



NOVEDADES CLSI y EUCAST 2024

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/category/novedad_clsi/

NOVEDADES CLSI 2024

Se describe aquí un breve resumen de las novedades más relevantes publicadas en **2024** en el documento **M100 34th Edition** del **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**: “**Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Thirty fourth Informational Supplement**”. El documento **M100 34Ed** provee las tablas de interpretación actualizadas de las pruebas de sensibilidad correspondientes a los documentos **M2-14ed**: “Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standard - fourteenth Edition” y **M7-12ed**: “Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard – twelfth Edition”. **Estos documentos M2 y M7 se actualizaron en 2024.**

ESTE MATERIAL DE NINGUNA MANERA PRETENDE REEMPLAZAR LOS DOCUMENTOS NI TABLAS ORIGINALES PUBLICADOS EN M100 34th Edition.

Algunas recomendaciones del presente documento 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 <https://clsi.org/standards/products/free-resources/access-our-free-resources/>

Índice:

1. Enterobacteriales:
 - 1a. Nueva Tabla 2A-2: Puntos de corte de CIM y difusión para *Salmonella* y *Shigella* spp.
 - 1b. Comentario sobre meropenem-vaborbactam en aislamientos productores de OXA-48-like.
 - 1c. Comentario sobre el cefepime en aislamientos con carbapenemasa.
2. Sulbactam-durlobactam: nuevo punto de corte para *Acinetobacter* spp.
3. Actualización en *Burkholderia cepacia* complex. Tabla 2B-3.
4. Actualización en *Stenotrophomonas maltophilia*. Tabla 2B-4.
5. *Staphylococcus* spp.
 - 5a. Actualización en los puntos de corte de Linezolid. Tabla 2C.
 - 5b. Tabla resumen métodos de detección de meticilino resistencia.
6. Tedizolid: nuevos puntos de corte de difusión para *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. grupo anginosus*.
7. Comentario sobre Streptococcus β -hemolíticos. Tabla 2H-1.
8. Método de elución de discos de aztreonam + ceftacidima-avibactam. Tabla 3D.
9. Sensibilidad por difusión directo del frasco de hemocultivo positivo. Incorporación de metodología para *Acinetobacter* spp. Tabla 3F.
10. Modificaciones en los Rangos de Control de Calidad para las pruebas de sensibilidad. Tablas 4 y 5.
11. Comentario sobre Sensible y Sensible Dosis Dependiente.

1. Enterobacteriales.

A continuación se detallan los cambios más relevantes del documento CLSI M100 34Ed, 2024.

1a. Nueva Tabla 2A-2: Puntos de corte de CIM y difusión para *Salmonella* y *Shigella* spp.

En esta nueva edición de M100 34Ed, se creó una nueva Tabla (2A-2) para los puntos de corte de CIM y difusión para *Salmonella* y *Shigella* spp., separando a estas especies de la Tabla de Enterobacteriales 2A-1.

En esta nueva Tabla se incorporó el siguiente comentario: “Cuando se evalúan aislamientos de *Salmonella* y *Shigella* de origen fecal, sólo debería ensayarse ampicilina, una fluoroquinolona y trimetoprima-sulfametoxazol. Adicionalmente, para aislamientos extraintestinales de *Salmonella* se debería ensayar e informar una cefalosporina de tercera generación, se sugiere también ensayar cloranfenicol, pero informar sólo si es requerido. Las pruebas de sensibilidad están indicadas para *Salmonella Typhoidea* (*S. enterica* ser. Typhi y *S. enterica* ser. Paratyphi A-C) tanto de origen intestinal

como extra intestinal. Las pruebas de sensibilidad de rutina no están indicadas para *Salmonella* spp. no typhoidea de origen intestinal. Por el contrario, las pruebas de sensibilidad si estarían indicadas para todos los aislamientos de *Shigella*”.

