en menor grado otros mecanismos de resistencia como la expulsión activa del antibiótico, producción de β-lactamasas e inactivación enzimática (11,15).

**Resistencia a las penicilinas por producción de β-lactamasas:** este mecanismo es muy frecuente con una prevalencia mayor al 90 %. La betalactamasa producida es una penicilinasas codificadas por el gen *blaZ*, que hidroliza exclusivamente las penicilinas, se inhiben con inhibidores de betalactamasas y por tanto son sensibles a las combinaciones de betalactámico con inhibidor de betalactamasa, asimismo no hidrolizan las penicilinas semisintéticas (oxacilina, meticilina, cloxacilina) ni tampoco las cefalosporinas y carbapenems (11,16,17).

**Resistencia a la metacilina (oxacilina):** se debe a la adquisición del gen *mecA*, que codifica a la PBP2a, que posee baja afinidad por los betalactámicos, esto implica resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo penicilinas, combinaciones de betalactámico con inhibidor de betalactamasa, cefalosporinas (excepto ceftobiprole y ceftarolina), monobactámicos y carbapenémicos (11,17). La cefoxitina es un marcador alternativo ya que es un inductor más potente del sistema regulatorio de *mecA* que las penicilinas y por ello mejora también la detección de la resistencia a la meticilina. La utilización del disco de cefoxitina es especialmente útil y de preferencia sobre el disco de oxacilina (16).

Existen cepas que presentan resistencia de bajo nivel o resistencia borderline a la oxacilina (BORSA) y se caracterizan por una resistencia intermedia a la oxacilina y valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) según la CLSI en rango 2-4 μg/mL. Si estas cepas son resistentes a la cefoxitina (*mecA* positivas), entonces se deben considerar resistente a todos los betalactámicos (16,18,19).

**Resistencia a los macrólidos-lincosaminas-estreptograminas (MLS):** la resistencia a los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) y a la clindamicina puede asociarse a diferentes fenotipos, entre los cuales se encuentran: 1) resistencia a la eritromicina y a la clindamicina (resistencia constitutiva cMLS); 2) resistencia a la eritromicina y sensibilidad

a la clindamicina, pero con un achatamiento del halo de la clindamicina (D-test positivo) debido a resistencia constitutiva de expresión inducible (iMLS); 3) resistencia a la eritromicina y sensibilidad a la clindamicina sin achatamiento del halo (D-test negativo), mediada por bomba de expulsión activa y 4) resistencia a la clindamicina con sensibilidad a la eritromicina por la acción de enzimas que inactivan las lincosaminas (16,17).

**Resistencia a las quinolonas:** mutaciones en las dianas de acción (ADN topoisomerasa IV y en la ADN-girasa).

**Resistencia a los glucopéptidos:** las cepas de estafilococos han mantenido en general una elevada sensibilidad a este grupo, de manera que lo más frecuente es que sean sensibles, sin embargo, existen cepas con sensibilidad disminuida. Actualmente se define una cepa como VISA (*vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*) cuando la CMI de vancomicina es de 4-8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y se considera resistente si CMI >16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Las cepas VISA pueden presentar también sensibilidad disminuida o resistencia a la teicoplanina, denominándose GISA (*glycopeptide-intermediate S. aureus*); por alteraciones en la estructura del peptidoglicano que conducen a un engrosamiento de la pared bacteriana, lo que determina un secuestro de las moléculas del glucopéptido. Asimismo, se han descrito algunas cepas con alto nivel de resistencia a la vancomicina VRSA (*vancomycin resistant S. aureus*), esto último se deben a la adquisición del transposón Tn1546 de enterococos, en el cual se localiza el gen vanA (16,17,20).

