

## NOVEDADES 2011

### 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 más relevantes publicadas en enero de 2011 en el documento **M100-S21** del **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): “Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement”**. El documento **M100-S21** 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-S21.**

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” volvemos a incluir el “ANEXO: Recomendaciones del INEI”, con comentarios y sugerencias relacionadas a los dos cambios de mayor importancia en las **Enterobacterias** que realizó el CLSI en los últimos años en los documentos M100-S20 (enero 2010), M100-S20U (junio 2010) y M100-S21 (enero 2010):

- A.- Puntos de corte de cefalosporinas y aztreonam, y
- B.- Puntos de corte de carbapenemes.

#### 1.- Redistribución/Reubicación de Tablas y Apéndices

Una de las características del nuevo suplemento M100-S21 es que se han renombrado, reenumerado y/o reubicado varias tablas y apéndices. Por lo tanto, tenerlo en cuenta cuando se desee ubicar una tabla específica que probablemente no va a coincidir con la numeración del año anterior.

## 2.- Reubicación de Tablas de M-100 a M45-A2

Las Tablas enumeradas a continuación fueron reubicadas del documento M100-S20 al M45-A2 publicadas en Agosto de 2010.

Tabla 15 (M45-A2): Criterios de interpretación de las zonas de inhibición y CIM para *Vibrio cholerae*.

Tabla 16 (M45-A2): Criterios de interpretación de CIM para potenciales agentes bacterianos de bioterrorismo: *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Francisella tularensis*, and *Brucella* spp.

Tabla 8 (M45-A2): Criterios de interpretación de CIM de *Helicobacter pylori*.

## 3.- Anaerobios

Se han incorporado las Tablas para evaluar la sensibilidad en bacterias anaerobias y sus respectivos Controles de Calidad (Tablas 1C, 2J, 4D y 4E).

## 4.- Enterobacterias:

a) Se incorporó información sobre los esquemas de dosificación para algunos agentes antimicrobianos y las recomendaciones para el informe cuando se implementan los nuevos puntos de corte.

*“Los puntos de corte se basaron en esquemas de dosificación derivados de las concentraciones plasmáticas (en adultos con función renal y hepática normal). Cuando se implementen nuevos puntos de corte se recomienda fuertemente que los laboratorios compartan esta información con los médicos infectólogos, farmacéuticos, los comités de farmacia y control de infecciones. Los esquemas de dosificación y criterios de prescripción para el tratamiento de infecciones en pacientes particulares, deben ser revisados y consensuados entre los médicos de la institución.”*

b) En la Tabla 2A, se cambiaron nuevamente los puntos de corte para **Cefazolina** y se incorporaron los esquemas de dosificación en los cuales se basaron los mismos.

Cefazolina	CLSI M100-S20 (2010)			CLSI M100-S21 (2011)			Criterio de interpretación basado en el esquema de dosificación de 2g / 8h
	S	I	R	S	I	R	
MIC (µg/ml)	≤1	2	≥4	≤2	4	≥8	
Zona (mm)	-	-	-	≥23	20-22	≤19	

Ver Anexo: Recomendaciones INEI.

**5.- Pseudomonas aeruginosa**

a) En la Tabla 2B-1 se agregó información sobre los esquemas de dosificación para algunos agentes antimicrobianos y las recomendaciones para el informe cuando se implementan los nuevos puntos de corte.

*“Los puntos de corte fueron basados en los esquemas de dosificación derivados de de las concentraciones plasmáticas (en adultos con función renal y hepática normal). Cuando se implementen nuevos puntos de corte se recomienda fuertemente que los laboratorios compartan esta información con los médicos infectólogos, farmacéuticos, los comités de farmacia y control de infecciones. Los esquemas de dosificación y criterios de prescripción para el tratamiento de infecciones en pacientes particulares, deben ser revisados y consensuados entre los médicos de la institución.”*

	CIM (ug/ml)			Difusión (mm)			
	S	I	R	S	I	R	
<b>Ceftacidima</b>	≤8	16	≥32	≥18	15-17	≤14	Criterio de interpretación basado en el esquema de dosificación de 1g / 6h o 2g / 8h
<b>Cefepime</b>	≤8	16	≥32	≥18	15-17	≤14	Criterio de interpretación basado en el esquema de dosificación de 1g / 8h o 2g / 12h
<b>Aztreonam</b>	≤8	16	≥32	≥22	16-21	≤15	Criterio de interpretación basado en el esquema de dosificación de 1g / 6h o 2g / 8h

b) Se eliminaron de las Tablas de *P. aeruginosa* varias drogas debido a que no se encuentran mas disponibles en el mercado o presentan limitadas indicaciones para esta especie: ceftizoxima, cefoperazona, moxalactam, ceftriaxona y cefotaxima.