NOTA del LNR: En Argentina sugerimos un antibiograma mínimo para el diagnóstico clínico y la vigilancia epidemiológica de Enteropatógenos disponible en:

<https://sgc.anlis.gob.ar/handle/123456789/2603>

1b. Enterobacterales y meropenem-vaborbactam

Meropenem-vaborbactam es una nueva combinación de carbapenem con un inhibidor de la familia del ácido borónico. 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 mayores de 18 años. Presenta actividad frente a enterobacterales productores de β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas: TEM, SHV, CTX-M, CMY, KPC y SME. **Sin embargo, no presenta actividad frente a carbapenemasas de la familia OXA, como tampoco frente a metalo- β -lactamasas.**

En esta edición el CLSI incorporó el siguiente comentario: “Los Enterobacterales que sean portadores de enzimas OXA-48-like pueden ser sensibles a meropenem-vaborbactam *in vitro* pero podrían no responder *in vivo*. Si se detecta el gen o una enzima de tipo OXA-48-like, se sugiere restringir el informe de meropenem-vaborbactam o informar como resistente”.

1c. Enterobacterales y cefepime

En esta edición el CLSI incorporó el siguiente comentario: “Los resultados de cefepime S/SDD (sensible o sensible dosis dependiente) deberían ser restringidos o suprimidos del informe en aislamientos productores de carbapenemasas”

2. *Acinetobacter* spp. Tabla 2B-2

Se incorporaron los puntos de corte para la combinación Sulbactam-durlobactam.

SULBACTAM- DURLOBACTAM	Difusión (mm) (10/10 μ g)			CIM (μ g/ml)		
	S	I	R	S	I	R
CLSI 2024	≥ 17	14-16	≤ 13	$\leq 4/4$	8/4	$\geq 16/4$

Los puntos de corte corresponden a una dosificación de 2 g (1 g sulbactam + 1 g durlobactam) endovenoso cada 6 hs en infusión de 3 hs.

3. Burkholderia cepacia complex. Tabla 2B-3

En esta edición de M100 34Ed, se eliminaron los puntos de corte de difusión de ceftacidima, meropenem, minociclina y trimetoprima-sulfametoxazol para el complejo *Burkholderia cepacia*. Los puntos de corte de sensibilidad por difusión fueron eliminados debido a una mala correlación con el método de referencia, la microdilución en caldo, y serán reevaluados cuando haya más datos disponibles. Las pruebas de sensibilidad deben realizarse con un método de dilución: microdilución en caldo o dilución en agar.

En la Tabla 2B-3 se encuentran disponibles los puntos de corte de CIM para: ticarcilina-clavulánico, ceftacidima, meropenem, minociclina, levofloxacina, trimetoprima-sulfametoxazol y cloranfenicol.

4. Stenotrophomonas maltophilia. Tabla 2B-4

4a. En esta edición de M100 34Ed, se eliminó el punto de corte de CIM para ceftacidima, de manera que esta droga ya no puede ser evaluada para este microorganismo.

4b. Se modificó el punto de corte de **minociclina** tanto por difusión como CIM:

MINOCICLINA	Difusión (mm)			CIM (µg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
CLSI 2023	≥19	15-18	≤14	≤4	8	≥16
CLSI 2024	≥26	21-25	≤20	≤1	2	≥4

4c. Se incorporó un comentario para **trimetoprima-sulfametoxazol**: “esta droga no debería utilizarse sola para tratamiento”.

TRIMETOPRIMA/ SULFAMETOXAZOL	Difusión (mm)			CIM (µg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
CLSI 2024	≥16	11-15	≤10	≤2/38	-	≥4/76

5. Staphylococcus spp. Tabla 2C

En esta edición de M100 34Ed, se modificó el punto de corte de difusión de **linezolid** para *Staphylococcus* spp. no así para *Enterococcus* spp.

LINEZOLID	Difusión (mm)			CIM (µg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
CLSI 2023	≥21	-	≤20	≤4	-	≥8
CLSI 2024	≥26	23-25	≤22	≤4	-	≥8

5b. Tabla resumen métodos de detección de meticilino resistencia.

