

NOVEDADES 2014

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI)

Melina Rapoport

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 **2014** en el documento **M100-S24** del **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**: “**Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-fourth Informational Supplement**”. El documento **M100-S24** 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-S24.

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:

- Cefepime vs Enterobacterias, Incorporación de Cefazolina, Nuevos puntos de corte de carbapenemes vs *Acinetobacter* spp., Novedades en las pruebas de sensibilidad de Colistín.

1.- Cefepime y *Enterobacteriaceae* (Tabla 2A).

- Se **modificó el criterio de interpretación** (puntos de corte) para Cefepime vs *Enterobacteriaceae* (Tabla 2A) y se incorporó una **nueva categoría: Sensible dependiente de la dosis: SDD** (susceptible-dose dependent).

La categoría SDD se incorpora este año para Enterobacterias, pero ya se utilizaba en las pruebas de sensibilidad de antifúngicos.

Esta categoría determina que la sensibilidad de un aislamiento es dependiente del régimen de dosificación que se utilice. En los casos donde las pruebas de sensibilidad (CIM o difusión) determinen que la categoría de interpretación es SDD, será necesario utilizar un régimen de dosificación que resulte en una mayor exposición a la droga que el que se utilizó para establecer los puntos de corte. Esto se logra utilizando dosis mayores a las habituales, aumentando la frecuencia de las dosis, o ambos. Siempre considerando el máximo régimen de dosificación aprobado. Una mayor exposición a la droga aumenta la probabilidad de cubrir adecuadamente las cepas SDD.

El término SDD se recomienda en lugar de “intermedio” para Cefepime ya que existen múltiples regímenes de tratamiento aprobados para su uso, y de esta manera se incorpora la opción de utilizar dosis más altas en aquellos aislamientos con CIMes de 4 u 8µg/ml ó 19 a 24mm de zona de inhibición. **De esta manera el Cefepime podría seguir siendo una opción de tratamiento para estas cepas.**

Si se informa un aislamiento: Cefepime SDD, se puede incorporar en una nota la explicación como figura en la tabla del CLSI: **“El criterio de interpretación –Sensible- se basa en una dosis de cefepime de 1g/12hs. El criterio de interpretación –SDD- se basa en regímenes de dosificación que resulten en una mayor concentración de cefepime, ya sea aumentando la dosis, aumentando la frecuencia de dosis o ambos, hasta alcanzar los límites máximos de dosificación aprobados”.**

Puntos de corte Cefepime 2013

Metodología	Sensible	Intermedio	Resistente
CIM	≤8 µg/ml	16 µg/ml	≥32 µg/ml
Difusión	≥18mm	15-17mm	≤14mm

Nuevos Puntos de corte Cefepime 2014

Metodología	Sensible*	SDD**	Resistente
CIM	≤2 µg/ml	4-8 µg/ml	≥16 µg/ml
Difusión	≥25mm	19-24mm	≤18mm

*Sensible ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ para una dosis de 1g/12hs.

**SDD 4 $\mu\text{g/ml}$ para una dosis de 1g/8hs o 2g/12hs.

8 $\mu\text{g/ml}$ ó 19-24mm de zona de inhibición, para una dosis de 2g/8hs (no es posible correlacionar una zona de inhibición específica con una CIM específica; un aislamiento con una zona de inhibición en la categoría SDD debería considerarse como si tuviese una CIM de 8 $\mu\text{g/ml}$) (Apéndice E).

2.- Criterio de No Sensible

Para algunos antimicrobianos existe sólo la categoría Sensible. La ausencia de cepas resistentes explica que exista sólo esta categoría. Si algún aislamiento diera un resultado de “No Sensible”, debería confirmarse la identificación y repetirse las pruebas de sensibilidad.

3.- Cefazolina (Tabla 2A)

Se incorporó **Cefazolina** para las pruebas de sensibilidad de *Enterobacteriaceae* (Tabla 2A). **Para predecir el resultado de sensibilidad para las cefalosporinas orales que se utilizan en Infecciones Urinarias No Complicadas (IUNC), se recomienda utilizar Cefazolina en lugar de Cefalotina.**

Los resultados de Cefazolina predicen los resultados para las alternativas orales: Cefaclor, Cefdinir, Cefpodoxima, Cefprozil, Cefuroxima axetil, Cefalexina y Loracarbef, para la terapia de IUNC por *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*. Cuando el resultado de cefazolina sea Resistente, Cefpodoxima, Cefdinir y Cefuroxima axetil deberían probarse individualmente, ya que pueden ser sensibles.

