

NOVEDADES 2010

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI)

Alejandra Corso, Fernando Pasteran

Servicio Antimicrobianos

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS “Dr. C. G. Malbrán”

Se describe aquí un breve resumen de las novedades mas relevantes publicadas en enero de **2010** en el documento **M100-S20** del **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): “Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement”**. El documento **M100-S20** provee las tablas de interpretación actualizadas de las pruebas de sensibilidad correspondientes a los documentos **M2-A10**: “Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standard - Tenth Edition” y **M7-A8**: “Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard - Eighth Edition”, ambos publicados en el año **2009**.

ESTE MATERIAL DE NINGUNA MANERA PRETENDE REEMPLAZAR LOS DOCUMENTOS NI TABLAS ORIGINALES PUBLICADOS EN M100-S20.

Se ha indicado el número de Tabla en donde se pueden encontrar las nuevas recomendaciones. Las modificaciones o incorporaciones se han resaltado “*en itálica y entre comillas*”.

Algunas de dichas recomendaciones están relacionadas a patógenos con perfiles de resistencia que representan un desafío terapéutico o que muestran dificultades importantes para la detección de algún mecanismo de resistencia.

En este capítulo de “Novedades” hemos incluido también un Anexo (Recomendaciones del INEI), con comentarios y sugerencias relacionadas con dos cambios de gran relevancia clínica que realizó este año el CLSI en las enterobacterias : 1.- Nuevos puntos de corte para cefalosporinas y aztreonam; 2.- Nuevos puntos de corte de carbapenemes (próximos a publicarse en Suplemento M100-S20 CLSI-2010)

1.- Redistribución de Tablas Suplementarias

Se renombraron, renumeraron y reubicaron varios apéndices que previamente se encontraban al final de la Tabla M100-S19.

Designación Previa en M100-S19	Nueva designación/ubicación en M100-S20
Apéndice A (Pruebas de screening y confirmación de BLEE)	Tabla suplementaria 2A-S1/al final de la Tabla 2A
Apéndice G (Pruebas de screening y confirmación de Carbapenemasas)	Tabla suplementaria 2A-S2/al final de la Tabla 2A
Apéndice B (Pruebas de screening para el grupo <i>S. aureus</i>)	Tabla suplementaria 2C-S3/al final de la Tabla 2C
Apéndice C (Pruebas de screening para <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativa)	Tabla suplementaria 2C-S4/al final de la Tabla 2C
Apéndice D (Pruebas de screening para <i>Enterococcus</i>)	Tabla suplementaria 2D-S5/al final de la Tabla 2D
Apéndice E (Sugerencias para la verificación de los resultados de las pruebas de sensibilidad)	Apéndice A/ al final de M100-S20 antes del glosario.
Apéndice F (Cepas de QC para las pruebas de sensibilidad)	Apéndice B/ al final de M100-S20 antes del glosario.

2.- Revisión de la definición de “No-Sensible” (Introducción de las Tablas 1 y 2):

“No-Sensible:

Esta categoría se usa para microorganismos que sólo tienen categoría de interpretación sensible, debido a la ausencia u ocurrencia poco frecuente de cepas resistentes. Los aislamientos que presentan CIMs por encima o zonas de inhibición por debajo de los puntos de corte de sensibilidad deberían informarse como “no-sensibles”.

Nota 1: En un aislamiento que se interpreta como no-sensible no necesariamente implica que este presente un mecanismo de resistencia. Es posible que cepas con CIMs por encima del punto de corte de sensibilidad se encuentren dentro de la distribución salvaje.

Nota 2: Para cepas con resultados en la categoría no-sensible se debería confirmar la identificación del organismo y las pruebas de sensibilidad”.

3.- Nueva sección VII: Pruebas de screening.

Se incorpora una nueva sección dedicada a las “Pruebas de screening”, sus limitaciones y las pruebas necesarias para confirmar los resultados de éstas.

“Pruebas de Screening:

Las pruebas de screening, según lo que se describe en este documento, caracterizan a un aislamiento como sensible o resistente a uno o mas agentes antimicrobianos basados en un mecanismo o fenotipo de resistencia. Algunas pruebas de screening tienen suficiente sensibilidad y especificidad, y sus resultados pueden ser informados sin ninguna prueba adicional. Otras, requieren pruebas adicionales para confirmar los resultados presuntivos del screening. En esta sección, se resumen todas las pruebas de screening. Los detalles para cada prueba de screening, incluyendo las especificaciones, limitaciones y pruebas adicionales necesarias para la confirmación, son provistos en las Tablas Suplementarias 2A-S1, 2A-S2, 2C-S3, 2C-S4 y 2D-S5”.

