

NOVEDADES 2018

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI)

Melina Rapoport

Servicio Antimicrobianos

Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los 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 2018 en el documento **M100 28th Edition** del **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**: “**Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-eighth Informational Supplement**”. El documento **M100 28th** provee las tablas de interpretación actualizadas de las pruebas de sensibilidad correspondientes a los documentos **M2-13ed**: “Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standard - Thirteenth Edition” y **M7-11ed**: “Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard – Eleventh Edition”. **Los documentos M2-13ed y M7-11ed se actualizaron en 2018.**

ESTE MATERIAL DE NINGUNA MANERA PRETENDE REEMPLAZAR LOS DOCUMENTOS NI TABLAS ORIGINALES PUBLICADOS EN M100-S 28th Edition.

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. Se han agregado notas particulares en algunos puntos, con aclaraciones y recomendaciones del Laboratorio Nacional de Referencia (“*Nota del LNR*”).

A partir de 2016, CLSI incorporó una versión de “solo-lectura” en su página web para el documento M100, de manera que actualmente éste documento es de libre acceso en <http://clsi.org/m100>

En este documento se incluyeron "Novedades" relevantes en:

1. Cambios de nomenclatura.
2. Nuevos Puntos de corte: CIM y disco de Ceftacidima/avibactam para Enterobacterias y *P. aeruginosa*; disco de Ceftolozane/tazobactam para Enterobacterias; CIM de Dalbavancina para *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. β -hemolíticos, *Streptococcus* spp. grupo viridans.
3. Cambios en los métodos para detección de carbapenemasas:
 - a) Se agregó a *P. aeruginosa* dentro de los microorganismos a los que se puede realizar el mCIM;
 - b) Se incorporó eCIM (EDTA-modified carbapenem inactivation method) como complementario a mCIM para detección de metalo- β -lactamasas; c) Se eliminó la recomendación de probar el método CarbaNP con *Acinetobacter* spp.
 - d) Se eliminó el método de Hodge para búsqueda de carbapenemasas.
4. Tabla 2A "Enterobacterias": comentario extendido de uso de cefazolina como subrogante de cefalosporinas orales;
5. Tabla 2B-1 "*Pseudomonas aeruginosa*" y Tabla 2B-2 "*Acinetobacter* spp": comentario sobre la metodología para evaluar sensibilidad a colistín.
6. Tabla 2C "*Staphylococcus* spp.": Se agregó la especie *Staphylococcus schleiferi* a la lista de especies para las cuales cefoxitina no es un buen marcador de meticilino resistencia; Recomendación para detección de meticilino resistencia estratificado por especie. Indicación en el reporte de meticilino resistencia para SCN distintos de *S. lugdunensis*, *S. pseudintermedius* y *S. schleiferi*.
7. Control de Calidad: a) Cambios en el rango de control de calidad para *E. coli* ATCC 25922 vs cefixima y ciprofloxacina.
 - b) Tabla 4A-1(difusión) y 5A-1 (CIM) "Control de calidad de drogas para organismos no fastidiosos": Se cambió la localización de los rangos de las combinaciones de antibióticos β -lactámicos con inhibidores, y se creó una nueva Tabla para este grupo de drogas: Tabla 4A-2 y 5A-2.
8. Reubicación de interpretación con Puntos de Corte Epidemiológicos al Apéndice G.

NOVEDADES 2018:

1. Cambios de Nomenclatura:

Se modificaron los nombres de los siguientes microorganismos:

- *Cutibacterium acnes* (antes *Propionibacterium*)
- *Clostridioides difficile* (antes *Clostridium*)
- *Klebsiella aerogenes* (antes *Enterobacter*)*
- *Fusobacterium* spp. (antes *Fusobacterium nucleatum*)

* Para *K. aerogenes*, informar los resultados de las pruebas de sensibilidad, como se hubiese hecho antes para *Enterobacter aerogenes*, ya que la resistencia natural es la misma. (Apéndice B, Tabla B1).

