

2010



RECOMENDACIONES PARA LOS LABORATORIOS DE MICROBIOLOGIA CLINICA

**Selección de antimicrobianos para
los estudios de sensibilidad in vitro.**



RECOMENDACIONES PARA LOS LABORATORIOS DE MICROBIOLOGIA CLINICA

**Selección de antimicrobianos para los
estudios de sensibilidad in vitro.**



Ec. Daniel Olesker
Ministro de Salud Pública

Dr. Jorge E. Venegas
Subsecretario de Salud Pública

Dr. Gilberto Ríos
Director General de la Salud

Ingeniera Química Raquel Ramilo
Sub-dirección General de la Salud

Dra. Raquel Rosa
Directora de División Epidemiología

Comisión Nacional Asesora de Prevención de Infecciones Hospitalarias

Dr. Homero Bagnulo
Dra. Raquel Rosa
Lic. Silvia Guerra
Dra. Teresa Camou
Dr. Henry Albornoz
Dr. Antonio Galiana
Dr. Mario Godino
Dr. Gabriel Reherrmann

Ministerio de Salud Pública.
Recomendación Técnica Nº 6
Montevideo, Diciembre de 2010.

RECOMENDACIONES PARA LOS LABORATORIOS DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA.

Selección de antimicrobianos para los estudios de sensibilidad in vitro.

Objetivo: Recomendar un listado mínimo de antimicrobianos que se deberían incorporar en forma protocolizada en las pruebas de susceptibilidad *in vitro* de los patógenos bacterianos que se reportan al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones Hospitalarias (SiNVE-IH).

Alcance: Todos los laboratorios de Microbiología clínica del país.

Fundamento: La creciente resistencia a los antimicrobianos de los patógenos causantes de infecciones hospitalarias requiere de un fortalecimiento de las actividades de vigilancia, en las que el Laboratorio de Microbiología Clínica juega un rol fundamental.

La carencia de nuevos antimicrobianos, la aparición de nuevos mecanismos de resistencia y más especies bacterianas involucradas, exige una actualización permanente de los protocolos de trabajo y de los conocimientos necesarios para poder interpretar adecuadamente sus resultados.

Los datos obtenidos por el SiNVE-IH indican una necesidad de consensuar una lista de antimicrobianos a probar, para poder comparar resultados y detectar situaciones epidemiológicas que constituyan un nuevo riesgo o indiquen la necesidad de revisar pautas de tratamiento o control.

RECOMENDACIONES GENERALES

- Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se deben realizar de acuerdo a normas internacionales y se deben someter a un riguroso Control de Calidad Interno y Externo.
- Un adecuado control de las infecciones hospitalarias requiere de una identificación bacteriana al nivel de "especie". Una vez obtenidos los resultados de las pruebas de susceptibilidad se debe revisar la compatibilidad entre identificación y perfil de resistencia (ver Tabla de Resistencias naturales).
- La interpretación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad basados en la identificación de mecanismos de resistencia (y en el uso de "sistemas expertos" en los equipos automatizados) se debe realizar siempre bajo la supervisión de un Microbiólogo Clínico. Esta interpretación puede modificar el resultado, agregar un comentario que advierta sobre una posible falla terapéutica o aportar datos valiosos para el Comité de Control de Infecciones Hospitalarias (CIH).
- Se recomienda que un especialista en Microbiología Clínica supervise y controle junto a la Licenciada en Control de Infecciones los datos que se reportan al SiNVE-IH.
- Las resistencias que no han sido descritas en el mundo o las que aun no han sido reportadas en el país deberán ser confirmadas. Se recomienda el envío de la cepa, junto con los datos del paciente al Departamento de Laboratorios del Ministerio de Salud Pública (DLSP) de acuerdo a la siguiente lista:

* *Staphylococcus aureus* o coagulasa negativos Resistentes (R) o intermedios (I) a vancomicina

* *Streptococcus pneumoniae* R a vancomicina

* *Streptococcus* beta-hemolíticos R a penicilina o vancomicina

* *Enterococcus* ssp R a Linezolid

* Enterobacterias R a imipenem o meropenem

- * *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp R a Polimixina B/Colistin
- * Cualquier microorganismo/resistencia que sea nuevo para su institución

LISTADO DE ANTIMICROBIANOS

Criterios generales utilizados para la selección:

- Antimicrobianos de los cuales interesa conocer sus tasas de sensibilidad-resistencia por su uso terapéutico y profiláctico en el manejo de las infecciones hospitalarias.
- Antimicrobianos “marcadores” para determinado microorganismo, que permiten inferir la susceptibilidad o resistencia para toda una familia de antimicrobianos.

