

# El antibiograma (II): fenotipos de resistencia y lectura interpretada

EMILIA CERCENADO<sup>a</sup> y JESÚS SAAVEDRA-LOZANO<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.  
ecercenado@terra.es; jesaave@yahoo.es

El conjunto de datos del antibiograma (valores de concentración mínima inhibitoria [CMI] o halos de inhibición) y su interpretación (sensible, intermedio, resistente) se denomina fenotipo de resistencia. Como se indicó en el capítulo anterior (El antibiograma: del laboratorio a la clínica [I]), la lectura interpretada del antibiograma es el proceso mediante el cual se analizan los fenotipos de resistencia con el objeto de: *a*) deducir los mecanismos de resistencia, incluidos los de bajo nivel de expresión; *b*) modificar la interpretación que sea incongruente con el mecanismo de resistencia detectado, y *c*) deducir la sensibilidad o la resistencia de antimicrobianos no incluidos en el antibiograma. Este proceso es clínicamente necesario, ya que contribuye a la mejor adecuación de los tratamientos y al conocimiento de la epidemiología de la resistencia<sup>1,2</sup>. En este capítulo se analizan los fenotipos de resistencia más frecuentes, y se describen algunas pautas de interpretación del antibiograma.

### Puntos clave

- En los estafilococos la resistencia a cloxacilina implica resistencia a todos los betalactámicos con la excepción de 2 nuevas cefalosporinas todavía no comercializadas (ceftobiprol y ceftarolina).
- En *Streptococcus pneumoniae* y en los estreptococos beta-hemolíticos (*Streptococcus pyogenes*) no se ha descrito la producción de betalactamasa y, por tanto, amoxicilina-ácido clavulánico no aporta nada respecto a la amoxicilina.
- La ampicilina es el tratamiento de elección de las infecciones por enterococos, siempre que sean sensibles, y el tratamiento de las infecciones graves siempre requiere la asociación de ampicilina o vancomicina con un aminoglucósido.

## Fenotipos de resistencia bacteriana más comunes

Dada la inmensa variedad de fenotipos de resistencia, en este apartado sólo se describen los más frecuentes. Se recomienda al lector la lectura de revisiones más amplias<sup>3-5</sup>.

### *Staphylococcus*

*a) Betalactámicos.* Generalmente, los estafilococos son resistentes a las penicilinas debido a la producción de una betalactamasa. Esta betalactamasa inactiva todas las penicilinas con la excepción de las isoxazolil penicilinas (cloxacilina) y, además, se inhibe por inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, tazobactam). Tanto la cloxacilina, como las penicilinas con inhibidores de betalactamasas y las cefalosporinas de primera (cefazolina) y segunda generación (cefuroxima) son una mejor opción para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas

- La presencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido cada vez es más frecuente en nuestro medio, y las infecciones producidas por este tipo de bacterias no se deben tratar con cefalosporinas, aunque aparezcan como sensibles en el antibiograma.
- La resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenemas cada vez es más frecuente en nuestro medio, y entre las alternativas terapéuticas piperacilina-tazobactam tiene una buena actividad en muchas situaciones.
- Un conocimiento mejor de los mecanismos de resistencia y de la interpretación del antibiograma por parte del clínico favorece la mejor utilización de los antibióticos y puede mejorar el curso clínico de las infecciones.

que una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima). Las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima) y las carbapenemas también presentan una actividad adecuada. El segundo fenotipo de resistencia más frecuente es la resistencia a cloxacilina, debido a una modificación en la diana de unión de los betalactámicos, la *penicillin binding protein 2a* (PBP2a) de baja afinidad por los betalactámicos y codificada por el gen *mecA*. La resistencia a cloxacilina implica resistencia a todos los betalactámicos excepto a 2 cefalosporinas nuevas en desarrollo (ceftobiprol y ceftarolina) con gran afinidad por la PBP2a<sup>6,7</sup>.

