

NOVEDADES 2019

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”

<http://antimicrobianos.com.ar/2019/04/novedades-clsi-2019/>

Se describe aquí un breve resumen de las novedades más relevantes publicadas en enero de 2019 en el documento **M100 29th Edition** del **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**: “**Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-ninth Informational Supplement**”. El documento **M100 29th** 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 y continúan vigentes en 2019.**

ESTE MATERIAL DE NINGUNA MANERA PRETENDE REEMPLAZAR LOS DOCUMENTOS NI TABLAS ORIGINALES PUBLICADOS EN M100-S 29th 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 este documento es de libre acceso en

<http://clsi.org/m100>

En este documento se incluyeron “Novedades” relevantes en:

| | |
|---|--------------------|
| 1. Nuevos Puntos de Corte: | 3 |
| Cefiderocol..... | 3 |
| Meropenem-vaborbactam | 4 |
| 2. Cambios en Ceftacídima/avibactam para <i>Enterobacteriaceae</i> (Tabla 2A) y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Tabla 2B-1): | 4 |
| 3. Cambios en Fluorquinolonas para <i>Enterobacteriaceae</i> (Tabla 2A) y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Tabla 2B-1). | 7 |
| 4. Cambios en Tabla 2C. <i>Staphylococcus aureus</i> :..... | 8 |
| - Meticilino resistencia: | 8 |
| - Ceftarolina: | 9 |
| 5. Cambios en los puntos de corte de Daptomicina para <i>Enterococcus spp.</i> (Tabla 2D):..... | 9 |
| 6. Comentarios adicionales: | 10 |
| - Polipéptidos: | 10 |
| - Fosfomicina:..... | 10 |
| - Tabla 2C. <i>Staphylococcus spp.</i> | 10 |
| - “Apéndice H: Uso de ensayos moleculares para detección de resistencia”:... | 11 |
| - Azitromicina y <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (Tabla 2F): | 11 |
| 7. ANEXO COMENTARIOS EUCAST 2019 | 12 |
| - TIGECICLINA | 12 |
| - REDEFINICION DE LAS CATEGORIAS CLINICAS SENSIBLE, INTERMEDIO, RESISTENTE. | 15 |

NOVEDADES CLSI 2019**1. Nuevos Puntos de Corte:****Cefiderocol**

Cefiderocol es una nueva cefalosporina siderófora con actividad frente a enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. Como todos los β -lactámicos, su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de pared celular, sin embargo posee un modo particular de ingreso a la célula bacteriana a través de los canales de hierro, adicionalmente al uso de los canales de porinas, lo que redundaría en una mayor estabilidad y actividad. Presenta actividad frente a bacterias multiresistentes como las productoras de carbapenemasas (serino y metalo- β -lactamasas). No tiene actividad frente a gram positivos ni anaerobios.

En 2019 se establecieron punto de corte de CIM para Cefiderocol y *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia*.

| Cefiderocol | Difusión (mm) | | | CIM ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|-------------------------------------|---------------|---|---|--------------------------|---|-----------|
| | S | I | R | S | I | R |
| Enterobacteriaceae | - | - | - | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | - | - | - | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | - | - | - | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | - | - | - | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |

Los puntos de corte están basados en una dosificación de 2g cada 8hs, administrado en 3 hs. y por el momento son aplicables “únicamente para investigación” ya que la droga aún no tiene la aprobación de FDA.

Las pruebas de sensibilidad de cefiderocol requieren Caldo Mueller Hinton ajustado con cationes, y depletado de hierro. Para esto se utiliza un agente quelante, que remueve hierro y también otros cationes (por ejemplo calcio, magnesio y zinc). A continuación de la quelación deben agregarse nuevamente los cationes divalentes para obtener concentraciones finales de 20-25mg/L de calcio, 10-12.5mg/L de magnesio, y 0.5-1mg/L de zinc.

Meropenem-vaborbactam

Meropenem-vaborbactam es una nueva combinación de carbapenem con un inhibidor de la familia del ácido borónico (junto con avibactam constituyen los inhibidores de β -lactamasas de segunda generación). Fue aprobado para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis, producidas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* complex en adultos ≥ 18 años. Presenta actividad frente a enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas de las siguientes familias: TEM, SHV, CTX-M, CMY, KPC y SME. Sin embargo no presenta actividad frente a carbapenemasas de la familia OXA ni metalo- β -lactamasas.