Nota: Para *Salmonella* spp. y *Shigella* spp., las cefalosporinas de primera, segunda generación y cefamicinas pueden parecer activas in-vitro, pero no son efectivas clínicamente y no deberían reportarse como sensibles.

Nuevos puntos de corte para cefazolina (Tabla 2A):

	Difusión (mm)			CIM ($\mu\text{g/ml}$)		
	Sensible	Intermedio	Resistente	Sensible	Intermedio	resistente
Cefazolina (30 μg)	≥ 15	-	≤ 14	≤ 16	-	≥ 32

4.- Acinetobacter spp. y Carbapenemes (Tabla 2B-2)

Se han **modificado** los puntos de corte de **Imipenem** y **Meropenem** para las pruebas de difusión y dilución, y se aclaran los regímenes de dosificación para los cuales se establecieron dichos puntos de corte. Además se **incorporaron** los criterios de interpretación para **Doripenem**.

	Difusión (mm)			CIM (µg/ml)			Comentario
	S	I	R	S	I	R	
Doripenem (10µg)	≥18	15-17	≤14	≤2	4	≥8	El criterio de interpretación se basa en una dosificación de 500mg/8hs.
Imipenem (10µg)	≥22	19-21	≤18	≤2	4	≥8	El criterio de interpretación se basa en una dosificación de 500mg/6hs.
Meropenem (10µg)	≥18	15-17	≤14	≤2	4	≥8	El criterio de interpretación se basa en una dosificación de 1g/8hs o 500mg/6hs.

5.- Colistín: Puntos de corte para control de calidad de CIM (Tabla 5A)

En la tabla de control de calidad de pruebas de sensibilidad por dilución (CIM) **se incorporaron rangos** para los polipéptidos (Colistín y Polimixina-B) probados con y sin el **agregado de 0.002% de Polisorbato 80**. Y también se incorporó el rango de control de calidad para Polimixina-B vs *Pseudomonas aeruginosa* ATCC® 27853.

Tabla 5A. CIM: Control de calidad de organismos no fastidiosos.

CIM (µg/ml)	<i>Escherichia coli</i> ATCC® 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC® 27853
Colistín	0.25-2	0.5-4
Colistín (con 0.002% Polisorbato 80)	0.03-0.25	0.12-0.5
Polimixina-B	0.25-2	0.5-2
Polimixina-B (con 0.002% Polisorbato 80)	0.03-0.25	0.06-0.5

Las pruebas de sensibilidad para los polipéptidos son un tema complejo debido a la falta de estandarización y a la variabilidad intra e inter-laboratorial que se observa con todas las metodologías disponibles. El CLSI recomienda sólo las pruebas por dilución y utiliza a la microdilución en caldo (BMD) como método de referencia. Sin embargo se ha demostrado que los polipéptidos tienen capacidad de adherirse al plástico de las microplacas. Para evitar este fenómeno, se puede agregar un surfactante como el **Polisorbato 80** (Ej. Tween 80) a la prueba de sensibilidad, ya sea al inóculo bacteriano o al caldo MH (Hindler J.A y Humphries R. M., Journal of Clinical Microbiology 2013, 51(6):1678–1684). De todas maneras, **el CLSI no hizo ninguna recomendación en cuanto al agregado de surfactante a las pruebas de sensibilidad.**

6.- Reubicación de las tablas suplementarias y de control de calidad.

Las Tablas Suplementarias aparecen este año como Tablas 3 (anteriormente Tablas 2):

- Tabla 3A: Screening y pruebas confirmatorias para detección de β -lactamasas de espectro extendido en *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*.
- Tabla 3B: Pruebas confirmatorias para detección de carbapenemasas en *Enterobacteriaceae*.
- Tabla 3C: Screening y pruebas confirmatorias para detección de carbapenemasas en *Enterobacteriaceae* cuando se utilizan los puntos de corte de carbapenemes de M100-S20 (2010).
- Tabla 3D: Screening para detección de β -lactamasas en especies de *Staphylococcus*.
- Tabla 3E: Screening para detección de meticilino-resistencia (oxacilino resistencia) en especies de *Staphylococcus*.
- Tabla 3F: Screening para detección de CIM a Vancomicina ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ en *Staphylococcus aureus* y especies de *Enterococcus*.
- Tabla 3G: Screening para detección de resistencia inducible a clindamicina en especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus* spp. grupo β -hemolítico.
- Tabla 3H: Screening para detección de alto nivel de resistencia a mupirocina en *Staphylococcus aureus*.

- Tabla 3I: Screening para detección de alto nivel de resistencia a aminoglucósidos en especies de *Enterococcus*.

Las Tablas de Control de Calidad, anteriormente Tablas 3 y 4, se denominan ahora Tablas 4 y 5.