Clarificación de *Enterobacter cloacae* complex (Apéndice B):

“*E. cloacae* complex incluye *E. asburiae*, *E. cloacae* y *E. hormaechei*. Otros miembros del complejo son *E. kobeii* y *E. ludwigii*, para los cuales no se poseen datos de sensibilidad antimicrobiana”

2. Nuevos Puntos de Corte:

Ceftacidima/Avibactam	Difusión (mm)			CIM (µg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
Enterobacteriaceae	≥21	-	≤20	≤8/4	-	≥16/4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥21	-	≤20	≤8/4	-	≥16/4

Ceftolozano/Tazobactam	Difusión (mm)			CIM (µg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
Enterobacteriaceae*	≥21	18-20	≤17	≤2/4	4/4	≥8/4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥21	17-20	≤16	≤4/4	8/4	≥16/4

*En 2018 se incorporó para Enterobacterias la interpretación de la prueba de sensibilidad por difusión con disco (gris).

Dalbavancina	CIM (µg/ml)			Comentario
	S**	I	R	
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤0.25	-	-	para <i>S. aureus</i>
<i>Enterococcus</i> spp.	≤0.25	-	-	Para <i>E. faecalis</i> Van-S
<i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i>	≤0.25	-	-	

**Confirmar los resultados de no-sensibilidad.

3. Métodos para detección de carbapenemasas:

a) mCIM (Método modificado de inactivación de carbapenemes) – Tabla 3C y 3C-1:

Se agregó a *Pseudomonas aeruginosa* dentro de los microorganismos a los que se le puede realizar esta metodología. A diferencia de las **enterobacterias** para las que se utiliza una **ansada de 1µl** del aislamiento a evaluar, para el caso de *P. aeruginosa* se debe utilizar una **ansada de 10µl**. El resto del procedimiento y la interpretación es idéntico al descrito para enterobacterias (Ver Tabla 3C).

Nota 1-CLSI: mCIM: Este método demostró una sensibilidad y especificidad >99% para la detección de KPC, NDM, VIM, IMP, SPM, SME y carbapenemasas tipo OXA en enterobacterias. Este método demostró una sensibilidad >97% y una especificidad del 100% para la detección de KPC, NDM, VIM, IMP, IMI, SPM, y carbapenemasas tipo OXA en *P. aeruginosa*. La detección de otras carbapenemasas no fue establecida. La realización del método **mCIM con *Acinetobacter* spp.** demostró una **pobre especificidad y baja reproducibilidad**, por lo que **no se recomienda este método para *Acinetobacter* spp.**

“Nota del LNR”: Estudios en el LNR han demostrado que el mCIM es altamente sensible y específico para la detección de KPC en enterobacterias y de MBL en enterobacterias distintas del grupo Proteaeae. OXA-163 no es detectada eficientemente por esta metodología.

b) **eCIM (Método modificado de inactivación de carbapenemes con el agregado de EDTA)** Tabla 3C: Este método tiene como finalidad diferenciar si la carbapenemasa producida es de la familia de las metalo- β -lactamasas (MBL). El método eCIM debe ser realizado conjuntamente al método mCIM. El resultado del eCIM es válido sólo si el mCIM es positivo. El método eCIM está validado únicamente para enterobacterias.

Procedimiento:

- i- Para cada aislamiento colocar 20 μ l de una solución de EDTA 0.5M en un tubo conteniendo 2ml de caldo tripticasa-soya, de manera de obtener una concentración final de EDTA 5mM.
- ii- Realizar los pasos 1 a 9 descriptos para el método mCIM, realizando el método mCIM y el eCIM en paralelo para el aislamiento sospechoso de producir MBL.
- iii- Colocar el disco de meropenem del tubo mCIM y del eCIM en la misma placa hisopada con *E. coli* ATCC® 25922.