**6.- Daptomicina**

Se aclara que daptomicina no debería ser informada para aislamientos de tracto respiratorio inferior, en Tabla 2C, *Staphylococcus* spp, en Tabla 2H1, *Streptococcus* spp. B-hemolíticos, Tabla 2D, *Enterococcus* spp.

**7.- Streptococcus spp. B hemolíticos**

Se agrega en la Tabla 2H1 una tabla suplementaria (Tabla 2H1-S7) para el screening de la resistencia inducible a clindamicina en *Streptococcus* spp. B-hemolíticos.

“Dado que la significancia clínica de la resistencia inducible entre los estreptococos B-hemolíticos todavía no es clara, podría no ser necesario realizar el test de inducción a todos los aislamientos que son resistentes a eritromicina y sensibles o intermedio a clindamicina; sin embargo, se deberían evaluar todos los aislamientos de infecciones invasivas”.

“Cuando se aisle *Streptococcus* Grupo B de una mujer embarazada con alergia severa a la penicilina (alto riesgo de anafilaxia), se debería evaluar e informar la sensibilidad a eritromicina y clindamicina.”

Prueba de screening	Resistencia inducible a Clindamicina	
<b>Organismo</b>	<i>Streptococcus</i> spp. B-hemolíticos resistente a eritromicina y sensible o intermedio a clindamicina	
<b>Método</b>	Difusión por discos	Microdilución en caldo
<b>Medio</b>	MHA o TSA suplementado con sangre ovina (5% v/v)	CAMHB con LHB (2.5%-5% v/v)
<b>Concentración de Antibiótico</b>	Disco de eritromicina 15 ug y clindamicina 2 ug, a una distancia de 12 mm.	1ug/ml de eritromicina y 0.5 ug/ml de clindamicina en el mismo posillo.
<b>Inóculo</b>	Recomendaciones estandar del método de difusión.	Recomendaciones estandar del método de microdilución.
<b>Condiciones de incubación</b>	35 +/- 2°C; 5% CO <sub>2</sub>	35 +/- 2°C; aire
<b>Tiempo de incubación</b>	20-24hs	20-24hs
<b>Resultados</b>	Achatamiento de la zona de inhibición adyacente al disco de eritromicina (referido como zona D) = resistencia inducible a clindamicina.  Una pátina de crecimiento dentro de la zona de inhibición del disco de clindamicina = resistencia a clindamicina, aunque no haya zona D aparente.	Crecimiento= resistencia inducible a clindamicina;  Sin crecimiento= ausencia de resistencia inducible a clindamicina

<b>Informe</b>	<p>Informar los aislamientos con resistencia inducible a clindamicina como “Resistentes a clindamicina”.</p> <p>Podría incluirse un comentario “Este aislamiento aparenta ser resistente basado en la detección de la resistencia inducible a clindamicina. En algunos pacientes, clindamicina podría aún seguir siendo efectiva”</p>	
<b>Recomendaciones de QC</b>	<p><i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 para QC rutinario de los discos.</p>	<p><i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619.  <i>S. aureus</i> ATCC BAA-976 o <i>S. aureus</i> ATCC 29213 = sin crecimiento.  <i>S. aureus</i> ATCC BAA-977 = crecimiento.</p>

#### 7.- Sugerencias para la confirmación de resultados de Resistente (R), Intermedio (I) o No-sensible (NS) e identificación del organismo:

En el Apéndice A se detallan una serie de sugerencias para la verificación de los resultados de las pruebas de sensibilidad **Resistente (R), Intermedio (I) o No-sensible (NS) e identificación del organismo**. Este Apéndice se ha modificado y ampliado con respecto al del año 2010. En la Tabla se reflejan una lista de combinaciones droga/organismo que incluyen fenotipos que: I) no han sido documentados previamente (Categoría I), II) son poco comunes (Categoría II), o III) podrían ser comunes pero son de preocupación epidemiológica (Categoría III)

##### **ACCIONES A SEGUIR en:**

###### **(i) CATEGORIA I :**

1) Confirmar la identificación y sensibilidad del organismo (ver nota al pie de Tabla “a”, 2) Informar al Control de Infecciones, 3) Enviar el aislamiento a un Laboratorio de Salud Pública y 4) Conservar el aislamiento.

*Nota: Podría ser apropiado notificar al Control de Infecciones los hallazgos preliminares antes de la confirmación de los resultados.*

###### **(ii) CATEGORIA II :**

1) Confirmar la identificación y sensibilidad del organismo si la resistencia es poco común en su Institución (ver nota al pie de Tabla “a”), 2) Evaluar con el Control de Infecciones para determinar si son necesarios procedimientos de informe especiales o futuras acciones, 3) Determinar con el Departamento de Salud Pública local cual de los aislamientos se les debería informar y cuando se les debería enviar.

