PROTOCOLO DE TRABAJO RED WHONET ARGENTINA

Acordado en el

"XVII Taller WHONET-Argentina"

Rosario, Octubre de 2016

Inicio de vigencia desde: 01-01-17

Próxima revisión: antes del 31-12-17

RED WHONET- ARGENTINA

OBJETIVOS

Inmediatos:

Optimizar la calidad del diagnóstico bacteriológico de los laboratorios participantes.

Detección temprana de la aparición de nuevos mecanismos de resistencia o el aumento significativo de los ya existentes.

Organizar una base de datos sobre resistencia bacteriana en espacio y tiempo, y conocer la utilidad de los antimicrobianos de mayor importancia clínica.

A mediano plazo:

Establecer un Sistema Nacional Redes de Laboratorio Provinciales para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y la evaluación externa de la calidad. Fortalecer centros de referencia Provinciales o Regionales para la transferencia de conocimientos, el diagnóstico y caracterización de la resistencia a los antimicrobianos.

A largo plazo:

Implementar un sistema de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos oportuno, sostenible y de calidad en todos los laboratorios de bacteriología a nivel nacional y establecer un flujo de información y capacitación multidireccional que garantice el diagnóstico clínico y de la resistencia a los antimicrobianos en los laboratorios asistenciales de la Argentina.

Materiales y Métodos:

Determinación de la sensibilidad a los antibacterianos:
Se utilizarán los métodos de: difusión en agar, automatización o dilución en los casos en que sea necesario, según recomendaciones del CLSI vigentes, adoptando e implementando el protocolo establecido y actualizado anualmente por la Red.

Microorganismos a considerar y antimicrobianos a ensayar en cada caso:
Se incluirán en el sistema todos los microorganismos aislados sucesivamente y considerados clínicamente significativos como causantes de un proceso infeccioso. El sistema es capaz de analizar, si se desea, sólo un microorganismo por paciente según varios criterios a determinar. No se incluirán gérmenes de colonización o contaminación a menos que esto se indique inequívocamente en el campo de datos correspondiente.

Los siguientes listados de gérmenes y antimicrobianos son el resultado del acuerdo logrado entre todos los participantes en el taller de la red realizado en **octubre de 2016**. En rojo figuran las modificaciones introducidas al protocolo original.

I. Enterobacterias (excepto enteropatógenos)

I.a. ENTEROBACTERIAS AISLADAS DE INFECCIÓN HOSPITALARIA (otros que *Salmonella* Y *Shigella*)

Antibiograma mínimo (tres placas) (n= 18)

Ampicilina	Gentamicina
Cefazolina (9)	Amicacina
Amoxicilina/ac. Clavulánico (2)	Trimetroprima/sufametoxazol
Cefotaxima (2)	Meropenem (4)
Ceftazidima (2)	**Colistin** (3)
Cefoxitina (FOX) (1)	Ac. Nalidíxico (6)
Piperacilina/tazobactama	Cefepime (8)
Imipenem (4)	Ertapenem (5)
Ciprofloxacina (6)	Tigeciclina (7)***

*VER **FIGURA 1** PARA CONOCER LA POSICION EN QUE DEBEN COLOCARSE LAS DROGAS EN LAS PLACAS*

Colocar el disco de ceftazidima (CAZ) junto al de IMI (a 2.0 cm) **para detectar las OXA-163 (≈40% de los casos cursan con sinergia IMP-CAZ)** o eventualmente BLEEs derivadas de GES, PER u otras (Ver esquema de colocación de los discos en la figura 1).
Para los que no utilizan aplicador, se colocarían los 6 discos en los bordes de las placas (sin disco en el medio).

1. **DISCO DE FOX:**

Para control de calidad de la tipificación y estimación del mecanismo de resistencia a antibióticos ß-lactámicos presentes. Resistencia a FOX puede implicar la presencia de *Serratia* spp, *Providencia* spp., *Citrobacter freundii, Enterobacter* spp. (Grupo SPICE) o *Morganella morganii* pueden presentar resistencia, resultados intermedios o sensibilidad a esta droga. La resistencia enzimática a cefoxitina prácticamente en la

totalidad de los casos es determinada por ß-lactamasas tipo AmpC o carbapenemasas (excepto OXA-163) y no por BLEE o BLEA. En el caso de *Klebsiella* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp o *Proteus* spp. resistentes a FOX por mecanismo enzimático, se debe enviar el aislamiento para confirmar al Servicio Antimicrobianos de la ANLIS (confirmada con sinergias con ácido amino fenil borónico (APB) sobre C3G o carbapenemes según el mecanismo sospechado, ampC o KPC, respectivamente).

2. **DISCO DE AMC Y DETECCION DE BLEE**:

Ubicar el disco de amoxicilina/ac. clavulánico (AMC) entre los discos de cefotaxima (CTX) y CAZ (25-30mm de separación de centro a centro). Un agrandamiento o deformación de la zona de inhibición de CTX o CAZ en las proximidades del disco de AMC confirma la presencia de ß-lactamasas de espectro extendido (efecto "huevo"). Si ese es el caso, cargar en el sistema los diámetros obtenidos con las cefalosporinas de tercera generación y los monobactames pero informar al cuerpo médico resistencia a todas las penicilinas, cefalosporinas (excepto FOX) y monobactames (aztreonam) independientemente que se observe sensibilidad *in vitro* de cualquiera de ellas. Registrar sólo el tamaño de la zona de inhibición correspondiente a CTX o CAZ sin considerar la deformación producida por el inhibidor**.** Seleccionar en el campo "BLEE" y cargar siempre el resultado ya sea "+ o -".

Los puntos de corte de sospecha de BLEE son los que figuran en la Tabla 3A del documento **M100S27** del CLSI para *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *P. mirabilis* frente a CTX (≤ 27 mm) y CAZ (≤22 mm) que se hacen extensivos a aislamientos de *Salmonella* spp. y *Shigella* spp.

En caso de obtener un resultado negativo para la presencia de BLEE interpretar el aislamiento con los nuevos puntos de corte que figuran en la Tabla 2A-1 del CLSI vigente e informar R, I o S de acuerdo al halo obtenido para cada cefalosporina (ver figura 2).

Derivar al LNR: todo aislamiento que produzca BLEE inusual con resistencia a cefepime y sensibilidad a CAZ y CTX.

3. **POLIPEPTIDOS:**

Resistencia a Polimixina o colistín indica que el aislamiento puede pertenecer a alguna de las siguientes especies con resistencia natural a polipeptídicos: *Proteus* spp., *M. morgannii, Providencia* spp., *Serratia* spp., *Cedecea* spp. o *Edwarsiella tarda***. Todo aislamiento de *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Enterobacter* spp o *Citrobacter* spp con halos COL ≤10mm deben ser reportados como resistentes a COL y los ≥14mm como sensibles (ver tabla de Puntos de corte especiales). En infecciones por cepas multirresistentes con halos de COL entre 11 y 13mm, cuando el cuerpo médico requiera utilizar esta droga como tratamiento, se debe evaluar su actividad por el método de dilución (CIM).**

Aclaración: En el documente M100-S27 CLSI 2017 se han incorporado los puntos de corte epidemiológicos de CIM para colistin y *E. aerogenes, E. cloacae, E. coli, K.pneumoniae y R. ornitholytica. En el LNR extenderemos el uso de estos valores al resto de las enterobacterias.*

IMPORTANTE: en Noviembre de 2015 se detectó por primera vez la resistencia plasmídica a colistín en un aislamiento de *E. coli* en China. En Argentina hemos detectado circulación de este mecanismo por lo que en febrero de 2016 emitimos un alerta epidemiológica notificando esta situación (http://antimicrobianos.com.ar/2016/02/alerta-epidemiologico-emergencia-de-resistencia-plasmidica-transferible-a-colistinapolimixina-b-mcr-1-en-argentina/) Todos los métodos de determinación de sensibilidad disponibles en el mercado

(Vitek2C, Phoenix, MicroScan, Microdilución, Sensititre, Agar dilución, tiras de gradiente y predifusión con tabletas (Rosco) podrían detectar la resistencia plasmídica a polipéptidos. Ningún método fenotípico puede diferenciar la resistencia clásica a colistín del nuevo mecanismo plasmídico por lo que para su confirmación se requieren estudios moleculares
Por el método de difusión el 92% de los aislamientos tuvieron halos de COL≤ 11mm. Se recomienda probar el disco de COL en lugar de POL debido a que el disco de COL se presenta como un mejor predictor de la resistencia a colistín

Derivar al LNR:
- los aislamientos de *E. coli* con CIM a COL ≥ 4 µg/mL o halo <=11 mm,
- cualquier Enterobacteria con resistencia adquirida a COL (CIM a COL>= 4 µg/mL o halo <=11 mm) sin resistencia a carbapenemes (distinta de la intrínseca del gérmen)
Estos criterios serán actualizados a medida que se avance en el entendimiento de la epidemiologia local (ver reglas de derivación vigentes en www.antimicrobianos.com.ar).

4. **IMIPENEM Y MEROPENEM – DETECCION DE CARBAPENEMASAS:**

La resistencia a carbapenemes en enterobacterias es cada vez más frecuente**.** Si se utiliza el método de difusión con discos se debe tener en cuenta el punto de ≤22 mm para IMI como screening de presencia de carbapenemasas, excepto en *Salmonella* spp que se utiliza IMI≤24 mm y en tribu Proteae donde las cepas salvajes pueden dar valores de halo de inhibición menores a 22 mm y por lo tanto no es aplicable. (Para otras metodologías ver puntos de corte de sospecha de carbapenemasa en Figura 3.)
NOTA: Tribu Proteae presenta sensibilidad disminuida a imipenem por lo tanto es esencial observar sensibilidad reducida a meropenem para sospechar carbapenemasa. **Estos criterios serán actualizados a medida que se avance en el entendimiento de la epidemiologia local (ver reglas de derivación vigentes en www.antimicrobianos.com.ar).**

Ante sospecha de presencia de carbapenemasa, seguir esquema de confirmación fenotípica de la Figura 3.

METODOS CONFIRMATORIOS DE CARBAPENEMASAS:
SINERGIAS - DISTANCIA AJUSTADA ENTRE DISCOS: En caso de que se disponga de los halos originales de IMP y MER, pueden utilizarse distancias ajustadas según estos halos basados en la siguiente fórmula:

Distancia (centro a centro)= radio ATB1 + radio inhibidor + 5 mm

Ejemplo: IMIPENEM 16 mm; se infiere que APB no da halo de inhibición (es decir 6 mm de diámetro)
Distancia (centro a centro) IMP-APB = 16/2 + 6/2 + 5 = 16mm

METODO DE DISCOS COMBINADOS DE MEROPENEM (DCM): Incluyen los Kits de Rosco, DCMBrit y Mast. Consiste en la detección de la inhibición de los distintos tipos de carbapenemasas, midiendo las diferencias de halos entre el disco de meropenem vs discos de meropenem combinados con distintos inhibidores (APB, EDTA/ác. Dipicolínico, Cloxacilina, Tazobactam). Los resultados se interpretan según las recomendaciones del fabricante. Los puntos de corte 2017 para interpretar el DCMBrit en ETB se muestran en la Figura 8.

METODOS COLORIMETRICOS: incluye Blue-Carba test o Carba NP-Direct o cualquiera de sus variantes comerciales (Rapidec, Rapid CARB Blue Kit, etc). Son métodos de detección rápida de carbapeneasas basados en su capacidad

de hidrolizar imipenem y en consecuencia virar el indicador de pH. Ver protocolo del Blue-Carba test y Carba NP-Direct en: http://antimicrobianos.com.ar/category/protocolo/ .

TEST DE HODGE CON AGREGADO DE TRITON (THT): consiste en el agregado de Tritón a las placas de MH en que se realiza el Test de Hodge con la finalidad de exaltar la detección de las carbapenemasas en general, y en particular aquellas que están ancladas en la membrana como las de tipo NDM. Ver protocolo en: http://antimicrobianos.com.ar/2016/03/triton-hodge-test-tht-deteccion-de-carbapenemasas-mediante-test-de-hodge-mejorado/

mCIM (Modified Carbapenemase Inhibition Method): este método permite detectar la presencia de carbapenemasa mediante la incubación de un disco de meropenem con un inóculo de la cepa y se evidencia ubicando el disco de meropenem en una placa inoculada con *E. coli* ATCC 25922 y observando la presencia o ausencia de halo. Ver protocolo según CLSI M100 Ed. 27ª-Tabla 3D (2017). Se encuentra en evaluación en el LNR la eficiencia de la metodología propuesta por CLSI.

ESQUEMA DE MAXIMA: en centros de salud con elevada prevalencia de KPC **y/o MBL**, ensayar en el antibiograma inicial el disco de ácido borónico cerca del IMP **y/o el disco de EDTA entre los discos de CTX y MER** (ver esquema de colocación de discos, Figura 1).
Frente al aislamiento de una cepa con halo IMI≤22mm (o meropenem en tribu Proteae) y sin sinergia en el antibiograma inicial con APB y/o EDTA, recomendamos confirmar la sinergia ajustando la distancia entre discos según la fórmula indicada anteriormente.

IMPORTANTE: REGISTRO EN WHONET DE CEPAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS.
Las enterobacterias con sospecha de carbapenemasa se deben confirmar según el algoritmo de sospecha de carbapenemasas vigente (http://antimicrobianos.com.ar/category/algoritmos-manuales-protocolos/).
Se ha creado un nuevo campo "MECANISMO DE R" donde se debe consignar el mecanismo inferido por el resultado de las pruebas confirmatorias de todas las enterobacterias (ETB) QUE ENTREN EN EL ALGORITMO DE SOSPECHA DE CARBAPENEMASA. Las opciones dentro de este campo son:

- **Tipo KPC:**
  - ETB **NO productoras de AmpC cromosómica: carbapenemasas inhibibles por APB** y/o con PCR+ para KPC y/o inmunocromatografía positivo para KPC.
  - ***ETB** productoras de AmpC cromosómica: carbapenemasa con* alguno de los siguientes resultados:
    - sinergia con APB (monodisco) **Y** metodo cloromiterico positivo **o**
    - sinergia con APB (monodisco) **Y** mCIM positivo **o**
    - sinergia con APB (monodisco) **Y** falta de inhibición por cloxacilina (monodico) **o**
    - DCM positivo para KPC **o**
    - PCR/ IC positivo para KPC
- **MBL**: carbapenemasas **inhibibles por EDTA/dipicolínco** y/o con PCR+ para NDM, VIM, IMP etc y/o inmucromatografía positivo para NDM.

- **Tipo OXA:** carbapenemasas **no inhibibles por EDTA/dipicolínco Y no inhibibles por APB Y no inhibibles por TAZOBACTAM * y/o** con PCR+ para OXA **y/o** inmunocromatografía positivo para OXA.
- **Carbapenemasa:** incluye las ETB con método colorimétrico positivo y/o mCIM positivo con inhibidores negativos o sin resultado. No incluir ETB con THT positivo sin ninguna otra prueba confirmatoria debido a su alto porcentaje de falsos positivos.
- **Combinación de carbapenemasas:** ETB en las que por PCR o inmunocromatografía se haya determinado la presencia de más de una carbapenemasa.