Grupo de organismo	Tabla	Fenotipo o mecanismo de resistencia	Prueba de screening	Se requieren pruebas adicionales o confirmación?
Enterobacterias	2A-S1	Producción de BLEE	Microdilución en caldo y difusión por disco con varias cefalosporinas y aztreonam	Sí, si el screening es positivo ^a .
	2A-S2	Producción de carbapenemasas	Microdilución en caldo y difusión por disco con varias carbapenemes	Sí, si el screening es positivo.
<i>S. aureus</i>	2C-S3	Producción de β -lactamasa	Cefalosporina cromogenica u otro método.	Si el screening es negativo, realizar CIM a penicilina y la prueba de la β -lactamasa inducible (si la CIM < 0.12 μ g/ml) en los subsecuentes aislamientos del mismo paciente.
		Resistencia a oxacilina	Dilución en agar, MHA 4% NaCl y 6 μ g/ml oxacilina	No
		Resistencia a oxacilina mediada por <i>mecA</i>	Microdilución en caldo y difusión por disco con cefoxitina	No
		CIM a vancomicina ≥ 8 μ g/ml	Dilución en agar, BHI 6 μ g/ml vancomicina	Sí, si el screening es positivo.
		Resistencia inducible a	Microdilución en caldo y difusión	No

		clindamicina	por disco con clindamicina y eritromicina	
		Alto nivel de resistencia a mupirocina	Microdilución en caldo y difusión de disco con mupirocina	No
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	2C-S4	Producción de β -lactamasa	Cefalosporina cromogénica u otro método.	Si el screening es negativo, repetir la prueba en los subsecuentes aislamientos del mismo paciente.
		Resistencia a oxacilina mediada por <i>mecA</i>	Difusión por disco con cefoxitina.	No
		Resistencia inducible a clindamicina	Microdilución en caldo y difusión por disco con clindamicina y eritromicina	No
<i>Enterococcus</i>	2D-S5	Resistencia a vancomicina	Dilución en agar con vancomicina	Sí, si el screening es positivo.
		Alto nivel de resistencia a aminoglucósidos (HLAR)	Microdilución en caldo, dilución en agar y difusión por discos con gentamicina y estreptomina.	No para CIM, sí para disco si el resultado no es concluyente.
<i>S. pneumoniae</i>	2G	Resistencia a penicilina	Difusión por discos con oxacilina.	Sí, si es no-sensible.

^a: Si se van a usar los nuevos puntos de corte para cefalosporinas y aztreonam, no se requieren pruebas adicionales para confirmación de BLEE; pero si se realiza la prueba de screening de BLEE, se debe realizar la prueba confirmatoria para establecer la presencia de una BLEE.

4.- Cefalotina y Enterobacterias:

“Los criterios de interpretación para cefalotina deberían usarse solo para predecir los resultados de agentes de antimicrobianos orales como: cefadroxilo, cefpodoxima, cefalexina y loracarbef. Los datos previos que sugieren que los resultados de cefalotina podrían predecir los resultados de otras cefalosporinas aún pueden ser correctos, sin embargo, no hay datos recientes que los confirmen.”

En el mismo sentido se eliminó cefalotina del Grupo A y se incorporó al Grupo U.

CLSI M100-S19. 2009

Group A

GROUP A PRIMARY TEST AND REPORT	Enterobacteriaceae ¹
	Ampicillin ²
	Cefazolin ³ Cephalothin ³
	Gentamicin Tobramycin

CLSI M100-S20. 2010

Grupo U

GROUP U SUPPLEMENTAL FOR URINE ONLY	Cephalothin ³
	Lomefloxacin or ofloxacin
	Norfloxacin
	Nitrofurantoin
	Sulfisoxazole
	Trimethoprim

5.- Agentes antimicrobianos que no se deben informar en aislamientos de LCR

(Tabla 1 y 1A):

Se agregaron las cefamicinas a la lista de agentes antimicrobianos que no deberían ser rutinariamente informados para aislamientos bacterianos procedentes de LCR.