###### **(iii) CATEGORIA III :**

1) Confirmar la identificación y sensibilidad del organismo si la resistencia es poco común en su Institución (ver nota al pie de Tabla “a”), 2) Evaluar con el Control de Infecciones para determinar si son necesarios procedimientos de informe especiales o futuras acciones.

**APENDICE A. Sugerencias para la Confirmación de Resultados de Resistente (R), Intermedio (I) o No-sensible (NS) e Identificación del Organismo:**

Organismo o grupo de Organismos	Resistencia Fenotípica Detectada <sup>a</sup>	Frecuencia y Significancia de RESISTENCIA. Acciones a seguir luego de Confirmación de resultados		
		Categoría I	Categoría II	Categoría III
		Resistencia NO DOCUMENTADA (o raramente) a la fecha	Resistencia POCO COMÚN en la mayoría de las Instituciones	Resistencia que PODRÍA SER COMÚN, pero se considera de INTERÉS EPIDEMIOLOGIC O
		ACCIONES A SEGUIR:		
		(i)	(ii)	(iii)
<i>Enterobacteriaceae</i> (cualquiera)	Carbapenem -- I o R <sup>b</sup>		x	
	Amicacina, gentamicina y tobramicina - R			x
<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	Cefalosporinas de espectro extendido <sup>c</sup> - I o R			x
<i>Salmonella spp.</i> <sup>d</sup>	Cefalosporinas III y/o Fluorquinolonas - R		x	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Colistin/polimixina - R		x	
	Carbapenem - I o R			x
<i>P. aeruginosa</i>	Colistin/polimixina - R		x	
	Amicacina, gentamicina y tobramicina - R Carbapenem - I o R			x
<i>S. maltophilia</i>	Trimetoprima-sulfametoxazol - I o R		x	
<i>H. influenzae</i>	Carbapenem -- NS Cefalosporinas 3ra. gener. <sup>c</sup> --NS Fluorquinolona - NS	x		
	Amoxicilina-clavulánico -- R Ampicilina-R y β-lactamasa negativa		x	
<i>N. gonorrhoeae</i>	Cefalosporinas 3ra. gener. <sup>c</sup> -- NS		x	
	Fluorquinolonas - I o R			x
<i>N. meningitidis</i>	Ampicilina o penicilina - R Cefalosporinas 3ra. gener. <sup>c</sup> --NS Meropenem - NS minociclina - NS	x		
	Ampicilina o penicilina - I Azitromicina--NS Rifampicina - I o R		x	
	Cloramfenicol - I o R Fluorquinolona - I o R			x

<i>Enterococcus. spp</i>	Daptomicina -- NS Linezolid -- R		<b>x</b>	
	Vancomicina - R alto nivel de R a Aminoglucósidos			<b>x</b>
<i>S. aureus</i>	Vancomicina CIM >= 8 ug/ml e		<b>x</b>	
	Daptomicina -- NS Linezolid – R Quinupristín-dalfopristín – I o R Vancomicina CIM = 4 ug/ml		<b>x</b>	
	Oxacilina -- R			<b>x</b>
<i>S. coag .- negativa</i>	Daptomicina -- NS Linezolid – R Quinupristín-dalfopristín – I o R Vancomicina – I o R f		<b>x</b>	
<i>S. pneumoniae</i>	Linezolid – NS Vancomicina – NS	<b>x</b>		
	Fluorquinolona – I o R Imipenem o meropenem – I o R Quinupristín-dalfopristín – I o R Rifampicina – I o R		<b>x</b>	
	Usando los puntos de corte de no-meningitis: Amoxicilina o penicilina - R Cefalosporinas 3ra. gener. c -- R			<b>x</b>
<i>Streptococcus</i> B-hemolítico g	Ampicilina o penicilina – NS Cefalosporinas 3ra. gener. c -- NS Daptomicina – NS Ertapenem o Meropenem -NS Linezolid – NS Vancomicina – NS	<b>x</b>		
	Quinupristín-dalfopristín – I o R		<b>x</b>	
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	Daptomicina – NS Ertapenem o Meropenem -NS Linezolid – NS Quinupristín-dalfopristín – I o R Vancomicina – NS	<b>x</b>		

*I, intermedio; ID, identificación; NS, no-sensible; R, resistente.*

**“No-Sensible (NS):** Esta categoría se usa para microorganismos que sólo se les ha asignado la 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, ver nota al pie “a”.