Método para la detección de meticilino resistencia en <i>Staphylococcus</i> spp.							
Microorganismo	Difusión		CIM		MecA	PBP2a	Agar oxacilina
	Cefoxitina	Oxacilina	Cefoxitina	Oxacilina			
<i>S. aureus</i>	Si (16-18 hs)	No	Si (16-20 hs)	Si (24 hs)	Si	Si	Si (24 hs)
<i>S. lugdunensis</i>	Si (16-18 hs)	No	Si (16-20 hs)	Si (24 hs)	Si	Si	No
<i>S. epidermidis</i>	Si (24 hs)	Si (16-18 hs)	No	Si (24 hs)	Si	Si	No
<i>S. pseudintermedius</i>	No	Si (16-18 hs)	No	Si (24 hs)	Si	Si	No
<i>S. schleiferi</i>	No	Si (16-18 hs)	No	Si (24 hs)	Si	Si	No
<i>Staphylococcus</i> spp. (no listados arriba o no identificados a nivel de especie)	Si (24 hs) (con excepciones*)	No	No	Si (24 hs)	Si	Si	No

* La prueba de difusión con discos para cefoxitina puede no ser confiable para todas las especies que se incluyen en *Staphylococcus* spp. no listados en la tabla (por ej. *S. haemolyticus*)

6. Tedizolid

En esta edición, el CLSI incorporó los puntos de corte de difusión de tedizolid (discos de 2µg) para *Staphylococcus aureus* (Tabla 2C), *Streptococcus pyogenes* (Tabla 2H-1), *Streptococcus agalactiae* (Tabla 2H-1), y *Streptococcus* grupo *anginosus* (Tabla 2H-2).

TEDIZOLID	Difusión (mm)			CIM (µg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
<i>S. aureus</i>	≥19	16-18	≤15	≤0.5	1	≥2
<i>S. pyogenes</i>	≥15	-	-	≤0.5	-	-
<i>S. agalactiae</i>	≥15	-	-	≤0.5	-	-
<i>S. grupo anginosus</i>	≥18	-	-	≤0.25	-	-

7. Comentario sobre *Streptococcus* β-hemolíticos. Tabla 2H-1:

Se incorporó el siguiente comentario:

“La recomendación para profilaxis intra-parto para estreptococos grupo B es penicilina o ampicilina. Aunque la cefazolina es la recomendación para mujeres con alergia a la penicilina y bajo riesgo de

anafilaxis, aquellas mujeres donde el riesgo de anafilaxis es alto podrían recibir clindamicina o vancomicina (si el aislamiento es resistente a clindamicina). Los estreptococos del grupo B son sensibles a ampicilina, penicilina y cefazolina, pero podrían ser resistentes a eritromicina y clindamicina. Cuando se considere a la clindamicina como una opción para profilaxis intra-parto (por ej. mujeres embarazadas con alergia severa a la penicilina), se debería evaluar la sensibilidad a eritromicina y clindamicina (incluyendo el test de resistencia inducible o D-test) pero solo clindamicina debe ser informada”.

Cita: American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797, *Obstet Gynecol.* 2020;135(2):e51-e72.

8. Método de elución de discos de Aztreonam+Ceftacidima-avibactam. Tabla 3D

Debido a las limitadas opciones terapéuticas, hay una necesidad clínica de evaluar la actividad *in vitro* de la combinación aztreonam + ceftacidima-avibactam de manera de guiar el tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos multirresistentes, especialmente los productores de MBL. En la nueva Tabla 3D se detalla el procedimiento para realizar esta metodología*.

NOTA DEL LNR: Esta metodología utiliza discos de Ceftacidima-avibactam de carga 30/20 µg, que no es la carga que utilizamos en nuestro país, donde recomendamos los discos con carga 10/4 µg.

“Este método se estableció utilizando un limitado número de marcas de discos/medios de cultivo, por lo que se considera todavía un protocolo provisorio hasta que CLSI evalúe datos adicionales que cumplan con los criterios de la guía M23”.

“Nota: Al realizar esta metodología se observaron problemas relacionados con las marcas frente a diferentes combinaciones de discos y caldo Mueller-Hinton. Para poder asegurar la exactitud de los resultados es necesario realizar controles de calidad cada vez que se cambien los reactivos”.

Elución de discos Aztreonam + Ceftacidima-avibactam	
Grupo de organismos	Enterobacterales y <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
¿Cuándo realizarlo?	Aislamientos multirresistentes, especialmente productores de MBL.
Metodología	Sensibilidad por dilución en tubos, utilizando la elución de discos de aztreonam y ceftacidima-avibactam como fuente de antimicrobiano.
Medio de cultivo	Caldo Mueller-Hinton ajustado en cationes (CAMHB), tubos con 5 ml.