Interpretación:

Interpretar el eCIM sólo si el mCIM es positivo. (mCIM positivo: zona de inhibición entre 6-15mm o zona de inhibición entre 16-18mm con presencia de colonias intrahalo).

***MBL positivo:** Incremento de la zona de inhibición **$\geq 5\text{mm}$** de **eCIM vs mCIM**. (para eCIM no tener en cuenta las colonias intra halo). Si el aislamiento produce una MBL, la actividad de la carbapenemasa será inhibida por el EDTA, de manera que el meropenem contenido en el disco no será tan eficientemente hidrolizado como en el tubo sin EDTA. El resultado es la inhibición del crecimiento del aislamiento indicador (*E. coli* ATCC) y un incremento de la zona de inhibición para el eCIM comparado a la zona de inhibición de mCIM.

***MBL negativo:** Incremento de la zona de inhibición **$\leq 4\text{mm}$** de **eCIM vs mCIM**. Si el aislamiento produce una serin-carbapenemasa, la actividad de la carbapenemasa no se verá afectada por la presencia de EDTA, por lo que habrá ninguna o una diferencia muy marginal entre el resultado de la zona de inhibición de eCIM vs mCIM.

Resumen:

mCIM negativo \rightarrow eCIM no interpretar = carbapenemasa negativo

mCIM positivo y eCIM negativo = presencia de serin-carbapenemasa

mCIM positivo y eCIM positivo = presencia de MBL.

mCIM indeterminado → eCIM no interpretar. Repetir mCIM o considerar la realización de alguna metodología alternativa, como los métodos colorimétricos.

Si el aislamiento fuese productor conjuntamente de serin-carbapenemasa y MBL, la diferenciación no sería posible y podría observarse un resultado falso negativo de eCIM.

"Nota del LNR": Se esperaría un resultado de mCIM/eCIM para la combinación de serin-carbapenemasa+MBL similar al que presenta la serin-carbapenemasa sola = mCIM positivo y eCIM negativo.

Control de calidad:

Klebsiella pneumoniae ATCC®BAA-1705 (KPC positiva) → mCIM positivo, eCIM negativo.

Klebsiella pneumoniae ATCC®BAA-1706 (carbapenemasa negativa) → mCIM negativo.

Klebsiella pneumoniae ATCC®BAA-2146 (NDM positiva) → mCIM positivo, eCIM positivo.

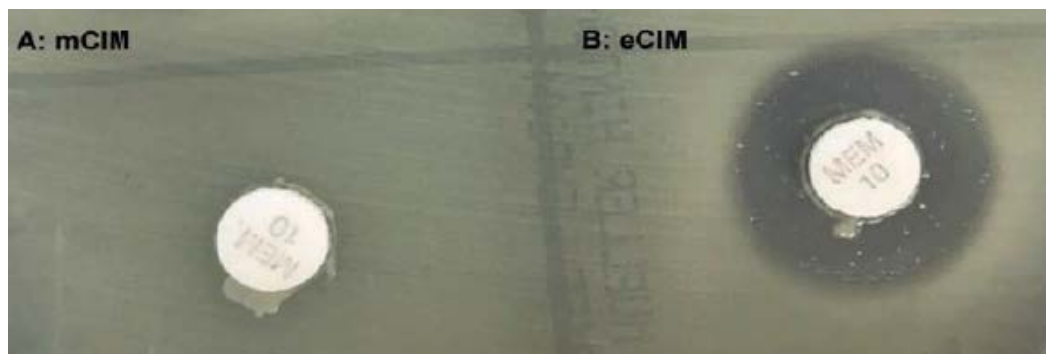
Nota 2-CLSI: eCIM: Este método demostró una sensibilidad >95% y una especificidad >92% para la diferenciación de MBL (NDM, VIM, IMP) de serin-carbapenemasas (KPC, OXA y SME) en enterobacterias. En los estudios del CLSI, una *K. pneumoniae* co-productora de NDM+OXA-181 arrojó un resultado falso negativo en 3 de 4 laboratorios de validación.