<sup>a</sup> Asegurar que los resultados de las pruebas de sensibilidad y la identificación de los organismos sean precisos y reproducibles. Considerar los siguientes pasos:

1. Asegurarse que los resultados inusuales no sean debidos a errores de transcripción, contaminación, o por el uso de alguna placa, tarjeta o panel no apropiado o defectuoso.
2. Revisar los informes previos del paciente con el fin de determinar si el aislamiento fue detectado y verificado previamente.
3. Repetir la identificación del organismo y las pruebas de sensibilidad con el método inicial para asegurar que estos se reproducen.
4. Confirmar la identificación del organismo con un segundo método realizado “in house” o en un Laboratorio de Referencia.
5. Confirmar los resultados de sensibilidad del organismo con un segundo método (ej. “in house” o en un Laboratorio de Referencia). El segundo método podría ser un método de referencia del CLSI (p. ej. microdilución en caldo, dilución en agar o difusión con discos) o un método comercial aprobado por el FDA.

<sup>b</sup> Las CIMs de imipenem en *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, y *Morganella morganii* tienden a ser mayores (ej. CIMs en el nuevo rango de I o R) de las de meropenem o doripenem. Estos aislamientos podrían tener CIMs elevadas por otros mecanismos al de la producción de carbapenemasas.

<sup>c</sup> Cefalosporinas de espectro extendido= cefalosporinas III o IV (ver Glosario I CLSI).

<sup>d</sup> Cuando se realicen informes para *Salmonella spp.* a laboratorios de salud pública, incluya los resultados de sensibilidad “Intermedia” o “Resistencia” a cefalosporinas de 3ra. generación y/o sensibilidad “Intermedia” o “Resistencia” a fluorquinolonas o “Resistencia” a ácido nalidíxico.

<sup>e</sup> Raramente encontrados. Debido a su significancia en control de infecciones y salud pública, seguir las recomendaciones de la Categoría I para la notificación a las autoridades del Control de Infecciones y Salud Pública.

<sup>f</sup> Hay algunas especies de SCN en las cuales la CIMs a vancomicina podrían estar dentro de la categoría de Intermedio. Por el contrario, son raras las cepas de SCN con resistencia a vancomicina.

<sup>d</sup> Confirmar que los Grupos C y G son las variantes de colonia grande y no de colonia pequeña. Las variantes colonia pequeña de los Grupos C y G están incluidos dentro del Grupo viridans.

## **8.- Resistencia intrínseca en *Enterobacteriaceae*:**

Se ha incorporado un nuevo Apéndice B con el listado de las resistencias naturales de las enterobacterias mas frecuentes.

*“Resistencia intrínseca se define como una resistencia antimicrobiana inherente o innata (no adquirida), la cual se refleja en los patrones de resistencia salvaje de todos o casi todos los representantes de la especie. La resistencia intrínseca es tan frecuente que no son*



necesarias las pruebas de sensibilidad, p. ej. *Citrobacter spp.* es intrínsecamente resistente a ampicilina.”

“La tabla puede ser útil en al menos tres formas: 1) provee una forma de evaluar la precisión de las pruebas de sensibilidad; 2) ayuda en el reconocimiento de fenotipos comunes; y 3) puede asistir con la verificación de los datos acumulativos de las pruebas de sensibilidad. En la Tabla, un “R” significa que cuando se evalúa una combinación organismo-antibiótico el resultado esperado es resistencia. Un pequeño porcentaje (1-3%) podría aparecer como sensible debido a variaciones en el método, mutaciones, o bajos niveles de expresión de la resistencia. ”

“Un resultado de sensibilidad debería verse con precaución. Asegure que los resultados de las pruebas de sensibilidad y de identificación sean precisos y reproducibles.”

### APENDICE B. Resistencia intrínseca en *Enterobacteriaceae*

Antibiótico Microorganismo	Ampicilina	Amoxicilina- Ac. clavulánico	Ampicilina- sulbactam	Piperacilina	Ticarcilina	Cefalosporina I: Cefazolina, Cefalotina	Cefamicinas: Cefoxitina, Cefotetan	Cefalosporina II: Cefuroxima	Tetraciclinas	Nitrofurantoína	Polimixina B Colistín	
<i>Citrobacter freundii</i>	R	R	R			R	R	R				
<i>Citrobacter koseri</i>	R	R	R	R	R							
<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R	R			R	R	R				
<i>Enterobacter cloacae</i>	R	R	R			R	R	R				
<i>Escherichia coli</i>	No hay resistencia intrínseca a β-lactámicos en este organismo											
<i>Escherichia hermannii</i>	R				R							
<i>Hafnia Alves</i>	R	R	R			R	R					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R				R							
<i>Morganella morganii</i>	R	R				R		R	R	R	R	
<i>Proteus mirabilis</i>	No hay resistencia intrínseca a β-lactámicos en este organismo									R	R	R
<i>Proteus penneri</i>	R					R		R	R	R	R	
<i>Proteus vulgaris</i>	R					R		R	R	R	R	
<i>Providencia rettgeri</i>	R	R				R			R	R	R	
<i>Providencia stuartii</i>	R	R				R			R	R	R	
<i>Salmonella y Shigella spp.</i>	No hay resistencia intrínseca a β-lactámicos en este organismo; ver Tabla 2A, para informar ver comentario (6).											
<i>Serratia marcescens</i>	R	R	R			R	R	R		R	R	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R			R	R						