En el listado para cada patógeno o grupo de patógenos se incluyen:

- Antimicrobianos **categoría A**, que corresponde al protocolo mínimo a ser reportado al SiNVE-IH.
- Antimicrobianos **categoría B**, que deberían ser incorporados para instrumentar una “lectura interpretada” de las pruebas de susceptibilidad.
- Antimicrobianos **categoría C**, a informar solo en aislamientos multiresistentes.

En el anexo se encuentran los comentarios pertinentes sobre la inclusión de los antimicrobianos de la categoría B.

Staphylococcus spp

Categoría A: Cefoxitin (susceptibilidad a todos los betalactámicos), Trimetoprim/sulfametoxazol, Eritromicina, Clindamicina, Gentamicina, Moxifloxacina o Levofloxacina, Vancomicina (solo CIM), Nitrofurantoina (solo orina).

Categoría B: Oxacilina, Ciprofloxacina.

Categoría C: Rifampicina.

Enterococcus spp

Categoría A: Ampicilina, Vancomicina, Nitrofurantoina (solo orina), Gentamicina alta¹, Estreptomycin alta¹

Categoría B: Penicilina, Teicoplanina,

Categoría C: Linezolid

¹ en Infecciones sistémicas: bacteriemias, endocarditis, meningitis

Streptococcus pneumoniae

Categoría A: Oxacilina, Penicilina (solo CIM), Cefotaxima/Ceftriaxona (solo CIM), Eritromicina, Clindamicina.

Categoría B: Trimetoprim/sulfametoxazol.

Categoría C: Vancomicina

Streptococcus beta-hemolíticos (colonia grande)

Categoría A: Eritromicina, Clindamicina.

Categoría B: Penicilina, Tetraciclina

Categoría C: Vancomicina

Enterobacterias

Categoría A: Ampicilina, Ampicilina-sulbactam o Amoxicilina-clavulánico, Cefalotina, Cefuroxima, Cefotaxima/Ceftriaxona, Ceftazidima, Meropenem, Imipenem, Gentamicina, Amicacina, Ciprofloxacina, Trimetoprim/sulfametoxazol, Nitrofurantoina (solo orina)

Categoría B: Amoxicilina/clavulánico, Piperacilina/tazobactam, Cefoxitin, Cefepima, Aztreonam, Ertapenem, Acido Nalidixico, Colistin/Polimixina B (criterio taxonómico), Acido Borónico (Mec de "R"), EDTA/SMA (Mec de "R").

Pseudomonas aeruginosa

Categoría A: Ceftazidima, Piperacilina/tazobactam, Meropenem, Imipenem, Gentamicina, Amikacina, Ciprofloxacina, Colistin/Polimixina B

Categoría B: Cefepima, Aztreonam, EDTA/SMA (Mec de "R").

Acinetobacter spp

Categoría A: Ampicilina/sulbactam, Piperacilina/tazobactam, Ceftazidima, Meropenem, Imipenem, Gentamicina, Amicacina, Ciprofloxacina,

Categoría B: Cefepima.

Categoría C: Colistin/Polimixina B (sólo CIM).

Stenotrophomonas maltophilia

Categoría A: Trimetoprim/sulfametoxazol, Levofloxacina, Ceftazidima (solo CIM).

Categoría B: Polimixina B, Imipenem (taxonómico ambos ATB)

Burkholderia cepacia

Categoría A: Trimetoprim/sulfametoxazol, Ceftazidima, Meropenem,

Categoría B: Polimixina B (taxonómico)

Resistencias naturales

A. Cocos Gram positivos

Todos resistentes a aztreonam y ácido nalidixico.

Enterococos: Cefalosporinas, Clindamicina, Oxacilina, Aminoglucósidos (bajo nivel), Ertapenem, Trimetoprim/sulfametoxazol.

Enterococcus gallinarum

Enterococcus casseliflavus

Enterococcus flavescens

} vancomicina (Van C, teicoplanina sensible)

B. Bacilos Gram negativos no fermentadores

Todos resistentes a penicilina, glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina), macrólidos (eritromicina, claritromicina), clindamicina y linezolid.

Pseudomonas aeruginosa puede desarrollar resistencia a todos los antimicrobianos durante tratamientos prolongados. Se recomienda repetir las pruebas de susceptibilidad cada 3-4 días.