Foto 1:



mCIM negativo → carbapenemasa negativo.

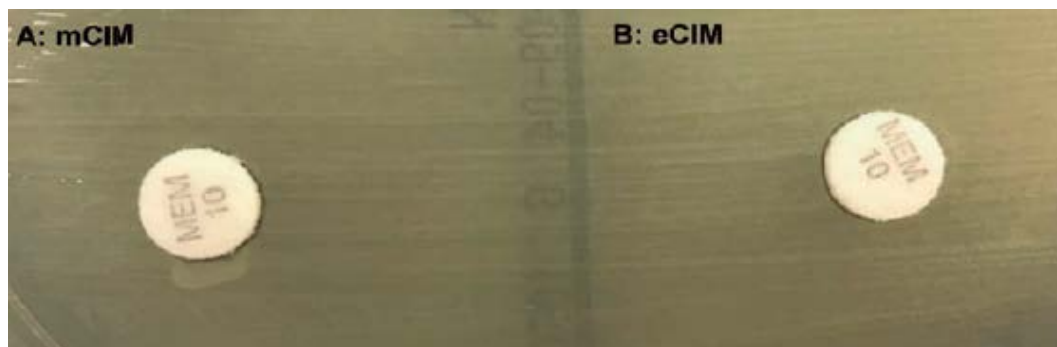
Foto 2:



mCIM 6mm positivo, eCIM 15mm $\rightarrow \Delta=9\text{mm} = \text{MBL positivo}$.

No tener en cuenta las colonias intra-halo al momento de realizar la lectura del eCIM.

Foto 3:



mCIM 6mm positivo, eCIM 6mm $\rightarrow \Delta=0\text{mm} = \text{MBL negativo}$, serin carbapenemasa positivo.

"Nota del LNR": la combinación de serin-carbapenemasa + MBL podría presentar idéntico resultado.

c) **CarbaNP vs Acinetobacter spp.** (Tabla 3B): Investigaciones adicionales del método CarbaNP vs *Acinetobacter* spp. demostraron muy baja sensibilidad (ej. 21,3% para *A. baumannii*), por lo tanto se eliminó la recomendación de utilizar esta metodología con este grupo de microorganismos.

"Nota del LNR": En Argentina la **búsqueda de carbapenemasas** se realiza de rutina a **TODOS los aislamientos de BGN** con señales de alerta para estos mecanismos (por ej: Enterobacterias (no Proteeae) con halos de IMP $\leq 22\text{mm}$, Proteeae con halos de MER $\leq 22\text{mm}$, ERT I/R, etc). Ver Algoritmo actualizado para búsqueda de carbapenemasas en Enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. en:

<http://antimicrobianos.com.ar/category/algoritmo/>

Según lo mencionado anteriormente para *Acinetobacter spp.* publicado en el Boletín Informativo N°2-Enero 2017 del Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología, Comentarios extendidos de la Encuesta N°52 <http://antimicrobianos.com.ar/2017/01/pccnac-boletin-informativo-no-2-enero-2017/>):

El LNR recomienda a los laboratorios analizar los resultados de ambos carbapenemes para ***Acinetobacter spp.***: si uno de ellos presentara un resultado de “no sensible”, se debe considerar la cepa sospechosa de producir carbapenemasas y se deben realizar pruebas confirmatorias para confirmar o descartar la presencia de MBL. Se recomienda para *Acinetobacter spp.* alguno de los métodos colorimétricos: **BlueCarba Test** (<http://antimicrobianos.com.ar/2015/10/protocolo-blue-carba-roscos-2015/>) o **CarbaNP-direct** (<http://antimicrobianos.com.ar/2015/12/carba-np-direct-lnr-anlis-2015/>) realizando la lectura final a los 60 minutos de incubación (a diferencia del protocolo para enterobacterias y *Pseudomonas spp.* donde la lectura final se realiza a las 2hs de incubación). Un resultado positivo (dentro de los 60 minutos) permitiría sospechar y/o inferir fuertemente la presencia de una carbapenemasa tipo MBL. Otra carbapenemasa que presenta idéntico resultado al descrito es KPC, pero a la fecha, resultan de muy baja prevalencia en *Acinetobacter* a nivel global, con excepción de algunos países de la Región del Caribe. Por el contrario las carbapenemasas tipo OXAs como por ej. OXA-23, OXA-58, etc., pueden cursar con resultados positivos, pero luego de una incubación mayor a la hora o eventualmente presentan resultados falsos negativos.