b) *Macrólidos y clindamicina*. Los genes denominados *erm* que codifican la producción de metilasas modificadoras de la diana ribosómica confieren resistencia a estos antimicrobianos que se manifiestan con diferentes fenotipos en el antibiograma. En el fenotipo constitutivo se observa resistencia a macrólidos y clindamicina; sin embargo, en el inducible hay resistencia a macrólidos de 14 y 15 átomos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), pero sensibilidad a macrólidos de 16 átomos (josamicina, midecamicina, espiramicina) y a clindamicina. En este caso, es necesario determinar la sensibilidad a estos antibióticos en presencia de eritromicina (*D-zone-test*) que induce la expresión de la resistencia y, si esto ocurre, indicará resistencia a todos ellos (fig. 1A). Este fenotipo es frecuente en estafilococos y principalmente en cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) de origen comunitario, y la no detección de estas cepas, puede conducir a fracasos terapéuticos<sup>8</sup>. Por último, el denominado fenotipo M, codificado por los genes *mef*, se debe a un mecanismo de expulsión activa y afecta a macrólidos de 14 y 15 átomos, pero no a los de 16 átomos ni a clindamicina (fig. 1B). En conclusión, cuando aparece resistencia a eritromicina y sensibilidad a clindamicina se debe evaluar la resistencia a esta última en presencia de eritromicina.

c) *Aminoglucósidos*. Estos antibióticos se deben utilizar en asociación con los de otros grupos para obtener sinergismo bactericida en determinadas situaciones. En general, las

cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina son sensibles a los aminoglucósidos más comunes; sin embargo, las cepas resistentes a meticilina, tanto de *S. aureus* como de estafilococos coagulasa negativa, suelen presentar resistencia debido a enzimas inactivantes. Gentamicina es el aminoglucósido más activo y, en general, los estafilococos resistentes a gentamicina lo son también al resto de aminoglucósidos.

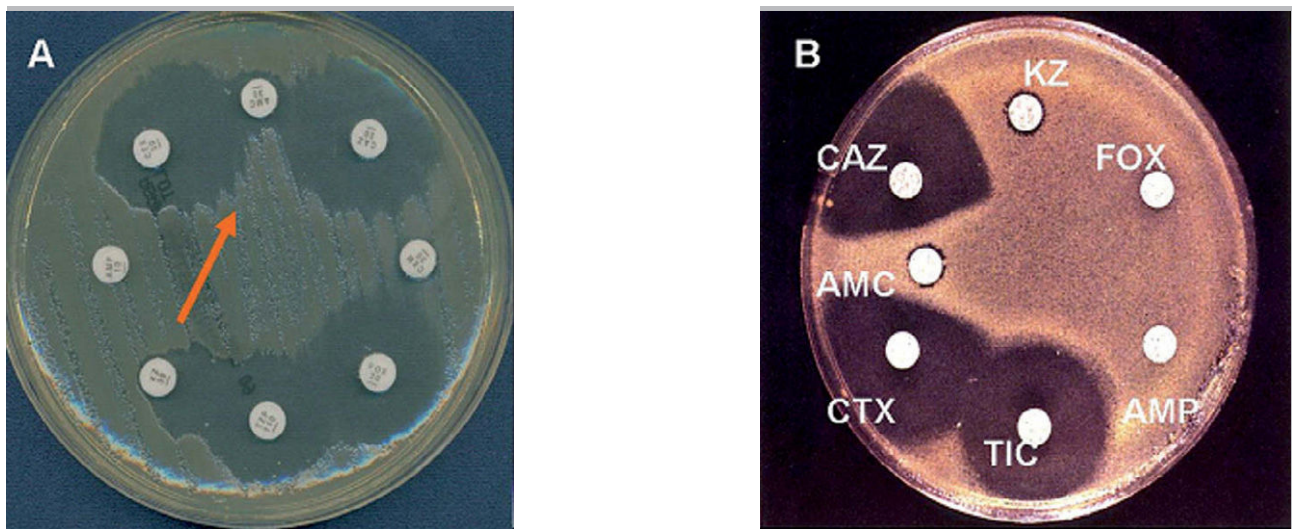
d) *Fluoroquinolonas*. La resistencia de los estafilococos a estos antimicrobianos se debe a mutaciones en los genes que codifican la ADN girasa y la topoisomerasa IV (dianas de acción) y a mecanismos de expulsión activa. A mayor número de mutaciones mayor nivel de resistencia. Las fluoroquinolonas menos activas frente a estafilococos son norfloxacin y ciprofloxacino, y las más activas, levofloxacin y moxifloxacin.