### C) Resistencia *Enterococcus*

Los *Enterococcus* se encuentran entre los principales patógenos nosocomiales debido a la dificultad de tratamiento condicionada por su resistencia intrínseca a todas las cefalosporinas, trimetoprim/sulfametoxazol, aminoglucósidos y clindamicina; además presentan una moderada sensibilidad a las penicilinas. La mayoría de las infecciones están causadas por *Enterococcus faecalis* (80 %), sin embargo, la especie *Enterococcus faecium* es la que con mayor frecuencia es multirresistente y presenta mayores porcentajes de resistencia adquirida (11,21,22). Según informe de PROVENRA para el año 2019 entre las cepas aisladas en Venezuela se

registró para el *E. faecalis* 10 % de resistencia a la ampicilina y a la vancomicina y teicoplanina 2 %, 3 % de resistencia para el linezolid (9). Mientras para el *E. faecium* se registró 84 % de resistencia a la ampicilina, 31 % resistencia a la vancomicina y 41 % de resistencia a la teicoplanina y ninguna resistencia al linezolid (9).

**Resistencia a los betalactámicos:** poseen cierta resistencia natural intrínseca a los betalactámicos, debido a la baja afinidad de sus PBP por estos antibióticos. Los aislados clínicos de enterococo, principalmente de *E. faecium* (y muy rara vez de *E. faecalis*), han desarrollado cada vez mayor resistencia a la ampicilina por hiperproducción de la PBP5 (21).

**Resistencia a los aminoglucósidos:** presentan un mecanismo de resistencia intrínseco de bajo nivel debido al transporte deficiente de estos antimicrobianos, sin embargo, cuando se asocia con otro antimicrobiano que actúa a nivel de la pared celular (betalactámico o glucopéptido) se produce un efecto sinérgico de gran utilidad para el tratamiento de infecciones graves. No obstante, adquieren con facilidad determinantes genéticos asociados a la producción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos, lo que conlleva la expresión de altos niveles de resistencia a dichos compuestos y la pérdida del efecto sinérgico anteriormente indicado (16,21,22).

**Resistencia a las quinolonas:** mutaciones en las dianas de acción (ADN topoisomerasa IV y en la ADN-girasa).

**Resistencia a los glucopéptidos:** se basa en la modificación de la diana: el pentapéptido de la pared celular terminado en D-Ala-D-Ala. Se han descrito 8 operones distintos denominados vanA, vanB, vanD, vanE, vanG, vanL, vanM y vanN, y uno que media resistencia intrínseca, denominado vanC de los enterococos móviles (*E. casseliflavus*, *E. gallinarum* y *E. flavescens*) (11,16,21).

El operón vanA codifica resistencia inducible de alto nivel a vancomicina y a teicoplanina. El operón vanB produce resistencia inducible de bajo o alto nivel a la vancomicina, pero no a teicoplanina. El operón vanC de codificación cromosómica produce bajo nivel de resistencia a la vancomicina y sensibilidad a teicoplanina. El operón vanD codifica una resistencia de nivel

moderado a vancomicina y a teicoplanina. Los operones *vanE* y *vanG* producen bajo nivel de resistencia a la vancomicina y sensibilidad a teicoplanina. (11,16,21,22).

#### D) Resistencia a las enterobacterias

El gran número de especies dentro de la familia de las enterobacterias conlleva una gran variabilidad de patrones de resistencia natural. Esta diversidad se ve, además, incrementada por la posibilidad de adquirir genes de resistencia tanto de microorganismos de la misma especie como de otras. La adquisición de multiresistencia puede llevar a la ineficacia de la mayoría de los antimicrobianos utilizados en clínica (23). El realizar una lectura interpretada de los patrones de resistencia, tanto naturales como adquiridos presupone deducir el mecanismo de resistencia asociado a un fenotipo y predecir así la respuesta clínica aun determinado antimicrobiano, haya sido este evaluado *in vitro* o no (2).