En 2019 se establecieron puntos de corte de CIM y difusión para Meropenem-vaborbactam y *Enterobacteriaceae*.

| Meropenem-vaborbactam | Difusión (mm) (20/10 μ g) | | | CIM (μ g/ml) | | |
|-----------------------|----------------------------------|-------|-----------|-------------------|-----|-------------|
| | S | I | R | S | I | R |
| Enterobacteriaceae | ≥ 18 | 15-17 | ≤ 14 | $\leq 4/8$ | 8/8 | $\geq 16/8$ |

Nota del LNR: el punto de corte de CIM del CLSI difiere del propuesto por EUCAST. Para este último estándar se considera una CIM sensible cuando el valor es $\leq 8/8$ μ g/ml y R si $> 8/8$ μ g/ml

Los puntos de corte están basados en una dosificación de 4g (2g MER + 2g Vaborbactam) cada 8hs, administrado en 3 hs.

2. Cambios en Ceftacídima/avibactam para *Enterobacteriaceae* (Tabla 2A) y *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla 2B-1):

En 2018 CLSI aprobó puntos de corte de ceftacídima/avibactam (CZA) de CIM y discos (30/20 μ g) para enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, basados en una dosificación de 2,5g (2g ceftacídima + 0,5g avibactam) cada 8hs administrados en 2hs.

| Ceftacídima/Avibactam (CLSI 2018) | Difusión (mm) (discos 30/20 μ g) | | | CIM (μ g/ml) | | |
|---|---|---|-----------|-------------------|---|-------------|
| | S | I | R | S | I | R |
| Enterobacteriaceae y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≥ 21 | - | ≤ 20 | $\leq 8/4$ | - | $\geq 16/4$ |

En 2019 se agregó una nota **para Enterobacteriaceae solamente** aclarando que “**el método de difusión con discos puede sobre-estimar resistencia en aquellos aislamientos con zonas de inhibición entre 18-20mm. Para esos casos se debería confirmar con un método de CIM**”.

Nota del LNR: Avibactam, es un nuevo inhibidor de β -lactamasa de naturaleza no β -lactámico capaz de inactivar β - lactamasas de espectro extendido (BLEE), cefalosporinas de tipo AmpC, carbapenemasas de clase A (KPC) y algunas de clase D. Ceftazidima/avibactam (CZA) muestra actividad frente a enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* productoras de BLEE y AmpC y aquellas resistentes a carbapenemes incluyendo productoras de KPC, OXA-163 (las OXA-48 nativas son sensibles a ceftazidima), pero no es activa frente a enterobacterias y *P. aeruginosa* productoras de metalo- β -lactamasa. En febrero de 2015, CZA fue aprobada por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de infecciones intra-abdominales complicadas (IIAc- en combinación con metronidazol), infecciones complicadas del tracto urinario (ITUC- incluyendo pielonefritis) en adultos con limitada o ninguna opción de tratamiento, neumonía intrahospitalaria y neumonía asociada a ventilador. En Europa y Argentina además fue aprobada para uso compasivo frente a cualquier tipo de infección con nulas o limitadas opciones de tratamiento. En noviembre de 2018 fue aprobada para su uso en niños mayores de tres meses para IIAc e ITUC.

CLSI y EUCAST aprobaron puntos de corte por difusión pero utilizando discos con distinta carga: CLSI 30/20 μ g y EUCAST 10/4 μ g:

- Puntos de corte CLSI: ver arriba.
- Puntos de corte EUCAST:

| Ceftacidima/ Avibactam (EUCAST) | Difusión (mm) (discos 10/4 μ g) | | | | | CIM (μ g/ml) | | |
|---------------------------------------|--|---|---------------|------------|-----------|-------------------|---|-------------|
| | S | I | ATU EUCAST | ATU LNR | R | S | I | R |
| Enterobacteriaceae | ≥ 13 | - | - | | ≤ 12 | $\leq 8/4$ | - | $\geq 16/4$ |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * | ≥ 17 | - | 16-17 mm | 15-16 mm | ≤ 16 | $\leq 8/4$ | - | $\geq 16/4$ |

*ATU (zona de incertidumbre técnica) 16-17mm para EUCAST, 15-16mm para LNR

Nota del LNR:

Luego de estudios de correlación realizados en el LNR (Pasteran et al. P2779-ECCMID 2019) entre CIM y discos con ambas cargas (CLSI y EUCAST) para enterobacterias y *P. aeruginosa*, se observó que:

- Para **enterobacterias** los discos CLSI 30/20µg son apropiados para predecir sensibilidad pero presentan una alta proporción de errores mayores, lo que se traduce en falsa resistencia. La reciente recomendación de CLSI de confirmar con CIM los halos de 18-20 mm mejora el desempeño pero no evita la totalidad de los falsos resistentes.