e) *Glucopéptidos*. Los estafilococos suelen ser sensibles a glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), aunque se han descrito cepas con sensibilidad disminuida (GISA) debido a un engrosamiento de la pared celular que no permite a los glucopéptidos alcanzar su diana, mecanismo que afecta en mayor medida a teicoplanina. Las cepas de *S. aureus* con resistencia de alto nivel a vancomicina y teicoplanina son muy infrecuentes.

f) *Otros antimicrobianos*. En España, la mayoría de las cepas de *S. aureus* (tanto sensibles, como resistentes a meticilina, de adquisición comunitaria o nosocomial) son sensibles a cotrimoxazol, fosfomicina y rifampicina. En el momento actual, la resistencia a linezolid y daptomicina es excepcional<sup>9</sup>.

## **Streptococcus pneumoniae**

a) *Betalactámicos*. La disminución de la sensibilidad y la resistencia del neumococo a estos antibióticos se debe a altera-



**Figura 1.** A) Antibiograma de *Escherichia coli* con una betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y, por tanto, resistente a todas las cefalosporinas. Se observa un aumento del tamaño del halo de inhibición del disco de cefotaxima (CTX) y ceftazidima (CAZ) en presencia de amoxicilina-ácido clavulánico (AMC). B) Antibiograma de *Enterobacter cloacae* con una betalactamasa inducible de tipo AmpC. Se observa achatamiento del halo de CAZ y de CTX en presencia de AMC por inducción de la betalactamasa. Cepa intrínsecamente resistente a ampicilina (AMP), cefazolina (KZ) y cefoxitina (FOX).

ciones en diferentes proteínas de unión a la penicilina (PBP). Los fenotipos más frecuentes son: a) sensibilidad a todos los betalactámicos; b) sensibilidad disminuida a penicilina y sensibilidad a cefotaxima, y c) resistencia a penicilina y sensibilidad disminuida o resistencia a cefotaxima. Hay algunas cepas sensibles a penicilina y resistentes a cefotaxima, pero son muy poco frecuentes. No se ha descrito la producción de betalactamasa en neumococo y, por tanto, la utilización de amoxicilina-ácido clavulánico no aporta nada a la amoxicilina o ampicilina (parenteral), que son antibióticos equivalentes. En neumococo hay que diferenciar entre las infecciones del sistema nervioso central (SNC) y otras infecciones. Fuera del SNC, las cepas con CMI de penicilina  $\leq 2$  mg/l pueden considerarse sensibles a ampicilina (parenteral), amoxicilina, cefotaxima, ceftriaxona (estos 2 antibióticos son equivalentes) y cefepima; si la CMI de penicilina es  $\leq 0,06$  mg/l puede considerarse sensible, además, a cefditoren, cefpodoxima, cefuroxima, imipenem y meropenem. En infecciones del SNC se consideran resistentes a penicilina las cepas con CMI  $\geq 0,12$  mg/l, e intermedias y resistentes a cefotaxima cuando las CMI son 1 y  $\geq 2$  mg/l, respectivamente<sup>10,11</sup>.

b) *Otros antimicrobianos*. Los mecanismos y los fenotipos de resistencia a macrólidos y a clindamicina son los mismos que los descritos para estafilococos. En España, aproximadamente un tercio de los neumococos son resistentes a ambos antibióticos. Las fluoroquinolonas más activas frente a neumococo son levofloxacino y moxifloxacino. La resistencia de los neumococos a levofloxacino es de aproximadamente un 3% y la resistencia a cotrimoxazol, de un 48%. No se ha descrito resistencia a glucopéptidos<sup>12</sup>.

## Otros estreptococos

Hasta el momento actual no se ha descrito ninguna cepa de estreptococo productora de betalactamasa, ni tampoco ninguna cepa de *Streptococcus pyogenes* resistente a penicilina ni a betalactámicos. En *S. pyogenes* la resistencia más frecuente a macrólidos es la mediada por el gen *mef(A)* (fenotipo M), y por ello la mayoría son sensibles a clindamicina. Todas las cepas de *S. pyogenes* son resistentes a cotrimoxazol.

