

Guía microbiológica para interpretar la concentración mínima inhibitoria (CMI)

La técnica utilizada habitualmente para la prueba de sensibilidad *in vitro* ha sido la difusión en agar (método de Kirby-Bauer). El tamaño de las zonas sin crecimiento determina si la bacteria es sensible, resistente o si tiene una respuesta intermedia a un antibiótico en concreto.

Aunque se trata de una guía útil para seleccionar un antibiótico eficaz, la prueba de Kirby-Bauer no necesariamente indica la concentración exacta de antibiótico necesaria para conseguir un resultado terapéutico. La plataforma automatizada VITEK® 2 (bioMérieux), utilizada en todos nuestros laboratorios de Microbiología, facilita la generación rápida y exacta de informes de pruebas de sensibilidad a antibióticos cuantitativa, que incluyen la concentración inhibitoria mínima (CMI). La CMI tiene la capacidad de determinar de forma precisa la concentración de antibiótico necesaria para inhibir el crecimiento de un patógeno.

Los resultados microbiológicos de IDEXX indicarán la identificación del microorganismo y el perfil de antibióticos adecuado a la especie identificada. La mayoría de los antibiogramas incluirán la CMI con el fin de determinar el antibiótico más eficaz que garantice la eficacia del tratamiento.

Esta guía ofrece una explicación detallada de los siguientes conceptos, considerados importantes para la aplicación de la CMI:

- El valor de CMI es la concentración más baja (en $\mu\text{g/ml}$) de un antibiótico que inhibe el crecimiento de una determinada cepa bacteriana (véase la sección "¿Qué es la CMI?").
- El valor de CMI para un antibiótico NO PUEDE compararse con el valor de CMI para otro antibiótico (véase la sección "¿Cómo se utiliza la CMI?").
- La elección de un antibiótico debe basarse en el valor de CMI, el lugar de la infección y el valor crítico de un antibiótico o punto de corte. A la hora de decidir cuál es el antibiótico óptimo, se debe tener en cuenta su seguridad, facilidad de uso y coste.
- Las tablas que se adjuntan ayudarán a interpretar la CMI y seleccionar el antibiótico.

¿Qué es la CMI?

La CMI, o concentración mínima inhibitoria, es la concentración más baja (en $\mu\text{g/ml}$) de un antibiótico que inhibe el crecimiento de una determinada cepa bacteriana. En IDEXX se utiliza un sistema comercial automatizado para determinar las CMI. Un método cuantitativo de prueba de sensibilidad, que ofrezca una CMI, ayuda a determinar qué clase de antibiótico es más eficaz. Esta información puede conducir a la elección adecuada de un antibiótico, lo que aumentará las probabilidades de éxito del tratamiento y ayudará en la lucha para frenar la resistencia a antibióticos.

¿Cómo se informa la CMI?

Al lado de cada antibiótico se indica la interpretación de la sensibilidad:

S (sensible), I (intermedia) o R (resistente), seguido de la CMI en $\mu\text{g/ml}$. "Sensible" significa que el crecimiento del microorganismo está inhibido a la concentración sérica del fármaco que se alcanza utilizando la dosis habitual; "intermedia" significa que el crecimiento del microorganismo está inhibido solamente a la dosis máxima recomendada y "resistente" significa que el microorganismo es resistente a los niveles séricos del fármaco que se alcanzan normalmente. Estas normas de interpretación las ha establecido el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Ejemplo de resultados de antibiograma para un urocultivo

| Prueba | Resultados VITEK® | Interpretación |
|-------------------------------|----------------------------|----------------|
| Microorganismo aislado | <i>E. coli</i> | <i>E. coli</i> |
| Ampicilina | 2 $\mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Amoxicilina/ácido clavulánico | 8 $\mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Cefalexina | 8 $\mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Cefpodoxima | $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Ceftiofur | 2 $\mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Cefovecina | $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Ceftazidima | $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Imipenem | $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Amikacina | $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Gentamicina | $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Enrofloxacino | 0.5 $\mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Marbofloxacino | 0.5 $\mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Doxiciclina | $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ | Resistente |
| Nitrofurantoína | 32 $\mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Cloranfenicol | 8 $\mu\text{g/ml}$ | Sensible |
| Trimetoprima/sulfa | $\leq 20 \mu\text{g/ml}$ | Sensible |

¿En qué casos no se determina la CMI?

La CMI no se determina cuando:

- Los requisitos de crecimiento de ciertos organismos exigen que la prueba de sensibilidad se realice por otro método.
- El CLSI no dispone de criterios interpretativos. En tales casos, los antibióticos recomendados se basarán normalmente en estudios de eficacia clínica.
- Se trata de antibióticos que no están comercialmente disponibles.
- Se sabe que el fármaco es clínicamente ineficaz contra el microorganismo, con independencia de los resultados *in vitro*.