Las ETB con sospecha de carbapenemasa pero que no entran dentro de los criterios anteriores (fenotipo de BLEE+impermeabilidad o AmpC+impermeabilidad o sospecha de enzima tipo OXA no confirmada por inhibición con TAZOBACTAM y/o métodos moleculares o inmunocromatográficos) **NO DEBEN SER CARGADAS DENTRO DE ESTE CAMPO**.

*** SOLO VALORAR LOS RESULTADOS DEL DCM-BRITSI EL HALO DE MEROPENEM DEL KIT ES ≤22MM.** Si el halo de meropenem del KIT es ≥23mm y no se observa delta con ningún inhibidor **NO se puden interpretar los resultados como carbapenemasa tipo OXA, NI se debe ingresar esta opción en el campo de Mecanismo de R.** Con halos de meropenem ≥23mm, puede no llegarse a ver el efecto de los inhibidores y puede conducir a resultados falsos positivos para el fenotipo de OXA-48 like.

El campo Resistencia Enzimática se ha modificado, de manera que ahora es un desplegable donde se debe consignar el resultado de las pruebas fenotípicas realizadas para confirmar la presencia o ausencia de carbapenemasas en todas las ETB QUE ENTREN EN EL ALGORITMO DE SOSPECHA DE CARBAPENEMASA:

- **Test de Hodge Modificado o su variante con Tritón: positivo, negativo o indeterminado**
- **Método colorimétrico: positivo, negativo o indeterminado**
- **mCIM: positivo, negativo o indeterminado**

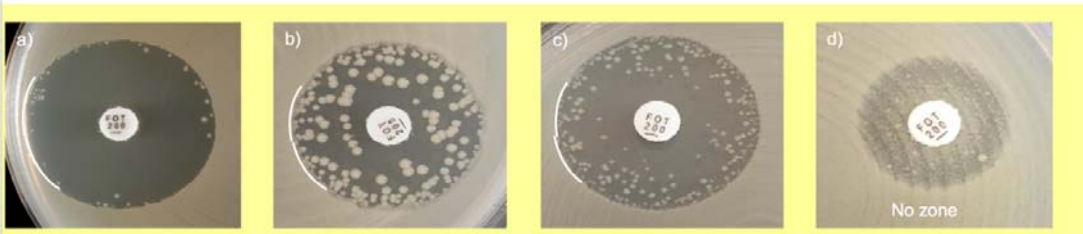
Se ha agregado otro nuevo campo "PCR / IC" donde se debe consignar el resultado de las técnicas moleculares (PCR) o inmunocromatográficas (IC) que determinan el tipo de carbapenemasa (KPC, NDM, IMP, VIM, OXA 48like, etc). Se deben cargar por igual los resultados generados en el propio laboratorio o en el LNR.

IMPORTANTE: REGISTRO EN WHONET DE CEPAS DE HISOPADOS DE VIGILANCIA O COLONIZACIONES. Cabe recordar en este punto que las cepas de colonización no deben ingresarse a WHONET o debe aclararse que se trata de muestras representativa= "-" o tipo de muestra "screening".

NOTA FOSOFOMICINA:

En casos de aislamientos productores de carbapenemasas, debido a las escasas opciones de tratamiento disponibles, es recomendable probar el disco de fosfomicina (y tigeciclina) para poder informar la sensibilidad a esta droga para su utilización por vía parenteral. Existen dos formatos comerciales para este disco: fosfomicina 50 µg/ glucosa-6-P 50µg y fosfomicina 200 µg/ glucosa-6-P 50µg) aunque no se dispone en CLSI de puntos de corte para los mismos para la utilización i.v. de fosfomicina. En vista de esto, el LNR - Servicio Antimicrobianos realizó un estudio de correlación para

determinar los puntos de corte para ambos discos usando como método de referencia la dilución en agar y el punto de corte de CIM del EUCAST para fosfomicina i.v. Los puntos de corte recomendados figuran en la Tabla 1: Puntos de corte no incluidos en el CLSI. Debe tenerse especial cuidado al leer la zona de inhibición de los discos de fosfomicina, por lo que no deben considerarse las colonias dentro del halo de inhibición, sino que debe leerse sólo el crecimiento que genera un halo definido.
Ejemplo de lectura de discos de fosfomicina según EUCAST 2017:



Examples of inhibition zones for *Escherichia coli* with fosfomycin.
a-c) Ignore all colonies and read the outer zone edge.
d) Record as no inhibition zone.

Derivar al LNR:
En caso de confirmarse la producción de cualquier tipo de carbapenemasa remitirse al documento "Reglas de Derivación" (www.antimicrobianos.com.ar) donde constan las cepas que deben enviarse.

5. **ERTAPENEM – DETECCION DE CARBAPENEMASAS:**

Ertapenem es el carbapenem que detecta mejor los bajos niveles de resistencia a esta familia de drogas. Cabe aclarar la elevada inespecificidad para detectar carbapenemasas que presenta este carbapenem. En enterobacterias de Argentina, la resistencia a ertapenem (ERTA) puede deberse a la combinación de BLEE tipo CTX-M con impermeabilidad (menos frecuentemente se ha asociado a ß-lactamasa tipo AMP-C). Estas cepas presentan un fenotipo característico de resistencia escalonada a los carbapenemes (ver figura 3). **Para recuperar especificidad se recomienda evaluar el resultado de ertapenem junto con el de piperacilina tazobactam: esta combinación permitiría detectar aquellas serino carbapenemas, principalmente las del tipo OXA-48 like o eventualmente otras carbapenemasas que sean sensibles a imipenem y meropenem.**

Las carbapenemasas tipo OXA pueden cursar con un fenotipo similar a la combinación de BLEE tipo CTX-M con impermeabilidad. Para diferenciar los mecanismos duales (BLEE/impermeabilidad) de OXA-163 deben ser evaluados conjuntamente los siguientes Indicadores:

Marcador fenotipico	OXA-163 (Kpn, Eco)	CTX-M/ impermeabilidad
ERTA	I, R (>95%)	S, I, R
PTZ	<=15 mm >=128 µg/ml (100%)	Variable (excluir OXA si halo >15 mm o CIM < 128 µg/ml)
CAC-CAZ	<=3 mm (85%)	>=4 mm (85%)
Blue CARBA / Carba NPd	Negativo (80%) (Reportar carbapenemasa si el resultado es positivo)	Negativo (100%)
THT	**POSITIVO**	**VARIABLE**
Disco combinado MERO-TAZOBACTAM (DCM Brit)	**< 5 mm de incremento respecto de MERO**	**>= 5 mm de incremento respecto de MERO**

Estas recomendaciones se actualizarán según estudios realizados en el LNR-Servicio Antimicrobianos.

IMPORTANTE: REGISTRO EN WHONET DE CEPAS PROBABLES PRODUCTORAS DE OXA 48 LIKE: Las enterobacterias que por las opciones anteriores sean sospechosas de producir carbapenemasas del tipo OXA-48, deben ser registradas como tales (Tipo OXA) en el campo MECANISMO DE R sólo si se confirma que no es inhibible por ningún inhibidor utilizando el método de discos combinados DCM-Brit y/o se detecta la presencia de la enzima por PCR o IC Este método cuenta con el inhibidor TAZOBACTAM que sirve para diferenciar las ETB productoras de OXA-48 like de las productoras de BLEE más impermeabilidad. En caso de no contar con estos métodos NO cargar nada dicho campo.

NOTA ERTAPENEM:
SÓLO SE DEBE INFORMAR ERTAPENEM EN LAS SIGUIENTES INFECCIONES DE LA COMUNIDAD PARA LAS QUE LA DROGA ESTÁ APROBADA PARA TRATAMIENTO:
- Infección urinaria complicada
- Neumonía
- Infecciones de piel y partes blandas
- Infecciones intra-abdominales
- Infecciones genitales

Cabe aclarar que esta droga no tiene actividad, ni debe ser ensayada frente a bacilos gram negativos no fermentadores

6. **AC. NALIDIXICO Y CIPROFLOXACINA – DETECCION DE SENSIBILIDAD DISMINUIDA A FLUORQUINOLONAS (FQ):**

Luego de haber probado pefloxacina durante más de un año, no se encontraron beneficios de su uso respecto a la combinación ác. Nalidíxico (NAL) + ciprofloxacina (CIP) para la detección de los distintos mecanismos de resistencia a FQ, por lo que se resuelve discontinuar el uso del disco de pefloxacina y continuar probando NAL y CIP por disco o por CIM según sea la metodología disponible.
Los fenotipos de sensibilidad disminuida a FQ ya no son motivo de derivación.

METODO DE DIFUSIÓN CON DISCOS

FENOTIPO	CIP mm	NAL mm	Interpretación (puntos de corte epidemiológicos según LNR)	Informe de CIP (según mecanismo inferido)
1	≥ 31	≥ 21	Fenotipo salvaje	S
2	≤ 20	≤ 20	Combinación de mec de R	R
3	21-30	≤ 20	Sensibilidad disminuida a FQ	Sensibilidad disminuida FQ
4		≥ 21		

Nota: El fenotipo 4 correspondería a la producción de la enzima AAC6'1b-cr inactivante de aminoglucósidos, ciprofloxacina (CIP) y norfloxacina (NOR). Este fenotipo debe confirmarse con la evaluación de levofloxacina (LEV). Un halo de LEV superior al de CIP por 5 mm o más indicaría la presencia de este mecanismo. Si el delta entre LEV y CIP es menor de 5 mm puede tratarse de un error en el antibiograma (inóculo o lectura) por lo que DEBE REPETIRSE.

METODO DE DILUCIÓN

FENOTIPO	CIP µg/ml	NAL µg/ml	Interpretación (puntos de corte epidemiológicos según LNR)	Informe de CIP (según mecanismo inferido)
1	≤ 0,06	≤ 2	Fenotipo salvaje	S
2	≥ 2	≥ 4	Combinación de mec de R	R
3	0,12-1	≥ 4	Sensibilidad disminuida a FQ	Sensibilidad disminuida a FQ
4		≤ 2		

En la tabla se consignan los fenotipos más comunes para quinolonas en enterobacterias. Cabe aclarar que pueden existir otros mecanismos o combinaciones que pueden dar fenotipos diferentes a los enunciados.

7. **TIGECICLINA**

Tigeciclina es una glicilciclina muy activa frente a enterobacterias. Cabe aclarar que no presenta actividad sobre los miembros de la tribu Proteae. Se debe informar sólo en los aislamientos provenientes de infecciones intraabdominales, de piel y partes blandas y neumonías de la comunidad, en el caso de gérmenes multirresistentes para los cuales no existan otras alternativas de tratamiento o en el caso que el médico lo solicite especialmente para tratamiento de infecciones polimicrobianas. La droga no debe utilizarse en pediatría salvo que no haya disponible otra opción terapéutica y solo para pacientes entre 8 y 17 años.

Respecto de los puntos de corte disponibles, estudios de farmacocinética y farmacodinamia permiten afirmar que el propuesto por el EUCAST para el método de CIM (S ≤1.0 µg/ml; R ≥4.0 µg/ml) se ajustaría más apropiadamente a los parámetros PK/PD (pico sérico 0,75 µg/ml para una dosificación de 50mg vía EV cada 12 hs). En estudios realizados en el LNR-Servicio Antimicrobianos en cepas de Enterobacterias se pudo observar que ninguno de los puntos de corte de discos disponibles (EUCAST o FDA) logró correlacionarse inequívocamente con estos valores apropiados de CIM (S ≤1.0 µg/ml; R ≥4.0 µg/ml). En función de lo anterior, para el método de CIM, proponemos utilizar los nuevos puntos de corte del EUCAST (S≤ 1.0 µg/ml; R≥ 4.0 µg/ml) y para aquellos laboratorios que utilicen el método de difusión, basados en un principio precautorio, recomendamos para todas aquellas cepas que serán sometidas a tratamiento con tigeciclina, y hasta nueva actualización, considerar S todas las cepas con halos ≥ 21mm (Correlaciona con CIM ≤ 1.0 ug/ml). Este punto de corte poblacional ha sido validado sobre medio MH marca Difco, sin embargo, **en la actualidad las marcas de medio MH comerciales han modificado sus fórmulas por lo que estos puntos de corte se podrían extrapolar a otras marcas comerciales**. Todas aquellas cepas que serán sometidas a tratamiento con tigeciclina y tengan halos entre 17 y 20 mm deberán ser confirmadas por CIM. Aquellos laboratorios que dispongan de E-test, podrán usar esta herramienta para confirmación. Pero deberán tener presente que también este método tiene asociada una tendencia a dar valores de CIM 1 o 2 diluciones por encima de la CIM determinada por dilución en caldo.

Las cepas no sensibles a tigeciclina ya no son motivo de derivación al LNR

⚠**IMPORTANTE: REGISTRO DE DATOS DE TIGECICLINA Y MINOCICLINA:** De ahora en adelante y por lo explicado arriba los halos de minociclina y tigeciclina se pueden cargar en los campos originales correspondientes: MNO (minociclina) o TGC (tigeciclina) independientemente de la marca de MH que se utilice.

8. **CEFEPIME SENSIBILIDAD DOSIS DEPENDIENTE (SDD):**

Para el informe de cefepime, referirse a la Tabla 2A-1 y Apéndice E y F del CLSI M100S27.

9. **CEFAZOLINA en lugar de CEFALOTINA:**

El punto de corte de cefalotina (CTN) fue removido de la tabla 2A en la versión M100S26 de CLSI (2016) y edición 2017, por lo que esta droga fue eliminada de la placa de infecciones intrahospitalarias. En su lugar se utilizará cefazolina (CFZ) que es una cefalosporina de primera generación de uso parenteral que se utiliza como predictor de sensibilidad a las cefalosporinas orales (CO) en infección urinaria baja no complicada (IUBNC).
CFZ posee dos puntos de corte que se utilizan en 3 escenarios clínicos (E. coli, K. pneumoniae y P. mirabilis) por lo que debería informarse cuidadosamente según el tipo de infección:

Tipo de infección	ATB y Vía de administración	Dosis	DISCO CFZ (mm)		CIM CFZ (ug/ml)	
			S	R	S	R
Distinta de IUBNC[1]	CFZ, Parenteral (iv)	2 grq8	>=23	<=19	<=2	>=8
IUBNC[2]	CFZ, Parenteral (iv)	1 grq12	>=15	<=14	<=16	>=32
IUBNC[3]	Cefaclor, Cefpodoxima, Cefuroxima Cefalexina Orales (vo)	No aplica				

1. **Como tratamiento parenteral de infecciones distintas de IUBNC (S≥23mm basado en un régimen de 2g cada 8hs),**
2. **Como tratamiento parenteral de IUBNC (S≥15mm basado en un régimen de 1g cada 12hs),**
3. **Como predictor de sensibilidad a las CO en IUBNC (S≥15mm).**

MODELOS DE INFORME:
En infecciones por BGN de origen hospitalario de origen urinario (cuando se desconoce si es IUBNC o no), informar según las situaciones descriptas arriba:

a. "El aislamiento en estudio es sensible/resistente a las cefalosporinas orales (cefaclor, cefdinir, cefpodoxima, cefprozilo, cefuroxima, cefalexina y loracarbef)* cuando se utilizan como tratamiento de IUBNC exclusivamente". (utilizar el punto de corte S≥15/R<=14 mm, respectivamente)

elegir de estas cefalosporinas orales solo las que se utilizan en su hospital.

b. "CFZ iv: Sensible/ Resistente para IUBNC exclusivamente *basado en un régimen de 1g cada 12hs*" (utilizar el punto de corte S≥15 R<=14 mm, respectivamente)

c. "CFZ iv: Sensible/ Resistente para infecciones distintas de IUBNC *basado en un régimen de 2g cada 8hs*" (utilizar el punto de corte S≥23/R<=19 mm, respectivamente)

NOTA 1: si en su hospital no utilizan CFZ iv entonces sólo informar la opción a.