	AMP	AMX	AMC/ SAM	C1G	CXM	CTX	CRO	IPM/ MEM	PB/ COL	GEN/ AMK	SXT
<i>Acinetobacter Spp</i>	X	X		X							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	X	X	X	X	X	X	X				X
<i>Burholderia cepacia</i>	X	X		X				X	X	X	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	X	X	X	X	X	X	X	X		X	

C. Enterobacterias

Todos resistentes a penicilina, glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina), macrólidos (eritromicina, claritromicina), clindamicina y linezolid.

Enterobacter, *Citrobacter* y *Serratia spp* pueden desarrollar resistencia intra-tratamiento a las cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxime, ceftriaxona, ceftazidime), se recomienda repetir el estudio de sensibilidad en terapias prolongadas.

	AMP	AMX	AMC/ SAM	TIC	CXM	CEP	FOX	PB/ COL	NIT	GEN	TOB
<i>Klebsiella spp</i>	X	X		X							
<i>Citrobacter diversus</i>	X	X		X							
<i>Salmonella /Shigella spp</i>					X*	X*				X*	
<i>Enterobacter spp</i>	X	X	X			X	X				
<i>Citrobacter freundii</i>	X	X	X			X	X				
<i>Morganella morganii</i>	X	X	X		X	X		X	X		
<i>Proteus mirabilis</i>								X	X		
<i>Proteus vulgaris</i>	X	X			X			X	X		
<i>Providencia Spp</i>	X	X	X		X	X		X	X	X	X
<i>Serratia Spp</i>	X	X	X		X	X		X			

*pueden ser activos *in vitro*, pero no *in vivo*

AMP: ampicilina, AMX: amoxicilina, AMC: amoxicilina/clavulánico, SAM: ampicilina/sulbactam, TIC: ticarcilina, CEP: cefalotina, CXM: cefuroxime, FOX: cefoxitin, CTX: cefotaxime, CRO: ceftriaxona, IPM: imipenem, MEM: meropenem, PB: polimixina B, COL: colistin, GEN: gentamicina, AMK: amicacina, TOB: tobramicina, NIT: nitrofurantoina, SXT: trimetoprim/sulfametoxazol

Se puede acceder a información actualizada sobre “resistencias naturales” y diferentes mecanismos de resistencia según microorganismos en el enlace web <http://www.eucast.org/> de la EUCAST.

ANEXO I

Lectura interpretada del antibiograma

1. *Staphylococcus spp*

1.1. Resistencia a betalactámicos: Cefoxitina (FOX) resulta un mejor marcador de resistencia a los betalactámicos (gen *mecA*) que Oxacilina (OXA) especialmente en los *Staphylococcus coagulasa* negativos. Si el resultado es FOX S y OXA R debe ser confirmado por PCR del gen *mecA* o por producción de PBP 2A. Estos resultados discordantes (FOX-OXA) pueden corresponder a cepas "BORSA", "MODSA" infrecuentes y a confirmar o a problemas técnicos que habrá que descartar.

1.2. Resistencia a macrólidos: se observan 3 fenotipos diferentes:

- a) resistencia a Eritromicina (ERI) y resistencia a Clindamicina (CLI) por producción de una metilasa ribosómica (genes *erm*);
- b) resistencia a ERI y resistencia inducible a CLI, evidenciada por el achatamiento del halo de inhibición a CLI en el sector en que se enfrenta al disco de ERI (efecto D). Existe controversia sobre la relevancia de esta resistencia y no hay suficiente evidencia clínica documentada, a favor o en contra del tratamiento con clindamicina, pero se recomienda al menos agregar una advertencia sobre la presencia de este mecanismo;
- c) resistencia solamente a ERI mediada por una bomba de eflujo. Al igual que los anteriores, afecta a todos los macrólidos.

1.3. Resistencia a fluoroquinolonas: Si se observa resistencia a Ciprofloxacina pero no a Moxifloxacina/Levofloxacina, agregar una advertencia: la adquisición de una primera mutación puede ocasionar el desarrollo de resistencia durante el tratamiento con otras fluoroquinolonas.