Recientemente, se han descrito cepas de *Streptococcus agalactiae* con resistencia de nivel bajo a penicilina, pero no a cefalosporinas, y en esta especie es más frecuente la resistencia a clindamicina que a macrólidos, aunque ambas son frecuentes.

Los estreptococos del grupo viridans suelen ser sensibles a todos los betalactámicos, pero pueden presentar sensibilidad intermedia o resistencia a penicilina y a cefotaxima por alteraciones en PBP.

## Enterococos

*Enterococcus faecalis* es sensible a ampicilina, siendo éste el antibiótico de elección, si bien se han descrito casos esporádicos de resistencia mediada por una betalactamasa o por alteraciones en las PBP. En el caso de *Enterococcus faecium* es muy frecuente la resistencia a ampicilina, generalmente por alteración de la PBP5'. Los enterococos son siempre re-

sistentes a cefalosporinas y clindamicina, y los macrólidos no constituyen una buena opción terapéutica. Todas las especies de enterococo presentan resistencia intrínseca de nivel bajo a aminoglucósidos, pero pueden actuar de forma sinérgica con antibióticos activos en la pared celular (ampicilina, vancomicina), produciendo un efecto bactericida. Sin embargo, los enterococos pueden presentar un mecanismo de resistencia adquirida de alto nivel (RAN) a los aminoglucósidos debido a enzimas modificadoras que hacen perder este efecto sinérgico. Como norma general, la RAN a estreptomycinina está producida por un mecanismo independiente con otros aminoglucósidos, y la RAN a gentamicina suele implicar resistencia a todos los aminoglucósidos con excepción de estreptomycinina, por lo que estos 2 antibióticos se utilizan en el antibiograma como marcadores. Se considera RAN a gentamicina una CMI  $\geq 500$  mg/l y a estreptomycinina una CMI  $\geq 1.000$  mg/l. Finalmente, los enterococos pueden presentar resistencia adquirida a glucopéptidos por una alteración en la diana de la pared celular. Hay varios fenotipos de resistencia, siendo el más frecuente el fenotipo VanA con valores elevados de resistencia a vancomicina y teicoplanina. La daptomicina es activa frente a cepas de enterococo resistentes a glucopéptidos, y la resistencia a linezolid es anecdótica.

## Enterobacterias

Las enterobacterias se consideran clínicamente resistentes a penicilina G, ácido fusídico, glucopéptidos, macrólidos, clindamicina, estreptograminas, daptomicina, rifampicina y linezolid. Además, dependiendo de las especies, pueden presentar resistencia a otros antimicrobianos. Así, *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. son resistentes in vivo a cefalosporinas de primera y segunda generación, y a cefamicinas, *Salmonella* es resistente in vivo a aminoglucósidos, *Providencia* spp. debe considerarse resistente a todos los aminoglucósidos excepto a ampicilina, y el único aminoglucósido verdaderamente activo frente a *Serratia marcescens* es gentamicina.

a) *Betalactámicos*. Generalmente, se diferencian 4 grupos de enterobacterias según el fenotipo de resistencia a betalactámicos, aunque en todos ellos la resistencia a carbapenemas es muy rara.

— Grupo 1: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp. y *Shigella* spp.

Las cepas con fenotipo salvaje son sensibles a todos los betalactámicos de interés clínico. La adquisición de mecanismos de resistencia, como una betalactamasa denominada TEM-1, produce resistencia a todas las penicilinas y en menor medida a cefalosporinas de primera generación, y si se produce en gran cantidad, se pueden afectar las combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasas (amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam) y las cefalosporinas de primera y segunda generación. La producción de una betalactamasa de espectro extendido (BLEE) implica resistencia a todos los betalactámicos con la excepción de cefamicinas (cefoxitina) y carbapenemas, aunque cefoxitina no es una buena opción terapéutica. Las BLEE son sensibles al ácido clavulánico y al tazobactam, por lo que en infecciones leves se podría utilizar

amoxicilina-ácido clavulánico o piperacilina-tazobactam, si existe actividad in vitro<sup>13</sup>. La adquisición de una betalactamasa plasmídica de tipo AmpC afecta a la actividad de todos los betalactámicos, excepto las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima) y las carbapenemas. Este es un mecanismo de resistencia emergente en *E. coli*.