NOTA 2: Si el aislamiento resulta resistente a CFZ, puede haber sensibilidad a cefaclor, cefuroxima y cefnidir por lo que no se incluyen estas drogas en el reporte de resistencia y si se van a utilizar se deben probar individualmente e informar según den (su prueba es de carácter optativo).

IMPORTANTE: nunca extrapolar el resultado de interpretación de CFZ (con el punto de corte S≥15mm) **a cefalotina (CTN). CTN es una droga menos activa por lo que reportar en base a CFZ podría conducir a un reporte de falsa sensibilidad (errores muy mayores).**

SISTEMAS AUTOMATIZADOS:
Según lo acordado en el Taller de Córdoba Agosto 2014 los usuarios de sistemas automatizados deberán completar el antibiograma según el protocolo de trabajo vigente.

I.b. INFECCIONES URINARIAS NO COMPLICADAS (infección urinaria ambulatoria de paciente sin patología de base).

Antibiograma mínimo (una placa)
1. Ampicilina (3)
2. Cefazolina (CFZ) (1)(3)
3. Ampicilina/sulbactam[1]
4. Trimetoprima/sufametoxazol (3)
5. Ciprofloxacina (3)(4)
6. Nitrofurantoina (2)(3)
7. Ac Nalidixico (4)
8. Colistín (5) (OPTATIVO)

OPCIONAL: Sería muy útil ensayar las cefalosporinas de segunda generación orales (cefuroxima, CXM) o las de tercera generación oral (cefixima, FIX) en infección urinaria. Estas son alternativas dentro de los antibióticos ß-lactámicos para aislamientos resistentes a cefalosporinas de primera generación o combinaciones con inhibidores de ß-lactamasas como AMS o AMC. En el caso de ensayar estas drogas ubicar AMS (obligatoria en el protocolo) a 25-30 mm de centro a centro del disco de CXM y/o FIX como "screening" de BLEE en aislamientos de IU de la comunidad. Por el momento y hasta que conozcamos la sensibilidad y especificidad de este ensayo, cualquier deformación (efecto huevo) del halo de CXM o FIX debe confirmarse para la presencia de BLEE por los métodos habituales.
Gentamicina es otra droga que se podría ensayar por su utilización para el tratamiento de este tipo de infecciones y además es útil como marcador epidemiológico de resistencia. Si se ensaya esta droga (u otras) además de las correspondientes al antibiograma mínimo, se debe cargar los resultados de las mismas en la base de datos.

IMPORTANTE: Para los aislamientos que presenten resistencia a las drogas del antibiograma mínimo recomendado para gérmenes de infección urinaria no complicada, debe completarse la sensibilidad con los antibióticos del antibiograma mínimo designado para infecciones hospitalarias por enterobacterias (tres placas, ver arriba). Introducir a la base de datos los resultados del antibiograma adicional.

1. A. DISCO DE CEFAZOLINA: INFORME DE CEFALOSPORINAS ORALES

Según CLSI 2014: "Cefazolina (cefalosporina de primera generación, CFZ) es mejor que cefalotina (CTN) para predecir la sensibilidad a cefalosporinas

orales (cefaclor, cefuroxima, cefalexina, cefproxilo, cefdinir y loracarbef) en infección urinaria baja no complicada (IUBNC) producida por *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Proteus mirabilis"*. Luego del ensayo comparativo entre los discos de cefalotina y cefazolina realizado en 2015 con los datos aportados por la Red, se demostró que CTN sobreestima la resistencia a las cefalosporinas orales en un 14,6 % (7,1 CFZ R vs 21,7% CTN R) si se considera resistencia a ambas drogas y en un 35,8% (7,1 CFZ R vs 42,9 % CTN no S) incluyendo los intermedios a CTN. Debido a esta evidencia local, se decide suspender la prueba del disco de CTN en enterobacterias y continuar solamente con el disco de CFZ según lo recomendado por CLSI.

En IUBNC se utiliza para interpretar únicamente el punto de corte urinario (CFZ S≥15/R<=14 mm). Según el valor obtenido se informa:
1. "El aislamiento en estudio es sensible a las cefalosporinas orales (cefaclor, cefdinir, cefpodoxima, cefprozilo, cefuroxima, cefalexina y loracarbef)* cuando se utilizan como tratamiento de IUBNC exclusivamente". (S≥15mm)
2. "El aislamiento en estudio es resistente a las cefalosporinas orales (cefaclor, cefprozilo, cefalexina y loracarbef)* cuando se utilizan como tratamiento de IUBNC exclusivamente". (R≤14mm)
elegir de estas cefalosporinas orales solo las que se utilizan en su hospital.

NOTA 1: CEFAZOLINA ES UN BUEN PREDICTOR DE SENSIBILIDAD A CEFALOSPORINAS ORALES EN IUBNC. ESTA DROGA <u>NO TIENE PRESENTACIÓN ORAL</u> POR LO TANTO NO SE DEBE INFORMAR LA SENSIBILIDAD A CEFAZOLINA EN INFECCIÓN URINARIA BAJA NO COMPLICADA, sino sensibilidad o resistencia a las CO utilizadas en su hospital.

NOTA 2: Si el aislamiento resulta resistente a CFZ, puede haber sensibilidad a cefaclor, cefuroxima y cefnidir por lo que no se incluyen estas drogas en el reporte de resistencia y si se van a utilizar se deben probar individualmente e informar según den (su prueba es de carácter optativo).

1. B. DISCO DE CEFAZOLINA (CFZ) - DETECCION DE BLEE o AmpC:

En aislamientos de *E. coli,* el alto nivel de resistencia a CFZ (halos de 6mm) es un muy buen predictor de resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido mediada por producción de BLEE, AmpC plasmídico y por carbapenemasas (con excepción de las productoras de OXA-48-like, inclusive la OXA-163, que en algunos casos pueden cursar con S a CFZ). En general el mismo fenómeno se observa para aislamientos de *P. mirabilis, K. pneumoniae* y *Citrobacter koseri.*
Todos los halos de CFZ entre 7 y 14mm, en *E. coli, Klebsiella spp, Proteus mirabilis y Citrobacter koseri,* también deberán ser confirmados por la probable presencia de BLEE o AmpC plasmídico. En base a los datos recolectados por la Red Whonet sobre 210 E. coli con halos entre 7 y 14mm, pudimos determinar que el 20% de los aislamientos eran productores de BLEE o AmpC plasmídica (con halos mayormente entre 7 y 12mm), mientras que entre los halos de 13 y 14mm principalmente se encuentran cepas hiperproductoras de BLEA. Pero como una medida conservadora, hasta colectar más experiencia, se recomienda realizar la confirmación de BLEE/AMPC-pl utilizando discos de CTX-AMC-CAZ y FOX-APB-CTX a todos los aislamientos no sensibles a CFZ (≤14mm)
De confirmarse alguno de estos dos mecanismos completar el antibiograma de infecciones hospitalarias por enterobacterias
Consignar el resultado de la confirmación de BLEE en el campo del mismo nombre con un + o – según sea el caso.
.

NOTA: En el caso de confirmar la presencia de BLEE informar las cefalosporinas de 2ª o 3ª generación como dan en el ATB según los puntos de corte correspondientes y si se observa sensibilidad a dichas drogas agregar al pié del informe: "Aislamiento productor de BLEE, probable éxito de tratamiento en infección urinaria baja no complicada de la comunidad". El resultado de la detección para esta patología tiene valor epidemiológico.

2. *Proteus* spp., *M. morganii*, *Providencia* spp. y *Serratia* spp. presentan resistencia natural a los nitrofuranos y colistin.

3. Ante aislamientos con sensibilidad intermedia, informar "I" y agregar en el informe "Probable éxito de tratamiento en infección urinaria baja no complicada"

4. Si se obtienen aislamientos con resistencia al NAL pero sensibles a CIP se informa sensibilidad a esta última pero se incluye al pié del informe una aclaración para el médico: "Sensibilidad disminuida a CIP, probable éxito de tratamiento en infección urinaria baja no complicada de la comunidad"

5. POLIPEPTIDOS:

Debido a que los aislamientos R a polipéptidos por mecanismos plasmídicos en Argentina, son en su gran mayoría de infecciones urinarias de la comunidad se propone en forma OPTATIVA la inclusión de COLISTIN en la placa de infecciones urinarias no complicadas.

SISTEMAS AUTOMATIZADOS:

Según lo acordado en el Taller de Córdoba Agosto 2014 los usuarios de sistemas automatizados deberán completar el antibiograma según el protocolo de trabajo vigente. **A pesar que la cantidad de antimicrobianos exigidos por el protocolo en las IUBNC es menor que la de los paneles automatizados, los que utilizan estos sistemas deben cargar la totalidad de las CIMs que proporcionan los paneles.**

Salmonella sp, Shigella spp

Antibiograma de mínima sólo para diarreas (una placa y media)

1. Ampicilina
2. Trimetoprima /sulfametoxazol
3. Ciprofloxacina (4)
4. Cefpodoxima (1)
5. Ac. Nalidíxico
6. Fosfomicina
7. Nitrofurantoína (sólo para *Shigella*)
8. Azitromicina (2) (para *Salmonella y* ***Shigella flexneri***)
9. **Colistín (3) (OPTATIVO)**

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERAN COLOCARSE EN LAS PLACAS

NOTA: En el caso que se trate de una infección sistémica por *Salmonella* spp., ensayar las drogas correspondientes al antibiograma mínimo (tres placas) establecido para infecciones hospitalarias por enterobacterias.

IMPORTANTE: Según el consenso de SADEBAC para enterobacterias, informar el resultado de las pruebas de sensibilidad siempre que se trate de un aislamiento de *Salmonella* Typhi. En los casos de infecciones causadas por *Salmonella no Typhi* informar el resultado de la prueba de sensibilidad sólo en los siguientes casos:

- *Localizaciones extraintestinales*
- *Materia fecal en niños menores de 6 meses, gerontes, inmuno comprometidos y pacientes con prótesis.*

1. **CEFPODOXIMA**

Cefpodoxima (CPD) no debe informarse, se evalúa como "screening" de ß-lactamasas de espectro extendido y resistencia a cefalosporinas de tercera generación. En caso de presentarse resistencia a esta droga (halos ≤ **21**mm) se debe confirmar la presencia de BLEE. De obtenerse un resultado positivo agregar "+" (o "-" en el caso de ser negativo) en el casillero de BLEE. Para la sospecha de BLEE en *Salmonella* spp y *Shigella* spp., utilizar los puntos de corte especiales recomendados por CLSI para *E. coli, Klebsiella* spp. y *P. mirabilis* frente a CTX y CAZ. Evaluar también la sensibilidad a FOX con el objetivo de diferenciar la resistencia a cefalosporinas de 3ª generación mediada por BLEE de la mediada por enzimas tipo AMP-C plasmídico.

Derivar al LNR:
Shigella spp. raramente presenta resistencia a cefalosporinas de tercera generación. Si se detectara un aislamiento resistente repetir la tipificación y la sensibilidad. En caso de confirmarse los resultados, enviarlo al Servicio Antimicrobianos del INEI para su estudio.

2. **AZITROMICINA**

Azitromicina comenzó a utilizarse a nivel mundial como alternativa de tratamiento de las infecciones extraintestinales por *Salmonella* spp. Dado que *Salmonella* en general presenta inhibición parcial para esta droga, pueden presentarse zonas de inhibición no definidas o doble halo, por lo tanto, en el caso de realizar pruebas de sensibilidad por el método de difusión (por discos o con tiras de gradiente), la lectura se debe realizar con luz reflejada teniendo en cuenta la inhibición completa. **Los puntos de corte de CLSI para *Salmonella* Thypi y azitromicina pueden extrapolarse todas las *Salmonellas* spp. (según datos del LNR).**

***Shigella* spp.: En 2016, se establecieron puntos de corte epidemiológicos (ECV, por epidemiological cutoff value) de disco y CIM para *Shigella flexneri* y sólo de CIM para *Shigella sonnei* (ver Tabla 2A-2 y apéndice G, M100-S26 y M100 Ed27). Por el momento NO se puede extrapolar el valor de ECV de disco para S. sonnei, hacen falta más estudios in vitro para determinar el ECV de disco para esta especie.**
El ECV es un valor de CIM que separa las poblaciones bacterianas en aquellas con y sin mecanismo de resistencia adquirido y o mutaciones, basados solamente en su fenotipo. Debido a que sólo tiene en cuenta valores de sensibilidad in vitro y no se tiene en cuenta su correlación con la clínica, no se puede informar una interpretación clínica de S, I o R utilizando un ECV.
Para el caso de *S. flexneri*, si el valor de halo en mm es mayor o igual al ECV o el valor de CIM es menor o igual al ECV, el aislamiento corresponde a un fenotipo salvaje (sin mecanismo de resistencia) por lo que podría informarse como "sensible". Si por el contrario el aislamiento posee un halo de azitromicina menor al ECV o un valor de CIM mayor al ECV, el aislamiento corresponde a un fenotipo NO salvaje (con algún mecanismo de resistencia) pero se desconoce si

este valor de CIM o disco corrido de la distribución normal de las cepas salvajes tiene una implicancia clínica y puede conducir a una falla de tratamiento. En este caso, debería repetirse la metodología para confirmar el valor y de confirmarse, una recomendación de informe sería: "Los valores de sensibilidad a azitromicina de este aislamiento están por fuera de los esperados a una cepa salvaje (sin mecanismo de resistencia) y se desconoce su implicancia clínica. De ser posible se debería elegir otra opción de tratamiento y consultar con el equipo de infectología)"
Para *S. sonnei* debería hacerse la misma consideración pero sólo con el valor de CIM.

Derivar al LNR:
***La resistencia a azitromicina en Salmonella* spp. *y Shigella* spp. es un mecanismo emergente. Si se detectara un aislamiento NO salvaje, repetir la sensibilidad. En caso de confirmarse los resultados, enviarlo al Servicio Antimicrobianos del INEI para su estudio.**

3. **POLIPEPTIDOS:**

Debido a que los aislamientos R a polipéptidos por mecanismos plasmídicos en Argentina, son en su gran mayoría de infecciones urinarias de la comunidad se propone en forma OPTATIVA la inclusión de COLISTIN en la placa de aislamientos de coprocultivos.