Por el contrario, los discos de CZA para **enterobacterias** con carga EUCAST 10/4µg presentan una muy baja proporción de errores mayores.

Por esta razón, desde el LNR recomendamos para enterobacterias el uso de los discos con carga EUCAST 10/4µg utilizando los puntos de corte de EUCAST (S≥13mm, R≤12mm).

Si se utilizan los discos con carga CLSI 30/20µg, se recomienda que se utilicen solamente para predecir sensibilidad en enterobacterias (punto de corte ≥21mm). Halos ≤20mm no necesariamente correlacionan con CIMes resistentes y deberían confirmarse con una metodología por dilución.

- En el caso de *P. aeruginosa*, ambos discos/estándares tuvieron pobre desempeño con alta proporción de errores muy mayores (CLSI) y mayores (CLSI/EUCAST).

Los discos con carga CLSI 30/20µg no son recomendables para su uso con *P. aeruginosa*.

Por el contrario, los discos con carga EUCAST 10/4µg sí podrían utilizarse en *P. aeruginosa* definiendo una ATU de 15-16 mm validada para los mecanismos de circulación en el país. Con esta ATU, se puede predecir sensibilidad (halos ≥17mm) y resistencia (halos ≤14mm). Las zonas de inhibición que resulten dentro del ATU definida por el LNR (15-16mm) deberán ser confirmados por un método de CIM.

Con respecto a la CIM, ni el método de gradiente ni los paneles Phoenix pueden discriminar con exactitud los valores de CIM de 8µg/ml (sensible, wild-type) de los de 16µg/ml (resistente, primera mutación en KPC-2/3). Por ello, el LNR ha propuesto un Área de Incertidumbre Técnica (ATU) para los valores de CIM de CZA de 16µg/ml por Phoenix o método epsilométrico. Si éstos métodos arrojan este valor de CIM, y la cepa **NO ES PRODUCTORA de MBL**, debe confirmarse el resultado de resistencia por otra metodología (preferentemente por difusión con disco de 10/4 µg, y si ellos no se encuentran disponibles en la Institución, repetir el

método empleado hasta que se disponga de otra metodología). Esta recomendación aplica tanto a Enterobacterias (ETB) como a *P. aeruginosa* (PAE)

RESUMEN RECOMENDACIONES CZA del LNR

| CZA | Disco (mm) | | | | | CIM (µg/ml) | | | |
|-----|------------------|------|---|---------|------|-------------|---|---------|--------|
| | Carga | S | I | ATU LNR | R | S | I | ATU LNR | R |
| ETB | 10/4 µg (EUCAST) | ≥ 13 | - | - | ≤ 12 | ≤ 8/4 | - | 16/4 | ≥ 16/4 |
| PAE | 10/4 µg (EUCAST) | ≥ 17 | - | 15-16 | ≤ 16 | ≤ 8/4 | - | 16/4 | ≥ 16/4 |

3. Cambios en Fluorquinolonas para *Enterobacteriaceae* (Tabla 2A) y *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla 2B-1).

Hasta 2018, Ciprofloxacina y Levofloxacina compartían el mismo punto de corte de difusión y CIM para enterobacterias y *P. aeruginosa*. A partir de 2019 se modificaron estos puntos de corte y se dispone ahora de puntos de corte exclusivos para enterobacterias y *P. aeruginosa* para cada droga:

| Ciprofloxacina (5µg) | Difusión (mm) | | | CIM (µg/ml) | | |
|---|---------------|--------------|------------|--------------|------------|-----------|
| | S | I | R | S | I | R |
| <i>Enterobacteriaceae</i> y <i>P. aeruginosa</i> 2018 | ≥21 | 16-20 | ≤15 | ≤1 | 2 | ≥4 |
| <i>Enterobacteriaceae</i> 2019 | ≥26 | 22-25 | ≤21 | ≤0.25 | 0.5 | ≥1 |
| <i>P. aeruginosa</i> 2019 | ≥25 | 19-24 | ≤18 | ≤0.5 | 1 | ≥2 |

| Levofloxacina (5µg) | Difusión (mm) | | | CIM (µg/ml) | | |
|---|---------------|--------------|------------|-------------|----------|-----------|
| | S | I | R | S | I | R |
| <i>Enterobacteriaceae</i> y <i>P. aeruginosa</i> 2018 | ≥17 | 14-16 | ≤13 | ≤2 | 4 | ≥8 |
| <i>Enterobacteriaceae</i> 2019 | ≥21 | 17-20 | ≤16 | ≤0.5 | 1 | ≥2 |
| <i>P. aeruginosa</i> 2019 | ≥22 | 15-21 | ≤14 | ≤1 | 2 | ≥4 |