Según PROVENRA la resistencia registrada para la *E. coli* en el año 2019 fue de 67 % para la ampicilina, 33 % para la amoxicilina/clavulanato, 17 % para cefixime, 20 % para cefotaxime y ceftriaxone, 47 % para la ciprofloxacina, 20 % para gentamicina, 2 % para carbapenémicos y 53 % para el trimetoprim/sulfametoxazol (9). Para la *Klebsiella pneumoniae* en ese mismo año se registró una resistencia para la ampicilina de 93 %, ampicilina/sulbactam 49 %, cefepime 43 %, cefotaxime 46 %, gentamicina 25 %, ciprofloxacina 42 %, carbapenémicos 12 % (9).

#### 1. Mecanismos de resistencia a antibióticos $\beta$ -lactámicos en Gram negativas

Existen 4 mecanismos de resistencia en el cual las bacterias pueden inactivar los antibióticos  $\beta$ -lactámicos:

- La producción de enzimas  $\beta$ -lactamasas es el mecanismo de resistencia más común en los microorganismos Gram negativos.
- Cambios en el sitio activo de las proteínas de unión a la penicilina (PBP) pueden bajar la afinidad de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.
- Disminución de la expresión de las proteínas de la membrana externa (OMPs). Este mecanismo

se ha descrito en algunas Enterobacterias (*E. coli*, *K. pneumoniae* y *Enterobacter spp.*) y en *P. aeruginosa* y cuando se presenta asociado con otros mecanismos como este mecanismo pueden presentar resistencia a carbapenemes basado en la pérdida de esta OMPs.

- Mecanismo de bombas de eflujo, como parte de un fenotipo de resistencia adquirido o intrínseco, las bacterias son capaces de exportar una amplia gama de sustratos del periplasma al ambiente circundante. Estas bombas de eflujo son un importante determinante de multiresistencia en bacterias Gram negativas particularmente patógenos como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* (24).

#### 2. Detección de Resistencia en Gram negativos

**2.1  $\beta$ -lactamasas:** las  $\beta$ -lactamasas son enzimas catalíticas que rompen el enlace amídico del anillo betalactámico haciendo que el antibiótico pierda su capacidad para unirse a las proteínas de unión a la penicilina y su acción bactericida. Existen 2 esquemas de clasificación de las enzimas  $\beta$ -lactamasas, la clasificación molecular según Ambler, basado en la secuencia de los aminoácidos y divididas en 4 grupos de enzimas clases A, C y D las cuales poseen serina en su sitio activo para hidrólisis de los  $\beta$ -lactámicos y clase B o metaloenzimas las cuales requieren iones divalentes de zinc para su hidrólisis (25) y la clasificación funcional esquema de Bush-Jacoby-Medeiros basado en los perfiles de sustratos e inhibición de las  $\beta$ -lactamasas (25).

**Fenotipos de resistencia natural:** las enterobacterias de interés clínico, con la única excepción de *Salmonella* y *Proteus mirabilis*, son portadoras de una betalactamasa cromosómica natural propia de cada especie (26). Estos fenotipos de sensibilidad pueden clasificarse en 3 grupos.

- El primer grupo (Grupo1)**, formado por *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella entérica* y *P. mirabilis*, presenta un fenotipo sensible a todos los betalactámicos. Tanto *E. coli* como

*Shigella* son portadoras de una betalactamasa cromosómica de clase C de Ambler (23) que en su forma natural o salvaje se expresa a nivel muy bajo, y no confiere resistencia de trascendencia clínica (26).

2. **El segundo grupo (Grupo2)**, en el que se encuentran *Klebsiella spp.*, *Citrobacter koseri* y *Citrobacter amalonaticus*, entre otras especies, presenta resistencia de bajo nivel a aminopenicilinas (ampicilina) y carboxipenicilinas (ticarcilina) y sensibilidad disminuida o intermedia a ureidopenicilinas (piperacilina), manteniéndose sensibles a cefalosporinas, monobactámicos (aztreonam), carbapenémicos (imipenem) y a las asociaciones con inhibidores de betalactamasa (amoxicilina-ac. clavulánico). La resistencia es debida a la producción de una betalactamasa cromosómica de clase A (25), con actividad penicilinasasa (26).
3. **El tercer grupo (Grupo 3)** está compuesto por *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia spp.*, *Hafnia alvei*, *Proteus vulgaris*, y *P. penneri*. Todas presentan una betalactamasa cromosómica inducible con actividad cefalosporinasasa que, en general, les confiere resistencia a aminopenicilinas y cefalosporinas de primera generación (C1G), manteniéndose sensibles a carboxipenicilinas y ureidopenicilinas, cefalosporinas de tercera (C3G) y cuarta (C4G) generación, monobactámicos y carbapenémicos (26).