January 2010

Vol. 30 No. 1

Table 1. (Continued)

<p>“Warning”: The following antimicrobial agents should not be routinely reported for bacteria isolated from CSF that are included in this document. These antimicrobial agents are not the drugs of choice and may not be effective for treating CSF infections caused by these organisms (ie, the bacteria included in Tables 2A through 2L):</p> <p style="text-align: center;">agents administered by oral route only 1st- and 2nd-generation cephalosporins (except cefuroxime parenteral) and cephamicins clindamycin macrolides tetracyclines fluoroquinolones</p>

6.- Staphylococcus spp. y meticilino resistencia (Tabla 2C):

“Los staphylococcus oxacilino resistentes son resistentes a todos los agentes β-lactámicos actualmente disponibles, *con la excepción de las nuevas cefalosporinas con actividad anti-MRSA*. Por lo tanto, la sensibilidad o resistencia a una amplio rango de agentes β-lactámicos podría reducirse a la evaluación de penicilina y *cefoxitina u oxacilina*. No se aconsejan las pruebas de rutina a otras penicilinas, combinaciones de β-lactámicos con inhibidores de betalactamasas, cefemes o carbapenemes.”

“MRSA son aquellos *S. aureus* que expresen el gen *mecA* u otro mecanismo de meticilino resistencia, como cambios en la afinidad para oxacilina en las proteínas ligadoras de penicilinas (cepas MOD-SA).”

Se aclara como informar la resistencia a oxacilina, para *S. aureus* y *S. lugdunensis*, en el caso de que se evalúe este mecanismo utilizando los discos de oxacilina y de cefoxitina y se observen disociaciones entre ambas pruebas.

“Si se evalúan cefoxitina y oxacilina para *S. aureus* o *S. lugdunensis*, y el resultado de alguna de las pruebas es resistente, el microorganismo debería informarse como oxacilino resistente.”

7.- *Staphylococcus* y vancomicina

Se modificaron los criterios de envío al laboratorio de referencia para confirmación de CIM a vancomicina en *Staphylococcus*.

“Enviar al laboratorio de referencia los aislamientos de *S. aureus* con CIMs a vancomicina $\geq 8 \mu\text{g/ml}$.”

“Enviar al laboratorio de referencia los aislamientos de *Staphylococcus coagulasa* negativa con CIMs a vancomicina $\geq 32 \mu\text{g/ml}$.”

Nota del INEI: Debido a que hasta la fecha solo se ha detectado un aislamiento de *S. aureus* con CIM de vancomicina de $4 \mu\text{g/ml}$ en nuestro país, recomendamos no modificar los criterios de envío al laboratorio de referencia para confirmación de CIM a vancomicina en *Staphylococcus*, es decir, CIMs $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ para *S. aureus* y $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ para *Staphylococcus coagulasa* negativa.

8.- *S. aureus* y linezolid

Se han incorporado los puntos de corte de resistencia para difusión y CIM en *Staphylococcus* spp. y linezolid, ya que se han detectado mecanismos de resistencia a esta droga.

	CLSI M100-S19 (2009)			CLSI M100-S20 (2010)		
	S	I	R	S	I	R
MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 4	-	-	≤ 4	-	≥ 8
Zona (mm)	≥ 21	-	-	≥ 21	-	≤ 20

9.- Nuevos puntos de corte para cefalosporinas y Enterobacterias (Tabla 2A):

Se agregaron y revisaron nuevos puntos de corte para cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, y aztreonam. También se incluyeron los regimenes de dosis en los cuales se basaron los nuevos puntos de corte.

En M100-S20 se agrega la sugerencia que cuando se utilicen los nuevos puntos de corte no sería necesario la realización de las pruebas de rutina de búsqueda de BLEEs antes del informe de las cefalosporinas, penicilinas o aztreonam.

También fueron evaluados los puntos de corte de cefuroxima (parenteral), cefepime, cefotetan, ceftiofina, pero éstos no fueron modificados con respecto a los del año anterior.