1.4. Resistencia a vancomicina: La prueba de disco-difusión **no diferencia** *S. aureus* sensibles de intermedios y no diferencia *Staphylococcus coagulasa* negativos sensibles de intermedios o resistentes. El uso de la disco difusión con disco de Vancomicina 30 µg no es apropiado, ya que puede detectar solo aislamientos de *S. aureus* con resistencia de alto nivel (VRSA o GRSA -gen *vanA*-), los que presentan ausencia de halo al disco de VAN (6 mm). Para evaluar Vancomicina se recomienda realizar CIM y enviar cepas sospechosas (especialmente si se observa heteroresistencia) al DLSP.

1.5. Se recomienda informar rifampicina únicamente en cepas multiresistentes, ya que es conveniente preservar este antimicrobiano para el tratamiento de tuberculosis y la quimioprofilaxis de meningitis.

2. *Enterococcus spp*

1.1. Resistencia a betalactámicos: La penicilina predice la susceptibilidad a ampicilina (AMP), pero no a la inversa, por lo tanto debe ser probada si será utilizada en el tratamiento. La resistencia a AMP implica (~95%) resistencia a Imipenem y Meropenem.

1.2. Resistencia a gentamicina y estreptomina: se detecta únicamente con los discos de alta carga, 120 y 300 µg respectivamente o con CIM que incluya diluciones hasta al menos 500 µg/ml. En infecciones sistémicas (ej.: bacteriemia, endocarditis, meningitis) es conveniente probar ambos, así como Linezolid.

1.3. Resistencia a glicopéptidos: La resistencia a vancomicina (VAN) observada en disco-difusión (24 horas de incubación, luz transmitida) debe ser confirmada por CIM y/o placa de

screening. El disco de Teicoplanina (TEI) permite diferenciar la resistencia codificada por *vanA* (VAN R, TEI R) de la codificada por *vanB* (VAN R, TEI S), lo que aporta información importante para el control de IIHH, ya que el primero representa un riesgo mayor de diseminación. Asimismo es importante identificar especie (movilidad, prueba de pigmento, y/o sistemas comerciales), ya que algunos enterococos presentan resistencia natural a VAN y/o TEI (*casseliflavus*, *gallinarum*, *flavescens*)

3. **Streptococcus pneumoniae**

3.1. Resistencia a betalactámicos: Las cepas susceptibles a oxacilina se consideran susceptibles a penicilina (PEN), cefotaxime y ceftriaxona (CTX/CRO). Si se observa resistencia a oxacilina es imprescindible realizar la CIM para estos antimicrobianos e interpretar de acuerdo al diagnóstico (meningitis o no-meningitis). Para los aislamientos de meningitis se recomienda realizar CIM desde inicio para PEN, CTX/CRO.

3.2. Resistencia a macrólidos: se observan los mismos 3 fenotipos que en *Staphylococcus* aunque el más frecuente en nuestro país es: eritromicina resistente y clindamicina sensible.

3.3. Resistencia a trimetoprima/sulfametoxazol: Es muy frecuente, por lo tanto se recomienda probar fundamentalmente para vigilancia epidemiológica.

4. **Streptococcus beta-hemolíticos**

4.1. Resistencia a penicilina: no ha sido descrita, por lo tanto no es necesario incluirla en la rutina. Si se detecta resistencia debe ser enviada al DLSP.

4.2. Resistencia a macrólidos: se observan los mismos 3 fenotipos que en *Staphylococcus* aunque el más frecuente en nuestro país es: eritromicina resistente y clindamicina sensible.

5. **Enterobacterias**

5.1. Resistencia a betalactámicos: El mecanismo de resistencia **adquirida** predominante es el enzimático, pero en muchos aislamientos se combina con otros como pérdida de permeabilidad o mutaciones en los genes de resistencia **natural**, que pueden modificar el fenotipo. Esta situación debe ser considerada en los casos en que el fenotipo observado no se ajuste a los descritos a continuación.

5.1.1. ***Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis***: normalmente presentan un fenotipo sensible a todos los betalactámicos. *E.coli* y *Shigella* son portadoras de una AmpC que no confiere resistencia de relevancia clínica.

Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis

Fenotipo	AMP	AMC	TIC	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CARB	Observaciones
Wild type	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Producción intrínseca de betalactamasa tipo AmpC
1.Penicilinasa	R	S	R	S/r	S	S	S	S	S	TEM1, TEM2, SHV-1
2. AmpC ↑↑↑	R	R	R	R	R	R	r/R	S	S	AmpC hiperproducida
3.BLEE	R	V	R	R	S	R	R/S	R/S	S	Ver texto
4.Carbapenemasa	R	R	R	R	R	R	r	r	R	Ver texto

FENOTIPOS:

- R a AMP, R/S a cefalotina (C1G), S a inhibidores (clavulánico, sulbactam, tazobactam): *betalactamasas de espectro ampliado* (TEM-1, TEM-2, SHV-1). Informar como resistentes a C1G, excepto en infecciones urinarias.
- R a AMP, C1G, R a cefuroxime (CXM), R a cefoxitin (FOX), I/R a CTX/CRO: *hiperproducción de AmpC*, informar de acuerdo a resultado.
- R a AMP, CEP, CXM, S/R a CTX/CRO y CAZ, S a FOX: *betalactamasa de espectro extendido (BLEE)*. Debe ser confirmada con el método de sinergia con amoxicilina/clavulánico (AMC) o con discos combinados de cefalosporina-inhibidor. Existe controversia sobre como informar, hasta 2010 existía consenso en considerarlas resistentes a todas las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (Cefepime), Piperacilina /Tazobactam y Aztreonam.
- R a todas las cefalosporinas y S/I/R a Ertapenem, Meropenem (MEM) y/o Imipenem (IPM): realizar búsqueda de carbapenemasas en los aislamientos con halos ≤ 22 mm o CIM ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ para IPM:

** Carbapenemasa de tipo KPC: sinergia entre Acido borónico y MEM/IPM y ausencia de sinergia entre EDTA/SMA y MEM/IPM.

Debe ser confirmada por técnicas moleculares (DLSP).

Existe controversia sobre como informar por ausencia de evidencia clínica a favor o en contra del tratamiento con carbapenemes, y por la escasez de opciones terapéuticas. Se recomienda acentuar la comunicación con el médico tratante y el Comité de Infección para la evaluación del caso.

** Metalobetalactamasa: sinergia entre EDTA/SMA y ausencia de sinergia entre Acido borónico y MEM/IPM. Debe ser confirmada por técnicas moleculares (DLSP).

** Probable BLEE + impermeabilidad: Escalera en el tamaño de los halos de inhibición IMP>MEM>Ertapenem o escalera en los valores de CIM hacia mayor resistencia. Descartar presencia de carbapenemasas por técnicas moleculares (DLSP). Informar de acuerdo a resultado.

5.1.2. ***Klebsiella, Citrobacter koseri***: normalmente presentan un fenotipo sensible a todos los betalactámicos excepto ampicilina. Esta resistencia es conferida por betalactamasas como SHV-1 en *K. pneumoniae* o por K1 en *K. oxytoca*.

Klebsiella, Citrobacter koseri

Fenotipo	AM	AMC	TIC	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CARB	Observaciones
Wild type	R	S	R	S/r	S	S	S	S	S	Producción intrínseca de betalactamasa SHV-1, K1, LEN.
SHV-1 ↑↑↑	R	r	R	R	S	S	S	S	S	SHV-1 hiperproducida
K1 ↑↑↑	R	S/R	R	R	S	r	S/r	S	S	K1- hiperproducida. Ver texto
BLEE	R	S/r	R	R	S	R	R/S	R/S	S	Ver texto
AmpC adquirida	R	R	R	R	R	R	r/R	S	S	AmpC plasmídica
Carbapenemasa	R	R	R	R	R	R	r	r	r	Ver texto

- R a AMP, C1G, S a CXM, S a CTX/CRO: hiper-producción de SHV-1. Informar de acuerdo a resultado
- R a AMP, C1G, CXM, CTX/CRO, Aztreonam, S a CAZ: hiper-producción de K 1. Informar de acuerdo a resultado
- R a AMP, C1G, CXM, S/R a CTX/CRO y CAZ, S a FOX: betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Ver comentarios de ítem anterior.
- R a todas las cefalosporinas, S a carbapenems: AmpC plasmídica. Confirmar por sinergia de Acido borónico con CTX y CAZ.
- R a todas las cefalosporinas y S/I/R a Ertapenem, Meropenem (MEM) y/o Imipenem (IPM): realizar búsqueda de carbapenemasas en los aislamientos con halos ≤ 21 mm o CIM ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ para IPM: Ver comentarios de ítem anterior.

5.1.3. **Enterobacter, Citrobacter freundii, Serratia, Morganella, Providencia**, normalmente son resistentes a ampicilina, cefalotina, cefuroxime e inhibidores de betalactamasas y sensibles a las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y carbapenems. Se debe advertir sobre la posible selección de cepas resistentes a cefalosporinas de 3ª generación y aztreonam. Todos poseen una AmpC cromosómica inducible a FOX o IPM.