— Grupo 2: *Klebsiella* spp., *Citrobacter koseri*.

Estas especies son resistentes intrínsecamente a penicilinas debido a que tienen una penicilinasasa, que si se produce en altas cantidades puede afectar también a cefalosporinas de primera y segunda generación, a amoxicilina-ácido clavulánico, y a piperacilina-tazobactam. También pueden adquirir BLEE o betalactamasas plasmídicas de tipo AmpC.

— Grupo 3: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens*.

Los géneros pertenecientes a este grupo (con la excepción del género *Proteus*) producen constitutivamente una betalactamasa de tipo AmpC de codificación cromosómica. Aunque las cefalosporinas de tercera generación son activas frente a estos microorganismos y pueden aparecer como sensibles en el antibiograma, no es aconsejable utilizarlas en infecciones graves por la posibilidad de aparición de resistencia in vivo. En esta situación puede utilizarse cefepima. Además, todas las especies de este grupo pueden también adquirir BLEE, en cuyo caso también serán resistentes a cefepima.

Hay que destacar que los géneros *Proteus*, *Morganella* y *Providencia* presentan menor sensibilidad a carbapenemas que el resto de enterobacterias.

— Grupo 4: *Yersinia enterocolitica*.

Los microorganismos de esta especie son intrínsecamente resistentes a penicilinas, a cefalosporinas de primera generación, a amoxicilina-ácido clavulánico y a piperacilina-tazobactam, y generalmente sensibles a cefalosporinas de tercera generación.

b) *Otros antibióticos*. La fluoroquinolona más activa frente a enterobacterias es ciprofloxacino, y su resistencia implica resistencia al resto. Hay que destacar que, en el caso de *Salmonella* spp., las cepas con resistencia solamente al ácido nalidíxico in vitro deben considerarse también resistentes in vivo a todas las fluoroquinolonas, aunque aparezcan como sensibles en el antibiograma. Las enterobacterias son generalmente sensibles a los aminoglucósidos, con las excepciones indicadas anteriormente, aunque pueden adquirir resistencia por diferentes mecanismos. *Y. enterocolitica* suele ser sensible a cotrimoxazol.

## Bacilos gramnegativos no fermentadores

Estos microorganismos se caracterizan por presentar resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos y por su facilidad

Tabla 1. Lectura interpretada del antibiograma

Microorganismo	Mecanismo de resistencia	Interpretación e implicaciones terapéuticas
Enterobacterias	Betalactamasa de espectro extendido Betalactamasa cromosómica inducible (AmpC)	Resistencia a todas las cefalosporinas Posible aparición de resistencia durante el tratamiento con cefalosporinas de 3.ª generación Pérdida de sensibilidad a las fluoroquinolonas Resistencia a todas las fluoroquinolonas
	Mutaciones en <i>gyrA</i> (resistencia a ácido nalidíxico) Dobles mutaciones en <i>gyrA</i> ± <i>parC</i> (resistencia a ciprofloxacino)	
<i>P. aeruginosa</i>	Betalactamasa cromosómica inducible (AmpC)	Posible selección de mutantes establemente desreprimidos con el uso de cefalosporinas de 3.ª generación Resistencia a aztreonam, ceftazidima y cefepima Resistencia a todas las fluoroquinolonas Resistencia a carbapenemas
	Hiperproducción de betalactamasa cromosómica AmpC Mutaciones en <i>gyrA</i> ± <i>parC</i> (resistencia a ciprofloxacino) Metalobetalactamasa (en el antibiograma la resistencia revierte en presencia de EDTA)	
Estafilococos	Penicilinas (resistencia a penicilina) PBP2a (resistencia a cloxacilina)	Resistencia a aminopenicilinas Resistencia a todos los betalactámicos (excepto ceftobiprol y ceftarolina) Resistencia a todos los aminoglucósidos Resistencia a macrólidos y clindamicina
	Enzima inactivante APH(2'')-AAC(6')	Resistencia a macrólidos y a clindamicina, quinupristina-dalfopristina pierde actividad bactericida
Enterococos	Modificación/hiperproducción de PBP (PBP5)	Probablemente <i>E. faecium</i> , resistencia a penicilinas y carbapenemas
	Enzima inactivante APH(2'')-AAC(6')	Resistencia a todos los aminoglucósidos, estudiar alto nivel de resistencia a estreptomina Evitar uso de teicoplanina. Desarrollo de resistencia in vivo
<i>S. pneumoniae</i>	Resistencia a vancomicina y sensibilidad a teicoplanina. Probable genotipo vanB	
	PBP modificadas, resistencia a penicilina	Posible resistencia a cefalosporinas de 3.ª generación. Determinar CMI

