

## NOVEDADES 2013

### CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI)

Alejandra Corso

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 **2013** en el documento **M100-S23** del **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**: “**Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement**”. El documento **M100-S23** provee las tablas de interpretación actualizadas de las pruebas de sensibilidad correspondientes a los documentos **M2-A11**: “Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standard - Eleventh Edition” y **M7-A9**: “Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard – Ninth Edition”, ambos publicados en el año **2012**.

**ESTE MATERIAL DE NINGUNA MANERA PRETENDE REEMPLAZAR LOS DOCUMENTOS NI TABLAS ORIGINALES PUBLICADOS EN M100-S23.**

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 documento se incluyeron “Novedades” relevantes en:

- *Staphylococcus spp.*, *Salmonella spp.*, *N. gonorrhoeae*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus B-hemolíticos*, *P. aeruginosa* y Resistencias intrínsecas.

## 1.- *Staphylococcus* spp.- Tabla 2C

- Se **eliminaron los criterios de interpretación** (puntos de corte) de todos los  $\beta$ -lactámicos a excepción de: penicilina, oxacilina y cefoxitina.

Entre los  $\beta$ -lactámicos ahora disponibles:

- Penicilina: representa a todas las penicilinas lábiles a penicilinasasa
- Oxacilina: representa a todas las penicilinas estables a penicilinasasa
- Cefoxitina: representa el marcador sustituto de oxacilina

- **Ceftarolina:** Cefalosporina parenteral con actividad anti-MRSA

Se incluyeron puntos de corte de ceftarolina para estafilococos y una gran variedad de microorganismos. La ceftarolina es un cefem de amplio espectro. Se diferencia del resto de los  $\beta$ -lactámicos por su actividad bactericida contra MRSA, debido a su afinidad por la PBP2a, como también contra *S. pneumoniae* no-sensibles a la penicilina, debido a su afinidad por la PBP2x. Es activa frente a *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*, pero su actividad es pobre frente a *P. aeruginosa*. Recordar que ceftarolina no es una droga activa frente a enterobacterias productoras de BLEE, AmpC o carbapenemasas.

	CIM ( $\mu\text{g/ml}$ )			Difusión (mm)			Comentarios
	S	I	R	S	I	R	
<b>Ceftarolina*</b>	$\leq 1$	2	$\geq 4$	$\geq 24$	21-23	$\leq 20$	<b>Para ser usado sólo con <i>S. aureus</i>, inclusive con MRSA.</b>

**\*Los criterios de interpretación están basados en regímenes de dosificación de 600 mg/12hs.**

- Se **eliminó el disco de oxacilina del método de difusión** para evaluar meticilino- resistencia en el **Grupo *Staphylococcus aureus*** (*S. aureus* y *S. lugdunensis*)

La eliminación del disco de oxacilina para *S. aureus* y *S. lugdunensis* se atribuye a que el disco de cefoxitina, a diferencia del de oxacilina, es capaz de detectar más eficientemente la meticilino-resistencia mediada por el gen *mecA*. Recordar que, el disco de cefoxitina representa el marcador sustituto de oxacilina para evaluar meticilino-resistencia pero en el informe debe referirse a los aislamientos como “oxacilino o meticilino-resistentes” u “oxacilino o meticilino-sensibles”.

En resumen, los  $\beta$ -lactámicos que podrían evaluarse en estafilococos serían:

- Penicilina: difusión con disco o CIM (*G. S. aureus* y SCN)
- Oxacilina: sólo CIM (*G. S. aureus* y SCN)
- Cefoxitina: difusión con disco (*G. S. aureus* y SCN), CIM (sólo *G. S. aureus*)
- Ceftarolina: difusión con disco o CIM (sólo *S. aureus*)