Los puntos de corte de CIP están basados en una dosificación de 400mg IV administrado cada 8hs.

Los puntos de corte de LEVO están basados en una dosificación de 750mg administrado cada 24hs.

Nota del LNR: Según estudios realizados en el LNR en enterobacterias (excluyendo *Salmonella*) con ciprofloxacina, los puntos de corte actuales (2019) detectan con alta eficiencia los aislamientos que presentan la primera mutación en QRDR o mecanismos plasmídicos de resistencia a fluorquinolonas (PMQR): 88% en *E. coli* y 97% en *K. pneumoniae*.

4. Cambios en Tabla 2C. *Staphylococcus aureus*:

- Meticilino resistencia:

En 2019, CLSI incorporó los puntos de corte de discos de oxacilina para evaluar metilino resistencia en *S. epidermidis*. Estos puntos de corte son los mismos que los que se utilizan para *S. pseudintermedius* y *S. schleiferi*.

Por otra parte, se incorporó un comentario resaltando que los puntos de corte de CIM de cefoxitina para *Staphylococcus epidermidis* no son apropiados para evaluar metilino resistencia mediada por el gen mecA.

| <i>S. epidermidis</i> 2019 | Difusión (mm) | | | | CIM (µg/ml) | | | |
|----------------------------|---------------|-----|---|-------------|---------------|-----|---|--------------|
| | S | SDD | I | R | S | SDD | I | R |
| Oxacilina | ≥ 18 | - | - | ≤ 17 | ≤ 0.25 | - | - | ≥ 0.5 |
| Cefoxitina | ≥ 25 | - | - | ≤ 24 | - | - | - | - |

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los métodos disponibles según CLSI para evaluar metilino resistencia discriminado por especie:

| | CIM FOX | Disco FOX | CIM OXA | Disco OXA |
|---------------------------------|---------|-----------|---------|-----------|
| <i>S. aureus</i> | SI | SI | SI | NO |
| <i>S. lugdunensis</i> | SI | SI | SI | NO |
| <i>S. epidermidis</i> | NO | SI | SI | SI |
| <i>S. pseudintermedius</i> | NO | NO | SI | SI |
| <i>S. schleiferi</i> | NO | NO | SI | SI |
| Otros <i>Staphylococcus</i> sp* | NO | SI | SI | NO |

NOTA: Los mecanismos de resistencia a meticilina distintos de MecA son sumamente raros, como por ejemplo MecC. Los aislamientos portadores de MecC tienen típicamente **CIM a FOX resistentes y CIM de OXA sensibles.**

***Nota del LNR:** Para *Staphylococcus* spp. distintos de *S. aureus*, *S. lugdunensis*, *S. epidermidis*, *S. pseudintermedius* y *S. schleiferi*, la CIM de oxacilina puede sobre-estimar resistencia en aislamientos con CIMes 0.5-2µg/ml. Para estas especies es aconsejable utilizar el **disco de cefoxitina** como predictor de meticilino resistencia.

- **Ceftarolina:**

En 2019 se modificó el punto de corte de Ceftarolina, se eliminó la categoría intermedia y se incorporó la categoría SDD (sensibilidad dependiente de la dosis)

| | Difusión (mm) | | | | CIM (µg/ml) | | | |
|---|---------------|--------------|-------|------------|-------------|------------|---|-----------|
| | S | SDD | I | R | S | SDD | I | R |
| <i>S. aureus</i> solamente, incluye MRSA. | | | | | | | | |
| Ceftarolina 2018 | ≥24 | - | 21-23 | ≤20 | ≤1 | - | 2 | ≥4 |
| Ceftarolina 2019 | ≥25 | 20-24 | - | ≤19 | ≤1 | 2-4 | - | ≥8 |

El punto de corte de sensibilidad (≤1µg/ml) se estableció para una dosis de 600mg cada 12hs., administrada en 1h. El punto de corte SDD (2-4µg/ml) de 2019 se estableció para una dosis de 600mg cada 8hs., administrado en 2hs.