Si bien los patrones de resistencia a los betalactámicos comentados previamente están mediados por diferentes betalactamasas, debe tenerse presente la existencia de otros mecanismos naturales como por ejemplo la disminución de la permeabilidad, por la cual *Proteus*, *Morganella* y *Providencia*, presentan una menor sensibilidad a los carbapenémicos (26).

La resistencia adquirida modifica el patrón natural de resistencia de una especie determinada, siendo el patrón de resistencia resultante la suma de la resistencia natural más la adquirida:

1. **Producción de penicilinasas:** la adquisición de betalactamasas plasmídicas de clase A (27) denominadas de amplio espectro o

betalactamasas clásicas, como TEM-1, TEM-2 y SHV-1, es responsable de la resistencia a aminopenicilinas y carboxipenicilinas y de la sensibilidad disminuida o intermedia a ureidopenicilinas.

2. **Producción de betalactamasa de espectro extendido (BLEE):** las primeras BLEE que se describieron fueron TEM-1, TEM-2 y SHV-1. Posteriormente aparecieron otras familias de BLEE como las CTX-M. Las BLEE se caracterizan por ser capaces de inactivar la práctica totalidad de cefalosporinas a excepción de las cefamicinas, manteniendo la sensibilidad a los inhibidores y a los carbapenémicos.
3. **Producción de betalactamasas resistentes a los inhibidores:** estas betalactamasas derivan también de las betalactamasas clásicas y se caracterizan por conferir resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas; no son sensibles a la acción de los inhibidores y no tienen actividad sobre el resto de  $\beta$ -lactámicos (26,28).
4. **Hiperproducción de betalactamasa cromosómica de clase A:** este fenotipo puede encontrarse en especies como *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. penneri*, *P. vulgaris* y *C. koseri*. En el caso de *K. oxytoca* su patrón de resistencia es muy similar al de una BLEE. La sospecha de tratarse de una hiperproducción de la betalactamasa cromosómica (denominada K1) y no de una BLEE viene dada por la sensibilidad a ceftazidima y la elevada resistencia al aztreonam (26).
5. **Hiperproducción de betalactamasa cromosómica de clase C y AmpC plasmídicas:** este fenotipo se caracteriza por presentar resistencia a la práctica totalidad de betalactámicos con la única excepción de los carbapenémicos, aunque las diferentes cefalosporinas serán más o menos hidrolizadas en función del nivel de hiperproducción.
6. **Producción de betalactamasas activas frente a carbapenémicos:** las carbapenemasas son betalactamasas que hidrolizan la mayor parte de betalactámicos incluidos los carbapenémicos (29). La incidencia de estas enzimas en enterobacterias es muy baja. En enterobacterias se han descrito las

tres clases de enzimas con actividad frente a carbapenémicos, las carbapenemasas de clase A (como por ejemplo la betalactamasa KPC), que suelen ser sensibles a la acción del ácido clavulánico, y presentan una menor actividad frente a meropenem que a imipenem, las de clase B (metalobetalactamasas como por ejemplo las VIM o las IMP), las cuales no presentan actividad frente a aztreonam y su acción es inhibida con EDTA y de la clase D, la oxacilinasas OXA-48 (29,30).