	Grupo <i>S. aureus</i>		SCN (excepto <i>S. lugdunensis</i> )	
	Disco (mm)	CIM ( $\mu\text{g/ml}$ )	Disco (mm)	CIM ( $\mu\text{g/ml}$ )
<b>Penicilina</b>	$\geq 29 / \leq 28$	$\leq 0.12 / \geq 0.25$	$\geq 29 / \leq 28$	$\leq 0.12 / \geq 0.25$
<b>Oxacilina</b>	--	$\leq 2 / \geq 4$	--	$\leq 0.25 / \geq 0.5$
<b>Cefoxitina</b>	$\geq 22 / \leq 21$	$\leq 8 / \geq 4$	$\geq 25 / \leq 24$	--
<b>Ceftarolina*</b>	$\geq 24 / \leq 20$	$\leq 1 / \geq 4$	--	--

\* Sólo *S. aureus*

- Se incluye un comentario sobre la **utilización de aminoglucósidos**:

*“Para estafilococos que sean sensibles, los aminoglucósidos son usados sólo en combinación con otros agentes activos que sean sensibles”*

## 2.- *Salmonella* spp. y fluorquinolonas: Tabla 2A

- Se extendieron las **recomendaciones para la interpretación e informe de fluorquinolonas en *Salmonella* spp.**

*“Las pruebas de sensibilidad para *Salmonella* tifoideas (*S. Typhi* y *Salmonella* Paratyphi A–C) se indican en aislamientos de origen extraintestinal e intestinal. No se indican las pruebas de sensibilidad de rutina para aislamientos intestinales de *Salmonella* spp. no-tifoideas.”*

*“Cuando se evalúen aislamientos fecales de *Salmonella* y *Shigella* spp., sólo se deberían informar ampicilina, una fluorquinolona y trimetoprima/sulfametoxazol. Para aislamientos extraintestinales de *Salmonella* spp., además debería evaluarse e informarse una cefalosporina de tercera generación y en el caso de que se solicite cloramfenicol”.*

- Para *Salmonella* spp., recordar que las cefalosporinas de 1ra. y 2da. generación, las cefamicinas y los aminoglucósidos podrían parecer activos *in vitro*, pero no son clínicamente efectivos y por lo tanto no deberían informarse como sensibles.

- Se han incorporado **nuevos puntos de corte** para **levofloxacina y ofloxacina** y se han **modificado** los de **ciprofloxacina** para ser usados con todas las *Salmonella* spp. Estas incorporaciones se basan en la necesidad de poder detectar los nuevos mecanismos de resistencia a quinolonas mediados por plásmidos, los PMQR. Estos mecanismos son menos frecuentes que los mecanismos cromosómicos de mutaciones en la DNA-girasa.

	CIM (µg/ml)			Difusión (mm)			Comentarios
	S	I	R	S	I	R	
<b>Ciprofloxacina</b>	≤1	2	≥4	≥21	15-20	≤15	<b>Enterobacteriaceae</b> <b>excepto <i>Salmonella</i> spp.</b>
<b>Levofloxacina</b>	≤2	4	≥8	≥17	14-16	≤13	
<b>Ciprofloxacina</b>	≤0.06	0.12 - 0.5	≥1	≥31	21-30	≤20	<b><i>Salmonella</i> spp.</b> <b>(incluye <i>S. Typhi</i></b> <b>and Paratyphi A-C)(**)</b>
<b>Levofloxacina</b>	≤0.12	0.25 - 1	≥2	--	--	--	
<b>Ofloxacina</b>	≤0.12	0.25 - 1	≥2	--	--	--	
<b>Ac. Nalidíxico</b>	≤16	-	≥32	≥19	14-18	≤13	<b>(*) (**)</b>

(\*) “Criterio de interpretación para ser usado en aislamientos de *Enterobacteriaceae* del tracto urinario y para todas las *Salmonella* spp.”