4. **CIPROFLOXACINA:**

En los casos de infecciones por *Salmonella* spp. que ameriten informar el antibiograma recordar interpretar el disco de ciprofloxacina con los puntos de corte específicos para esta especie (ver Tabla 2A CLSI vigente).

5. **CLORANFENICOL:**

Este disco ha sido eliminado del protocolo de vigilancia para *Salmonella* spp.

SISTEMAS AUTOMATIZADOS:
Según lo acordado en el Taller de Córdoba Agosto 2014 los usuarios de sistemas automatizados deberán completar el antibiograma según el protocolo de trabajo vigente. **A pesar de que la cantidad de antimicrobianos exigidos por el protocolo de enteropatógenos es menor que la de los paneles automatizados, los que utilizan estos sistemas deben cargar la totalidad de las CIMs que proporcionan los paneles.**

Campylobacter spp.

Se recomienda un antibiograma de mínima para aquellos que realicen aislamiento de *Campylobacter* spp. siendo su realización no obligatoria. La metodología utilizada y los puntos de corte son los que recomienda CLSI en la Tabla 5 del documento M45 (3era edición).

Drogas sugeridas para coprocultivos

1. **Eritromicina**
2. **Ciprofloxacina**
3. **Tetraciclina**

En el caso de infecciones extraintestinales por *Campylobacter* spp. debe recurrirse a otras drogas con acción sistémica como las que se enumeran abajo.

Las cefalosporinas de tercera generación no son una buena opción para este gérmen debido a problemas de permeabilidad. No se cuenta con puntos de corte para estos antimicrobianos por lo que se utilizan los de enterobacterias de la Tabla 2A, según lo recomendado por la literatura. Los halos obtenidos en general son muy grandes por lo que se recomienda colocar hasta 4 discos por placa.

Drogas sugeridas para infecciones sistémicas
1. Amoxicilina / ác. clavulánico
2. Cefepima
3. Imipenem
4. Gentamicina
5. Ciprofloxacina
6. Cefalotina (1)
7. Ac. Nalidíxico (1)

(1) **Estas drogas pueden probarse sólo con fines de identificación y se interpreta como resistente si hay ausencia de halo. Debido a la alta tasa de resistencia adquirida a quinolonas en *C. jejuni* y *C. coli* el disco de ác. nalidíxico no contribuye en la tipificación, pero en el caso de infecciones sistémicas donde el *C. fetus* adquiere protagonismo la resistencia a ác. nalidíxico y la sensibilidad a ciprofloxacina orienta en la identificación de esta especie.**

Vibrio cholerae

Drogas acordadas
1.Tetraciclina
2. Ampicilina
3. Trimetoprima/Sufametoxazol
4.Cloranfenicol
5. Nitrofuranos(1)
6.Eritromicina(2)
7.Norfloxacina(1)

(1) Utilizar puntos de corte de enterobacterias.
(2)Utilizar el punto de corte de *Staphylococcus* spp.

P. aeruginosa

Antibiograma de mínima (dos placas, **ver figura 4**)	
1.Gentamicina	9. Amicacina
2.Ceftazidima[6]	10. Piperacilina/tazobactam
3.Piperacilina	11. Aztreonam
4.Cefepime	12. EDTA[5]
5.Imipenem[2, 6]	13. Ceftazidima/ac. clavulánico[7]
6.Ciprofloxacina	**14. Ceftolozane/tazobactam (cuando esté disponible)**
7.Polimixina/colistín[1]	
8.Meropenem[2]	

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERAN COLOCARSE EN LAS PLACAS

Acinetobacter spp.

Antibiograma de mínima (dos placas, **ver figura 5**)	
1.Gentamicina	8. Amicacina
2.Ceftazidima (5)	9. Piperacilina/tazobactam
3.Cefepime	10. Ampicilina/sulbactam (3)
4.Imipenem (2)	11. Minociclina (4)
5.Ciprofloxacina	12.Trimetoprima-sulfametoxazol
6.Colistín (1)	13. EDTA (2)
7.Meropenem (2)	14. Ceftazidima/ac. Clavulánico(6)
	15. Tigeciclina (7)

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERAN COLOCARSE EN LAS PLACAS

1. **POLIPEPTIDOS:**

En *P. aeruginosa*, la resistencia a polimixina o colistín es sumamente inusual. Si se detectaran aislamientos resistentes repetir tipificación y sensibilidad y enviar el aislamiento al Servicio de Antimicrobianos del INEI para su confirmación.

En infecciones por cepas multirresistentes de *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* spp. los laboratorios que utilicen discos deben evaluar la actividad de polimixina ó colistín por el método de dilución cuando el equipo médico decida utilizarla como tratamiento.

Aclaración: En el documente M100-S27 CLSI 2017 se han eliminado los puntos de corte de difusión para *P. aeruginosa* y se han unificado los puntos de corte de *Acinetobacter* complejo baumannii y *P.aeruginosa* (S<=2µg/ml, R>=4µg/ml).

Derivar al LNR:
- *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp. con CIM a colistina >= 4 µg/mL
Estos criterios serán actualizados a medida que se avance en el entendimiento de la epidemiologia local (ver reglas de derivación vigentes en www.antimicrobianos.com.ar).

2. **CARBAPENEMES:**

Cabe resaltar la recomendación de evaluar la actividad de los dos carbapenemes (MER e IMP) en todos los aislamientos ya que no siempre la resistencia es cruzada (especialmente en *P. aeruginosa*). Si sólo se evalúa la actividad de uno de ellos, esta no se debe extrapolar al otro.

Para los que cuentan con aplicador, colocar el disco de EDTA, entre los discos de imipenem y meropenem, a 1 cm del borde del disco de imipenen o 1.5 de centro a centro. Ver flujograma para detección de carbapenemasas en *Pseudomonas* spp. en figura 6.

En el caso que sea necesario repetirlo, ubicarlos manualmente entre ambos discos a un centímetro de cada uno de ellos, lo mismo que para los que colocan los discos manualmente.

En *Acinetobacter* spp. debido a la gran cantidad de aislamientos extremadamente- resistentes es muy difícil diferenciar la R a carbapenemes causada por la hiper producción de carbapenemasas cromosómicas del tipo OXA (mecanismo más frecuente) de la resistencia debido a carpapenemasas adquiridas (principalmente metalocarbapenemasas del tipo NDM). Este último mecanismo, debido a su gran capacidad de diseminación inter e intraespecies,

debe ser detectado e informado oportunamente para establecer las medidas de control de infecciones y evitar su diseminación. Para esto es muy útil incorporar los métodos colorimétricos (BC test o CARBA NP-Direct) que permiten detectar las carpapenemasas adquiridas cuando se positiviza dentro de la primera hora.

IMPORTANTE: REGISTRO EN WHONET DE CEPAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS.
***P. aeruginosa* o *Acinetobacter* spp. con sospecha de carbapenemasa se deben confirmar según el algoritmo de sospecha de carbapenemasas vigente (http://antimicrobianos.com.ar/category/algoritmos-manuales-protocolos/).**
Se debe consignar en el campo "MECANISMO DE R" el mecanismo inferido por el resultado de las pruebas confirmatorias de todos los aislamientos QUE ENTREN EN EL ALGORITMO DE SOSPECHA DE CARBAPENEMASA. Las opciones dentro de este campo son:

- **Tipo KPC:** incluye las *P. aeruginosa* no inhibibles por EDTA **con halo de IMI de 6mm + halo de ATM de 6mm+ TMHT positivo / método colorimétrico positivo y/o** DCM-Brit con fenotipo KPC (o kits aptos para Pae, cc de CLOXA 3000mg) **y/o** con PCR+ para KPC **y/o** inmunocromatografía positivo para KPC.
- **MBL**: incluye las cepas **inhibibles por EDTA/dipicolínco** y/o con PCR+ para NDM, VIM, IMP etc y/o inmucromatografía positivo para NDM.
- **Tipo OXA: NO informar las OXA propias y adquiridas de *Acinetobater.***
- **Carbapenemasa:** incluye *P. aeruginosa* con método colorimétrico positivo / THT positivo o *Acinetobacter* spp. con método colorimétrico positivo (leído **dentro de la primera hora),** con inhibidores negativos o sin resultado.
- **Combinación de carbapenemasas:** incluye P. aeruginosa *o* Acinetobacter *spp* en los que por PCR o inmunocromatografía se haya determinado la presencia de más de una carbapenemasa.

Los campos de Resistencia Enzimática y PCR/IC se cargan de la misma manera que en ETB.
Aclaración: Los resultados de métodos colorimétricos para Acinetobacter que se informan son siempre los que resultan en la primera hora de incubación. En esta primera hora dan positivas las carbapenemasas adquiridas (tipo MBL), luego de la primera hora comienzan a dar positivas carbapenmasas tipo OXA propias de Acinetobacter.
El mCIM sólo fue estandarizado para ETB.

3. **SULBACTAM:**

El sulbactam tiene actividad *per se* sobre *Acinetobacter* spp.

4. **MINOCICLINA:**

Los aislamientos multirresistentes de *Acinetobacter* spp. suelen presentar sensibilidad a minociclina pero no a tetraciclina.

5. **CEFTAZIDIMA:**

Colocar el disco de CAZ al lado del de IMP (efecto huevo puede indicar presencia de BLEE inhibible por imipemen como por ej. GES)

6. **CEFTAZIDIMA/AC. CLAVULANICO:**

Para screening de BLEE. El disco de CAC puede presentar resultados falsos positivos en Acinetobacter. Confirmar los resultados positivos con sinergia AMC-CAZ 1,5 cm centro a centro.

7. **TIGECICLINA:**

Tigeciclina es una glicilciclina muy activa frente a *Acinetobacter* spp pero inactiva sobre *P. aeruginosa*.

Ver esquema de colocación de los discos para *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. en figura 4 y 5

SISTEMAS AUTOMATIZADOS:

Según lo acordado en el Taller de Córdoba Agosto 2014 los usuarios de sistemas automatizados deberán completar el antibiograma según el protocolo de trabajo vigente.

Aeromonas spp.

1. Imipenem (1)	**9. Amicacina**
2. EDTA	**10. Tetraciclina**
3. Meropenem	**11. Cefotaxima**
4. Ciprofloxacina (2)	**12. Amoxicilina / ác. clavulánico**
5. Trimetoprima-sulfametoxazol (2)	**13. Ceftazidima**
6. Gentamicina	**14. Cefepime**

***El género Aeromonas* es uniformemente resistente a ampicilina, amoxicilina/clavulánico y cefazolina. Las especies de *Aeromonas* poseen múltiples β-lactamasas (clases A, B y C), algunas inducibles, y como en otros géneros, la resistencia a cefalosporinas puede aparecer durante el tratamiento con β-lactámicos. La resistencia a carbapenemes se debe a la presencia de cphA (carbapenem hydrolysing Aeromonas) que es una MBL que se encontraría en las especies *A. dhakensis*, *A. hydrophila*, *A. veronii*, *A. jandaei*, y *A. salmonicida*, pero no en *A. caviae*. Debido que la resistencia a carbapenemes puede no evidenciarse en el antibiograma de rutina pero aun así conducir a fallas de tratamiento in vivo, se recomienda tipificar a nivel de especie (o complejo) e informar como resistencia natural a carbapenemes en aquellas especies que poseen la enzima cphA; o bien buscar la presencia de la carbapenemasas por algún método fenotípico como se indica en (1).**

(1) Si los carbapenemes tienen halos de sensibilidad y no se cuenta con la identificación a nivel de especie (o complejo), para poder informar S se debe descartar la presencia de carbapenemasa por algún otro método fenotípicos como Blue Carba test, el Carba NP-Direct, o Triton-Hodge-Test. Frente a un resultado positivo se desaconseja el uso de carbapenemes y cefalosporinas para tratamiento, independientemente de su sensibilidad in vitro, en especial en infecciones de alto inóculo.

(2) CLSI recomienda como agentes para probar en primera instancia: C3G, C4G, FQ, SXT; pero debido a la presencia de β-lactamasas cromosómicas en este género es prudente restringir el informe de sensibilidad a las cefalosporinas de espectro extendido sobre todo en infecciones severas como las de punto de partida de piel y partes blandas donde el efecto inóculo puede generar fallas de tratamiento si se utilizan estos antimicrobianos.

(3) solo se prueba AMC entre CAZ y CTX para búsqueda de BLEE.

Burkholderia cepacia

Antibiograma (una placa)	
1. Ceftazidima	3. Minociclina
2. Meropenem	4. Trimetoprima-sulfametoxazol
	5. Doripenem (opcional)

Stenotrophomonas maltophilia

Antibiograma (una placa)	
1. Minociclina	3. Trimetoprima-sulfametoxazol
2. Levofloxacina	

Staphylococcus spp

Antibiograma de mínima (excepto IU) 2 placas	
1. Ceftarolina	8. Minociclina
2. Vancomicina (1)	9. Ciprofloxacina
3. Eritromicina (2)	10. Rifampicina
4. Clindamicina (2)	11. Tigeciclina
5. Trimetoprima/ sufametoxazol	12. Linezolid (5)
6. Teicoplanina	13. Cefoxitina (3) (4) (6) (no informar)
7. Gentamicina	14. Ac. fusídico (informar en materiales de piel y partes blandas)

Antibiograma Infección urinaria (1 placa)[8]
1. Ceftarolina
2.Trimetoprima/ sufametoxazol
3. Ciprofloxacina
4. Nitrofuranos
5. Novobiocina
6. Cefoxitina (3) (4)
7.Gentamicina (optativo)

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERAN COLOCARSE EN LAS PLACAS

La meticilino resistencia en *Staphylococcus* spp se determinará a través del ensayo del disco de cefoxitina únicamente.

IMPORTANTE: Tener en cuenta que se han reportado aislamientos no sensibles a ceftarolina en SAMR especialmente en Latinoamérica y Asia. Cualquier aislamiento con halos ≤23mm (o CIM ≥1µg/ml) debe confirmarse y de mantenerse los resultados remitir al LNR para su confirmación.

1. **GLICOPEPTIDOS:**

La resistencia a glicopéptidos (VAN y TEI) en *Staphylococcus spp.* es sumamente inusual. Sólo se han descrito escasos aislamientos de *S. aureus* con resistencia neta a VAN y TEI y unos pocos aislamientos que presentan sensibilidad disminuida a estas drogas. Este último fenotipo es más frecuente en *Staphylococcus* coag. Neg. (especialmente *S. haemolyticus*).

Derivar al LNR:
***Staphylococcus aureus* con CIMs de VAN ≥4µg/ml o SCN con CIMs de VAN ≥16µg/ml. Confirmar la identifiacion antes de derivar al LNR**

En vista de las fallas de tratamiento documentadas por cepas que presentan CIMs de 2 y la falla del disco de VAN para detectarlas, CLSI recomienda discontinuar el uso de este disco. Sin embargo se sugiere ensayar el disco de VAN en todos los aislamientos de *Staphylococcus* de infecciones severas (bacteriemia, endocarditis, infecciones del sistema nervioso central, neumonía, osteomielitis o mediastinitis) como screening de alto nivel de resistencia (VRSA).