¿Cómo se utiliza la CMI?

El valor crítico y el intervalo de dilución son distintos en función del fármaco y la especie bacteriana (véase la tabla de la página siguiente). Por tanto, la comparación entre las CMI de diferentes antibióticos no debe basarse solo en el valor numérico, sino en la diferencia que hay entre la CMI y el valor crítico.

Por ejemplo: Una cepa de *Escherichia coli* tiene una CMI de 2 µg/ml para ampicilina y para ceftiofur. Considerando las diluciones para la ampicilina, a 2 µg/ml, esta cepa de *E. coli* está a cuatro diluciones de diferencia del valor crítico. En el caso de el ceftiofur, la misma cepa de *E. coli* a una CMI de 2 µg/ml está a dos diluciones de diferencia del valor crítico. Por consiguiente, basándose en sus CMI, esta cepa de *E. coli* es más sensible a ampicilina que a ceftiofur.

El valor crítico de un antibiótico es la dilución a la cual la bacteria comienza a mostrar resistencia.

Resultado *in vitro* de ampicilina

| Sensible (CMI) | | | Intermedia | Resistente |
|--|---|---|------------|---------------|
| 2 | 4 | 8 | 16 | 32 |
| Concentraciones probadas de ampicilina (µg/ml) | | | | Valor crítico |

Resultado *in vitro* de ceftiofur

| Sensible (CMI) | | Intermedia | Resistente |
|---|--|------------|---------------|
| 2 | | 4 | 8 |
| Concentraciones probadas de ceftiofur (µg/ml) | | | Valor crítico |

Por ejemplo: La ampicilina está a cuatro diluciones de diferencia del valor crítico, mientras que el ceftiofur está tan solo a dos diluciones. Por tanto, en este caso, la cepa de *E. coli* es más sensible a la ampicilina.

Para escoger el antibiótico más efectivo, es muy importante tener en cuenta que la menor dilución ensayada para cada antibiótico se expresa con un símbolo " \leq ". Por lo tanto, cuando tengamos un resultado de antibiótico "Sensible" con una CMI " \leq ", indica que éste ha sido eficaz a su menor concentración de ensayo y será un antibiótico de elección.

Por ejemplo: si obtenemos para la anterior cepa de *Escherichia coli* una CMI de ≤ 2 para la amikacina y una CMI de ≤ 0.25 para la cefpodoxima, ambos serán antibióticos de primera elección ya que son sensibles a su menor dilución de ensayo, independientemente del número expresado detrás del símbolo \leq .

Antibióticos de referencia

Muchos de los antibióticos que aparecen en el informe de Microbiología se pueden utilizar para determinar la sensibilidad de una bacteria a otros antibióticos que pertenecen a su misma clase. Algunos ejemplos son:

| | |
|----------------------------|---|
| Ampicilina | Predice sensibilidad a Amoxicilina. |
| Cefalexina | Predice la sensibilidad a todas las Cefalosporinas de primera generación, excepto Cefazolina. |
| Clindamicina | Predice sensibilidad a Lincomicina. |
| Cloranfenicol | Predice sensibilidad a Florfenicol |
| Eritromicina | Predice sensibilidad a Azitromicina y Claritromicina |
| Marbofloxacino | Predice sensibilidad a Ciprofloxacino y Pradofloxacino |
| Oxacilina | Predice la sensibilidad a Meticilina. |
| Trimetoprim-sulfametoxazol | Predice la sensibilidad a otras Sulfamidas potenciadas. |

Bacterias resistentes

Ciertas especies bacterianas presentan resistencia a algunos antibióticos de forma intrínseca, por lo que, a pesar de los resultados de CMI obtenidos *in vitro*, no se espera respuesta a un tratamiento realizado con estos antibióticos. En estos casos, la interpretación de la CMI obtenida se modificará en el informe para ajustar el resultado de laboratorio a un tratamiento terapéutico efectivo.

Un ejemplo importante de estas bacterias resistentes es el de los *Enterococcus* spp. Tienen resistencia intrínseca a cefalosporinas, clindamicina, gentamicina y trimetoprim-sulfametoxazol. El ácido fusídico, rifampicina y mupirocina no están indicados para su tratamiento tampoco. Por este motivo, estos antibióticos no se incluirán en el informe de rutina.

También merecen especial atención los *Staphylococcus* resistentes a Meticilina (SRM). En el laboratorio se utiliza como marcador de esta resistencia la oxacilina, no la meticilina, pero debido a muchos años de uso de esta nomenclatura, se utiliza por convenio en artículos científicos y libros de texto. Cuando se aísla un estafilococo perteneciente a este grupo, no se recomienda el tratamiento con penicilinas, cefalosporinas, cefemas, carbapenems y otros beta-lactámicos, independientemente del valor de CMI obtenido en el laboratorio, por ello también se ajusta la interpretación de la CMI obtenida *in vitro*.