5. **Cambios en los puntos de corte de Daptomicina para *Enterococcus* spp. (Tabla 2D):**

En 2019 se modificó el punto de corte de sensibilidad de Daptomicina y se incorporó punto de corte de resistencia y categoría SDD (sensibilidad dependiente de la dosis)

| <i>Enterococcus</i> spp. | Difusión (mm) | | | | CIM (µg/ml) | | | |
|--------------------------|---------------|-----|---|---|-------------|------------|---|-----------|
| | S | SDD | I | R | S | SDD | I | R |
| Daptomicina 2018 | - | - | - | - | ≤4 | - | - | - |
| Daptomicina 2019 | - | - | - | - | ≤1 | 2-4 | - | ≥8 |

El punto de corte de sensibilidad de 1µg/ml se estableció para una dosis de 6mg/Kg/día en adultos. El punto de corte SDD se estableció para una dosis de 8-

12mg/Kg/día en adultos para infecciones severas por *Enterococcus* spp. Se recomienda la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas.

6. Comentarios adicionales:

- **Polipéptidos:**

En la tabla de *P. aeruginosa* (Tabla 2B-1) y *Acinetobacter* spp. (Tabla 2B-2) se incorporó la nota: “Las CIMes obtenidas para colistín predicen las CIMes para Polimixina B”.

- **Fosfomicina:**

En esta edición, se incorporó un comentario resaltando que “Los puntos de corte de fosfomicina (vía oral) para CIM y discos de 200µg aplican sólo para *E. coli* aisladas del tracto urinario y no deben extrapolarse a otras especies de *Enterobacteriaceae*”.

Nota del LNR: Según estudios realizados en el LNR, en el caso de enterobacterias multi-resistentes que requieran el uso de fosfomicina endovenosa para su tratamiento, se pueden utilizar los siguientes puntos de corte para interpretar sensibilidad por difusión, usando tanto los discos de fosfomicina con carga 50 µg como de 200 µg. Estos puntos de corte correlacionan con el punto de corte de fosfomicina endovenosa de EUCAST: sensible ≤ 32µg/ml, resistente ≥ 64µg/ml, para una dosis de 4-8g IV cada 8hs. (“Tigecycline and intravenous fosfomycin zone breakpoints equivalent to the EUCAST MIC criteria for *Enterobacteriaceae*”. Pasteran F. y col. *The Journal of Infection in Developing Countries* 2012).

| Enterobacterias | Difusión (mm) | | |
|---------------------------|---------------|-------|-----|
| | S | I | R |
| Fosfomicina 50 µg | ≥15 | 13-14 | ≤12 |
| Fosfomicina 200 µg | ≥17 | 16 | ≤15 |

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

Se incorporó en la Tabla 2C una aclaración donde se menciona que: “Los puntos de corte de Dalbavancina, Oritavancina, Telavancina y Tedizolid aplican únicamente para *S. aureus*, incluyendo MRSA”.

- **“Apéndice H: Uso de ensayos moleculares para detección de resistencia”:**

Este nuevo apéndice incorporado en 2019 provee estrategias para complementar de las pruebas de sensibilidad por difusión y dilución con pruebas moleculares para la detección de mecanismos de resistencia. Se describen los siguientes capítulos:

H1: Estrategias para el reporte de meticilino resistencia en *S. aureus*.

H2: Estrategias para el reporte de resistencia a vancomicina en *Enterococcus* spp.

H3: Estrategias para el reporte de métodos moleculares de detección de β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas en *Enterobacteriaceae*.

- **Azitromicina y *Neisseria gonorrhoeae* (Tabla 2F):**

En 2019 se incorporó el punto de corte de sensibilidad para azitromicina

| <i>N. gonorrhoeae</i> | Difusión (mm) | | | CIM ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|-----------------------|---------------|---|---|--------------------------|---|---|
| | S | I | R | S | I | R |
| Azitromicina | - | - | - | ≤ 1 | - | - |

Este punto de corte presume que azitromicina (1g dosis única) se utiliza en un régimen adecuado y que el tratamiento incluye un antimicrobiano adicional (por ejemplo Ceftriaxona 250 mg intra-muscular única dosis).