Enterobacter, Citrobacter freundii

Fenotipo	AM	AMC	TIC	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CARB	Observaciones
Wild type	R	R	S	R	R	s	S	S	S	Producción intrínseca de betalactamasa AmpC inducible
AmpC ↑↑↑	R	R	R	R	R	R	r/R	S	S	AmpC desreprimida
BLEE	R	R	R	R	R	R	r/R	S/R	S	Ver texto
Carbapenemasa	R	R	R	R	R	R	r	r	r	Ver texto

- R a CTX/CRO, S a FEP y IPM/MEM: AmpC desreprimida por selección de mutantes que expresan la enzima de forma permanente (no inducible).
- R a CTX/CRO, S/R a FEP y S a IPM/MEM: BLEE, ver comentarios de ítem anterior.
- R a todos los betalactámicos, inclusive IPM/MEM: Carbapenemasas. Ver comentarios de ítem anterior, aunque no se ha estandarizado el tamaño de halo o el valor de CIM que se considera sospechoso de carbapenemasa.

Serratia, Morganella, Providencia

Fenotipo	AM	AMC	TIC	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CARB	Observaciones
Wild type	R	R	S	R	S	R	S	S	S	Producción intrínseca de betalactamasa AmpC inducible
AmpC ↑↑↑	R	R	R	R	S/r	R	r/R	S	S	AmpC desreprimida
BLEE	R	R	R	R	r/R	R	r/R	S/R	S	Ver texto
Carbapenemasa	R	R	R	R	R	R	r	r	r	Ver texto

5.1.4. **Proteus vulgaris y Proteus penneri**: normalmente son resistentes a ampicilina, cefalotina y cefuroxime pero sensibles a cefoxitin y a inhibidores. Poseen una betalactamasa cromosómica de tipo A.

Proteus vulgaris y Proteus penneri

Fenotipo	AM	AMC	TIC	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CARB	Observaciones
Wild type	R	S	S	R	S	R	S	S	S	betalactamasa cromosómica clase A
Penicilinasa	R	S	R	R	S	R	S	S	S	TEM1, TEM2, SHV-1
B-lac ClaseA ↑↑↑	R	S	R	R	S	R	r/R	S	S	Ver texto

- Resistencia a CTX/CRO: hiper-producción de la betalactamasa cromosómica de tipo A.

5.2. Resistencia a fluoroquinolonas: El mecanismo más frecuente corresponde a mutaciones en los genes de la ADN girasa y la topoisomerasa IV, enzimas que intervienen en la síntesis del ADN. La adquisición de resistencia suele ocurrir en forma escalonada, primero en una de las 2 subunidades que componen la enzima y luego en la otra.

- R a Acido nalidíxico (NAL), S a Ciprofloxacina (CIP): el aislamiento tiene una mutación, es probable la selección de mutantes resistentes durante el tratamiento con CIP. Se recomienda agregar una advertencia sobre el mecanismo de resistencia identificado.

5.3. Resistencia a Polimixina B/ Colistin: la resistencia natural presente en varias especies contribuye a la identificación del aislamiento. No existen criterios para determinar la resistencia adquirida.

6. *Pseudomonas aeruginosa*

Normalmente son resistentes a múltiples antibióticos por la escasa permeabilidad de su membrana y por poseer diversas bombas de eflujo. Todos estos mecanismos de resistencia natural pueden sobre-expresarse y aumentar el grado de la resistencia conferido por otros mecanismos, fundamentalmente enzimáticos, lo que dificulta la interpretación del antibiograma.

6.1. Resistencia a betalactámicos: normalmente posee una betalactamasa AmpC inducible

- R a CAZ, ATM, S/R a FEP, S a IMP, MEM: desrepresión parcial o total de AmpC (frecuente) o adquisición de nueva betalactamasa cromosómica o plasmídica: PER-1 (S a inhibidores), OXA o GES (infrecuentes). Buscar sinergia entre IPM y CAZ.
- R a cefalosporinas y a un carbapenem (IMP o MEM) y no al otro: mutaciones en las bombas de eflujo y/o pérdida de porinas de la membrana externa.
- R a CAZ, FEP, S/R a IMP, MEM, S a ATM: carbapenemasas del tipo metalobetalactamasas (IMP y VIM): sinergia entre MEM/IPM y EDTA SMA.