Elección del tratamiento

Cuando se selecciona un antibiótico para el tratamiento de la infección, se debe tener presente que hay otros factores importantes, además de la CMI.

La localización de la infección es importante porque los fármacos liposolubles alcanzan niveles más elevados en tejido que en sangre. Y los antibióticos que se excretan por los riñones alcanzan niveles mucho más elevados en vejiga que en sangre. Además, algunos antibióticos son más eficaces frente a las bacterias gram negativas que frente a las gram positivas, y viceversa.

Otros aspectos a valorar son los posibles efectos secundarios del fármaco, la salud del animal, la edad, la frecuencia y vía de administración y el coste del antibiótico.

A continuación, se indican los intervalos de CMI para determinar la sensibilidad/resistencia de las bacterias frente a los antibióticos disponibles actualmente:

| Antibióticos | Sensible | Resistente (Valor crítico) |
|---|----------|----------------------------|
| Amikacina | ≤ 16 | ≥ 64 |
| Amoxicilina/ácido clavulánico (gramnegativos) | ≤ 8 | ≥ 32 |
| Amoxicilina/ácido clavulánico (<i>Enterococcus</i>) | ≤ 8 | ≥ 32 |
| Amoxicilina/ácido clavulánico (<i>Staphylococcus</i>) | ≤ 4 | ≥ 8 |
| Ampicilina (gramnegativos) | ≤ 8 | ≥ 32 |
| Ampicilina (grampositivos) | ≤ 8 | ≥ 16 |
| Bencilpenicilina (<i>Enterococcus</i>) | ≤ 8 | ≥ 16 |
| Bencilpenicilina (<i>Staphylococcus</i>) | ≤ 0,125 | ≥ 0,25 |
| Cefalexina | ≤ 16 | ≥ 32 |
| Cefalotina (grampositivos) | ≤ 8 | ≥ 32 |
| Cefovecina | ≤ 2 | ≥ 8 |
| Cefpodoxima | ≤ 2 | ≥ 8 |
| Ceftazidima (Enterobacteriaceae) | ≤ 4 | ≥ 16 |
| Ceftazidima (<i>Pseudomonas</i>) | ≤ 8 | ≥ 32 |
| Ceftiofur (gramnegativos) | ≤ 2 | ≥ 8 |
| Cloranfenicol | ≤ 8 | ≥ 32 |
| Clindamicina (grampositivos) | ≤ 0,5 | ≥ 4 |
| Ciprofloxacino (gramnegativos) | ≤ 1 | ≥ 4 |
| Doxiciclina | ≤ 4 | ≥ 16 |
| Enrofloxacino | ≤ 0,5 | ≥ 4 |
| Eritromicina | ≤ 0,5 | ≥ 8 |
| Florfenicol (grampositivos) | ≤ 8 | ≥ 16 |
| Gentamicina | ≤ 4 | ≥ 16 |
| Imipenem (Enterobacteriaceae) | ≤ 1 | ≥ 4 |
| Imipenem (<i>Pseudomonas</i>) | ≤ 2 | ≥ 8 |
| Marbofloxacino | ≤ 1 | ≥ 4 |
| Minociclina | ≤ 4 | ≥ 16 |
| Nitrofurantoína (solo notificado en urocultivos) | ≤ 32 | ≥ 128 |
| Oxacilina (<i>Staphylococcus aureus</i>) | ≤ 2 | ≥ 4 |
| Oxacilina (<i>Staphylococcus</i> no <i>S.aureus</i>) | ≤ 0,25 | ≥ 0,5 |
| Polimixina B (solo notificado en uso tópico) | ≤ 2 | ≥ 8 |
| Pradofloxacino | ≤ 0,25 | ≥ 2 |
| Trimetoprim/sulfa | ≤ 40 | ≥ 80 |

Unidades CMI: µg/ml

Servicios de asistencia al cliente

IDEXX le proporciona asistencia en su consulta a través de nuestros equipos de servicio de asistencia al cliente, asistencia técnica y asesoramiento médico, incluyendo nuestros veterinarios para asistencia al diagnóstico y veterinarios especialistas.

La información que contiene este documento se proporciona solamente con fines de orientación general. Al igual que ocurre con cualquier diagnóstico o tratamiento, debe utilizar su criterio clínico con cada paciente, basado en una evaluación completa del mismo que incluya anamnesis, cuadro clínico y datos analíticos completos. Respecto a cualquier tratamiento farmacológico o programa de seguimiento, debe consultar el prospecto para obtener una completa descripción de las dosis, indicaciones, interacciones y precauciones.