(\*\*) “El ácido nalidíxico podría usarse en *Salmonella* para evaluar la sensibilidad reducida a fluorquinolonas, hasta que los laboratorios puedan implementar los criterios de interpretación actuales para ciprofloxacina, levofloxacina, y/o ofloxacina. Las cepas de *Salmonella* resistentes a ácido nalidíxico podrían asociarse con falla clínica o respuesta tardía en pacientes con salmonelosis tratados con fluorquinolonas. Note que el ácido nalidíxico podría no detectar todos los mecanismos de resistencia a fluorquinolonas.”

### 3.- *Neisseria gonorrhoeae* y emergencia de resistencia a cefalosporinas. Tabla 2F

Recientemente se ha reportado falla de tratamiento en aislamientos de *N. gonorrhoeae* con CIMs elevadas a cefixima. A pesar que, según CLSI, las pruebas de rutina no serían necesarias en esta especie, en vista de la emergencia de

resistencia a cefalosporinas, se enfatiza en la evaluación de la sensibilidad en situaciones particulares con el fin de detectar la emergencia de este tipo de resistencia.

*“En caso de falla de tratamiento se debería considerar el cultivo y la realización de las pruebas de sensibilidad en *N. gonorrhoeae*. Los agentes antimicrobianos recomendados para evaluar incluyen, como mínimo, aquellos enumerados en el Grupo A (cefixima, ceftriaxona, ciprofloxacina, tetraciclina). Las guías más recientes del CDC para el diagnóstico y tratamiento se encuentran disponibles en <http://www.cdc.gov/std/Gonorrhea/>.”*

#### **4.- Resistencia inducible a Clindamicina en *Streptococcus* spp. $\beta$ -hemolítico y *Streptococcus pneumoniae*. Tabla 2G y 2H-1**

- Es bien conocida la pobre respuesta clínica a la terapia con clindamicina en aislamientos de *S. aureus* con resistencia inducible a clindamicina. Estudios recientes en infecciones humanas y en modelo animal mostraron resultados similares en *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos y *S. pneumoniae*.

En 2011, el CLSI incorporó a la Tabla 2H-1 (estreptococos  $\beta$ -hemolíticos) la Tabla Suplementaria 1 donde se describían las condiciones metodológicas para evaluar la resistencia inducible a clindamicina en este grupo bacteriano. En 2013, el CLSI acaba de incorporar a la Tabla 2G (neumococo) la Tabla Suplementaria 1 con las condiciones metodológicas para evaluar el mecanismo de resistencia inducible a clindamicina en *S. pneumoniae*.

Este mecanismo se evidencia con la implementación de: i) “D-Test”: colocando un disco de clindamicina de 2  $\mu$ g a 12 mm del borde de un disco de eritromicina de 15  $\mu$ g o, ii) Método de microdilución de 1 pocillo: colocando 1  $\mu$ g/mL de eritromicina y 0.5  $\mu$ g/mL de clindamicina en el mismo pocillo.

*“Evaluar la resistencia inducible a clindamicina en estreptococos  $\beta$ -hemolíticos y *S. pneumoniae* sólo si el aislamiento es resistente a eritromicina y sensible a clindamicina.”*

“Informar los aislamientos con resistencia inducible a clindamicina como **“resistentes a clindamicina”**”.

“Un comentario optativo podría estar incluido en el informe: **“Se sospecha que este aislamiento es resistente a clindamicina basado en la detección de resistencia inducible a clindamicina”**”.

**Tabla 2G. Tabla suplementaria 1. Screening de la resistencia inducible a clindamicina en *S. pneumoniae*.**

Prueba de screening	Resistencia Inducible a Clindamicina	
<b>Organismo</b>	<i>S. pneumoniae</i> resistente a eritromicina y sensible o intermedio a clindamicina	
<b>Método</b>	Difusión por discos (D-test)	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 5 µg y clindamicina 2 µg, 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 estándar del método de difusión.	Recomendaciones estándar 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 a clindamicina basado en la detección de la resistencia inducible a clindamicina."</p>	
<b>Recomendaciones de QC</b>	<p><i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 para QC rutinario de los discos.</p> <p><i>S. aureus</i> ATCC BAA-977= D-test positivo</p>	<p><i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619.</p> <p><i>S. aureus</i> ATCC BAA-976 = sin crecimiento.</p> <p><i>S. aureus</i> ATCC BAA-977 = crecimiento.</p>

- "Cuando se aísle *Streptococcus grupo B* de una mujer embarazada con alergia severa a la penicilina (alto riesgo de anafilaxia), se debería evaluar la sensibilidad a eritromicina y clindamicina (incluyendo la **resistencia inducible a clindamicina**) y se debería informar sólo clindamicina".