CMI: concentración mínima inhibitoria; EDTA: ácido edético; PBP: proteína ligada a la penicilina.

para el desarrollo de resistencias. Además, suelen tener varios mecanismos de resistencia frente al mismo antimicrobiano.

— *Pseudomonas aeruginosa* presenta resistencia intrínseca a ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas de primera y segunda generación, cefotaxima, ertapenem, tetraciclinas y cotrimoxazol. El principal mecanismo de resistencia adquirida a betalactámicos es la hiperproducción del enzima AmpC que produce resistencia a aztreonam, piperacilina, piperacilina-tazobactam y ceftazidima, manteniéndose, normalmente, la sensibilidad a cefepima y a carbapenemas. La presencia de BLEE es menos frecuente que en enterobacterias. En general, piperacilina-tazobactam sigue siendo un antimicrobiano muy activo frente a *P. aeruginosa* y la resistencia a carbapenemas es relativamente frecuente debido a diferentes mecanismos de resistencia, entre los que se incluye la producción de metalobetalactamasas. *P. aeruginosa* es generalmente sensible a aminoglucósidos, siendo el más activo amikacina. Ciprofloxacino es la fluoroquinolona más activa frente a este microorganismo<sup>14</sup>.

— *Acinetobacter baumannii* tiene resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos en relación, principalmente, con su escasa permeabilidad y, quizá, con bombas de expulsión activa. En la actualidad, *A. baumannii* es resistente a la mayoría de los betalactámicos, en especial a penicilinas y a cefalosporinas. La presencia de BLEE es poco frecuente; sin embargo, muchas cepas son resistentes a carbapenemas. Es de destacar que, a pesar de los múltiples mecanismos de resistencia, muchas cepas son sensibles a sulbactam (pero no al ácido clavulánico). *A. baumannii* con frecuencia es resistente a aminoglucósidos, así como a fluoroquinolonas, pero la mayoría de las cepas son sensibles a colistina.

— *Stenotrophomonas maltophilia* presenta una resistencia intrínseca basal que afecta a casi todos los antimicrobianos, incluidos la mayoría de los betalactámicos, las carbapenemas, los aminoglucósidos y la colistina. Muchas cepas son sensibles al ácido nalidíxico y resistentes a norfloxacino y ciprofloxacino. Entre los agentes antimicrobianos con más actividad se encuentra cotrimoxazol (tratamiento de elección) y, en menor medida, doxiciclina y tigeciclina.

— *Burkholderia cepacia* presenta mecanismos de resistencia similares a *S. maltophilia*, aunque suele ser sensible a ceftazidima, meropenem y cotrimoxazol, que constituye el tratamiento de elección.

## Otros microorganismos

En *Haemophilus* la resistencia a ampicilina se debe, generalmente, a una betalactamasa sensible al ácido clavulánico. Esta betalactamasa, ocasionalmente, puede afectar la actividad de cefaclor y cefuroxima. Es excepcional la resistencia a cefotaxima y a fluoroquinolonas.

En el caso de *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*, la mayoría de las cepas son sensibles a cefotaxima (y a cefixima en el caso de *N. gonorrhoeae*), pero no es infrecuente la sensibilidad disminuida o la resistencia a penicilina por la producción de penicilinasas, o alteraciones en las PBP. Actualmente, es relativamente frecuente la resistencia de *N. gonorrhoeae* a fluoroquinolonas.

Más del 90% de las cepas de *Moraxella catarrhalis* producen una betalactamasa, siendo resistentes a penicilinas, pero sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico, y a cefuroxima. La resistencia a cefalosporinas de tercera generación y a fluoroquinolonas es excepcional.