Enterobacterias: Puntos de corte de CIM ($\mu\text{g/ml}$) CLSI M100-S19 vs. M100-S20

ATB	CLSI M100-S19 (2009)			CLSI M100-S20 (2010)			Comentarios
	S	I	R	S	I	R	
Cefazolina	≤ 8	16	≥ 32	≤ 1	2	≥ 4	1, 2, 3
Cefotaxima	≤ 8	16-32	≥ 64	≤ 1	2	≥ 4	4, 1
Ceftizoxima	≤ 8	16-32	≥ 64	≤ 1	2	≥ 4	5, 1
Ceftriaxona	≤ 8	16-32	≥ 64	≤ 1	2	≥ 4	6, 1
Ceftazidima	≤ 8	16	≥ 32	≤ 4	8	≥ 16	7, 1
Aztreonam	≤ 8	16	≥ 32	≤ 4	8	≥ 16	8, 1

Enterobacterias: Puntos de corte de difusión (mm) CLSI M100-S19 vs. M100-S20

ATB	CLSI M100-S19 (2009)			CLSI M100-S20 (2010)			Comentarios
	S	I	R	S	I	R	
Cefazolina*	≥ 18	15-17	≤ 14	ND	ND	ND	1, 2, 3
Cefotaxima	≥ 23	15-22	≤ 14	≥ 26	23-25	≤ 22	4, 1
Ceftizoxima	≥ 20	15-19	≤ 14	≥ 25	22-24	≤ 21	5, 1
Ceftriaxona	≥ 21	14-20	≤ 13	≥ 23	20-22	≤ 19	6, 1
Ceftazidima	≥ 18	15-17	≤ 14	≥ 21	18-20	≤ 17	7, 1
Aztreonam	≥ 22	16-21	≤ 15	≥ 21	18-20	≤ 17	8, 1

* ND: No Disponible

- 1- *“Según la evaluación de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK-PD) y datos clínicos limitados, se establecieron los nuevos criterios de interpretación para cefalosporinas (cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima y ceftriaxona) y aztreonam y se listan en esta tabla. Cefepime y cefuroxima (parenteral) también se evaluaron, sin embargo, no fueron necesarios cambios en el criterio de interpretación para las dosis indicadas. Cuando se usen los nuevos criterios de interpretación, no será necesaria la realización de las pruebas de rutina de BLEE antes del informe de los resultados (por ej: no es necesario modificar los resultados para las cefalosporinas, aztreonam o penicilinas de sensible a resistente). Sin embargo, hasta que los laboratorios implementen los nuevos criterios de interpretación la búsqueda de BLEE debería ser realizada como se describe en la Tabla Suplementaria 2A-S1. La evaluación de BLEEs podría seguir siendo de utilidad con fines epidemiológicos o de control de infecciones. Tener en cuenta que no fueron evaluadas aquellas drogas con limitada disponibilidad en distintos países (por ej: moxalactam, cefonicid, cefamandol y cefoperazona). Si se requiere el uso de estas drogas para E. coli, Klebsiella, o Proteus spp. se debería realizar la búsqueda de BLEE (ver Tabla Suplementaria 2A-S1). Si los aislamientos son BLEE positiva se debería informar como resistente a moxalactam, cefonicid, cefamandol y cefoperazona.”*
- 2- *“Aun no se han establecido los criterios de difusión por disco para cefazolina con los nuevos puntos de corte de CIMs.”*
- 3- *“Los criterios de interpretación de CIM se basan en una dosis de al menos 1 g cada 8 hs para cefazolina.”*
- 4- *“Los criterios de interpretación se basan en dosis de 1g cada 8 hs. para cefotaxima.”*
- 5- *“Los criterios de interpretación se basan en dosis de 1g cada 12 hs. para ceftizoxima.”*
- 6- *“Los criterios de interpretación se basan en dosis de 1g cada 24 hs. para ceftriaxona.”*
- 7- *“Los criterios de interpretación se basan en dosis de 1g cada 8 hs. para ceftazidima.”*
- 8- *“Los criterios de interpretación se basan en dosis de 1g cada 8 hs. para aztreonam.”*

Puntos de corte de Enterobacterias evaluados pero NO-modificados:

ATB	CIM			DIFUSION			Comentarios
	CLSI M100-S20 (2010)			CLSI M100-S20 (2010)			
	S	I	R	S	I	R	
Cefuroxima (parenteral)	≤8	16	≥32	≥18	15-17	≤14	9, 1
Cefepime	≤8	16	≥32	≥18	15-17	≤14	10, 1
Cefotetan	≤16	32	≥64	≥16	13-15	≤12	
Cefoxitina	≤8	16	≥32	≥18	15-17	≤14	

9.- “Los criterios de interpretación se basan en dosis 1,5g cada 8 hs. para cefuroxima (parenteral).”