En caso de obtener un valor de CIM=2 ug/ml, se sugiere informar: "*EL AISLAMIENTO PRESENTA SENSIBILIDAD A VANCOMICINA DE ACUERDO A LOS PUNTOS DE CORTE RECOMENDADOS POR EL CLSI, A PESAR DE ESTO LA SENSIBILIDAD ES "BORDERLINE" Y POR LO TANTO DEBERÁ MONITOREARSE ESTRECHAMENTE EL PROGRESO DEL TRATAMIENTO PORQUE SE HAN DOCUMENTADO FALLAS CON ESTE VALOR DE CIM"*.

PREDIFUSION: La predifusión es un método útil para la detección de resistencia a drogas con pobre difusión en el agar como vancomicina y daptomicina en *Staphylococcus* spp o la resistencia a polipéptidos (POL o COL) en bacilos gram negativos no fermentadores. En el Taller 2010 hemos acordado que la realización de esta prueba en la Red es optativa.
El protocolo de trabajo para la detección de VISA, GISA y heteroVISA por el método de predifusión es el siguiente:

1) Colocar una tableta de VAN 30 µg y TEI de 30 µg sobre una placa de agar MH antes de ser inoculada.
2) Identificar la posición de cada tableta en la parte posterior de la placa y removerlas después de 2 hs a temperatura ambiente golpeando la placa contra la mesada.
3) Mantener la placa a temperatura ambiente por 18-22 hs
4) Inocular la placa con el aislamiento a ensayar con la densidad bacteriana habitual ajustada al patrón de 0,5 MF. Colocar el resto de las drogas a ensayar en posiciones distintas a las que se colocaron los discos de vancomicina y teicoplanina el día anterior. Incubar a 35° "overnight"
5) Medir las zonas de inhibición y comparar con los puntos de corte correspondientes

Puntos de corte:

Para HeteroVISA y HeteroGISA	Para VISA y GISA
VAN= ≤22 mm	VAN= ≤22 mm
ó	y
TEI= ≤20 mm	TEI= ≤20 mm

2. **MACROLIDOS Y LINCOSAMINAS:**

Ubicar el disco de eritromicina a 15 a 26 mm del de clindamicina (de borde a borde). Aclarar si hay un mecanismo de resistencia inducible (achatamiento de la zona de inhibición producida por el disco de clindamicina en las proximidades del disco de ERY). Si se observa este achatamiento del halo de clindamicina se debe informar resistencia a esta droga a pesar que parezca sensible por el diámetro de la zona de inhibición (en WHONET ingresar el halo de CLI sin tener en cuenta el achatamiento). En caso de obtener un antibiotipo disociado con sensibilidad a clindamicina y resistencia eritromicina, completar el campo de MLS indicando en todos los casos si es positivo, "p" (achatamiento del halo de CLI en las cercanías de eritromicina) o negativo "n" si no se observa deformación del halo de CLI. En caso de sensibilidad o resistencia a ambas drogas no es necesario completar el campo de MLS.

3. **CEFOXITINA:**

Ante la resistencia o sensibilidad a FOX, informar meticilino resistente o meticilino sensible respectivamente.

4. **DISOCIACIONES OXA-FOX:**

En el caso de continuar con la evaluación de OXA (no obligatorio **o en el caso de los automatizados**) las disociaciones entre el resultado de FOX y OXA debe procederse según la especie:

a) En *S. aureus* informar directamente según el antibiótico que resultara más Resistente.
b) En S*taphylococcus* coagulasa negativa informar según el resultado de FOX.

Recientemente se han producido dos situaciones que contribuyen a la disociación OXA-FOX:

1) **El cambio de punto de corte de CLSI 2016 para el *S. pseudointermedius:* se interpreta con puntos de corte propios sólo para oxacilina (disco y CIM), el uso de cefoxitina para interpretar la meticilino resistencia puede conducir a errores muy mayores. Se encuentran principalmente disociaciones OXA R – FOX S (se debe informar metiR).**
2) **La aparición del gen *mecC* en *S. aureus* como determinante de la meticilino resistencia: no presenta un desafío de detección para la Red debido a que siempre se detecta con el disco de FOX. Si se presentaran disociaciones FOX R – OXA S se debe informar metiR.**

Si bien la prevalencia de *S. pseudointermedius* en infecciones en humanos es muy baja y que aún no se ha detectado el gen *mecC* en aislamientos humanos de SAMR en Argentina debemos estar atentos ante la aparición de estas disociaciones y derivar al LNR los aislamientos que cumplan con los criterios de sospecha. No se va a volver a incorporar el disco de OXA al protocolo de trabajo, mientras no haya evidencia científica de que estos eventos son relevantes en nuestro medio.

Derivar al LNR:
Para aquellos que prueben el disco OXA o trabajen con sistemas automatizados recomendamos lo siguiente:

1) **Staphylococcus coagulasa +, OXA R- FOX S: completar la identificación y si resulta *S. intermedius* o *S. pseudointermedius* derivar al LNR para su estudio.**
2) ***S. aureus* FOX R – OXA S: verificar que la lectura del disco de OXA se haya realizado a las 24hs con lectura de las colonias o pátinas internas. Si esto se confirma, derivar al LNR para su estudio.**

Aquellos laboratorios que no prueben OXA deben estar atentos frente a *Staphylococcus* coagulasa positiva - manitol negativo - FOX S, completar su tipificación y probar el disco de OXA. Si resulta *S. intermedius* o *S. pseudointermedius* - OXA R – FOX S, derivar al LNR para su estudio.

5. **LINEZOLID:**

Aún es muy inusual la resistencia a linezolid en *Staphylococcus* spp. Todo aislamiento con halo ≤ 20 mm a esta droga se debe derivar al LNR para su confirmación y caracterización.

6. **MENINGITIS:**

En caso de meningitis estafilococcicas por cepas meticilino sensibles realizar CIM a CTX o CRO.

7. **ORINA:**

En caso de aislamientos de *Staphylococcus aureus* de orina considerar la posibilidad de bacteriemia asociada y por lo tanto evaluar la sensibilidad a rifampicina y gentamicina. Si la cepa fuera meticilino resistente ensayar además vancomicina.

8. ***S. lugdunensis*:**

En caso de *S. lugdunensis* utilizar los puntos de corte de FOX para *S. aureus*.

SISTEMAS AUTOMATIZADOS:

Según lo acordado en el Taller de Córdoba Agosto 2014 los usuarios de sistemas automatizados deberán completar el antibiograma según el protocolo de trabajo vigente.

Enterococcus spp

Antibiograma de mínima (infección severa, una placa)

1.Ampicilina
2.Teicoplanina (1)
3.Vancomicina (1)
4.Gentamicina alta carga
5.Estreptomicina alta carga
6.Ampicilina-sulbactam (2)

VRE

Antibióticos a agregar frente a enterococos resistentes a vancomicina (una placa)

1. Linezolid
2. Minociclina
3. Tigeciclina (3)

SISTEMAS AUTOMATIZADOS:

Según lo acordado en el Taller de Córdoba Agosto 2014 los usuarios de sistemas automatizados deberán completar el antibiograma según el protocolo de trabajo vigente.

Enterococcus spp en IU

Antibiograma mínimo para infecciones urinarias no complicadas

1. Ampicilina
2. Teicoplanina (1)
3. Vancomicina (1)

4. Ciprofloxacina
5. Nitrofuranos

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERAN COLOCARSE EN LAS PLACAS

1. GLICOPEPTIDOS:

La resistencia adquirida a los glicopéptidos (VAN y TEI) en *Enterococcus* spp. tiene graves consecuencias epidemiológicas debido al enorme potencial de diseminación de estos microorganismos y la ausencia de alternativas terapéuticas. Se debe estar muy atentos a la aparición de estas cepas y de ocurrir, alertar rápidamente al cuerpo médico para que se tomen las medidas necesarias para controlar su diseminación. Tener en cuenta que algunas cepas pueden presentar muy bajo nivel de resistencia a estas drogas e incluso mostrar fenotipo disociado (VAN R y TEI S). En las cepas sospechosas **(con halos intermedios o resistentes, según CLSI)** confirmar la sensibilidad a glicopéptidos por métodos cuantitativos.
Los aislamientos de enterococos móviles (*E. gallinarum*, *E. casseliflavus/ flavescens*) son resistentes naturales de bajo nivel a VAN y sensibles a TEI aunque muchas veces se vean como sensibles a VAN en el antibiograma. La identificación en estos casos es suficiente para informar la resistencia a esta última droga.

2. βLACTAMASA:

Si bien no se cuenta con puntos de corte sugeridos por el CLSI para la interpretación de AMS para enterococos, la evaluación del diámetro de inhibición de esta droga comparado con el de ampicilina (delta ≥ **5**) nos puede alertar de la presencia de una ß-lactamasa (especialmente útil para *E. faecalis*). En ese caso se debe confirmar la sensibilidad mediante una determinación de la actividad enzimática por alguno de los métodos convencionales (por ej. nitrocefín). Si se confirma la presencia de la enzima se debe informar resistencia a ampicilina y las demás penicilinas a pesar de la aparente sensibilidad *in vitro.*

3. TIGECICLINA:

Tigeciclina es una nueva glicilciclina muy activa frente a cocos +. Se debe ensayar e informar en todos los aislamientos de *Enterococcus* spp. vancomicino resistente.

Streptococcus pneumoniae

Antibiograma de mínima (una placa)

1.Oxacilina
2.Eritromicina (1)
3.Clindamicina (1)
4.Levofloxacina (2)
5.Trimetoprima/sufametoxazol

En el caso de *S. pneumoniae* resistente a oxacilina realizar CIM a penicilina y cefotaxima o ceftriaxona (según corresponda).
Si se tratase de un neumococo resistente a cefalosporinas de tercera generación deberían ensayarse por discos Rifampicina y Vancomicina[3]

Antibiograma completo (dos placas)

1. Oxacilina
2. Eritromicina (1)
3. Clindamicina (1)
4. Levofloxacina (2)
5. Trimetoprima/sufametoxazol

6. Vancomicina (3)
7. Rifampicina
8. Tetraciclina
9. Ceftarolina

En el caso de *S. pneumoniae* resistente a oxacilina realizar CIM a penicilina y cefotaxima o ceftriaxona (según corresponda).
Si se tratase de un neumococo resistente a cefalosporinas de tercera generación deberían ensayarse por discos Rifampicina y Vancomicina[3]
Ensayar Ceftarolina en la segunda placa del antibiograma completo (que contendrá VAN, RFA, TET y Ceftarolina) e interpretar según M100 del CLSI vigente. No se han comunicado hasta el momento cepas de *S. pneumoniae* no sensibles a Ceftarolina.

Derivar al LNR: Cualquier aislamiento con halos ≤25mm (o CIM ≥1µg/ml) de ceftarolina debe ser remitido al LNR para su confirmación.

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERAN COLOCARSE EN LAS PLACAS

1. MACROLIDOS Y LINCOSAMINAS:

Ubicar el disco de eritromicina a 12 mm del borde del de clindamicina (de borde a borde). Aclarar si hay un mecanismo de resistencia inducible (achatamiento de la zona de inhibición producida por el disco de clindamicina en las proximidades del disco de ERY). Si se observa este achatamiento del halo de clindamicina se debe informar resistencia a esta droga a pesar que parezca sensible por el diámetro de la zona de inhibición. En caso de obtener un perfil de sensibilidad a clindamicina y resistencia eritromicina, completar el campo de MLS indicando en todos los casos si es positivo, “p” (achatamiento del halo de CLI en las cercanías de eritromicina) o negativo “n” si no se observa deformación del halo de CLI. De observarse fenotipo MLS_b inducible enviar el aislamiento al LNR para su confirmación.

2. LEVOFLOXACINA:

La resistencia a quinolonas fluoradas en neumococo es sumamente inusual. Si se detectara un aislamiento resistente repetir la tipificación y la sensibilidad. De mantenerse los resultados enviar el aislamiento al LNR para su confirmación.

3. GLICOPEPTIDOS:

Aún no se ha descrito resistencia a vancomicina en este microorganismo. Si se detectara un aislamiento resistente repetir la tipificación y la sensibilidad. En caso de confirmarse los resultados, enviarlo al LNR para su estudio.

Otros estreptococos (no neumococos)

Streptococcus del grupo viridans
Aislamientos de Hemocultivo y sitios estériles

Antibiograma de mínima para estreptococos del grupo viridans	
1. Penicilina (por CIM)	2. Ceftriaxona (por CIM)
3. Vancomicina (por disco)	4. Penicilina (por Disco)[1] OPTATIVO

En infecciones severas por *Streptococcus* del grupo viridans se debe realizar la CIM a CTX/ceftriaxona independientemente de la sensibilidad observada por el método de

difusión En algunas situaciones clínicas se puede requerir realizar curva de muerte para evaluar la sinergia de los antibióticos ß-lactámicos con aminoglucócidos especialmente cuando el germen es intermedio o resistente al antibiótico ß-lactámico
[1]Utilizar los siguientes puntos de corte para penicilina (según Dr. Horacio Lopardo): S ≥ 30mm; R ≤ 18mm. Tener en cuenta que en infecciones severas se debe confirmar el resultado por CIM.

Streptococcus ß-hemolíticos

Antibiograma de mínima para estreptococos ß-hemolíticos
1.Penicilina
2.Eritromicina
4.Clindamicina
5.Levofloxacina

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERAN COLOCARSE EN LAS PLACAS

S. pyogenes de fauces, obligatorio, cortes de prevalencia en mayo y octubre. En este caso ensayar PEN, ERY y CLI por discos. Levofloxacina se evalúa sólo con fines epidemiológicos, en ningún caso se debe informar al médico. Ubicar el disco de eritromicina a 12 mm del borde del de clindamicina (de borde a borde). Aclarar si hay un mecanismo de resistencia inducible (achatamiento de la zona de inhibición producida por el disco de clindamicina en las proximidades del disco de ERY). Si se observa este achatamiento del halo de clindamicina se debe informar resistencia a esta droga a pesar que parezca sensible por el diámetro de la zona de inhibición (en WHONET ingresar el halo de CLI sin tener en cuenta el achatamiento).

Frente a cualquier aislamiento de estreptococos ß-hemolíticos de otros tipos de muestras, diferente de fauces, es obligatorio ensayar PEN, ERY, CLI y LEV por discos durante todo el año.

En cepas de *Streptococcus agalactiae* provenientes de screening prenatal de pacientes embarazadas alérgicas a la penicilina o sus derivados se requiere evaluar la sensibilidad a eritromicina y clindamicina.

Haemophilus spp**

Antibiograma de mínima (dos placas)	
1.Ampicilina	5. Trimetoprima/sulfametoxazol
2.Cloranfenicol	6.Amoxicilina/clavulánico
3. Azitromicina	7. Ac. Nalidixico (1)
4. Cefaclor	8.Cefuroxima

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERAN COLOCARSE EN LAS PLACAS

En aislamientos resistentes a ampicilina, cefaclor o cefuroxima, evaluar la actividad de cefotaxima.
** Realizar antibiograma y CIM en medio HTM. En caso de no tener HTM realizar alguna prueba de ß-lactamasas.