7. ANEXO COMENTARIOS EUCAST 2019

- TIGECICLINA

En diciembre 2018, EUCAST publicó un documento guía sobre la dosificación de Tigeciclina junto con la revisión de los puntos de corte, asociado a las distintas dosificaciones. Ver el documento original en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Tigecycline_Guidance_document_20181223.pdf

En función de ésta guía, EUCAST realizó en 2019 las siguientes modificaciones:

| <i>Enterobacteriaceae</i> vs Tigeciclina | Difusión (mm) | | | CIM (µg/ml) | | |
|---|---------------|-------|------------|-------------|---|-----------|
| | S | I | R | S | I | R |
| <i>Escherichia coli</i> 2018 | ≥18 | 15-17 | ≤14 | ≤1 | 2 | ≥4 |
| <i>Escherichia coli</i> 2019 | ≥18 | - | ≤17 | ≤0.5 | - | ≥1 |
| <i>Citrobacter koseri</i> 2018 | - | - | - | ≤1 | 2 | ≥4 |
| <i>Citrobacter koseri</i> 2019 | - | - | - | ≤0.5 | | ≥1 |

- Los diámetros de inhibición fueron validados sólo para *E. coli*. Para *C. koseri* se debe hacer una metodología por dilución.
- No hay punto de corte disponible para otras *Enterobacteriaceae*.
- La actividad de tigeciclina varía desde insuficiente (*Proteus* spp., *Morganella morganii* y *Providencia* spp.), a variable en otras especies. Para más información referirse al documento original: http://www.eucast.org/guidance_documents/

EUCAST realizó una revisión de la literatura publicada respecto al régimen de dosificación utilizado para el tratamiento con tigeciclina. La dosis habitual o “dosis estándar” aprobada para adultos y adolescentes de 12 a 18 años es: *100mg como dosis de carga y luego 50mg/12hs como dosis de mantenimiento.* Para niños entre 8 y 11 años la dosis habitual sería: *1,2 mg/kg de tigeciclina intravenosa cada 12 hs, hasta una dosis máxima de 50 mg/12hs.*

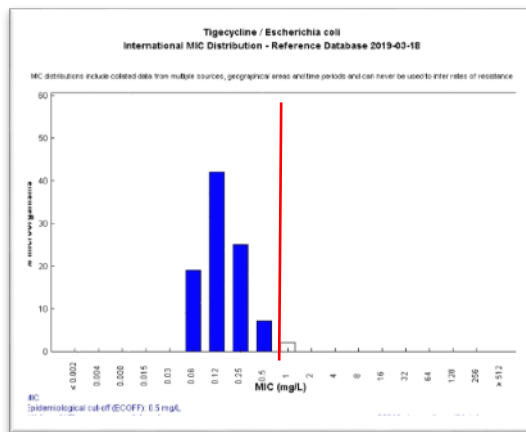
Por otra parte diversos autores publicaron estudios* donde se utilizó otro régimen de dosificación (alta dosis o dosificación aumentada) con buena respuesta y sin aumento de efectos adversos: *200mg como dosis de carga y luego 100mg/12hs como dosis de mantenimiento.*

En función de estos trabajos, EUCAST recomienda:

- “Las altas dosis de tigeciclina podrían utilizarse en pacientes con infección severa por patógenos resistentes a otras drogas. El PK/PD de tigeciclina predice que con esta dosificación aumentada, los patógenos MDR con CIM de tigeciclina hasta 1µg/ml responderían al tratamiento. Este punto de corte (1µg/ml) aplica para las especies salvajes de Enterobacterales distintas de *Escherichia coli*, como por ejemplo *Klebsiella pneumoniae* y *K. oxytoca*. Las especies con punto de corte epidemiológico (PCE o en inglés Epidemiological Cut Off -ECOFF) de 4µg/ml u 8µg/ml, como *Proteus* y *Providencia spp.*, se consideran resistentes naturales”.