10.- “Los criterios de interpretación se basan en dosis 1g cada 8 hs. o 2g cada 12 hs. para cefepime.”

Resumen de las recomendaciones de CLSI M100-S19-2009 vs. M100-S20-2010 para screening y confirmación de BLEE:

Objetivo	Si se usan:	
	Puntos de corte M100-S19-2009	Nuevos Puntos de corte M100-S20-2010
PARA SEGUIMIENTO DEL PACIENTE		
Realizar screening y confirmar BLEE.	SI	NO
Cambiar “S” a “R” para las cefalosporinas, penicilinas, aztreonam.	SI	NO
PARA CONTROL DE INFECCIONES		
Realizar screening y confirmar BLEE.	SI	SOLO SI SE SOLICITA
Cambiar “S” a “R” para las cefalosporinas, penicilinas, aztreonam.	SI	NO

Nota del INEI: Ver Anexo 1: Recomendaciones INEI.

10.- Enterococcus spp y β -lactamasa (Tabla 2D):

Se modificaron las recomendaciones para realizar las pruebas de β -lactamasa en enterococos.

“Debido a la baja frecuencia de aislamientos de enterococos β -lactamasa positiva, esta prueba no debería realizarse de rutina, sin embargo se puede usar para casos particulares.”

11.- Streptococcus β -hemolítico (Tabla 2H1):

Aquellos *Streptococcus* β -hemolítico que son sensibles a penicilina, pueden ser considerados sensibles a los β -lactámicos de la tabla (ver antibióticos para cada grupo de *S.* β -hemolítico) y estas drogas no necesitan ser evaluadas en forma individual.

Grupos A, B, C, G	Sólo para Grupo A
Ampicilina	Cefaclor
Amoxicillin	Cefdinir
Amox-clav	Cefprozil
Amp-sulb	Ceftibuten
Cefazolin	Cefuroxima
Cefepime	Cefpodoxima
Cefalotina	Cefapirina
Cefradine	
Cefotaxima	
Ceftizoxima	
Ceftriaxona	
Ertapenem	
Imipenem	
Meropenem	

12.- Streptococcus grupo viridans (Tabla 2H-2):

Se eliminó la sugerencia de que los aislamientos sensibles a penicilinas pueden ser considerados sensibles a otros antibióticos β -lactámicos.

Se aclaró cuales son los organismos que estarían incluidos en la Tabla 2H-2.

“Los Streptococcus grupo viridans incluyen cinco grupos, con varias especies en cada uno: grupo mutans, grupo salivarius, grupo bovis, grupo anginosus (anteriormente llamado grupo “S. milleri”) y grupo mitis. El grupo anginosus incluye las cepas β -hemolíticas colonia pequeña con antígenos de los grupos A, C, F, y G. Para información detallada sobre las especies dentro de cada grupo, por favor referirse a literatura reciente en microbiología clínica.”

13.- Rango de Control de Calidad de cepas ATCC (Tablas 3, 3A, 4A):

Se han modificado/agregado los rangos para el Control de Calidad de cepas ATCC.

ATB	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
CIM (ug/ml)				
Colistin	0.5 - 2	0.5 - 4		
Polimixina B		1 - 4		
Daptomicina			0.12 - 1	
Linezolid				0.25 - 2
Tetraciclina				0.06 - 0.5
Difusión por disco (mm)				
Doripenem	27 - 35	28 - 35		

14.- Enterobacterias y nuevos puntos de corte para carbapenemes:

Entre los meses de Abril y Mayo, el CLSI publicará un suplemento especial complementario a CLSI M100-S20, con nuevos puntos de corte para CIM de carbapenemes y Enterobacterias adaptados según los parámetros PK/PD.

A la fecha desconocemos si estarán disponibles los puntos de corte equivalentes para difusión.

Enterobacterias: Nuevos puntos de corte para carbapenemes (CIM µg/ml)

ATB	CLSI M100-S19 (2009)			CLSI M100-S20 (2010) Suplemento		
	S	I	R	S	I	R
Doripenem	-	-	-	≤1	2	≥4
Ertapenem	≤2	4	≥8	≤0.25	0.5	≥1
Imipenem	≤4	8	≥16	≤1	2	≥4
Meropenem	≤4	8	≥16	≤1	2	≥4

Nota del INEI: Ver Anexo 1: Recomendaciones INEI.