No están listadas las cefalosporinas de III, cefepime, aztreonam, ticarcilina-ac. clavulánico, piperacilina-tazobactam, y los carbapenemes, porque no hay resistencia intrínseca en *Enterobacteriaceae*.

## ANEXO: Recomendaciones del INEI

### A.- PUNTOS DE CORTE PARA CEFALOSPORINAS Y AZTREONAM EN ENTEROBACTERIAS

En el año 2010 la CLSI en el documento M100-S20 (Tabla 2A) publica por primera vez los nuevos puntos de corte para cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, y aztreonam, basados en la evaluación de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD). También fueron evaluados los puntos de corte de cefuroxima (parenteral), cefepime, cefotetan, cefoxitina, pero éstos no fueron modificados con respecto a los del año 2009. La nueva norma incluía los regímenes de dosis en los cuales se basaron los nuevos puntos de corte.

Uno de los puntos conflictivos de M100-S20, era que aquellos laboratorios que utilizaran los nuevos puntos de corte o criterios de interpretación de las cefalosporinas y aztreonam, no deberían realizar las pruebas de detección de BLEE antes del informe de los resultados (por ej: no sería necesario modificar los resultados para las cefalosporinas, aztreonam o penicilinas de sensible a resistente). Sin embargo, la evaluación de BLEEs podría seguir siendo utilizada con fines epidemiológicos o cuando lo solicite el control de infecciones.

Este año, en M100-S21, no ha habido modificaciones con respecto al año anterior en lo que respecta a la detección de BLEE en enterobacterias.

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 puede expresarse fenotípicamente de manera distinta. 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-ceftazidima, 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.

**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 que**

figuran en la Tabla Suplementaria 2A-S1 de CLSI M100-S21 (2011), 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, M100-S21 de CLSI 2011.

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

## B.- PUNTOS DE CORTE PARA CARBAPENEMES EN ENTEROBACTERIAS

En el mes de Junio de 2010, el CLSI publicó un suplemento especial complementario a CLSI M100-S20, denominado M100-S20U (por update) con los nuevos puntos de corte para CIM y difusión de carbapenemes en Enterobacterias adaptados según los parámetros PK/PD. Estos puntos de corte se mantienen en M100-S21.

*“Los nuevos criterios de interpretación de los carbapenemes fueron publicados por primera vez en junio de 2010 (M100-S20U) luego de la evaluación de las propiedades PK/PD, los escasos datos clínicos, y la distribución de CIMs que incluyen las recientemente descritas cepas productoras de carbapenemasas. Debido a las limitadas opciones de tratamiento para infecciones causadas por organismos con CIMs o zonas de inhibición en el rango de intermedio, los médicos podrían optar, como se ha reportado en la literatura, por regímenes que usen las dosis máximas recomendadas y posiblemente infusión intravenosa prolongada. Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas en aquellos aislamientos en los cuales las CIMs a carbapenemes o las zonas de inhibición de las pruebas de difusión se encuentren en los rangos de intermedio”.*

*“Hasta que los laboratorios puedan implementar los nuevos criterios de interpretación, se debe realizar el Método de Hodge modificado (MHT) como se describe en la Tabla Suplementaria 2A-S3. Después de la implementación de los nuevos criterios, no sería necesario realizar el MHT con otros fines mas que epidemiológicos o control de infecciones (ver Tabla 2A-S2)”.*

*“La efectividad clínica de los carbapenemes, en infecciones causadas por aislamientos para los cuales los resultados de CIM o de difusión entran en la categoría de intermedio, es incierta debido a la ausencia de estudios clínicos controlados”.*

*“Las CIMs de imipenem en *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, y *Morganella morganii* tienden a ser mayores (ej. CIMs en el nuevo rango de I o R) de las de meropenem o doripenem. Estos aislamientos podrían tener CIMs elevadas por otros mecanismos al de la producción de carbapenemasas”.*