Concentración de droga	Discos de aztreonam (ATM) de 30µg y discos de ceftacidima-avibactam (CZA) 30/20 µg. Concentración final: 6µg/ml de aztreonam, 6 µg/ml de ceftacidima, 4 µg/ml de avibactam.
Inóculo	Picar 3-5 colonias de un cultivo fresco que provenga de una placa con medio no selectivo. Ajustar la turbidez a 0.5 McFarland en solución fisiológica.
Procedimiento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dejar atemperar los tubos con CAMHB y los discos de antimicrobianos a temperatura ambiente. 2. Rotular 4 tubos de CAMHB para cada aislamiento a evaluar: ATM, CZA, ATM+CZA, CC (CC: control de crecimiento). 3. Agregar 1 disco de ATM al tubo rotulado “ATM”, 1 disco de CZA al tubo rotulado “CZA” y 1 disco de ATM y 1 de CZA al tubo rotulado “ATM+CZA”. 4. Vortexear y dejar eluir los discos en el caldo al menos 30 min, pero no más de 60 min, a temperatura ambiente. 5. Preparar el inóculo de el/los aislamiento/s a evaluar. 6. Agregar 25 µl del inóculo a cada uno de los 4 tubos para alcanzar una concentración de inóculo aproximada de 7.5×10^5 UFC/ml. 7. Usando un ansa de 10 µl, subcultivar el inóculo original en una placa de agar sangre para control de pureza. 8. Homogeneizar los tubos con cuidado e incubar los tubos y la placa.
Condiciones de incubación	16-20 hs. 33-35°C, aerobiosis.
Resultados	<ol style="list-style-type: none"> 1. Examinar la pureza de la placa de control del inóculo. 2. Examinar el tubo CC, que debe estar turbio para poder validar la prueba. 3. Examinar cada uno de los tubos para evaluar crecimiento (tubo turbio) o no crecimiento (tubo limpio). <p>Para Enterobacterales y <i>S. maltophilia</i>: No crecimiento = sensible Crecimiento = no sensible.</p>
Pruebas adicionales e informe	Si el patrón de crecimiento es inconsistente (por ej. No crecimiento en ATM y crecimiento en CZA y ATM+CZA) repetir la prueba. Un

	patrón de crecimiento inconsistente puede ser el resultado de: contaminación; concentración inadecuada de la/s droga/s en los tubos; problemas relacionados con la marca de los reactivos o un error en la inoculación de los tubos.
Recomendaciones de Control de Calidad	<p><i>E. coli</i> ATCC® 25922. Sensible a todas las drogas evaluadas = Sin crecimiento en ATM, CZA y ATM+CZA.</p> <p><i>K. pneumoniae</i> ATCC® BAA-1705. No sensible a ATM, sensible a CZA y ATM+CZA = Crecimiento en ATM, no crecimiento en CZA y ATM+CZA.</p> <p><i>K. pneumoniae</i> ATCC® BAA-2146. No sensible a ATM y CZA, sensible a ATM+CZA = ATM y CZA crecimiento, ATM+CZA no crecimiento.</p> <p><i>E. coli</i> AR Bank #0348. No sensible a las drogas evaluadas = ATM, CZA y ATM+CZA crecimiento.</p>

Ejemplos:

Foto 1: *E. coli* ATCC® 25922.

Sensible a ATM, CZA y ATM+CZA.