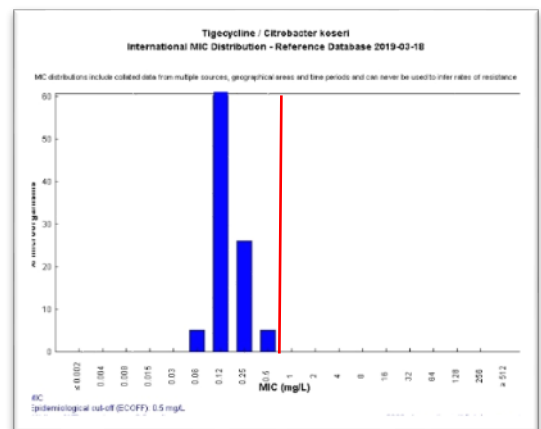
A continuación y a modo de ejemplo, se muestran las distribuciones de CIM poblacionales de algunos microorganismos vs tigeciclina, que sustentan estas modificaciones: (<https://mic.eucast.org/Eucast2/>):

- Tigeciclina vs *E. coli*



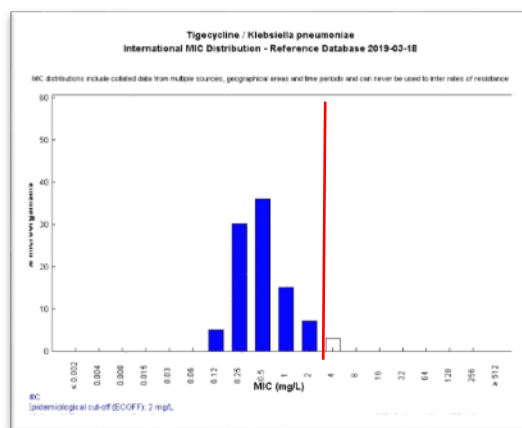
PCE *E. coli*: 0.5 µg/ml.

- Tigeciclina vs *C. koseri*



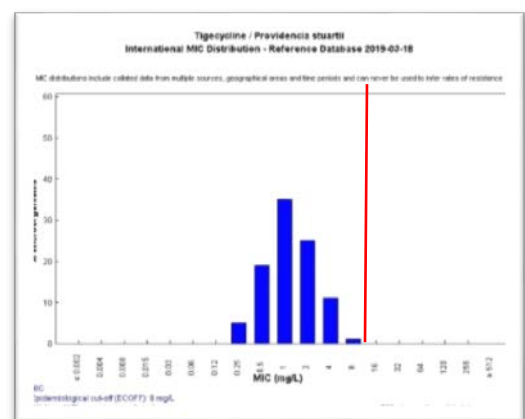
PCE *C. koseri*: 0.5 µg/ml.

- Tigeciclina vs *Klebsiella pneumoniae*



PCE *K. pneumoniae*: 2µg/ml.

- Tigeciclina vs *Providencia stuartii*



PCE *P. stuartii*: 8µg/ml.

***Bibliografía:**

- Baron J, Cai S, Klein N, Cunha BA. Once Daily High Dose Tigecycline Is Optimal: Tigecycline PK/PD Parameters Predict Clinical Effectiveness. J Clin Med. 2018 Mar 9;7(3). pii: E49.
- Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Monotherapy with High-Dose Once-Daily Tigecycline is Highly Effective Against *Acinetobacter baumannii* and other Multidrug-Resistant (MDR) Gram-Negative Bacilli (GNB). Int J Antimicrob Agents. 2018 Jul;52(1):119-120.
- Geng TT, Xu X, Huang M. High-dose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2018 Feb;97(8):e9961.
- Chen Z, Shi X. Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens. Medicine (Baltimore). 2018 Sep;97(38):e12467.
- Gao HH, Yao ZL, Li Y, Huang S, Liu J, Jing Y. [Safety and Effectiveness of High Dose Tigecycline for Treating Patients with Acute Leukemia after Ineffectiveness of Carbapenems Chemotherapy Combining with Febrile Neutropenia: Retrospective study]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2018 Jun;26(3):684-690.

Nota del LNR:

Desde el LNR sugerimos informar tigeciclina en función del germen aislado:

- **E. coli y C. koseri**: Los puntos de corte dependerán de la dosificación elegida.

- *Dosificación estándar*: Dosis de carga 100mg + dosis de mantenimiento de 50mg/12hs

CIM S ≤ 0.5 µg/ml, R ≥ 1 µg/ml (EUCAST 2019)

DISCO sólo para E. coli: S ≥ 18 mm, R ≤ 17 mm (EUCAST 2019)

- *Altas dosis*: Dosis de carga 200mg + dosis de mantenimiento de 100mg/12hs: los aislamientos con CIMs de hasta 1µg/ml se consideran Sensibles si se utiliza esta dosificación.

CIM S ≤ 1.0 µg/ml, R ≥ 2.0 µg/ml

- **Tribu Proteae**: *Morganella morganii*, *Proteus* spp. y *Providencia* spp. se consideran resistentes naturales.