En España, la mayoría de las cepas de *Campylobacter* spp. son resistentes a fluoroquinolonas, pero sensibles a macrólidos y a gentamicina<sup>15</sup>. En el caso de *Listeria monocytogenes*, este microorganismo es intrínsecamente resistente a todas las cefalosporinas, y sensible a ampicilina, cotrimoxazol, gentamicina y rifampicina.

La mayoría de las especies de bacterias anaerobias son sensibles a metronidazol e imipenem, con la excepción de algunas cepas de *Bacteroides* del grupo *fragilis*. Muchas bacterias anaerobias producen betalactamasas, siendo amoxicilina-ácido clavulánico o piperacilina-tazobactam buenas opciones de tratamiento. Ninguna cefalosporina (excepto cefoxitina), aminoglucósido, ni fluoroquinolona (salvo moxifloxacino) son activos frente a anaerobios. La resistencia a clindamicina cada vez es más frecuente, y todas las bacterias anaerobias grampositivas son sensibles a vancomicina.

En la tabla 1 se indican diferentes ejemplos de lectura interpretada del antibiograma. En la actualidad, existen programas informáticos (“sistemas expertos”) que facilitan esta lectura interpretada<sup>16</sup>.

## Bibliografía



- Importante   ●● Muy importante
- Epidemiología

1. ● Bradley J. S LSS. Principles of anti-infective therapy. En: Sarah Long, editor. Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 1382-92.
2. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. Am J Med. 2006;119:S3-10; discussion S62-70.
3. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20:304-12.
4. ●● Torres C. Lectura interpretada del antibiograma de cocos grampositivos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20:354-64.
5. ●● Navarro Risueño F, Miró Cardona E, Mirelis Otero B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20:225-34.
6. Cheng M, Antignac A, Kim C, Tomasz A. Comparative study of the susceptibilities of major epidemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin and to the new broad-spectrum cephalosporin ceftobiprole. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:2709-17.
7. Ge Y, Biek D, Talbot GH, Sahn DF. In vitro profiling of ceftaroline against a collection of recent bacterial isolates from across the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3398-407.
8. Lewis JS 2nd, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococci*: should clinicians and microbiologists be concerned? Clin Infect Dis. 2005;40:280-5.
9. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al, y Grupo español para el estudio de estafilococos. *Staphylococcus* spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). Enf Infecc Microbiol Clin. 2008; 26:269-77.
10. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. Am J Public Health. 2000;90:223-9.
11. ● Daneman N, McGeer A, Green K, Low DE. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. Clin Infect Dis. 2006;43:432-8.
12. Bouza E, Arenas C, Cercenado E, Vicioso D, Fenoll A, and the Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). Microbiological workload and clinical significance of *Streptococcus pneumoniae* isolated during one week in Spain. Microbial Drug Resist. 2007;13:52-61.
13. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr, Gaydos JM, Pierson CL, Halstead DC, et al. Clinical correlation of the LSI susceptibility breakpoint for piperacillin- ta-

- zobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2244-7.
14. Sánchez-Romero I, Cercenado E, Cuevas O, García-Escribano N, García-Martínez J, Bouza E, y Grupo Español para el Estudio de *Pseudomonas aeruginosa*. Evolución de la resistencia a los antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa* en España: segundo estudio nacional (2003). *Rev Esp Quimioterap.* 2007;20:222-9.

15. Sánchez R, Fernández-Baca V, Díaz MD, Muñoz P, Rodríguez-Crèixems M, Bouza E. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:1879-82.
16. Livermore DM, Struelens M, Amorin J, Baquero F, Bille J, Cantón R, et al. Multicenter evaluation of the VITEK 2 Advance Expert System for interpretive reading of antimicrobial resistance tests. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:289-300.

## Bibliografía recomendada

Macgowan AP. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62 Suppl 2:105-14.