Pseudomonas aeruginosa

Fenotipo	TIC	TZP	CAZ	CEP	ATM	IMP	MER	Observaciones
Wild type	S	S	S	S	S	S	S	
AmpC ↑↑↑	R	R	R	r/R	R	S	S	AmpC desreprimida total
BLEE clase A	R	S/r	R	R	R	S	S	Derivadas de SHV,PER,VEB,TEM
BLEE clase A	R	S	R	R	R	r/R	r/R	Tipo GES-2
Metalcarbapenemasa	R	R	R	R	S	r/R	r/R	IMP, VIM, SPM, GIM
Permeabilidad 1	S	S	S	S	S	R	r	Pérdida de porina OprD
Permeabilidad 2	R	r/R	r/R	r/R	r/R	S	r	Sistema MexAB-OprM
Permeabilidad 3	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	S	S	Sistema MexXY-OprM
Permeabilidad 4	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	R	r	Sistema MexEF-OprN

7. *Acinetobacter spp*

Normalmente los microorganismos del género *Acinetobacter* son resistentes a ampicilina y cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, pero sensibles a Ampicilina/sulbactam por efecto del sulbactam.

7.1. Resistencia a betalactámicos: poseen una enzima tipo AmpC que puede sobre-expresarse y afectar a cefalosporinas de 3ª generación.

Especialmente *A. baumannii* suele ser multi-resistente por adquisición de enzimas tipo OXA (las más frecuentes), metalobetalactamasas, pérdida de permeabilidad. Es muy difícil dilucidar fenotípicamente los mecanismos de resistencia, ya que muchas veces más de uno de éstos se encuentra presente.

Acinetobacter spp

Fenotipo	TIC	CTX	CAZ	CEP	IMP	Observaciones
Wild type	S	S	S	S	S	
AmpC	S	S	S	S	S	Bajo nivel de AmpC
AmpC ↑↑↑	R	R	R	R/r	S	AmpC Alto nivel de expresión
BLEEs	R	R	R	S	S	Patrón Tipo OXA-37
Carbapenemasa 1	R	S	S	S	R/r	Carbapenemasa. Bajo nivel
Carbapenemasa 2	R	R	R	R	R	Carbapenemasa + AmpC
Metalcarbapenemasa	R	R	R	R	R	Tipo IMP, VIM

8. *Stenotrophomonas maltophilia*

Se recomienda probar únicamente los antimicrobianos propuestos ya que esta especie es naturalmente resistente a muchos de ellos. Además, puede mostrarse susceptible in vitro a los aminoglucósidos (gentamicina, amikacina) pero es intrínsecamente resistente por mecanismos enzimáticos, de baja permeabilidad y de bombas de eflujo en la membrana externa. Lo mismo ocurre con CAZ, que no debe ser informado como susceptible, aunque se muestre como tal in vitro.

La Polimixina B y el Imipenem se utilizan para confirmar la identificación, ya que normalmente deberían ser respectivamente sensible y resistente.

9. Burkholderia cepacia

Es un complejo que incluye diferentes especies. Algunas especies pueden aparecer como susceptibles a los betalactámicos in vitro, pero no lo son in vivo. También son naturalmente resistentes a los aminoglucósidos y a la mayor parte de los betalactámicos.

La Polimixina B y el Imipenem se utilizan para confirmar la identificación, ya que ambos son normalmente resistentes.

En general, a pesar de la complejidad y superposición de los mecanismos de resistencia en bacilos Gram negativos no fermentadores, las pruebas de susceptibilidad pueden interpretarse de acuerdo a los fenotipos que presenten los microorganismos estudiados, aunque es importante ajustarse estrictamente a la lista y a la metodología propuesta para cada uno, para evitar graves errores por falsa susceptibilidad in vitro.

ANEXO II

**Listado de antimicrobianos.
Tablas.**

Enterobacterias

Antibiótico	Sigla	A	B
Ampicilina	AM	+	
Aminopenicilina sulbactam o clavulánico	SAM AMC	+	
Amoxicilina/clavulánico	AMC		+ ⁴
Piperacilina/tazobactam	TZP		+
Cefalotina	CF	+	
Cefuroxima (sódica)	CXM	+	
Cefoxitin	FOX		+
Ceftriaxona/Cefotaxima	CRO CTX	+	
Ceftazidima	CAZ	+	
Cefepima	CEP		+
Aztreonam	AZT		+
Ertapenem	ERT		+
Imipenem	IPM	+	
Meropenem	MER	+	
Gentamicina	GM	+	
Amicacina	AN	+	
Ciprofloxacina	CIP	+	
Cotrimoxazol	SXT	+ ²	
Nitrofurantoína	NIT	+ ²	
Colistina/Polimixina B	COL		+ ¹⁻⁶
Acido Borónico			+ ⁵
EDTA/SMA			+ ⁵