- **Otras Enterobacterias y Acinetobacter spp.** (distintas de *E. coli*, *C. koseri* y tribu *Proteae*)

Se recomienda utilizar altas dosis en caso de infecciones por aislamientos multi-resistentes, como los productores de carbapenemasas.

No se disponen de puntos de corte de CIM o difusión para otros regimenes de dosificación.

- *Altas dosis*: Dosis de carga 200mg + dosis de mantenimiento de 100mg/12hs

CIM S ≤ 1 µg/ml, R ≥ 2 µg/ml.

DISCO S \geq 21 mm, I* 20-18 mm, R \leq 17 mm (Pasteran y cols. JIDC.2012)

* Aislamientos con zonas de inhibición entre 18-20mm requieren un método de CIM para su correcta categorización.

- REDEFINICION DE LAS CATEGORIAS CLINICAS SENSIBLE, INTERMEDIO, RESISTENTE

En la edición 2019 de EUCAST se redefinió la categoría “Intermedia – I”

La definición previa de categoría Intermedia se refería a: “Un microorganismo es definido como intermedio cuando la actividad del antimicrobiano está asociada con un efecto terapéutico incierto. Ello implica que una infección causada por el microorganismo puede tratarse adecuadamente en localizaciones anatómicas donde los fármacos se concentran fisiológicamente o cuando puedan usarse altas dosis del fármaco; también indica una zona buffer que evita que pequeños factores técnicos no controlados puedan causar una discrepancia en las interpretaciones”. De este modo los resultados Intermedios contienen por un lado una “incertidumbre” que incluye tanto el efecto terapéutico incierto como un resultado de laboratorio plausible de errores técnicos; por otro lado hay una variación que tiene que ver con la “exposición”: nivel de concentración fisiológica del agente antimicrobiano y estrategia de dosificación (dosis, frecuencia, modo de administración).

Los puntos de corte están indicados para una dosis y un régimen de dosificación establecido. Los puntos de corte pueden ser inválidos con otros regímenes diferentes de los que aparecen en las tablas de EUCAST.

Las nuevas definiciones reflejan la necesidad de una exposición correcta y de que los laboratorios tomen la responsabilidad de las dificultades técnicas y de su solución antes de finalizar los informes de antibiograma.

Nuevas definiciones:

- Un microorganismo se categoriza como **Sensible, con dosificación estándar* (S)**, cuando hay una alta probabilidad de éxito terapéutico usando un régimen de dosificación estándar del agente.
- Un microorganismo se categoriza como **Sensible, con exposición aumentada* (I)**, cuando hay una alta probabilidad de éxito terapéutico porque la exposición al agente está aumentada por ajuste del régimen de dosificación o por su concentración en el sitio de infección.
- Un microorganismo se categoriza como **Resistente (R)**, cuando hay una alta probabilidad de fracaso terapéutico incluso cuando haya un incremento de la exposición*.

*La exposición varía en función de la vía de administración, la dosis, el intervalo entre dosis, el tiempo de infusión, así como la distribución, el metabolismo y la eliminación del antimicrobiano que pueden influir en el microorganismo infectante en el sitio de infección.

Definición modificada de la “categoría-I”:

La única diferencia entre “S” e “I” es la cantidad de fármaco que es necesario en el sitio de infección para alcanzar una respuesta clínica adecuada. El término “Intermedio” se modifica por la expresión “**Sensible, con exposición aumentada**”, pero la abreviatura en los informes aún sigue siendo “I”.

EUCAST sugiere que durante 2019 los informes de laboratorio incluyan alguno de estos textos (más extendido o más breve):

- Un microorganismo se categoriza como **Sensible, con exposición aumentada** (abreviado “I”) cuando existe una alta probabilidad de éxito terapéutico porque la exposición al agente puede aumentarse en el sitio de infección, ya sea ajustando el régimen de dosificación o la forma de administración, o porque la concentración alcanzada es fisiológicamente mayor en el sitio de infección (ver http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).
- Un microorganismo puede categorizarse como **Sensible, con exposición aumentada** (abreviado “I”) al agente, siempre que pueda conseguirse una mayor exposición del microorganismo (dosis, frecuencia, modo de administración).

Con la nueva definición, un aislamiento sensible incluiría las categorías “Sensible, con dosificación estándar - S” y “Sensible con exposición aumentada - I”.