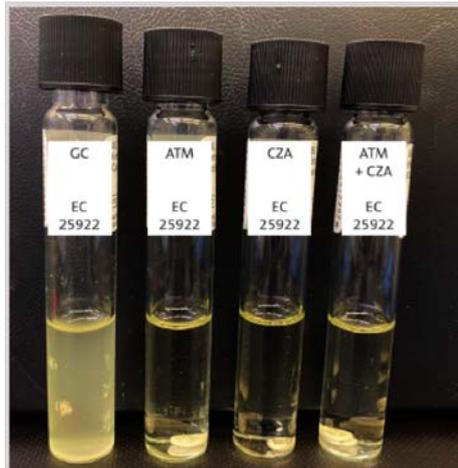


Foto 2: *K. pneumoniae* ATCC® BAA-1705

Resistente a ATM. Sensible a CZA y ATM+CZA

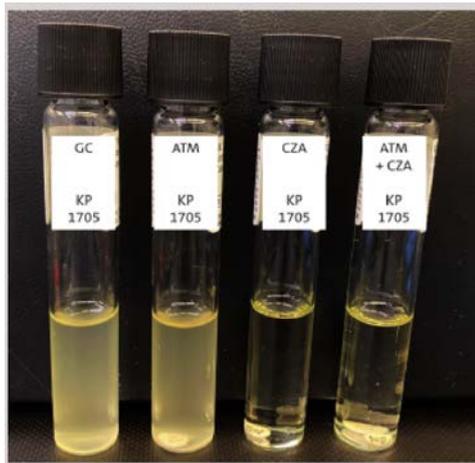


Foto 3: *K. pneumoniae* ATCC® BAA 2146
Resistente a ATM y CZA.
Sensible a ATM+CZA.

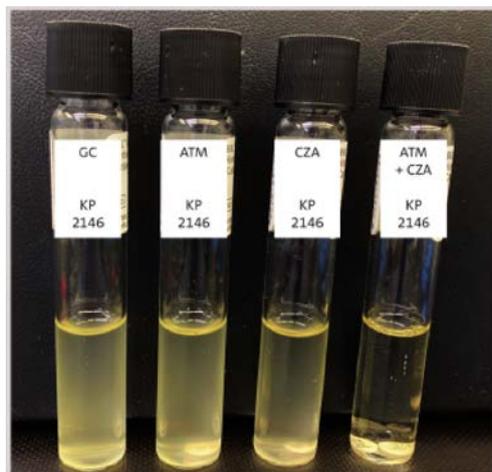
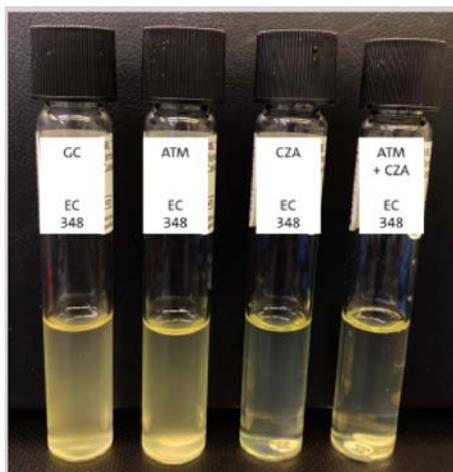


Foto 4: *E. coli* CDC-AMR Bank 348
Resistente a ATM, CZA y ATM+CZA.



* Harris H, Tao L, Jacobs EB, et al. Multicenter evaluation of an MIC-based aztreonam and ceftazidime-avibactam broth disk elution test. *J. Clin. Microbiol.* 2023;61(5):e0164722.

Esta metodología está basada en los siguientes puntos de corte tentativos para aztreonam-avibactam: Enterobacterales = sensible $\leq 4/4\mu\text{g/ml}$; *P. aeruginosa* y *S. maltophilia* = sensible $\leq 8/4\mu\text{g/ml}$.

9. Sensibilidad por difusión directo del frasco de hemocultivo positivo. Tabla 3F-1

Tener presente que este método tiene puntos de corte específicos para algunas drogas, dependiendo las horas de incubación.

En esta nueva edición, CLSI incorporó las condiciones para la prueba de sensibilidad por difusión con discos directo del hemocultivo positivo para *Acinetobacter* spp. (Tabla 3F-4), adicionalmente se sumaron nuevas drogas para Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla 3F-2 y 3F-3, respectivamente).

Comentario importante: Informar siempre la categoría de interpretación y no la zona de inhibición obtenida.

- 3F-2. Enterobacterales: se incorporó el punto de corte para tobramicina

Tobramicina (10 μg)	Difusión (mm)		
	S	I	R
8-10 hs	≥ 17	13-16	≤ 12
16-18 hs	≥ 17	13-16	≤ 12

- 3F-3. *P. aeruginosa*: se incorporó el punto de corte para cefepime y tobramicina

Cefepime (30µg)	Difusión (mm)		
	S	I	R
8-10 hs	-	-	-
16-18 hs	≥18	15-17*	≤14

*para los aislamientos con zonas de inhibición entre 15 y 17mm se recomienda realizar CIM.

Tobramicina (10µg)	Difusión (mm)		
	S	I	R
8-10 hs	≥19	13-18	≤12
16-18 hs	≥19	13-18	≤12

- 3F-4 *Acinetobacter* spp.: Nueva tabla.