**Enterobacterias: Nuevos puntos de corte para carbapenemes CLSI M100-S20U (2010)/ M100-S21 (2011)**

CIM (ug/ml)	CLSI M100-S19 (2009)			CLSI M100-S20U/S21		
	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

Difusión (mm)	CLSI M100-S19 (2009)			CLSI M100-S20U/S21		
	S	I	R	S	I	R
Doripenem	-	-	-	≥ 23	20-22	≤19
Ertapenem	≥ 19	16-18	≤15	≥ 23	20-22	≤19
Imipenem	≥ 16	14-15	≤13	≥ 23	20-22	≤19
Meropenem	≥ 16	14-15	≤13	≥ 23	20-22	≤19

Carbapenem	CLSI M100-S20U/S21 Criterio de interpretación basado en un esquema de dosificación de:
Doripenem	500 mg /8 h
Ertapenem	1 g/24 h
Imipenem	500 mg/6 h o 1g/8 h
Meropenem	1g/8 h

Esta nueva normativa M100-S20U/M100-S21 propone considerar como sospechosas de carbapenemasas todas las cepas con halo a carbapenemes dentro de la categoría de “no sensible” (intermedio o resistente). Ello se correspondería con halos ≤22mm para imipenem. Como se puede apreciar, los puntos de corte actualizados del CLSI se aproximaron a los propuestos desde el año 2007 por el Servicio Antimicrobianos (Pasteran y cols J. Clin. Microbiol, 2009. 47:1631-39). En virtud de simplificar la tarea de los laboratorios, proponemos unificar ambos criterios y utilizar como punto de corte de sospecha de carbapenemasas en

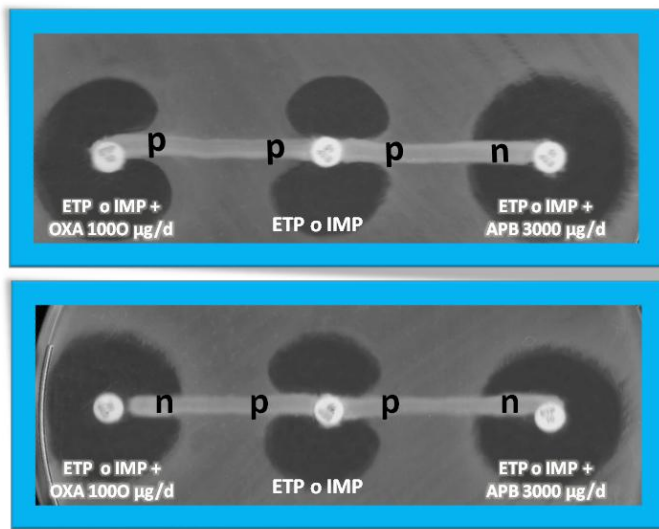
Argentina los halos de imipenem  $\leq 22$ mm. Esta modificación de 1 mm (de 21 a 22 mm) es posible de implementar en Argentina, ya que no se traduce en pérdida de sensibilidad en la detección de carbapenemasas.

Por razones similares a las expuestas previamente para las cefalosporinas y enterobacterias, **consideramos** no solo **prudente** sino **crítico continuar con la búsqueda y diferenciación de mecanismos de resistencia a carbapenemes**, no solo focalizado en KPC sino también en el resto de carbapenemasas que están emergiendo a nivel mundial.

Basado en la experiencia local, incluimos el algoritmo o esquema actualizado para la búsqueda de carbapenemasas, en el cual se han introducido algunas modificaciones con respecto al originalmente propuesto en el año 2009, 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 y la sinergia con agentes quelantes de Zn de metaloenzimas (MBLs). 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.

Un importante avance en la etapa confirmatoria lo constituyó la incorporación de cloxacilina/oxacilina en las pruebas fenotípicas. Este inhibidor específico de AmpC (y no de KPC) permite superar la baja especificidad del ácido borónico para detectar KPCs en cepas con altos niveles de AmpC (*Enterobacter*, *Citrobacter*). Aquellas cepas donde el mecanismo implicado en la resistencia a carbapenemes fuera la presencia de enzimas AmpC, cursarán con una doble inhibición (inhibidas por APB y CLOXA/OXA). Mientras que las KPCs (inclusive cuando esté presente en una especie bacteriana con hiperproducción de AmpC) y demás enzimas de clase A mostrarán sólo inhibición por APB y no por CLOXA/OXA. Estos inhibidores pueden ser utilizados en el método de Hodge “doble modificado” (Pasteran F. y cols. J. Clin. Microbiol, 2010. 48:1323-32) o en formato de discos combinados (o tabletas comerciales) como fuera recientemente comunicado (Giske C. y cols. Clin Microbiol Infec., 2011; 17:552-556).