15.- Nueva subclase para los cefemes:

Se agrega al Glosario una nueva subclase para los cefemes: las cefalosporinas con actividad anti-MRSA: ceftaroline y ceftobiprole.

Anexo: Recomendaciones del INEI

9.- Nuevos puntos de corte para cefalosporinas y Enterobacterias (Tabla 2A):

Si bien la evaluación de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos avala cambios en los puntos de corte de cefalosporinas y aztreonam, a la fecha, no se dispone de suficientes trabajos científicos que avalen su eficacia clínica en aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE. En particular, su desempeño clínico en escenarios epidemiológicos particulares como se observa en nuestro país donde la producción de BLEE alcanza valores de endemia. Además, no están disponibles datos clínicos sobre el impacto de estos nuevos puntos de corte en BLEEs como CTX-M, que se caracteriza por una marcada disociación en los perfiles de hidrólisis de las cefalosporinas, donde la misma enzima en diferentes huéspedes bacterianos puede presentar distintos perfiles de expresión fenotípica.

Tal como se puede apreciar en un análisis preliminar utilizando la base de datos Whonet-Argentina (año 2008), estos nuevos puntos de corte no afectarían significativamente el reporte de cepas BLEE negativas. Pero por el contrario, en aquellas cepas que producen BLEE y que suelen presentar disociación entre cefotaxima-ceftacidima, se verían incrementados los reportes de sensibilidad de la cefalosporina menos afectada, trayendo aparejado un aumento en los niveles de sensibilidad. Una vez más, se desconoce si estas diferencias en el fenotipo reportado podrían tener alguna implicancia clínica.

	CLSI 2010	CLSI 2009
<i>Klebsiella</i> BLEE+ (n=1210)*		
CTX	S 4%	S 0%
CAZ	S 15%	

	CLSI 2010	CLSI 2009
<i>Klebsiella</i> BLEE- (n=1437)		
CTX	R 9%	R 7%
CAZ	R 7%	R 5%

	CLSI 2010	CLSI 2009
<i>E. coli</i> BLEE+ (n= 988)*		
CTX	S 12%	S 0%
CAZ	S 41%	

	CLSI 2010	CLSI 2009
<i>E. coli</i> BLEE- (n= 13240)		
CTX	R 3%	R 1%
CAZ	R 2%	R 1%

	CLSI 2010	CLSI 2009
<i>P. mirabilis</i> BLEE+ (n=277)*		
CTX	S 5%	S 0%
CAZ	S 87%	

	CLSI 2010	CLSI 2009
<i>P. mirabilis</i> BLEE- (n=827)		
CTX	R 0%	R 0%
CAZ	R 1%	R 1%

* BLEE+ definido como presencia de inhibición (huevo) entre ac. clavulánico y cefalosporinas de 3° generación. CTX: cefotaxima; CAZ: ceftacidima

Por lo expuesto previamente, consideramos prudente hasta que surja información clínica relevante a nivel internacional, continuar con la búsqueda reporte e informe de BLEE en las pruebas de rutina. Para ello deberán utilizar los lineamientos de búsqueda de BLEE del CLSI del año 2009 (M100-S19), las recomendaciones locales de tamizaje (consenso) y los criterios de informe conocidos a la fecha:

- ⇒ **BLEE+ informar R a todas las penicilinas, cefalosporinas y monobactames independientemente de las zonas de inhibición o CIM obtenidas.**
- ⇒ **Si resulta BLEE-, informar según punto de corte ACTUALIZADO, es decir, CLSI 2010.**

Este criterio conservador será oportunamente revisado en función de la bibliografía científica disponible.

Esta recomendación ha sido adoptada de manera conjunta por 19 países de la región de las Américas.

Propuesta de informe de BLEEs: se sugiere seguir informando las cepas productoras de BLEEs como **BLEE positiva** e informar todas las **penicilinas, cefalosporinas y monobactames como resistentes**, pero acompañado de una llamada aclaratoria

para cada una de las drogas que presentara resultado de aparente sensibilidad cuando se aplican los puntos de corte del 2010, citando:

"De acuerdo a CLSI M100-S20 2010, CAZ y/o CTX y/o FEP y/o AZT, sería/n sensible/s en base a parámetros PK/PD. Sin embargo, no se disponen de suficientes datos clínicos que aseguren la eficacia de esta/s droga/s en aislamientos con este mecanismo de resistencia (BLEE)"