d) Método de Hodge modificado: Se eliminó el Método de Hodge para búsqueda de carbapenemasas por presentar baja sensibilidad y especificidad.

“Nota del LNR”: El LNR recomienda la realización del método de Hodge modificado con agregado de Triton – **Triton Hodge Test (THT)**, como método complementario para la búsqueda de carbapenemasas. Este método permite la detección mejorada de carbapenemasa tipo NDM y demás carbapenemasas de importancia clínica (KPC, otras MBLs y OXA-48-like). Puede realizarse con todos los bacilos gram negativos. Ver protocolo: <http://antimicrobianos.com.ar/2016/03/triton-hodge-test-tht-deteccion-de-carbapenemasas-mediante-test-de-hodge-mejorado/>

4. Tabla 2A “Enterobacterias”: se agregó un comentario extendido sobre el uso de **cefazolina** como subrogante de cefalosporinas orales: “Cefazolina como subrogante de las cefalosporinas orales puede sobrestimar la resistencia a cefdinir, cefpodoxima y cefuroxima. En el caso que cefazolina fuese resistente, estas drogas deberían probarse individualmente ya que podrían ser sensibles”.

5. Tabla 2B-1 “Pseudomonas aeruginosa” y Tabla 2B-2 “Acinetobacter spp”: Se incorporó un comentario sobre la metodología para evaluar sensibilidad a **colistín**: “El único método aprobado para realizar CIM a colistín es la microdilución. La difusión con discos y los métodos de difusión con tiras de gradiente no deben ser realizados”.

“Nota del LNR”: CLSI posee puntos de corte de CIM para *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* y puntos de corte epidemiológicos para enterobacterias. Para categorizar la sensibilidad a colistín, el LNR adoptó los puntos de corte: **S ≤ 2 ug/ml, R ≥ 4 ug/ml** (EUCAST para enterobacterias y CLSI/EUCAST para *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*). En virtud de las dificultades que se presentan al momento de evaluar la sensibilidad a estas drogas, y como fuera mencionado en el documento **“Desafíos en los métodos de evaluación de la sensibilidad a Polimixinas (colistina/polimixina B)”** previamente enviado en el **Boletín Informativo N°5-Septiembre 2017** del Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología (<http://antimicrobianos.com.ar/2017/09/desafios-en-los-metodos-de-evaluacion-de-la-sensibilidad-a-polimixinas-colistinapolimixina-b/>) el LNR ha probado y recomienda las siguientes metodologías como alternativas para aquellos laboratorios que no tengan la posibilidad de realizar algún método de referencia:

MÉTODOS PARA EVALUACIÓN DE SENSIBILIDAD A COLISTIN		
ACTUALIZACION 2018		
REFERENCIA (MR)	ACEPTADOS (MA)	CUESTIONADOS (MC)
. Microdilución en caldo (*) (**) . Macrodilución en caldo . Dilución en agar . PCR MCR-1 (sólo para R transferible) (*)	. SENSITITRE . WALKAWAY MICROSCAN (***) . Predifusión con Tabletas COL(*) . COL-Agar Spot (*) . COLTEST (*) . CIM por elución discos COL(*)	. Difusión con discos (DD) . Tiras de gradiente . VITEK2 . PHOENIX . Rapid Polymyxin NP test (****)
CRITERIOS DE INFORME DE PRUEBAS FENOTIPICAS		
RESULTADO DE S ↓ REPORTAR S (**)	RESULTADO DE S ↓ REPORTAR S	RESULTADO DE S (*****) ↓ CONFIRMAR CON OTRO MR O MA (NO aplica para DD)
RESULTADO DE R ↓ REPORTAR R	RESULTADO DE R ↓ REPORTAR R	RESULTADO DE R (preferentemente CIM >=8) ↓ REPORTAR R (NO aplica para DD)

MR: Método de Referencia, MA: Método Aceptado, MC: Método Cuestionado

(*) Se pueden descargar los Protocolos del LNR en los siguientes links:

Microdilución en caldo: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2017/09/Protocolo-CIM-microdiluci%C3%B3n-COL-version2-Agosto-2017.pdf>

PCR MCR-1 (sólo para R transferible): <http://antimicrobianos.com.ar/2016/01/deteccion-de-resistencia-transferible-a-colistin-gen-mcr-1/>

Predifusión con Tabletas COL: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2017/09/Protocolo-Predifusion-Tabletas-COL-Rosco-version2-Agosto2017.pdf>

COL-Agar Spot y COLTEST®: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2017/09/Protocolo-Agar-spot-COL-2017-version2-Agosto2017.pdf>

COLTEST ®Britania en proceso de aprobación por ANMAT.

Elución Discos COL: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2017/09/Protocolo-Met-de-Eluci%C3%B3n-de-Discos-de-COL-version2-Agosto2017.pdf>

(**) Tener presente que, aunque en muy baja frecuencia, en el LNR hemos detectado aislamientos de *E. coli* productores de *mcr-1* con CIM =2 µg/ml a colistina por el método de microdilución en caldo. Ese fenotipo también se ha descrito en otras series, y recientemente se ha documentado que la presencia de *mcr* anula la bactericidia del colistín independientemente de la CIM que exprese el aislamiento (Overcoming *mcr-1* mediated colistin resistance with colistin in combination with other antibiotics. Craig R. MacNair. et al. Nature Communications (2018) 9:458). Sugerimos confirmar los aislamientos de *E. coli* con CIM por microdilución de 2 µg/ml con otro método MR/MA y derivar al LNR para realización de PCR para *mcr*-like.

(***) Recientemente se ha documentado errores muy mayores en la detección de resistencia a colistina en cepas de Enterobacterias hetero-resistentes por el método de referencia. Se recomienda el método turbidimétrico en lugar del “método prompt” para la preparación del inóculo ya que eso permitiría disminuir (pero no eliminar) los errores de falsa sensibilidad (Marlinghaus L et. Al, ECCMID 2018, O0958, Evaluation of colistin testing for Enterobacteriaceae with the WalkAway automated system)

(****) Simar S, J Clin Microbiol. 2017 Oct;55(10):3016-3020. doi: 10.1128/JCM.00934-17

(*****) El LNR recomienda: Cuando se requiera el uso de colistín como opción de tratamiento y se obtenga un resultado de sensibilidad por los métodos automatizados cuestionados, evaluar la sensibilidad a colistín por algún MR o MA.

6. Tabla 2C “Staphylococcus spp.”: Se agregó la especie *Staphylococcus schleiferi* a la lista de especies para las cuales cefoxitina no es un buen marcador de meticilino resistencia; para esta especie se recomienda realizar CIM o disco de **oxacilina**. “La detección de meticilino resistencia en *Staphylococcus* spp. se consigue mediante el uso de métodos específicos”:

Staphylococcus spp.	Acceptable Methods
<i>S. aureus</i> and <i>S. lugdunensis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Cefoxitin MIC • Cefoxitin disk diffusion • Oxacillin MIC • Oxacillin salt agar (<i>S. aureus</i> only)
<i>S. pseudintermedius</i> and <i>S. schleiferi</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Oxacillin MIC • Oxacillin disk diffusion
CoNS* (except <i>S. lugdunensis</i>, <i>S. pseudintermedius</i>, and <i>S. schleiferi</i>).	<ul style="list-style-type: none"> • Cefoxitin disk diffusion • Oxacillin MIC

En la Tabla 2C se eliminaron todos los puntos de corte de los grupos de aminoglucósidos a excepción de gentamicina, y se agregó el siguiente comentario: “Para los

Staphylococcus que sean sensibles, gentamicina se usa en combinación con alguna droga que sea sensible”.

7. Control de Calidad:

a) Cambios en los rangos de *E. coli* ATCC® 25922

	Disco
Cefixima (5µg)	20-26mm
Ciprofloxacina (5µg)	29-37mm

b) Tabla 4A-1(difusión) y 5A-1 (CIM) “Control de calidad de drogas para organismos no fastidiosos”: Se cambió la localización de los rangos de las combinaciones de antibióticos β-lactámicos con inhibidores, y se creó una nueva tabla para este grupo de drogas: **Tabla 4A-2 y 5A-2**. En esta nueva tabla además está indicado cual es la cepa ATCC® recomendada para cada droga, y cual droga es recomendada para verificar la integridad de las cepas ATCC®:

Ejemplo:

Table 4A-2. Disk Diffusion QC Ranges for Nonfastidious Organisms and β-Lactam Combination Agents*

Antimicrobial Agent	Disk Content	QC Organisms and Characteristics							
		<i>Escherichia coli</i> ATCC® ^a 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC® 27853	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC® 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC® ^{b,c} 35218	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC® 700603 ^{b,c}	<i>Escherichia coli</i> NCTC 13353 ^{b,c}	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC® BAA-1705 ^{b,c}	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC® EAA-2814 ¹⁴
		β-lactamase negative	Inducible AmpC	β-lactamase negative, <i>mecA</i> negative	TEM-1	SHV-18 OXA-2 Mutations in OmpK35 and OmpK37 TEM-1	CTX-M-15	KPC-2 SHV	KPC-3 SHV-11 TEM-1
MIC QC ranges, mm									
Amoxicillin-clavulanate (2:1)	20/10 µg	18–24	–	28–36	17–22	–	–	–	–
Ampicillin	10 µg	15–22	–	27–35	6	–	–	–	–
Ampicillin-sulbactam (2:1)	10/10 µg	19–24	–	29–37	13–19	–	–	–	–
Aztreonam	30 µg	28–36	23–25	–	31–38	10–15	–	–	–
Aztreonam-avibactam	30/20 µg	32–38	24–30	–	31–38	26–32 ^e	–	–	–

Código de colores:

En **VERDE** está indicado para cada droga cual/es es/son la/s cepa/s ATCC más apropiadas para realizar el control de calidad. En el ejemplo, para Amoxicilina/clavulánico, la cepa recomendable es *E. coli* ATCC® 35218, mientras que para Aztreonam/avibactam es *K. pneumoniae* ATCC® 700603. Para las drogas que tienen más de una cepa ATCC® marcada en verde, sólo es necesario usar una de ellas. En color **NARANJA** está indicada la recomendación de que droga es la más adecuada para evaluar la integridad de cada cepa ATCC®. En el ejemplo, para evaluar a *E. coli*

ATCC® 35218, la mejor droga es ampicilina; para el caso de *K. pneumoniae* ATCC® 700603, la droga recomendada sería aztreonam.

Es aconsejable conservar a -70°C y realizar la menor cantidad de subcultivos posibles de las cepas ATCC® involucradas en el control de calidad de las combinaciones de β -lactámicos/inhibidor, ya que estos aislamientos son portadores de plásmidos que podrían perderse en los sucesivos subcultivos.