### 5.- *Streptococcus pneumoniae*- Tabla 2G

- CLSI acaba de **incorporar** a la Tabla 2G (neumococo), la Tabla Suplementaria 1 con las condiciones metodológicas para evaluar el mecanismo de **resistencia inducible a clindamicina** en *S. pneumoniae* (ver punto anterior 4).

- Se **revisaron** los **puntos de corte** para **tetraciclina** y se incorporaron **nuevos puntos de corte** de **doxiciclina**.

Esta incorporación es importante ya que doxiciclina podría ser una opción de tratamiento para aislamientos provenientes de neumonía adquirida en la comunidad. Los aislamientos sensibles a tetraciclina pueden considerarse sensibles a doxiciclina, sin embargo la sensibilidad a esta droga debería evaluarse directamente, ya que algunas cepas resistentes a tetraciclina podrían ser sensibles a doxiciclina.

<i>S. pneumoniae</i>	Disco (mm)		CIM (ug/ml)	
	Sensible	Resistente	Sensible	Resistente
<b>Tetraciclina</b>	<b>≥ 28</b>	<b>≤ 24</b>	<b>≤ 1</b>	<b>≥ 4</b>
<b>Doxiciclina</b>	<b>≥ 28</b>	<b>≤ 24</b>	<b>≤ 0.25</b>	<b>≥ 1</b>

- Se ha eliminado el comentario donde se mencionaba la predicción de la sensibilidad a algunos β-lactámicos en base a las CIMs de penicilina  $\leq 2$  µg/mL: “Las CIMs a penicilina  $\leq 2$  µg/mL indican sensibilidad a penicilina parenteral, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, cefepime, cefotaxima, ceftriaxona, y ertapenem”.

Esta decisión se fundamenta en que, aunque esporádicamente, se han descrito cepas con CIMs bajas a penicilina (1-2 µg/ml) y altas a cefotaxima (2-32 µg/ml) o amoxicilina (4-8 µg/ml).

Sin embargo, recordar que para aislamientos no-meníngeos: “**CIMs de penicilina  $\leq 0.06$  µg/mL (o zonas de oxacilina  $\geq 20$  mm) pueden predecir sensibilidad al resto de los β-lactámicos.**”

#### 6.- *Pseudomonas aeruginosa*: Tabla 2B-1 y 3A

- **Cambios en el QC** de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

Se modificaron los rangos para el control de calidad de discos de gentamicina y tobramicina en *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Rango aceptable (mm)
<b>Gentamicina</b>	<b>17-23</b>
<b>Tobramicina</b>	<b>20-26</b>

- Se incorporó **nuevo régimen de administración de imipenem** para *P. aeruginosa*, al que ya se mencionaba en CLSI 2012:

“Los criterios de interpretación para imipenem se basan en regímenes de dosificación de 1g cada 8 hs o **500 mg cada 6 hs.**”

## 7.- Tablas de Resistencias Intrínsecas- Apéndices B1, B2, B3 y B4

En 2011, se incorporó un Apéndice adicional para *Enterobacteriaceae* con las resistencias naturales o intrínsecas. En CLSI 2013, hubo leves **modificaciones** en el **Apéndice de enterobacterias** y se incorporaron nuevos **Apéndices** con las **resistencias intrínsecas** para: - **No-Enterobacteriaceae**, **Staphylococcus spp.** y **Enterococcus spp.**