Antes de interpretar los resultados se debe conocer la identificación del microorganismo.

Antimicrobiano	Tiempo de lectura	Difusión (mm)		
		S	I	R
Ampicilina-sulbactam (10/10µg)	8-10 hs	-	-	-
	16-18 hs	≥15	12-14	≤11
Ceftacidima (30µg)	8-10 hs	-	-	-
	16-18 hs	≥17	15-16	≤14
Cefepime (30µg)	8-10 hs	≥18	15-17	≤14
	16-18 hs	≥18	15-17	≤14
Ceftriaxona (30µg)	8-10 hs	≥21	14-20	≤13
	16-18 hs	≥20	13-19	≤12
Meropenem (10µg)	8-10 hs	≥18	15-17	≤14
	16-18 hs	≥18	15-17	≤14
Tobramicina (10µg)	8-10 hs	≥15	13-14	≤12
	16-18 hs	≥15	13-14	≤12
Ciprofloxacina (5µg)	8-10 hs	≥21	16-20	≤15
	16-18 hs	≥21	16-20	≤15
Trimetoprima/sulfametoxazol (1.25/23.75µg)	8-10 hs	≥16	11-15	≤10
	16-18 hs	≥16	11-15	≤10

NOTA DEL LNR: A modo de resumen se compilan las drogas disponibles a la fecha para la prueba de sensibilidad directa del frasco de hemocultivo positivo para Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.

Antimicrobiano	Tiempo de incubación	
	8-10hs	16-18hs
Enterobacterales		
Ampicilina	X	X
Ceftriaxona	X	X
Ceftacidima	X	X
Aztreonam	X	X
Meropenem	X	X
Tobramicina	X	X
Ciprofloxacina	X	X
Trimetoprima/sulfametoxazol	-	X
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Cefepime	-	X
Ceftacidima	-	X
Meropenem	X	X
Tobramicina	X	X
Ciprofloxacina	X	X
<i>Acinetobacter spp.</i>		
Ampicilina/sulbactam	-	X
Ceftacidima	-	X
Cefepime	X	X
Meropenem	X	X
Tobramicina	X	X
Ciprofloxacina	X	X
Trimetoprima/sulfametoxazol	X	X

10. Modificaciones en los Rangos de Control de Calidad para las pruebas de sensibilidad. Tablas 4 y 5.

Tabla 4A-1. Rangos de Control de Calidad para las pruebas de sensibilidad por difusión de microorganismos no fastidiosos.

- Se modificaron los rangos para las combinaciones:
Staphylococcus aureus ATCC® 25923 vs Linezolid y Tedizolid.

<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC® 25923	Linezolid (30µg)	Tedizolid (2µg)
	(mm)	(mm)
CLSI 2023	25-32	18-24
CLSI 2024	24-30	19-25

Tabla 5A-1. Rangos de Control de Calidad para las pruebas de sensibilidad por dilución de microorganismos no fastidiosos.

- Se **eliminó** el rango de control de calidad para la combinación *Escherichia coli* ATCC® 25922 vs Colistín.
- Se modificaron los rangos para las combinaciones:

Escherichia coli ATCC® 25922 vs Aztreonam

Pseudomonas aeruginosa ATCC® 27853 vs Colistín

<i>Escherichia coli</i> ATCC® 25922	Aztreonam
	(µg/ml)
CLSI 2023	0.06-0.25
CLSI 2024	0.06-0.5

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC® 27853	Colistin
	(µg/ml)
CLSI 2023	0.5-4
CLSI 2024	0.25-2

11. Comentario sobre las dosificaciones para las categorías Sensible y Sensible Dosis Dependiente.

En la Tabla 2 donde están definidas las dosis utilizadas para establecer los puntos de corte para interpretar las categorías Sensible y Sensible Dosis Dependiente se encuentran los siguientes comentarios:

- Si en la Tabla de dosificaciones existen dos regímenes de dosificaciones que aplicarían para sensible y sensible dosis dependiente, estos aparecerán designados como “S” y “SDD” respectivamente. Si no está aclarado, se debe asumir que la dosificación corresponde a la categoría “S”.
- A menos que se indique lo contrario, consultar la información de prescripción aprobada para conocer la duración de la infusión que fue utilizada para establecer los puntos de corte

para antibióticos intravenosos. (por ej. 30 min para la mayoría de los β -lactámicos, 1-1,5 hs para fluoroquinolonas).