**2.2 Detección de resistencia a Aminoglucósidos:** los aminoglucósidos son generalmente activos contra *Enterobacteriaceae*, la resistencia adquirida a los aminoglucósidos se debe a 3 mecanismos básicos (31):

1. **Presencia de enzimas que modifican aminoglucósidos:** Es el mecanismo más común y ha sido detectado en diferentes bacilos gramnegativos. Se trata de diversas enzimas (acetilasas, adenilasas y fosfatasas) que modifican grupos sustituyentes de la molécula, lo que resulta en un compuesto de baja afinidad por el ribosoma bacteriano.
2. **Alteraciones en los sitios de unión:** Se debe a mutaciones en los genes que codifican los sitios de unión a estas drogas. Es un mecanismo poco frecuente y ha sido hallado en *E. coli*.
3. **Disminución del ingreso:** Determinado por alteraciones a nivel de la membrana externa para el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, que dificultan la entrada de la droga a la bacteria.

**2.3 Detección de Resistencia a Quinolonas (31):** las quinolonas son activas frente a las bacterias gramnegativas; sin embargo, el uso de quinonas se ha incrementado y han empezado a aparecer cepas resistentes a este antimicrobiano y es medida por alteraciones genéticas en la Topoisomerasa y ADN Girasa. Para lo cual se ensaya el disco de levofloxacina como predictor de la familia (31).

**E) Resistencia bacilos gram negativos no fermentadores:**

Con el término de bacilos gramnegativos no fermentadores se designa un grupo heterogéneo

de microorganismos incapaces de fermentar diversos hidratos de carbono, entre ellos la glucosa. La mayoría de ellos son aerobios estrictos y abundan en reservorios naturales como el suelo y agua, formando también parte de la microbiota normal del hombre. Muchos de ellos se comportan como patógenos oportunistas y pueden causar infecciones graves en el hombre. Los más importantes desde el punto de vista clínico son: *Pseudomonas aeruginosa*, complejo *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* y complejo *Burkholderia cepacia* (32).

1. ***Pseudomonas aeruginosa*:** Es uno de los patógenos más frecuentes en las infecciones asociadas a la atención de salud En Venezuela según reporte de PROVENRA para el año 2019 la resistencia adquirida a la amikacina y a la ceftazidime era de un 28 %, a la ciprofloxacina de un 36 %, a los carbapenémicos sobre un 30 % (9).

**Resistencia intrínseca (cromosómica):** La *Pseudomonas* constituye un reto a nivel de resistencia antimicrobiana pues en ella confluyen todos los mecanismos de resistencia, la *Pseudomonas* presente resistencia natural a penicilina, aminopenicilinas, incluidas las combinadas con inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas de primera y segunda generación, cefotaxima, ceftriaxona, cefalosporinas de tercera generación orales, ertapenem, cloranfenicol, nitrofurantoína, sulfonamidas, trimetoprima, tetraciclina (32,33).

Según el CLSI 2022 (18) los discos que deben ser reportados en el antibiograma para identificación de resistencia adquirida: ceftazidime, cefipime, aztreonam, piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato, imipenem, meropenem, gentamicina, amikacina, tobramicina, ciprofloxacina, levofloxacina.

En general, la resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos en *P. aeruginosa* se debe a mutaciones que conducen a la hiperproducción de cefalosporinasas AmpC (cefalosporinasas derivadas de *Pseudomonas*). En el caso de las cepas resistentes a los carbapenems, suele haber una interacción de mutaciones en la porina OprD (suficiente para excluir el imipenem), aumento de la excreción mediante bombas de eflujo del fármaco (normalmente necesarias para excluir el



meropenem), mutaciones en las proteínas de unión a penicilina (PBP) y disminución de la expresión de PBP. Estos mecanismos mutacionales están implicados en la aparición *in vivo* de resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos (32,34).

2. **Complejo *Acinetobacter baumannii***: Es la especie aislada con más frecuencia y con mayor importancia clínica, además de ser de manera significativa la especie más resistente a los antibióticos y causante de infecciones asociadas a la atención de salud, sobre todo aquellas asociadas a ventilación mecánica (32,34). En Venezuela para el año 2019 según reporte de PROVENRA se registró una resistencia en las cepas aisladas de *Acinetobacter baumannii* para la amikacina en un 53 %, aztreonam 90 %, cefoperazone sulbactam 23 %, ceftazidime 73 %, ciprofloxacina 71 %, imipenem, meropenem y levofloxacina 70 % cada una y colistin 5 % (9).