1. **QUINOLONAS:**

No informar NAL pero si se observa resistencia a esta droga probar CIP e informar sensibilidad disminuida a CIP o resistente si el antibiograma así lo indica. La resistencia y la sensibilidad disminuida a QF en *Haemophilus* spp. es muy inusual. Si

se detectara un aislamiento resistente o con sensibilidad disminuida a alguna de ellas, repetir la tipificación y la sensibilidad.

Derivar al LNR:
La resistencia a cefalosporinas de 3ra generación y azitromicina en *Haemophilus* spp. continúa siendo inusual. Si se detectara un aislamiento resistente a alguna de ellas, repetir la tipificación y la sensibilidad. En caso de confirmarse los resultados, enviarlo al LNR para su estudio y caracterización.

Neisseria meningitidis

Solo realizar pruebas de sensibilidad para *N. meningitidis* si se cuenta con cabina de seguridad biológica.

Antibiograma (una placa)

1. Azitromicina
2. Rifampicina
3. Ácido Nalidíxico (1)

1. **QUINOLONAS:**

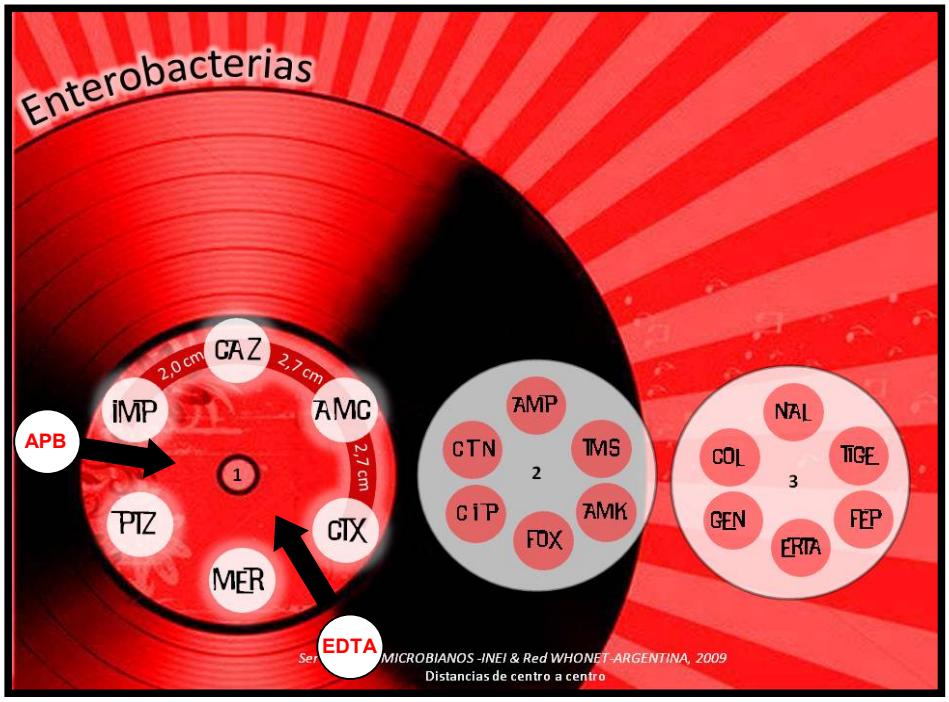
No informar NAL pero si se observa resistencia a esta droga, **probar CIP e informar sensibilidad disminuida o resistencia según el resultado del antibiograma**. La resistencia a QF en meningococo es inusual. Si se detectara un aislamiento resistente o con sensibilidad disminuida a alguna de ellas, repetir la tipificación y la sensibilidad. En caso de confirmarse los resultados, enviarlo al LNR para su estudio y caracterización.

Tabla 1. Puntos de corte no incluidos en el CLSI

Antibiótico	Carga	Sensible	Intermedio	Resistente
Colistín [1]	10 ug	≥ 14	Realizar CIM o predifusión	≤ 10
Polimixina [1]	300 UI	≥ 12		≤ 11
Fosfomicina I.V / glucosa-6-P [2]	50 µg/50µg	≥ 15	13-14	≤12
Fosfomicina I.V / glucosa-6-P [2]	200 µg/50µg	≥ 17	16-14	≤15
Ac. Fusídico [3]	10 µg	≥ 22		<22
Tigeciclina[4]	15 µg	≥ 19	15-18	≤ 14
Tigeciclina[5]	15 µg	≥ 21	20-17	< 16
Mupirocina	200 µg	> 06		No halo
Mupirocina	CIM			≥ 512 µg/ml
Rifampicina[6]	30µg	≥19mm		<14mm

[1] Para Enterobacterias. Según LNR.
[2] Según Pasteran y cols. JIDC, 2012
[3] Punto de corte según EUCAST 2010 (Table v. 1.1 2010-04-27).
[4] Punto de corte válido para enterobacterias sugerido por **FDA**.
Respecto de los puntos de corte disponibles, estudios de farmacocinética y farmacodinamia permiten afirmar que el propuesto por el EUCAST para el método de CIM (S ≤1.0 µg/ml; R ≥4.0 µg/ml) se ajustaría más apropiadamente a los parámetros PK/PD (pico sérico 0,75 µg/ml para una dosificación de 50mg vía EV cada 12 hs). En estudios realizados en el Servicio Antimicrobianos en cepas de Enterobacterias se pudo observar que ninguno de los puntos de corte de discos disponibles (EUCAST o FDA) logró correlacionarse inequívocamente con estos valores apropiados de CIM (S ≤1.0 µg/ml; R ≥4.0 µg/ml). En función de lo anterior, para el método de CIM, proponemos utilizar los nuevos puntos de corte del EUCAST (S≤ 1.0 µg/ml; R≥ 4.0 µg/ml). Y para aquellos laboratorios que utilicen el método de difusión, basados en un principio precautorio, recomendamos para todas aquellas cepas que serán sometidas a tratamiento con tigeciclina, y hasta nueva actualización, considerar S todas las cepas con halos ≥ 21mm. En cepas con halos ≥21mm podrá asegurarse CIMes ≤ 1.0 ug/ ml (SENSIBLE). Todas aquellas cepas que serán sometidas a tratamiento con tigeciclina y tengan halos entre 17 y 20 mm, deberán ser confirmadas por CIM. Aquellos laboratorios que dispongan de E-test, podrán usar esta herramienta para confirmación. Pero deberán tener presente que también este método tiene asociada una tendencia a dar valores de CIM 1 o 2 diluciones por encima de la CIM determinada por dilución en caldo.
[5]Punto de corte válido para *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. sugerido por FDA.
[6]Punto de corte según normas de la Sociedad Francesa de Microbiología válido para *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia* y *P. aeruginosa*.

Figura 1: Esquema de colocación de los discos para enterobacterias



Aquellos laboratorios que realicen el esquema de máxima, con los discos de EDTA y APB en el antibiograma inicial, ubicar: EDTA a 2 cm entre los discos de CTX y MER, mientras que el de APB a 2 cm de IMP hacia el centro o periferia de la placa tratando de no interferir la sinergia IMP-CAZ.

Figura 2: FLUJOGRAMA PARA LA DETECCION E INFORME DE BLEE EN ENTEROBACTERIAS POR EL METODO DE DIFUSION POR DISCOS

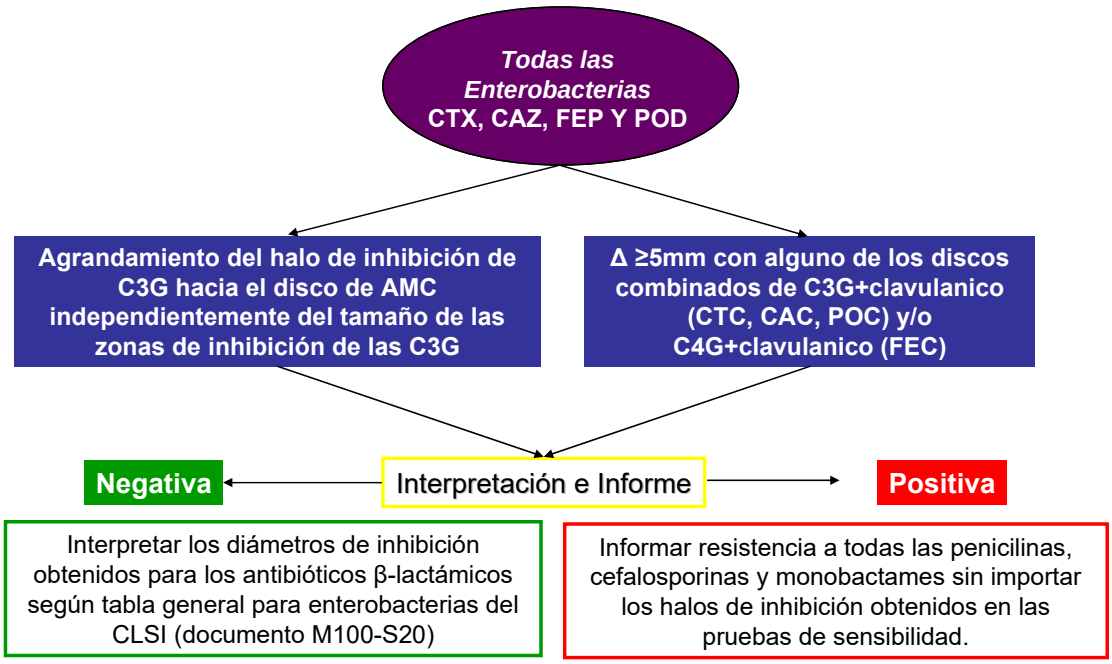


Figura 3: Flujograma para detección de carbapenemasas en enterobacterias.

Figura 4: Esquema de colocación de los discos para *P. aeruginosa*

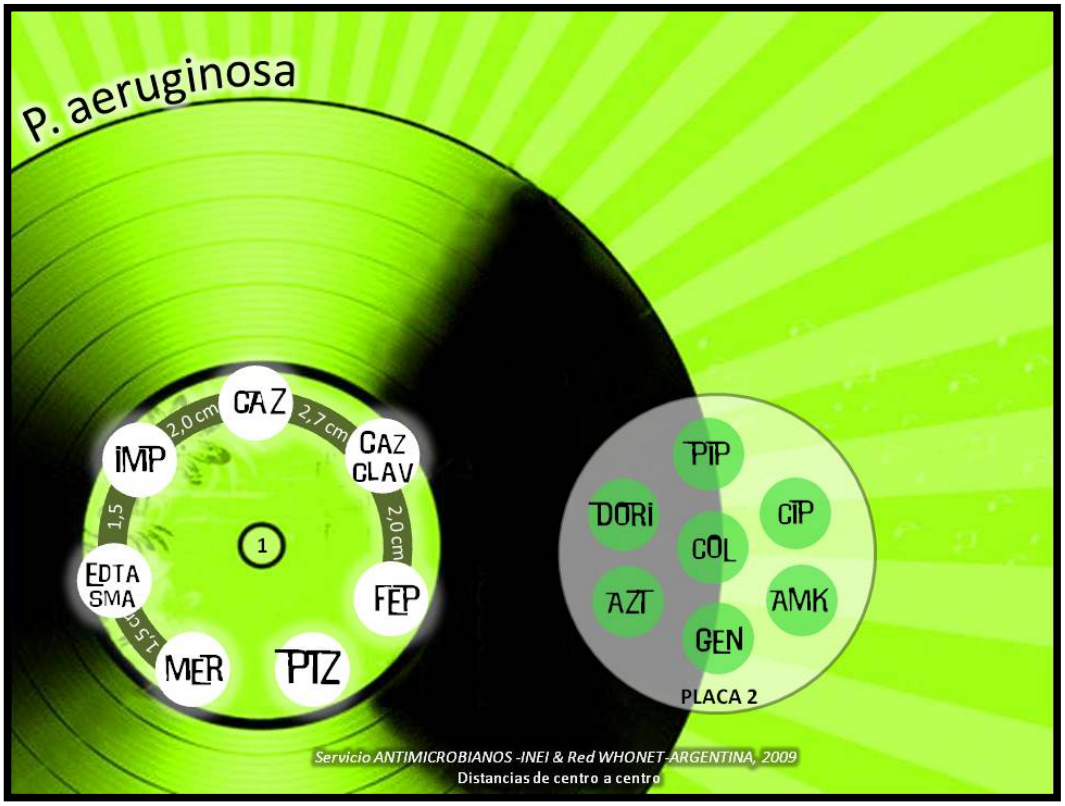


Figura 5: Esquema de colocación de los discos para *Acinetobacter spp*

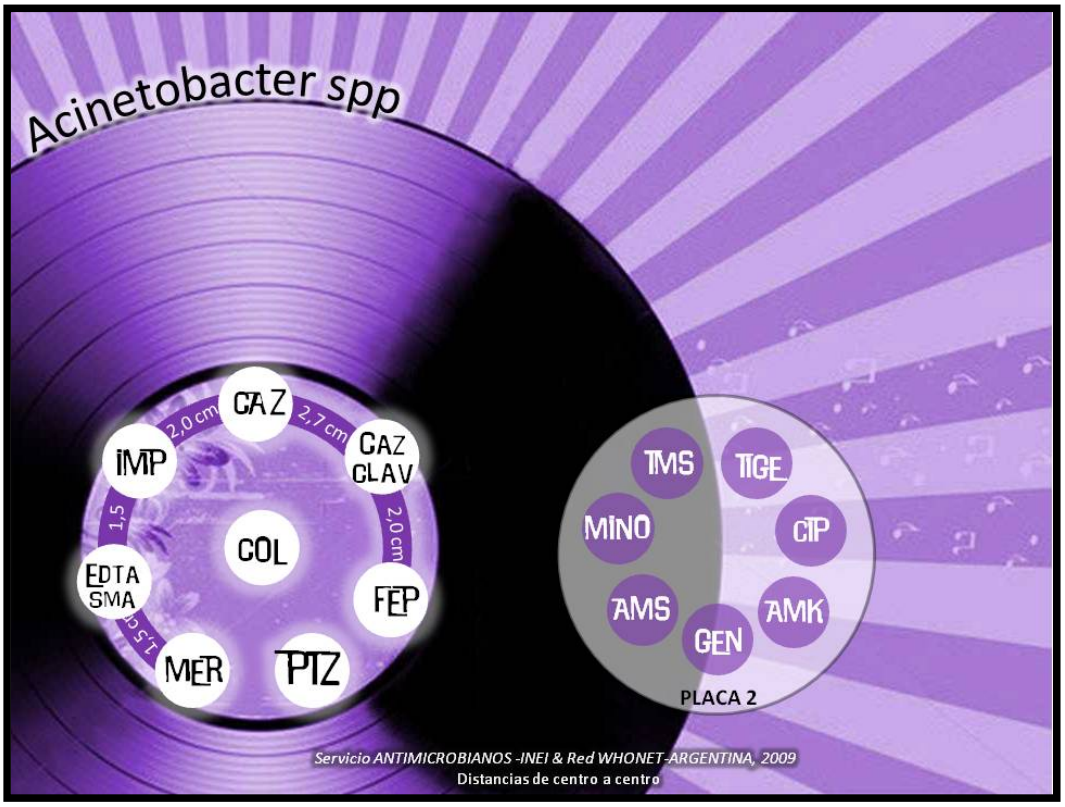


Figura 6: Flujograma para detección de carbapenemasas en *Pseudomonas* spp.