- Los regímenes de dosificación incluyen la frecuencia de administración designada con la abreviatura “q”. Como ejemplo, el punto de corte de “sensible” para amicacina en Enterobacteriales se basa en un régimen de dosificación de 15mg/Kg IV q 24 hs. Lo que corresponde a 15mg/Kg IV administrados cada 24 hs.

NOVEDADES EUCAST 2024

<https://www.eucast.org/>

1. Fosfomicina

Como novedad relevante, este año EUCAST **eliminó** el punto de corte de fosfomicina endovenosa para todas las especies. La excepción es *Escherichia coli* donde se modificó el punto de corte IV.

A la fecha EUCAST y CLSI no cuentan con puntos de corte para todos los microorganismos como tampoco existe un criterio unánime entre ambos estándares. CLSI ha establecido únicamente puntos de corte para fosfomicina oral en *E. coli* y no ha establecido puntos de corte para la formulación endovenosa. Del mismo modo, EUCAST ha establecido categorías interpretativas para la vía oral y *E. coli* de infección urinaria no complicada. A diferencia de CLSI, EUCAST provee puntos de corte para la formulación endovenosa solo para *E. coli* en caso de infecciones sistémicas de punto de partida del tracto urinario. En la edición de EUCAST 2024, se modificaron los puntos de corte de fosfomicina endovenosa para *E. coli*, definiendo sensibilidad con CIM \leq 8 mg/L. Según, Merino-Bohorquez V y cols. (10.1016/j.cmi.2018.02.005), esta modificación en los puntos de corte se debe a que las concentraciones de fosfomicina son muy variables y dependientes en cierta medida del grado de disfunción renal, incluso en pacientes no críticos. Los autores han concluido que una dosis de 4 gr cada 6 horas u 8 gr cada 8 horas parecería ser eficaz únicamente para el tratamiento de pacientes no críticos con infección urinaria bacteriémica causada por *E. coli* multirresistente. Sin embargo, es posible que estos regímenes sigan sin ser adecuados (como monoterapia) para pacientes en estado crítico con una carga bacteriana elevada en los que probablemente emerja resistencia.

En la actualidad, la Agencia de Medicamentos Europea (EMA);

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fosfomycin-article-31-referral-recommendations-restrict-use-fosfomycin-antibiotics_en.pdf), recomienda los siguientes usos para

fosfomicina intravenosa, considerando su utilización en las siguientes infecciones graves, cuando otros tratamientos antibióticos no estén disponibles:

- Infecciones complicadas del tracto urinario,
- Endocarditis infecciosa,
- Infecciones óseas y articulares,
- Neumonía hospitalaria, incluida la asociada a ventilación mecánica,
- Infecciones de piel y partes blandas complicadas,
- Meningitis bacteriana,
- infecciones intraabdominales complicadas y
- Bacteriemia asociada a cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente.

Para la formulación oral, EMA recomienda los siguientes alcances:

- Los gránulos de 3 gr de fosfomicina trometamol y las cápsulas cálcicas orales pueden utilizarse para la cistitis aguda no complicada en mujeres y adolescentes.
- Fosfomicina trometamol también puede utilizarse profilácticamente en hombres sometidos a biopsia transrectal de próstata.
- La fosfomicina no está indicada para las infecciones del tracto urinario en niños y la formulación pediátrica de 2gr fue retirada del mercado europeo.

NOTA DEL LNR: En países con limitado acceso a los nuevos antimicrobianos para los Enterobacteriales productores de carbapenemasas, el uso de fosfomicina endovenosa sigue siendo una de las pocas alternativas como parte de una combinación con otros agentes activos.

El Laboratorio Nacional/ Regional de Referencia para Antimicrobianos del Instituto Malbrán (LNR) ha propuesto zonas de inhibición equivalentes (ver Tabla) para discos de fosfomicina de 200+50 µg de G6P, con los puntos de corte de EUCAST 2023 para la formulación endovenosa (sensible CIM ≤ 32 mg/L para dosificaciones de al menos 4 gr cada 6 horas -16 gr/día- de fosfomicina sódica; Fosfomycin intravenous: Rationale for EUCAST Clinical Breakpoints. Noviembre 2023.

www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Fosfomycin_iv_Rationale_Document_v1.0_20231123.pdf).