Es naturalmente resistente a la ampicilina, amoxicilina, aztreonam, ertapenem, cloranfenicol, fosfomicina.

En la elaboración del antibiograma se recomienda imipenem, meropenem, ceftazidima, cefotaxime o ceftriaxone, ceftazidima/avibactam, cefepime, piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato, amikacina, gentamicina, ciprofloxacina, ampicilina/sulbactam, trimetoprim/sulfametoxazol, piperacilina, se debe realizar screening para detectar producción de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas (18).

Mecanismos de resistencia adquirida incluyen numerosas  $\beta$ -lactamasas (más comúnmente AmpC o cefalosporinas derivadas de *Acinetobacter*, ADC), carbapenemasas de tipo OXA, bombas de eflujo, así como alteraciones de proteínas de membrana externa y alteración en la expresión de PBP. También existen informes de aislamientos que contienen carbapenemasas.

3. ***Stenotrophomonas maltophilia***: Es un patógeno oportunista que presenta resistencia natural a todos los betalactámicos incluyendo los carbapenémicos (34), ocasiona brotes hospitalarios en sitios donde se usa antibióticos de amplio espectro tales como unidades de terapia intensiva, trasplantes. Tiene resistencia natural a las penicilina, aminopenicilinas,

piperacilina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato, cefalosporinas de primera, segunda, cefotaxim, ceftriaxone, aztreonam, ertapenem, imipenem, meropenem, fosfomicin (32,33).

En la elaboración del antibiograma se debe utilizar los discos de ticarcilina/clavulanato, ceftazidime, levofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol, este último antimicrobiano recomendado en su tratamiento (18).

4. **Complejo *Burkholderia cepacia***: Son patógenos ambientales ubicuos que se encuentran en todo el mundo en el agua, el suelo y las plantas, suele causar infección en pacientes inmunocomprometidos. Suele aparecer en forma de brotes, identificando como fuentes de infección a las vías respiratorias y los catéteres intravasculares. Presenta tolerancia a la clorhexidina por lo que puede contaminar soluciones desinfectantes como la clorhexidina ampliamente utilizada (34).

En Venezuela para el año 2019 PROVENRA (9) reporta un 3 % de resistencia para ceftazidime, 17 % para levofloxacina, meropenem 10 %, trimetoprim/sulfametoxazol 6 %.

Es naturalmente resistente a: ampicilina, ticarcilina, piperacilina, sultamicilina, amoxicilina/clavulanato, ertapenem, ceftiraxone, cefotaxime, aztreonam, ciprofloxacina, aminoglucósidos, fosfomicina, colistin

En la elaboración del antibiograma deben ensayarse: ticarcilina/clavulanato, ceftazidime, levofloxacina, meropenem, trimetoprim/sulfametoxazol.

## REFERENCIAS

1. Soriano-García F. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of interpretive reading of the antibiogram. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(7):461-466.
2. Canton R. Interpretive reading of the antibiogram: A clinical necessity. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(6):375-385.
3. Giuliano C, Patel CR, Kale-Pradhan PB. A guide to bacterial culture identification and results interpretation. *Pharm Ther*. 2019;44(4):192-200.