*Método de Hodge “doble modificado” para detección de enzimas de Clase A, incluidas las KPCs. (Pasteran F y cols. 2010)*



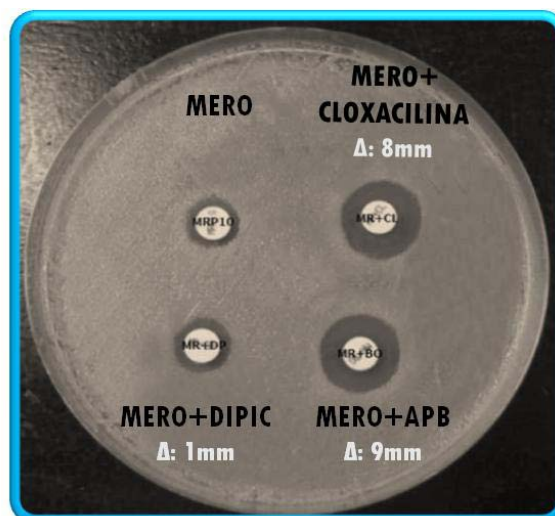
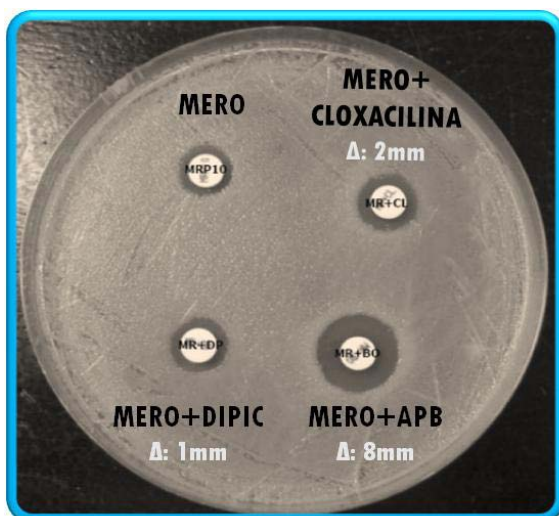
**PERFIL DE  
CARBAPENEMASA CLASE A**

MHT: positivo (actividad carbapenemasa)  
OXA-MHT: no inhibición (actividad carbapenemasa)  
APB-MHT: inhibición (no actividad carbapenemasa)

**PERFIL DE  
HIPERPRODUCTOR AMPC**

MHT: positivo (actividad tipo carbapenemasa)  
OXA-MHT: inhibición (no actividad carbapenemasa)  
APB-MHT: inhibición (no actividad carbapenemasa)

*Método de discos combinados para detección de KPC y MBLs (Giske y cols., 2011)*



**PERFIL KPC:**

APB  $\Delta \geq 4\text{mm}$  (POS)  
CLOXACILINA  $\Delta < 5\text{mm}$  (NEG)  
DIPICOLINICO  $\Delta < 5\text{mm}$  (NEG)

**PERFIL AMP-C:**

APB  $\Delta \geq 4\text{mm}$  (POS)  
CLOXACILINA  $\Delta \geq 5\text{mm}$  (POS)  
DIPICOLINICO  $\Delta < 5\text{mm}$  (NEG)