Esta estandarización del LNR, está definida para infecciones sistémicas por Enterobacteriales multi-drogo-resistentes, como los productores de carbapenemasas, que requieran el uso compasional de fosfomicina en altas dosis y terapia combinada con otros agentes activos. (Pasteran F y cols, DOI:10.3855/jdc.223).

Ni CLSI ni EUCAST, establecen puntos de corte específicos para *P. aeruginosa*.

Table 1. Comparison of categorical agreement and errors using different disc zone breakpoints

Disc	Breakpoint	Source	CA(%)	VME(%)	MaE(%)	MiE(%)
Fosfomicin 200/50µg	S _≥ 17 R _≤ 15 ^d	This work	92.3	0	0.6	7.2

Confirmar los aislamientos con halos intermedios utilizando algún método de referencia. Pasteran F y cols, DOI:10.3855/jidc.223

2. Definición mejorada ATU

El concepto de ATU (Área de Incertidumbre Técnica, por sus siglas en inglés) fue incorporado por EUCAST en 2019. El ATU no es una categoría clínica ni un punto de corte, por lo tanto no interfiere con las categorías de interpretación S, I, R, y no debe ser incorporado al informe de resultados de sensibilidad. El ATU corresponde a un valor de CIM o un rango pequeño de zonas de inhibición donde la interpretación del resultado de la prueba de sensibilidad es incierta: hay una variabilidad que afecta la determinación de la categorización, es decir una alerta para el laboratorio. Es una manera de evitar los errores Very Major (muy mayores) o el informe de falsa sensibilidad.

Si se obtiene un valor de CIM o de zona de inhibición que corresponde a ATU, que deberíamos hacer? Una posibilidad sería ignorar el resultado de ATU e interpretar la prueba de sensibilidad de acuerdo a la categoría que corresponde S, I o R. Sin embargo el ATU nos alerta sobre una variabilidad que puede afectar la prueba de sensibilidad, por lo tanto las opciones que tendríamos en el laboratorio son:

- Repetir la prueba, si se sospecha que puede haber habido algún error en la técnica. Luego interpretar el resultado con los puntos de corte.
- Repetir la prueba utilizando otra metodología, esto sería especialmente importante cuando hay pocas alternativas de tratamiento. Luego interpretar el resultado con los puntos de corte.
- Modificar la interpretación: si hubiera otras alternativas de tratamiento, se podría modificar la interpretación de ese antimicrobiano, forzando la categoría: es decir pasar de S a I, de I a R o de S a R, y así evitar el uso de este antimicrobiano habiendo otras drogas disponibles.

Documento guía EUCAST ATU:

https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Area_of_Technical_Uncertainty_-_guidance_v4_2024.pdf

3. Nueva Tabla PK/PD

Este año EUCAST eliminó la tabla de PK/PD que se encontraba junto a las tablas de los puntos de corte para interpretación de las pruebas de sensibilidad. En su lugar se encuentra la siguiente explicación:

La farmacocinética y la farmacodinamia (PK/PD) son herramientas importantes en el proceso de establecimiento y revisión de puntos de corte, y para la discusión sobre el “target attainment” y la exposición en el sitio de la infección en relación con la dosis diaria, el modo de administración y la frecuencia de dosificación. Los “puntos de corte PK/PD” calculados se basan principalmente en datos y simulaciones que involucran un número limitado de especies. Hemos llegado a reconocer las limitaciones de estos. Un malentendido común es que los puntos de corte PK/PD son generales en relación con los puntos de corte específicos de cada especie y que estos pueden usarse cuando faltan puntos de corte específicos de cada especie. Ésta no es la intención. En lugar de ello, EUCAST ha desarrollado una guía sobre qué hacer “Cuando no hay puntos de corte” (consulte los documentos de orientación de EUCAST: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/When_there_are_no_breakpoints_2024-02-29.pdf) y eliminó los puntos de corte PK/PD de la tabla. Esto es para subrayar que estos puntos de corte PK/PD nunca deben considerarse cuando faltan puntos de corte. Durante 2024 EUCAST desarrollará un documento sobre la utilidad y limitaciones de los puntos de corte PK/PD.