4. Hernández JM, Llanes CP, Fabra RRL. Basic principles of reading and understanding antibiograms for attending physicians. *Rev Habanera Cienc Méd.* 2018;17(4):603-619.
5. Size O, All F. One size fits all? Application of susceptible-dose-dependent breakpoints to pediatric patients and laboratory reporting. *J Clin Microbiol.* 2019;58(1):1-8.
6. Coronell-Rodríguez W, Arteta-Acosta C, Dueñas-Castell C. Interpretive reading of the antibiogram: A tool for clinical practice. In: Ortiz-Ruiz G, Dueñas-Castell C, editors. *Sepsis*. Colombia. 2018.p.95-115.
7. Alós JI, Rodríguez-Baño J. Which antibiotics should we report in an antibiogram, and how? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(10):737-741.
8. Cherazard R, Epstein M, Doan T-L, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther.* 2017;24(3):e361-369.
9. Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos. Gráficos y Reportes PROVENRA. Available from: <https://provenra.com.ve/graficos-reportes>
10. Murphy ME, Powell E, Courter J, Mortensen JE. Predicting Oral Beta-lactam susceptibilities against *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):679.
11. Torres C, Cercenado E. Interpretive reading of the antibiogram in gram positive COCC1. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(8):541-553.
12. Weinstein M, Lewis J, Bobenchik A, Campeau S, Cullen S, Galas M, et al. CLSI 2020. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 30th edition. USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020. Available from: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
13. De la Osa-Busto M, Reyes-Hernández K, Reyes-Gómez U, Perea-Martínez A, Luévanos-Velázquez A, Hernández-Lira I, et al. Sensibilidad antimicrobiana de cepas de *Streptococcus pneumoniae*. Período 2012-2015, en niños menores de 6 años que cursaron con neumonía. *Rev Méd-Cient Secr Salud Jalisco.* 2017;3(4):161-167.
14. Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:107.
15. Jubeh B, Breijyeh Z, Karaman R. Resistance of Gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches. *Molecules.* 2020;25(12):2888.
16. Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos (Internet). En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* España; 2011.p.325-332. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.009>
17. Lozano C, Torres C. Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35:2-8.
18. Lewis J, Weinstein M, Melvin B, Campeau S, Cullen S, Galas M, et al. CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility. 32<sup>nd</sup> edition. USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
19. Foster TJ. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(3):430-449.
20. Mukherjee R, Priyadarshini A, Pati Pandey R, Samuel Raj V. Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus* (Internet). In: Amjad Aqib, editor. *Intech Open*. London: 2021.p.252. Available from: <https://doi.org/10.5772/intechopen.96888>
21. Cercenado E. *Enterococcus*: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(Supl 5):59-65.
22. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(10):1221-1236.
23. Bradford P. Extended-Spectrum Beta-lactamases in the 21st Century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):933-951.
24. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):160-201.
25. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-976.
26. 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):S87-S102.
27. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(6):1211-1233.
28. Miró E, Navarro F, Mirelis B, Sabaté M, Rivera A, Coll P, et al. Prevalence of clinical isolates of *Escherichia coli* producing inhibitor-resistant  $\beta$ -lactamases at a University Hospital in Barcelona, Spain, over a 3-year period. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(12):3991-3994.
29. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3):440-458.
30. Cornaglia G, Akova M, Amicosante G, Cantón R, Cauda R, Docquier JD, et al. Metallo- $\beta$ -lactamases as emerging resistance determinants in Gram-negative

## LECTURA INTERPRETADA DEL ANTIBIOGRAMA

- pathogens: Open issues. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(4):380-388.
31. Yagci D, Yoruk F, Azap A, Memikoglu O. Prevalence and risk factors for selection of quinolone-resistant *Escherichia coli* strains in fecal flora of patients receiving quinolone therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):1287-1289.
  32. Vila J, Marco F. Interpretive reading of the non-fermenting gram-negative bacilli antibiogram. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(10):726-736.
  33. Crespo P. La lectura interpretativa del antibiograma: una herramienta para predecir la resistencia bacteriana en el laboratorio de microbiología de rutina. *Colomb Med*. 2002;33(4):179-193.
  34. El Chakhtoura NG, Saade E, Iovleva A, Yasmin M, Wilson B, Pérez F, et al. Therapies for multidrug resistant and extensively drug-resistant non-fermenting gram-negative bacteria causing nosocomial infections: a perilous journey toward 'molecularly targeted therapy'. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(2):89-110.