Staphylococcus spp

Antibiótico	Sigla	A	B	C
Oxacilina	OX		+	
Cefoxitin	FOX	+		
Cotrimoxazol	SXT	+		
Eritromicina	ER	+		
Clindamicina	CLI	+		
Gentamicina	GM	+		
Moxifloxacina o Levofloxacina	MOX LEV	+		
Ciprofloxacina	CIP		+	
Rifampicina	RIF			+
Vancomicina	VA	+ ¹		
Nitrofurantoína	NIT	+ ²		

Streptococcus beta-hemolíticos

Antibiótico	Sigla	A	B	C
Penicilina	PEN		+	
Eritromicina	ER	+		
Clindamicina	CLI	+		
Vancomicina	VA			+
Tetraciclina	TE		+	

Enterococcus spp

Antibiótico	Sigla	A	B	C
Penicilina	PEN		+	
Ampicilina	AM	+		
Vancomicina	VA	+		
Teicoplanina	TEI		+	
Gentamicina -h	GM-h	+ ³		
Estreptomicina -h	STR-h	+ ³		
Linezolid	LIN			+
Nitrofurantoína	NIT	+ ²		

Streptococcus pneumoniae

Antibiótico	Sigla	A	B	C
Oxacilina	OX	+		
Penicilina	PEN	+ ¹		
Cefotaxima/ Ceftriaxona	CTX CRO	+ ¹		
Eritromicina	ER	+		
Clindamicina	CLI	+		
Cotrimoxazol	SXT		+	
Vancomicina	VA			+

1 Solo CIM. 2 Orina. 3 Infecciones sistémicas. Ver texto. 4 Se prefiere en Inf Tracto Urinario/Mec de "R". 5 Mec de "R". 6 Criterio taxonómico

Acinetobacter spp

Antibiótico	Sigla	A	B	C
Ampicilina sulbactam	SAM	+		
Piperacilina Tazobactam	TZP	+		
Ceftazidima	CAZ	+		
Cefepima	CEP		+	
Imipenem	IMP	+		
Meropenem	MER	+		
Gentamicina	GM	+		
Amicacina	AN	+		
Ciprofloxacina	CIP	+		
Colistina Polimixina B	COL PB			+ ¹

Pseudomonas aeruginosa

Antibiótico	Sigla	A	B
Ceftazidima		+	
Piperacilina Tazobactam		+	
Cefepima			+
Aztreonam			+
Imipenem		+	
Meropenem		+	
Gentamicina		+	
Amicacina		+	
Ciprofloxacina		+	
Colistina Polimixina B		+	
EDTA/SMA			+ ⁵

Stenotrophomonas maltophilia

Antibiótico	Sigla	A	B
Trimethoprim sulfa	SXT	+	
Levofloxacina	LEV	+	
Ceftazidime	CAZ	+ ¹	
Polimixina B	PB		+ ⁶
Imipenem	IMP		+ ⁶

Burkholderia cepacia

Antibiótico	Sigla	A	B
Trimethoprim sulfa	SXT	+	
Ceftazidime	CAZ	+ ¹	
Meropenem	MER	+	
Polimixina B	PB		+ ⁶

¹ Solo CIM. ² Orina. ³ Ver texto. ⁴ Se prefiere en Inf Tracto Urinario/Mec de "R". ⁵ Mec de "R". ⁶ Criterio taxonómico

Bibliografía consultada.

1. F. Navarro, E. Miro, B. Mirelis. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(9):638–645
2. C. Torres, E. Cercenado. Lectura interpretada de cocos gram positivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(8):541–553.
3. J. Vila, F. Marco. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gram negativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20(6):304–12.
4. D. Livermore, T. Winstanley, K. Shannon. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemoth.* 2001; 48 (S1): 87-102.
5. P. Courvalin, R. Leclercq, L. Rice. *Antibiogram.* ESKA Publishing, ASM Press. 2010
6. A. Famiglietti, M. Quinteros, M. Vázquez, M. Marín, F. Nicola, M. Radice et al. Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en Enterobacteriaceae. *Rev Arg Microbiol* 2005; 37:57-66.