*“Resistencia intrínseca se define como una resistencia antimicrobiana inherente o innata (no adquirida), la cual se reflejan 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.”*

*“Estas tablas puede ser útil en al menos tres formas: 1) proveen una forma de evaluar la precisión de las pruebas de sensibilidad; 2) ayudan en el reconocimiento de fenotipos comunes; y 3) pueden asistir con la verificación de los datos acumulativos de las pruebas de sensibilidad. En las Tablas, 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 B1. Resistencia intrínseca en *Enterobacteriaceae*

Antibiótico Microorganismo	Ampicilina	Amoxicilina- Acido clavulánico	Ampicilina-sulbactam	Piperacilina	Ticarcilina	Cefalosporina I: Cefazolina, Cefalotina	Cefamicinas: Cefoxitina, Cefotetan	Cefalosporina II: Cefuroxima	Imipenem	Tetraciclinas	Nitrofurantoina	Polimixina B Colistín
<i>Citrobacter freundii</i>	R	R	R			R	R	R				
<i>Citrobacter koseri</i>	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 $\beta$ -lactámicos en este organismo											
<i>Escherichia hermannii</i>	R				R							
<i>Hafnia alvei</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 <b>penicilinas y cefalosporinas</b> 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 $\beta$ -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						

**PRECAUCIÓN:** Recordar para *Salmonella* spp., que las cefalosporinas de 1ra. y 2da. generación, las cefamicinas y los aminoglucósidos podrían parecer activos *in vitro*, pero no son clínicamente efectivos y por lo tanto no deberían informarse como sensibles.

\* *Proteus* spp, *Providencia* spp, y *Morganella* spp. podrían tener CIMs elevadas a imipenem por otros mecanismos distintos a la producción de carbapenemasas. Los aislamientos que den sensibles deben informarse como sensibles.

**NOTA 1:** No están listadas las cefalosporinas de III, cefepime, aztreonam, ticarcilina-ac. clavulánico, piperacilina-tazobactam, y carbapenemes, porque no hay resistencia intrínseca en *Enterobacteriaceae*.

**NOTA 2:** Las enterobacterias son intrínsecamente resistentes a clindamicina, daptomicina, ácido fusídico, glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina), linezolid, macrólidos, quinupristín/dalfopristín y rifampicina.

**APENDICE B2. Resistencia intrínseca en No- Enterobacteriaceae**

Antimicrobiano / Microorganismo	Piperacilina	Ticarcilina	Ampicilina-sulbactam	Amoxicilina-Acido clavulanico	Piperacilina-tazobactam	Ticarcilina-clavulanato	Cefotaxima	Ceftriaxona	Ceftazidima	Cefepime	Aztreonam	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Polimixina B Colistin	Aminoglicosidos	Tetraciclinas	Ciprofloxacina	Trimetoprima	Trimetoprima- sulfametoxazol	Cloramfenicol	Fosfomicina
<i>Acinetobacter baumannii/ Acinetobacter calcoaceticus</i> complex			*	R							R			R					R		R	R
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	R	R	R	R	R		R	R		R	R	R		R	R	R			R			R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			R	R			R	R						R			R		R	R	R	R
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	R	R	R		R	R			R	R	R	R		R	t		R			R

\**Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* podría ser sensible a ampicilina-sulbactam debido a la actividad del sulbactam sobre estas especies.

<sup>t</sup> *Stenotrophomonas maltophilia* es intrínsecamente resistente a tetraciclina pero no a doxiciclina ni a minociclina.

**NOTE:** Las bacterias gram-negativas No-fermentadoras son también intrínsecamente resistentes a cefalosporinas I (cefalotina, cefazolina), cefalosporinas II (cefuroxima), cefamicinas (cefotixina, cefotetan), clindamicina, daptomicina, ácido fusídico, glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina), linezolid, macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina), penicilina (ej. benzilpenicilinas), quinupristín-dalfopristín, y rifampicina.