Se presentan a manera de ejemplo dos situaciones frecuentes en los laboratorios de microbiología:

Ejemplo 1: *Klebsiella pneumoniae*

Antibiótico	Halo	Informe
Cefotaxima	12 mm	R
Ceftacidima	22 mm	R (*)
Aztreonam	21 mm	R (*)
Cefepima	15 mm	R (*)
Huevo AMC-CTX: positivo		BLEE POSITIVO

(*) "De acuerdo a CLSI M100-S20 2010, CAZ y AZT serían sensible y FEP intermedio en base a parámetros PK/PD. Sin embargo, no se disponen de suficientes datos clínicos que aseguren la eficacia de estas drogas en aislamientos con este mecanismo de resistencia (BLEE)"

Ejemplo 2: *Proteus mirabilis*

Antibiótico	Halo	Informe
Cefotaxima	8 mm	R
Ceftacidima	28 mm	R (*)
Aztreonam	22 mm	R (*)
Cefepima	13 mm	R
Huevo AMC-CTX: positivo		BLEE POSITIVO

(*) "De acuerdo a CLSI M100-S20 2010, CAZ y AZT serían sensible en base a parámetros PK/PD. Sin embargo, no se disponen de suficientes datos clínicos que

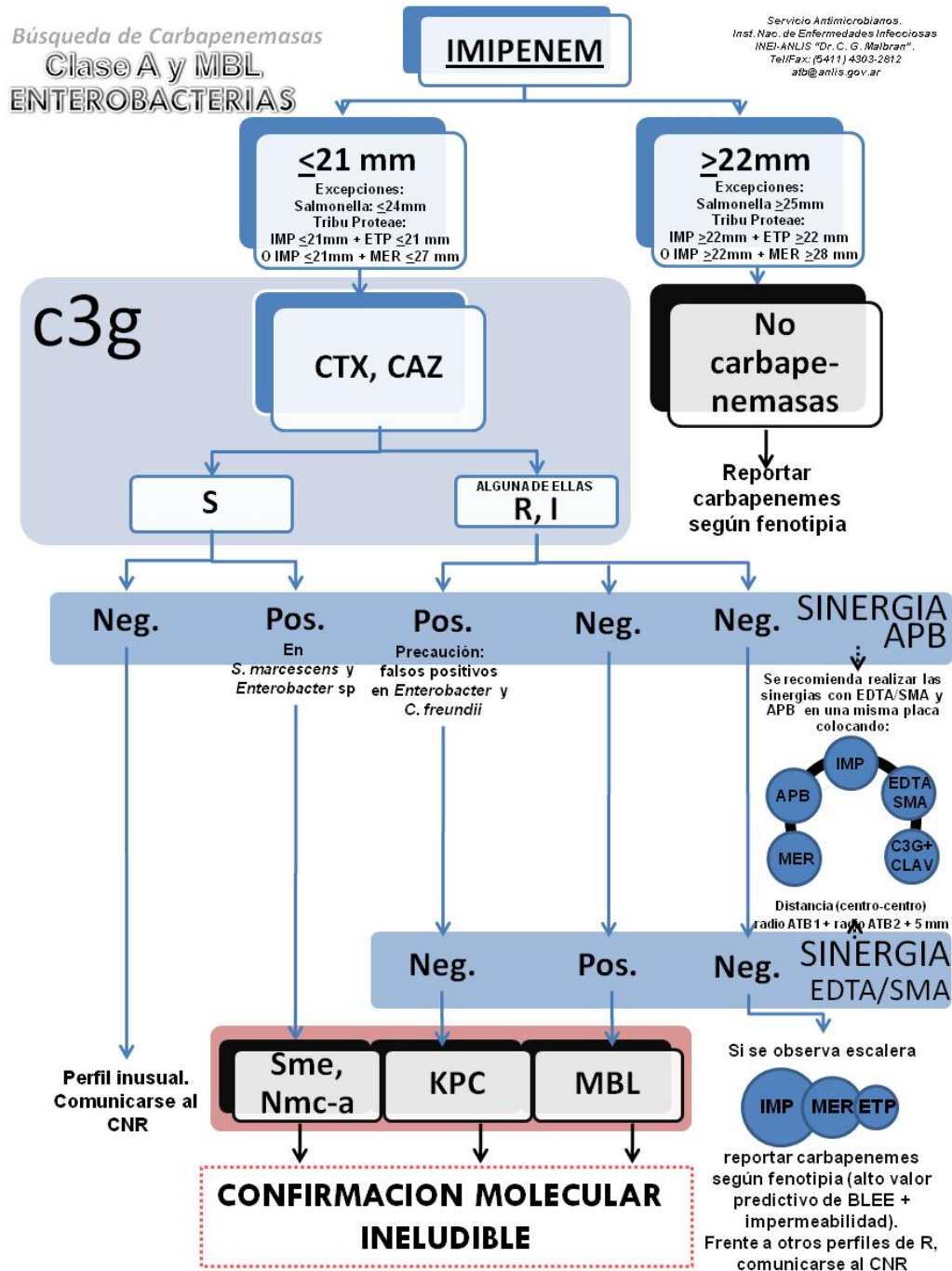
aseguren la eficacia de estas drogas en aislamientos con este mecanismo de resistencia (BLEE)"