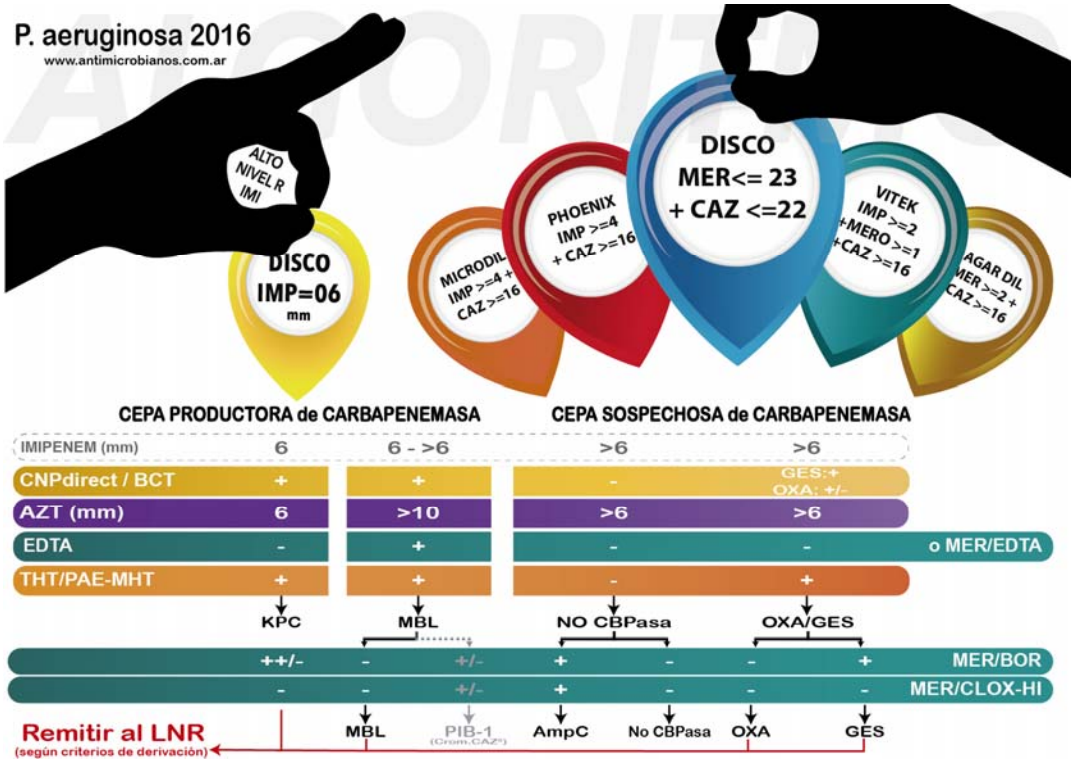


Figura 7: Flujograma para detección de carbapenemasas en *Acinetobacter* spp.

Figura 8. Puntos de corte 2017 para ETB para la interpretación del DCNBrit.

PUNTOS DE CORTE REVISADOS PARA ENTEROBACTERIAS

Año 2017

1916 - 2016
INSTITUTO
MALBRAN
200 AÑOS DE INDEPENDENCIA
100 AÑOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Mecanismo	*Especie*	*PB*	*CLOX*	*EDTA*	*TAZ*
Clase A (KPC, etc)	Tribu Proteeae, S. marcescens, Kluyvera spp.	>=4			
	OTRAS	>=4	<=5		
Clase B (NDM, IMP, VIM, etc)	Citrobacter spp, E. coli, Enterobacter spp, S. marcescens	<=3		>=5	<=4
	OTRAS	<=3		>=8	<=4
Clase D (OXA)	Citrobacter spp, E. coli, Enterobacter spp, S. marcescens	<=3		<=4	<=4
	OTRAS	<=3		<=7	<=4

Gestión de Calidad en el Laboratorio de Bacteriología

Todos los laboratorios deberán tener acreditada la capacitación en gestión de calidad de laboratorios ya sea sobre la normativa ISO 15189, el curso de OPS para gestión de calidad de laboratorios o adquirir formación equivalente.

Control de Calidad

Una de las características más destacadas de este proyecto es el importante esfuerzo en mejorar la calidad de todo el trabajo del laboratorio de bacteriología.

Controles de Calidad Externo

Cada institución participante deberá responder todas las encuestas del Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología, coordinado por el INEI y el Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Buenos Aires. Dos encuestas por año, seis microorganismos en total.

Control de Calidad Interno

Se proveerá a cada participante con 12 cepas de referencia. Las características de cada una y los correspondientes métodos de conservación se describen en la siguiente tabla.

CONTROL DE CALIDAD INTERNO

Cepa	Factores que evalúa: interpretación
P. aeruginosa ATCC 27853	- Calidad de los discos de antimicrobianos - Concentración de cationes (Ca^{++} y Mg^{++}) del MH: halos por debajo del rango establecido para los aminoglucósidos cuando la concentración de cationes es excesiva o halos por encima del rango cuando la concentración de los mismos es baja. - Concentración de Zn^{++} del MH: disminución de los halos de inhibición frente a carbapenemes cuando la concentración de Zn^{++} es excesiva. Halos grandes en el caso opuesto. - pH: disminución de los halos para aminoglucósidos cuando el pH del medio disminuye. Aumento de los halos cuando el pH es superior al establecido. - Cepa ideal para el control de la carga de los discos de carbapenemes
E. coli ATCC 25922	- Calidad de los discos de antimicrobianos - Concentración de cationes (Ca^{++} y Mg^{++}) del MH: halos por debajo del rango establecido para aminoglucósidos y tetraciclinas cuando aumenta la concentración de cationes (*P. aeruginosa* ATCC27853 es la ideal para esto pero se puede observar también con *E. coli* ATCC25922). - pH: Aumento de las zonas de inhibición para tetraciclina y el efecto opuesto para los aminoglucósidos cuando el pH del MH disminuye. Todo lo contrario cuando el pH del MH aumenta. (*P. aeruginosa* ATCC27853 es la ideal para esto pero se puede observar también con *E. coli* ATCC 25922)
E. coli ATCC 35218	- Carga de inhibidores de ß-lactamasas en los discos combinados con antibióticos ß-lactámicos. Probar sólo frente a las siguientes combinaciones: ampicilina/sulbactam, amoxicilina/ácido clavulánico, ticarcilina/ ácido clavulánico, cefoperazona/sulbactam y piperacilina/tazobactam. Discos con baja carga o degradados determinarán pequeñas zonas de inhibición frente a esta cepa.
S. aureus ATCC 25923	- Calidad de los discos de antimicrobianos - pH: disminución de las zonas de inhibición para macrólidos cuando el pH del MH disminuye. Todo lo contrario cuando el pH del MH aumenta (si bien no es la cepa ideal, se pueden observar efectos similares a *E. coli* ATCC 25922 para los

	aminoglucósidos y tetraciclinas cuando varía el pH del MH). - Control negativo del *screening* de meticilino resistencia.
E. faecalis ATCC 29212	- Concentración de timina/timidina: Este compuesto interfiere con la actividad de trimetoprima y de sulfametoxazol. Timina/timidina en exceso en el MH determina diámetros de inhibición <20 mm frente a esta cepa. - Control de calidad de la carga de los discos de gentamicina de 120 µg y estreptomicina 300 µg. - Control negativo del *screening* de resistencia a vancomicina y de alto nivel de resistencia a aminoglucósidos

OTROS CONTROLES DE CALIDAD INTERNO

Cepa	Factores que evalúa: interpretación
E. faecalis ATCC 51299 (Cepa resistente a vancomicina por gen *van*B y a altos niveles de aminoglucósidos)	• Control positivo para la detección de la resistencia de alto nivel a aminoglucósidos • Control positivo para la prueba de "screening" en agar para la detección de resistencia a vancomicina
S. aureus ATCC 43300 (Cepa meticilino-resistente, con CIM de oxacilina: 8 µg/ml)	• Control positivo para la prueba de "screening" en agar de meticilino resistencia (6 mg/l de oxacilina en MH) • **Control de calidad del disco de cefoxitina para la detección de meticilino resistencia. Debe presentar un diámetro de inhibición ≤ 21mm**
E. faecalis M 2110 Cepa productora de ß-lactamasa (cepa de colección INEI-Malbrán)	• Control positivo para la detección de ß-lactamasas en enterococos.
H. influenzae ATCC 49247 Cepa resistente a ampicilina no productora de ß-lactamasas.	• Control de calidad de la prueba de difusión para *Haemophilus* utilizando HTM (utilizada para todas las drogas excepto algunas cefalosporinas).
H. influenzae ATCC 49766	• Indicada para control de calidad de los discos de cefalosporinas no evaluadas con *H. influenzae* ATCC 49247
H. influenzae ATCC 10211 Cepa nutricionalmente exigente	• Indicada para el control de calidad del medio de cultivo HTM (*Haemophilus* Test Media).
S. pneumoniae ATCC 49619 Cepa con sensibilidad intermedia a penicilina.	• Indicada para control de calidad de la prueba de sensibilidad.
Cepa 1, Enc 30 PCCN *Stenotrophomonas maltophilia*	• Calidad de la prueba de sensibilidad de discos de EDTA/SMA. Puede dar "huevos" más grandes con MEROPENEM que con IMIPENEM. Ensayar una vez al mes
Cepa 1, Enc 52 PCCN. *E. coli* Cepa productora de MBL VIM-1	• Indicada para evaluar la Concentración de Zn++ del MH. Concentraciones de Zn++ bajas no permitirán la detección de la MBL. Halos mayores de carbapenemes y/o ausencia de "huevo" con los discos de EDTA/SMA.
K. pneumoniae ATCC 700603 Cepa productora de BLEE	• Cepa productora de ß-lactamasa de espectro extendido (SHV-18). Control positivo para el control de discos de cefotaxima/clavulánico (30/10µg) y ceftazidima/clavulánico (30/10µg)

Las cepas *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922,

Escherichia coli ATCC 35218, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, deberán testearse UNA VEZ CADA QUINCE DIAS para el control general de procedimientos. El resto de las cepas deberán incluirse cuando se estudian los microorganismos correspondientes.

ACLARACIONES:

*** En caso de querer testear los discos de ácido fusídico, ante la ausencia de puntos de corte para la cepa de *S.aureus* ATCC 25923 en las normas de CLSI y EUCAST, se sugiere emplear momentáneamente el rango de (28,5 - 34,5 mm), correspondiente a las Normas Francesas.**

*** Para controlar los discos de Rifampicina de 30µg sólo se dispone de Rangos permitidos establecidos en las Normas Francesas: considerar para *S.aureus* ATCC 25923 → 34-39 mm.**

Drogas del protocolo					
	ECO 25922	SAU 25923	PAE 27853	ECO 35218	EFA 29212
Acido nalidixico	X				
Amicacina			X		
Amoxicilina/ac. Clavulánico	X			X	
Ampicilina	X				
Ampicilina/sulbactam	X			X	
Azitromicina		X			
Aztreonam			X		
Cefaclor	X				
Cefalotina	X				
Cefazolina	X				
Cefepima		X			
Cefotaxima	X				
Ceftarolina		X			
Ceftazidima	X				
Cefoxitina[1]	X	X			
Cefpodoxima	X				
Cefuroxima	X				
Ciprofloxacina			X		
Clindamicina		X			
Cloranfenicol	X				
Colistín o Polimixina			X		
Doripenem	X	X	X		
Eritromicina		X			
Ertapenem	X				
Estreptomicina 300 µg					X
Fosfomicina (50)	X				
Gentamicina			X		
Gentamicina 120 µg					X
Imipenem			X		
Levofloxacina			X		
Linezolid		X			
Meropenem			X		
Minociclina	X				
Nitrofurantoina	X				
Oxacilina		X			
Pefloxacina	X				

Penicilina		X			
Piperacilina	X				
Piperacilina/tazobactama		X		X	
Rifampicina		X			
Teicoplanina		X			
Tetraciclina	X				
Tigeciclina	X	X	X		
Trimetoprima/sulfametoxazol		X			X
Vancomicina		X			
Total de discos	22 drogas	16 drogas	10 drogas	3 drogas	3drogas

[1]Ensayar frente a SAU ATCC 43300. Debe presentar un diámetro de inhibición ≤ 21mm

Otras Drogas

	ECO 25922	SAU 25923	ECO 35218	KPN 700603
Cefotaxima/ac. Clavulánico	X			X
Ceftazidima/ac. Clavulánico	X			X

CONTROL DE CALIDAD INTERNO DE SISTEMAS AUTOMATIZADOS

Para sistemas automatizados se recomienda que la frecuencia del control de calidad sea cada vez que se cambia de lote de tarjetas y aunque sean del mismo lote, cada vez que se recibe un nuevo envío de tarjetas al laboratorio. Se deben usar para el control las cepas *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. La interpretación de los resultados se debe realizar con los rangos que se encuentran en la Tabla 5A del documento M100 vigente.

CONTROL DE CALIDAD DE LAS PLACAS DE AGAR MUELLER HINTON

El control de calidad del agar Mueller Hinton se debe realizar para cada lote de medio preparado aunque provenga del mismo frasco de medio o para cada lote de placas adquiridas comercialmente (independientemente que se cuente con el certificado de calidad del proveedor). Los parámetros mínimos a controlar son:

1) pH
2) Contenido de Ca^{++} y Mg^{++}
3) Contenido de Zn^{++}
4) Contenido de Timina/timidina
5) Profundidad del agar

1) El pH del Mueller Hinton debe estar entre 7,2 y 7,4 por lo tanto el control del pH del medio debe realizarse con pHmetro de sensibilidad de ± 0,01 unidades de pH. Se debe proceder según recomendaciones del documento M02 vigente del CLSI:

4.1.2. pH

El pH para cada lote debe ser controlado cuando se prepara el medio. La metodología empleada dependerá del equipamiento con que cuente cada laboratorio. El agar debe tener un pH 7,2 – 7,4 a temperatura ambiente y debe determinarse después de su solidificación. Si el pH es demasiado bajo, ciertas drogas (ej. Aminoglucósidos, quinolonas y macrólidos) parecerán menos activas; mientras otras (ej. tetraciclinas) parecerán tener mayor actividad. Si el pH es demasiado alto se podrían esperar los efectos opuestos.
El pH se puede determinar de las siguientes maneras:

1 – Macerar la cantidad de agar necesaria para sumergir el bulbo del electrodo del pHmetro.

2 – Dejar solidificar la cantidad necesaria de agar alrededor del bulbo del electrodo del pHmetro de modo que quede cubierto.

3 – Mediante la utilización de un pHmetro con electrodo de superficie correctamente calibrado.

Las tiras de pH tienen una sensibilidad máxima de ± 0,2 unidades por lo que no son adecuadas para el control de calidad de este parámetro.