**APENDICE B3. Resistencia intrínseca en *Staphylococcus* spp.**

Antimicrobiano Microorganismo	Novobiocina	Fosfomicina	Acido Fusídico
<i>S. aureus/S. lugdunensis</i>	No hay resistencia intrínseca en esta especie.		
<i>S. epidermidis</i>	No hay resistencia intrínseca en esta especie.		
<i>S. haemolyticus</i>	No hay resistencia intrínseca en esta especie.		
<i>S. saprophyticus</i>	R	R	R
<i>S. capitis</i>		R	
<i>S. cohnii</i>	R		
<i>S. xylosus</i>	R		

**NOTA 1:** Las bacterias Gram-positivas son también intrínsecamente resistentes a aztreonam, polimixina B/colistín y ácido nalidíxico.

**NOTA 2:** Los *S. aureus* y estafilococos coagulasa-negativa oxacilina-resistentes (estafilococos metilino-resistentes [MRS]), son considerados resistentes a otros agentes β-lactámicos ej, penicilinas, β-lactámicos combinados con inhibidores, cefemes (a excepción de la cefalosporina con actividad anti-MRSA) y carbapenemes. Esto es porque la mayoría de los casos documentados de infecciones por MRS, han respondido pobremente a la terapia con β-lactámicos, o porque no se han presentado datos clínicos convincentes que documenten la eficacia clínica de estos agentes.



## ANEXO: Recomendaciones del INEI 2013

Fernando Pasteran

### 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-S23, no ha habido modificaciones en lo que respecta a la detección de BLEE en enterobacterias (Siguiendo limitado a fines epidemiológicos).

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-S23 de CLSI 2013.

Este criterio conservador será oportunamente revisado en función de la bibliografía científica disponible. Cabe destacar que otros grupos de trabajo en el tema a nivel mundial han adoptado criterios similares (Livermore D, JAC 2012)

## 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

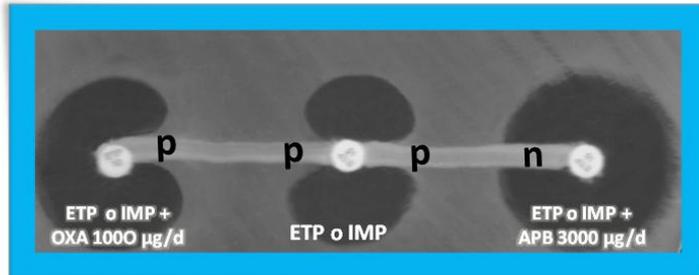
unificar ambos criterios y utilizar como punto de corte de sospecha de carbapenemasas en Argentina los halos de imipenem  $\leq 22$  mm. Esta modificación de 1 mm (de 21 a 22 mm) es posible de implementar en Argentina, ya que no se traduce en pérdida de sensibilidad en la detección de carbapenemasas.

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 a versiones anteriores. El esquema ha sido actualizado de modo tal de incluir señales de alarma para aquellos mecanismos recientemente emergentes a nivel global.

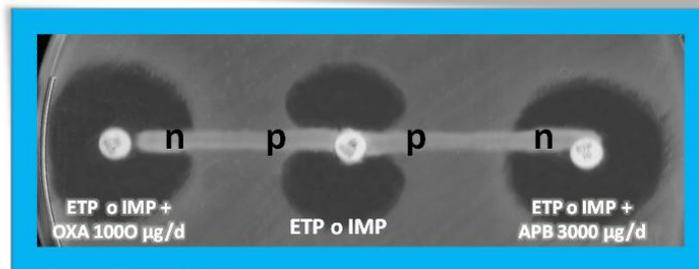
Un importante avance en la etapa confirmatoria lo constituyó la incorporación de cloxacilina/oxacilina en las pruebas fenotípicas. Este inhibidor específico de AmpC (y no de KPC) permite superar la baja especificidad del ácido borónico para detectar KPCs en cepas con altos niveles de AmpC (*Enterobacter*, *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**