14.- Enterobacterias y nuevos puntos de corte para carbapenemes:

El CLSI publicará los puntos de cortes actualizados para carbapenemes en un **nuevo suplemento** del M100-S20. Por ello, nos parece prudente esperar a esta actualización para hacer un análisis detallado de los cambios propuestos y su impacto en la eficacia clínica y la compatibilidad con nuestra epidemiología y modalidad de trabajo.

Mientras tanto y en base a la experiencia local, proponemos una metodología sensible, específica y validada en los laboratorios de microbiología, para la búsqueda de carbapenemasas. Esta estrategia cobra más valor en estos días ya que nos encontramos en un punto de inflexión en la epidemiología de cepas productoras de carbapenemasas móviles. Es un momento decisivo que requiere del máximo esfuerzo de todo el equipo de salud para la contención de estos mecanismos. Recientemente, hemos detectado la emergencia y diseminación de enterobacterias productoras de KPC con características fenotípicas inusuales por el método de difusión: halos de IMP>MER>ETP, simulando las escaleras fenotípicas características de CTX-M. Por lo tanto hemos introducido en el esquema de búsqueda de carbapenemasas propuesto en el año 2009, algunas modificaciones en la etapa de confirmación fenotípica. Esta actualización consiste en un simple cambio de orden en los métodos confirmatorios, de modo tal de priorizar aquellas técnicas más específicas como son la sinergia con Acido borónico (APB) como inhibidor selectivo de carbapenemasas de clase A como KPC, Sme, Nmc/a en no productores de AMP-C. Esta búsqueda optimizada de carbapenemasas permitirá garantizar la correcta detección de las mismas, incluidas las variantes inusuales de KPC. Del mismo modo, el esquema ha sido actualizado de modo tal de incluir señales de alarma para aquellos mecanismos recientemente emergentes a nivel global.

Esquema propuesto para la búsqueda de carbapenemasas clase A y MBL en Enterobacterias:



Esquema basado en: 1) Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae. Pasteran F, et al. JCM. 2009; 47:1631-1639. 2) Controlling False-Positive Results Obtained with the Hodge and Masuda Assays for Detection of Class A Carbapenemase in Species of Enterobacteriaceae by Incorporating Boronic Acid. Pasteran F et al. JCM. 2010; 48:1323-1332.

Propuesta de informe de carbapenemasas:

Los criterios de informe sugeridos por el INEI para las distintas carbapenemasas son los siguientes:

Sme/NMC: no se recomienda el uso de penicilinas, cefalosporinas (1ª y 2ª generación) y carbapenemes independientemente de la sensibilidad in vitro. Opciones de tratamiento (requieren demostrar sensibilidad): amoxicilina/clavulánico, piperacilina-tazobactama, cefalosporinas de 3ª y 4ª gen. y monobactames (demostrar ausencia de BLEE asociada) y agentes no beta-lactámicos.

KPC: no se recomienda el uso de penicilinas, cefalosporinas (todas las generaciones), monobactames y carbapenemes independientemente de la sensibilidad in vitro. Opciones de tratamiento (requieren demostrar sensibilidad): agentes no beta-lactámicos.

MBL: no se recomienda el uso de penicilinas, cefalosporinas (todas las generaciones) y carbapenemes independientemente de la sensibilidad in vitro. Opciones de tratamiento (requieren demostrar sensibilidad): monobactames, piperacilina-tazobactam y agentes no beta-lactámicos.

Para todas las carbapenemasas, se recomienda extremar las medidas de control de infecciones.