*Interesante artículo de revisión donde se exponen los mecanismos de resistencias fenotípicas más comunes de las bacterias más frecuentemente implicadas en infecciones humanas, y su impacto en la evolución clínica y pronóstico. Las bacterias comentadas incluyen enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae y enterococo. La mayoría de estos estudios son retrospectivos o prospectivos observacionales. Se comenta la evolución de los pacientes según el antibiótico inicialmente administrado se haya adecuado o no en relación con la resistencia de la bacteria implicada en la infección, observándose una mejor evolución en el primer caso, aunque no en todos los estudios. Esto se ha visto en infecciones nosocomiales y comunitarias, en estas últimas fundamentalmente en infecciones del tracto urinario. La excepción más importante es S. pneumoniae al haberse observado que, en infecciones fuera del sistema nervioso central, la evolución puede ser favorable incluso administrando betalactámicos para los que esta bacteria presenta una sensibilidad disminuida (parcialmente resistente), especialmente si se utilizan a dosis suficientemente elevadas. Finalmente, se expone la importancia de un programa de seguimiento de las resistencias bacterianas en los diferentes ámbitos que nos permita utilizar el mejor tratamiento antibiótico empírico para una evolución clínica favorable de pacientes con sospecha de infección.*

Navarro Risueño F, Miró Cardona E, Mirelis Otero B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:225-34.

*El patrón de resistencia observado en el antibiograma de un microorganismo concreto es la suma del patrón de resistencia natural característico de la especie más las resistencias adquiridas. El principal mecanismo de resistencia a los betalactámicos y a los aminoglucósidos en enterobacterias es el enzimático, donde cada enzima reconoce un/unos determinados betalactámicos o aminoglucósidos y los inactiva. Hay una variedad enorme de enzimas inactivantes que hacen muy complejo el estudio de los fenotipos de resistencia. La resistencia a fluoroquinolonas se debe a mutaciones puntuales y secuenciales que se pueden ir seleccionando con fluoroquinolonas inicialmente activas e incrementar escalonadamente su resistencia.*

Torres C. Lectura interpretada del antibiograma de cocos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:354-456.

*En este artículo se resumen los principales fenotipos de resistencia de estafilococos y estreptococos y su interpretación. En los estafilococos, la cloxacilina implica resistencia a todos los betalactámicos. Los puntos de corte para la interpretación de esta resistencia varían de Staphylococcus aureus a las especies coagulasa negativa. Cuando los estafilococos son resistentes a los macrólidos suelen serlo también a clindamicina, aunque hay casos de sensibilidad a clindamicina y resistencia a macrólidos. Existen cepas de S. aureus con sensibilidad intermedia a glucopéptidos. En España, hay un porcentaje elevado de cepas de Streptococcus pneumoniae intermedias o resistentes a penicilina y un porcentaje bajo de cepas intermedias o resistentes a cefotaxima; la resistencia a macrólidos y clindamicina es elevada, y la resistencia a fluoroquinolonas es baja. No se han descrito cepas de Streptococcus pyogenes resistentes a penicilina ni a cefalosporinas, y en esta especie es frecuente la resistencia a macrólidos, pero no a clindamicina. Enterococcus faecalis suele ser sensible a ampicilina a diferencia de Enterococcus faecium. Los enterococos tienen resistencia intrínseca a los aminoglucósidos, pero son sensibles a la combinación de estos antibióticos con ampicilina o con vancomicina. Las cepas de enterococo que tienen enzimas inactivantes de aminoglucósidos se hacen resistentes también a las combinaciones anteriores. En España son raras las cepas de enterococo resistentes a vancomicina, pero en otras regiones existen diferentes fenotipos y el más frecuente es el VanA (resistencia a vancomicina y a teicoplanina).*

Van Kerkhoven D, Peetermans WE, Verbist L, Verhaegen JJ. Breakthrough pneumococcal bacteraemia in patients treated with clarithromycin or oral beta-lactams. *Antimicrob Chemother.* 2003;51:691-6.

*Estudio retrospectivo de pacientes adultos (n = 136) con bacteriemia por Streptococcus pneumoniae ingresados durante un periodo de 3 años. Se analizan 12 pacientes que habían recibido antibiótico durante al menos 48 h antes del ingreso, observándose que todos los fracasos al tratamiento con macrólidos se debieron a la resistencia fenotípica frente a este antibiótico, mientras que las infecciones que fracasaron con betalactámicos fueron producidas por S. pneumoniae sensible al antibiótico utilizado. Los autores concluyen que el fracaso de tratamiento con un macrólido en una infección por S. pneumoniae está directamente relacionado con la sensibilidad a este antibiótico, mientras que en el fracaso con un betalactámico la causa más importante podría ser una dosis de fármaco inadecuada.*