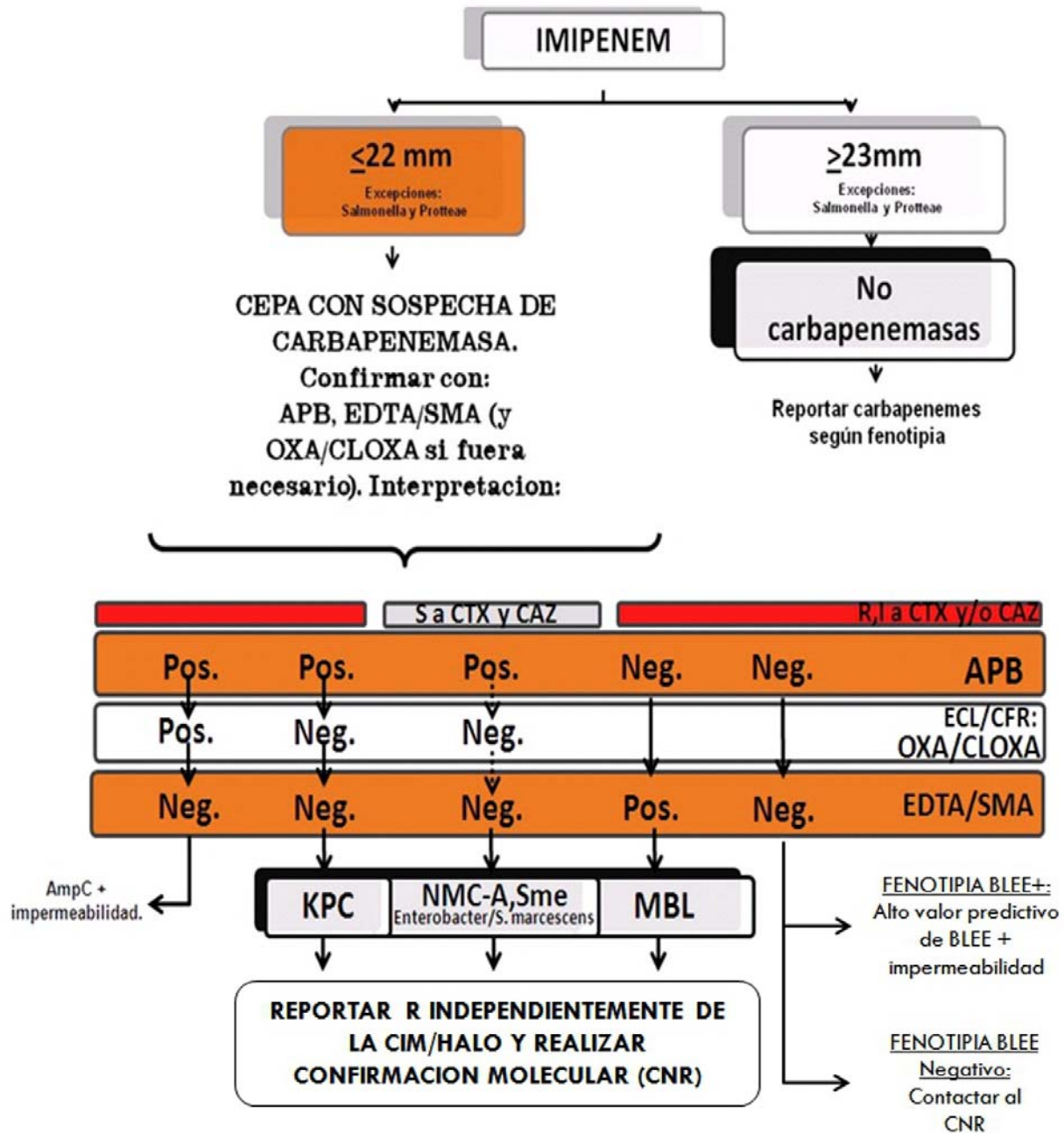
Los criterios de informe sugeridos por el INEI para las distintas carbapenemasas son los siguientes:

**Sme/NMC-A:** 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): 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.

## ESQUEMA ACTUALIZADO 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.



## **CONCLUSIONES FINALES.**

El problema de la resistencia está en constante evolución y cambio, sobre todo debido a la propagación intercontinental de los clones hiper-epidémicos. Ello hace posible que cualquier institución en el mundo pueda ser acosado por un mecanismo de resistencia emergente y/o inusual. Existe a la fecha una preocupación creciente por la diseminación intercontinental no solo de KPC sino también de una nueva carbapenemasa de la familia de las metaloenzimas, denominada NDM-1 (Nueva Delhi Metaloenzima). Esta enzima NDM-1 ha sido asociada a cepas de origen nosocomial pero también se encuentra en franca diseminación en cepas sin nexo epidemiológico con las instituciones de salud (de origen de la comunidad) fundamentalmente localizada en *E. coli* y *K. pneumoniae*. Endémica en India y Pakistán, esta carbapenemasa ha sido detectada en breve tiempo en más de 31 países de 4 continentes.

Frente a esta **situación epidemiológica de alerta global con la emergencia de nuevos mecanismos de resistencia** (NDM-1, OXA-48/163, etc), junto a la persistente diseminación de KPC en Argentina, **alentamos a los laboratorios a** realizar un esfuerzo y **confirmar fenotípicamente los mecanismos de resistencia en las cepas con halos a imipenem  $\leq 22$  mm** (o remitir a Centros de Referencia en caso de no poder efectuar estos pasos confirmatorios). La dinámica de diseminación de mecanismos descritos y la emergencia de nuevos, hacen imprescindible la confirmación molecular por parte del Centro Nacional de Referencia frente a cambios en la epidemiología actual (fenotipos y/o huéspedes inusuales, perfiles inusuales de resistencia e inhibición, etc).

**PARA TODAS LAS CARBAPENEMASAS, SE RECOMIENDA  
EXTREMAR LAS MEDIDAS DE CONTROL DE INFECCIONES**