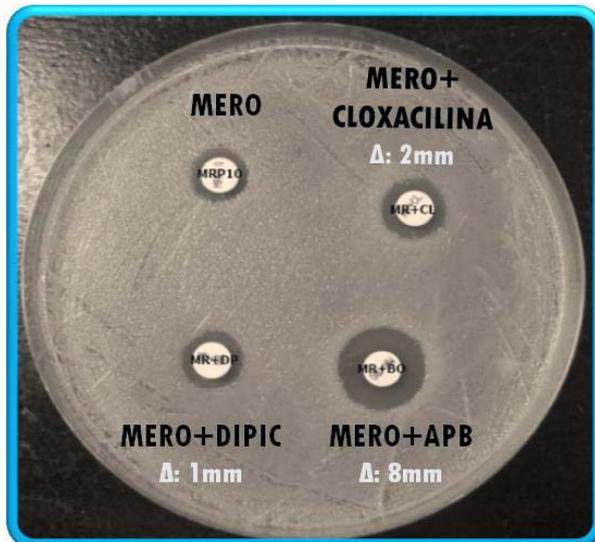
MHT: positivo (actividad carbapenemasa)  
OXA-MHT: no inhibicion (actividad carbapenemasa)  
APB-MHT: inhibicion (no actividad carbapenemasa)



**PERFIL DE  
HIPERPRODUCTOR AMPC**

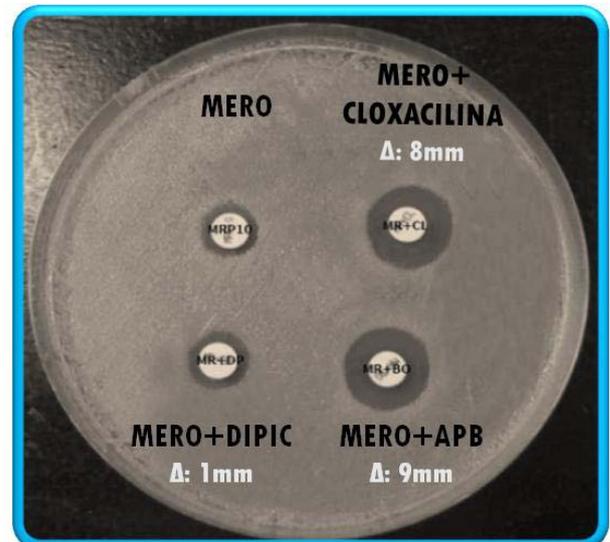
MHT: positivo (actividad tipo carbapenemasa)  
OXA-MHT: inhibicion (no actividad carbapenemasa)  
APB-MHT: inhibicion (no actividad carbapenemasa)

**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 (monoterapia) independientemente de la sensibilidad in vitro.

**KPC:** no se recomienda el uso de penicilinas, cefalosporinas (todas las generaciones), monobactames y carbapenemes (monoterapia) independientemente de la sensibilidad in vitro.

**MBL:** no se recomienda el uso de penicilinas, cefalosporinas (todas las generaciones) y carbapenemes (monoterapia) independientemente de la sensibilidad in vitro.

**Para todas ellas:** En recientes publicaciones científicas, la terapia definitiva con un régimen de combinación de antimicrobianos se asoció de forma independiente con la supervivencia de los pacientes infectados (infecciones severas) con cepas productoras de carbapenemasas (Tumbarello M., 2012; Daikos GM., 2011; Qureshi Z., 2012; Petrosillo M, 2013). Sin embargo, a la fecha, no existe consenso internacional sobre el tratamiento o combinación óptima para este tipo de mecanismos.

## ESQUEMA ACTUALIZADO PROPUESTO PARA LA BÚSQUEDA DE CARBAPENEMASAS CLASE A y MBL EN ENTEROBACTERIAS

Descargue la versión actualizada en:

<http://antimicrobianos.com.ar/category/algoritmos-manuales-protocolos/>

### 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**