2) El contenido de cationes Ca^{++} y Mg^{++} afecta el resultado de las pruebas de sensibilidad para algunas drogas como aminoglucósidos, tetraciclinas, etc. El contenido de cationes del agar MH se puede determinar prácticamente a través del ensayo de *P. aeruginosa* ATCC 27853 frente a los discos de aminoglucósidos, especialmente gentamicina. Los halos de inhibición obtenidos deberían encontrarse dentro de los recomendados en la Tabla 4A del documento M100 vigente del CLSI (Límites aceptados para el control de calidad de la prueba de difusión).

3) El contenido de Zn^{++} del agar MH afecta el resultado de las pruebas de sensibilidad de los carbapenemes. La forma práctica de evaluar el contenido de este catión es a través de la *P. aeruginosa* ATCC 27853 frente a imipenem. Los halos de inhibición obtenidos deberían encontrarse dentro de los recomendados en la Tabla 4A del documento M100 vigente (Límites aceptados para el control de calidad de la prueba de difusión). **El defecto de Zn^{++}, por otra parte, afecta la detección de metalocarbapenemasas, obteniéndose halos más grandes a los carbapenemes y dificultando la interpretación de la sinergia entre estos antimicrobianos y el EDTA.**

4) El contenido de timina/timidina del agar MH afecta el resultado de las pruebas de sensibilidad para trimetoprima y las sulfonamidas o la combinación de ambas drogas (trimetoprima-sulfametoxazol). El CLSI recomienda evaluar el contenido de estos compuestos de la siguiente manera:

4.1.4. Efecto de la Timina o Timidina

Los medios que contienen excesiva cantidad de timina o timidina pueden revertir los efectos inhibitorios de las sulfonamidas y trimetoprima, produciendo así zonas más pequeñas, menos nítidas o sin halo que pueden dar como resultado un informe de falsa resistencia.
Se debe utilizar un agar Mueller Hinton que contenga la menor cantidad de timidina posible. Dado que pueden presentarse problemas en las pruebas de control de calidad con sulfonamidas y trimetoprima, se hace necesario controlar el agar Mueller Hinton. Para evaluar cada lote de Mueller Hinton en su contenido de Timidina se debe utilizar una cepa control (Enterococcus faecalis ATCC® 29212 o ATCC® 33186) que se prueba frente a discos de trimetoprima / sulfametoxazol.
Un medio adecuado mostrará un halo de inhibición claro y definido de 20 mm o más. En Los medios con alto contenido de timidina se observarán zonas de inhibición con colonias dentro del halo, menores de 20 mm o sin zona de zona de inhibición.

5) Según el documento M2 vigente del CLSI para la realización de las pruebas de sensibilidad por el método de difusión, la profundidad de las placas de agar MH debe ser de aproximadamente 4 mm. Ante la falta de parámetros establecidos para la variabilidad aceptable de la profundidad de la placa de agar MH para las pruebas de sensibilidad por difusión, tomaremos como norma arbitraria dentro de la Red WHONET-Argentina, una variación permitida de $\pm$ 0,5 mm. Por lo tanto las placas serán aceptables si tienen una profundidad entre 3,5 y 4,5 mm.

Debido a que cada nuevo lote preparado o adquirido de placas de agar MH debe ser controlado en su contenido de Ca^{++}, Mg^{++}, Zn^{++}, pH, timina/timidina y espesor del agar independientemente de los resultados de la prueba de QC interno quincenal (o semanal), se recomienda proceder de la siguiente manera práctica:

Placas preparadas comercialmente: tomar una placa de cada lote recibido del fabricante y evaluar que la profundidad del agar se encuentre entre 3,5 y 4,5 mm (mediante calibre, palillo, etc). En la misma u otra placa (dependiendo del estado posterior a la evaluación de la profundidad), hisopar media placa con *P. aeruginosa* ATCC 27853 (PAE) y colocar un disco de gentamicina y otro de imipenem. En la otra mitad de la placa hisopar *E. faecalis* ATCC 29212 (EFA) y ensayar el disco de trimetoprima/sulfametoxazol. Interpretar los resultados con la tabla 4A del documento M100 vigente del CLSI para el control de calidad de las pruebas de sensibilidad por difusión (rangos aceptables GEN vs PAE: 16-23mm; IMI vs PAE: 20-28 mm y SXT vs EFA: >20mm). Si los halos obtenidos se encuentras dentro de estos rangos, se podría asumir que el medio tiene el contenido adecuado de estos componentes y el pH es aceptable. Cabe aclarar que la forma correcta de medir el pH es a través de un pHchímetro, la metodología sugerida es una aproximación que se encuentra en evaluación.

Placas preparadas en el laboratorio a partir de medio en polvo: Se debe proceder de la misma manera que para las placas preparadas comercialmente evaluando una placa de cada lote de agar MH preparado. Se entiende por lote de agar preparado a cada pesada de medio MH disuelta en H_2O destilada y posteriormente esterilizada.

RECOMENDACIONES PARA LOS PARTICIPANTES DE LA RED WHONET-ARGENTINA (Noviembre 2003)**(En revisión durante 2017):**

*Control de calidad: La Organización Panamericana de la Salud solicita a todos los participantes de la red internacional de laboratorios colaboradores con dicho organismo, la realización de controles de calidad del antibiograma UNA VEZ CADA 15 DIAS, utilizando las 5 principales cepas de colección ATCC. Registrar los diámetros obtenidos e incorporarlos al sistema. Si fuera necesario, solicitar al Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - Servicio Antimicrobianos (INM) (FAX 4303-2812) las cepas y el instructivo de conservación correspondientes.

* Si no es posible identificar un microorganismo a nivel de especie indicar únicamente género. No realizar estimaciones por especie más frecuente. Ej.: ingresar *Enterococcus spp* en lugar de *E. faecalis; Enterobacter spp* en lugar de *Enterobacter cloacae* ; etc.

* Evitar un muestreo sesgado de resistencia. No incorporar al sistema resultados de determinaciones complementarias con antimicrobianos de mayor espectro, realizadas solamente sobre aislamientos provenientes de pacientes en los que se espera la aparición de multirresistencia.

*La edad del paciente es una información frecuentemente no disponible en el laboratorio, pero muchas veces se sabe a que grupo etario corresponde. Cada institución podrá optar entre indicar exactamente la edad del paciente o utilizar el siguiente código:

Edad estimada	Cifra a incorporar en el programa
0 a 2 meses	1 mes
2 meses a 1 año	6 meses
1 a 5 años	3 años
5 a 18 años	10 años
18 a 60 años	40 años
mas de 60 años	70 años

Se considera PEDIATRICO a todo paciente entre 1 mes y 18 años

* Alerta sobre la aparición de mecanismos de resistencia inusuales en nuestro medio: Ej.: Resistencia a imipenem en enterobacterias, resistencia a vancomicina en *Staphylococcus spp*., etc. Estos hallazgos deben ser comunicados a la brevedad. Es imprescindible la conservación de la cepa.

**Enterococcus* spp:
* Usar discos de alta carga de aminoglucósidos (Estreptomicina 300ug, Gentamicina 120ug) para búsqueda de resistencia de alto nivel a estas drogas (este genero presenta resistencia natural de bajo nivel). Informar los resultados en los espacios correspondientes a aminoglucósidos de alta carga (GEH, STH).
* Confirmar las determinaciones de identificación y de sensibilidad cuando los aislamientos de *Enterococcus spp* resultan francamente sensibles a cefalotina y clindamicina (presentan normalmente resistencia natural) .

**Staphylococcus* spp:
* Es sumamente infrecuente el hallazgo de cepas de *S. aureus* con resistencia a vancomicina, (diámetros menores a 12 mm). Resultados que sugieran resistencia a glicopéptidos en esta especie bacteriana merecen un estudio muy cuidadoso. Se sugiere repetir las determinaciones y enviar muestras al INEI.

* Confirmar la identificación de *Staphylococcus* spp francamente sensibles a ácido nalidíxico (este genero presenta resistencia natural).

* Grupo *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp y *Serratia* spp.

* Ensayar la sensibilidad a cefoxitina y colistina para confirmar la identificación bacteriana (*Enterobacter spp* es resistente a cefoxitina y *Serratia spp* es resistente natural a colistina).

* Grupo *Proteus* spp, *Morganella* spp y *Providencia* spp

* Ensayar la sensibilidad a nitrofuranos y colistina para confirmar la identificación bacteriana (el grupo presenta resistencia natural).

* *Pseudomonas* spp

* No se recomienda ensayar cefotaxima, cloranfenicol, trimetoprima-sulfametoxazol o tetraciclina para *P. aeruginosa.* El tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* con estas drogas es, frecuentemente inefectivo.

ENVIAR LOS DATOS AL FINALIZAR CADA MES

Comité coordinador

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas
ANLIS "C. G. Malbran"
Buenos Aires

Actualización consenso de Informe restringido del antibiograma
XI Taller Red WHONET-Argentina
Octubre 2007 **(En revisión durante 2017)**

Comentarios Generales:

1) Informar todas las resistencias detectadas.
2) Aclarar en el informe clínico que el uso de rifampicina como monoterapia puede seleccionar mutantes resistentes intra-tratamiento.
3) Evitar el informe de rutina de fluoroquinolonas en pacientes pediátricos y embarazadas.
4) No existe evidencia que avale el uso de tigeciclina en pediatría.
5) El resultado de sensibilidad a cefalotina es extrapolable a todas las cefalosporinas de 1ª generación

Infecciones por *Staphylococcus* spp

♣Aislamientos de hemocultivos, infecciones asociadas a catéter y de infecciones respiratorias

En cepas meticilino-sensibles informar:

- Oxacilina, cefalotina, ampicilina/sulbactam, SXT, gentamicina*, rifampicina.
- En asociación con infecciones meningeas : ver aislamientos de LCR
- En caso de infecciones respiratorias sin bacteriemia asociada, en pacientes alérgicos a penicilina, informar clindamicina (de acuerdo al resultado de la prueba de inducción, D-Test) y eritromicina.

En cepas meticilino-resistentes informar:

- Oxacilina (R), cefalotina (R), ampicilina/sulbactam (R), vancomicina, teicoplanina, SXT , gentamicina*, rifampicina
- En infecciones respiratorias graves informar linezolid.
- En caso de infecciones respiratorias sin bacteriemia asociada informar clindamicina (de acuerdo al resultado de la prueba de inducción, D-Test) y eritromicina.

(*) Aclarar: “No utilizar nunca como monoterapia”

♣Aislamientos de piel y partes blandas

En cepas meticilino-sensibles informar:

- Oxacilina, cefalotina, ampicilina/sulbactam, SXT, rifampicina, eritromicina, clindamicina (de acuerdo al resultado de la prueba de inducción, D-Test), minociclina, ácido fusídico.

En cepas meticilino-resistentes informar:

- Oxacilina (R), cefalotina (R), ampicilina/sulbactam (R), vancomicina, teicoplanina, SXT, eritromicina, clindamicina (aclarar MLSi), minociclina/tigeciclina, ácido fusídico, rifampicina, linezolid.

♣ Aislamientos de materiales Osteoarticulares

En cepas meticilino-sensibles informar:

- Oxacilina, cefalotina, ampicilina/sulbactam, SXT, rifampicina, clindamicina (de acuerdo al resultado de la prueba de inducción, D-Test), minociclina, ciprofloxacina (*)

En cepas meticilino-resistentes informar:

- Oxacilina (R), cefalotina (R), ampicilina/sulbactam (R), vancomicina, teicoplanina, SXT, ciprofloxacina (*), clindamicina (de acuerdo al resultado de la prueba de inducción, D-Test), minociclina, rifampicina, linezolid.

(*) Aclarar: "El uso como monodroga podría seleccionar resistencia intratratamiento".

♣ Aislamientos de LCR

En cepas meticilino-sensibles informar:

- Oxacilina (se interpreta como Sensible a cefotaxima y ceftriaxona previa confirmación de sensibilidad con CIM a las C3ªG), SXT, rifampicina,

En cepas meticilino-resistentes informar:

- Oxacilina (se interpreta como resistente a cefotaxima y ceftriaxona) SXT, rifampicina, vancomicina, linezolid.

♣ Aislamientos de Infecciones urinarias

S. aureus

En caso de aislamientos de orina considerar la posibilidad de bacteriemia asociada y por lo tanto evaluar la sensibilidad a rifampicina y gentamicina. Si la cepa fuera meticilino resistente ensayar además vancomicina.

En cepas meticilino-sensibles informar:

- Oxacilina, cefalotina, ampicilina/sulbactam, nitrofuranos, ciprofloxacina, gentamicina, SXT, rifampicina,

En cepas meticilino-resistentes informar:

- Oxacilina, ampicilina/sulbactam (R), cefalotina (R), nitrofuranos, ciprofloxacina, gentamicina, rifampicina, vancomicina. SXT

S. saprophyticus

Informar

a) Oxacilina, cefalotina y ampicilina/sulbactam, (las tres drogas en base al resultado de FOX), nitrofuranos, SXT
b) Ciprofloxacina

Infecciones por *Enterococcus* spp.

La sensibilidad a ampicilina no puede extrapolarse a sensibilidad a penicilina, si la resistencia.

♣1) Hemocultivos (Endocarditis), infecciones asociadas a catéter, LCR, punción ósea

- En cepas sensibles a ampicilina (ß-lactamasa -) ampicilina, gentamicina y estreptomicina (informar los aminoglucósidos como aptos ó no aptos para sinergia).
- En cepas resistentes a ampicilina ampicilina, vancomicina, gentamicina y estreptomicina (informar los aminoglucósidos como aptos ó no aptos para sinergia)
- En cepas resistentes a vancomicina: linezolid, rifampicina, cloranfenicol.

♣2) Infecciones intra-abdominales

a) Cepas sensibles a ampicilina:

ampicilina
b) Cepas resistentes a ampicilina:
vancomicina, teicoplanina, tigeciclina.
c) Cepas resistentes a vancomicina:
linezolid, tigeciclina

♣3) Infecciones urinarias

En cepas sensibles ó resistentes a ampicilina
a) ampicilina, nitrofuranos
b) ciprofloxacina (paciente adulto masculino)
c) Cepas resistentes a vancomicina: ampicilina, nitrofuranos, tetraciclinas, Linezolid

Infecciones por Enterobacterias

1) Informar cefepima acorde a resultado de cefalosporinas de tercera generación en los casos en que el aislamiento sea productor de BLEE.

2) En caso de necesitar informar cefepime en cepas BLEE (-), cefalosporinas de tercera generación sensibles, confirmar la sensibilidad a esta droga por la posibilidad de enzimas tipo Oxacilinasas con actividad cefepimasa (mecanismo sumamente inusual).

3) En caso de necesitar informar cefepime en cepas productoras de AMP-C derreprimida confirmar la sensibilidad a esta droga e informar con recomendación si se presenta como sensible ("posible falla de tratamiento").

4) En productores de AmpC inducible sensibles a cefalosporinas de tercera generación informar con recomendación las C3ºG ("posible falla de tratamiento"). Sería conveniente en este caso informar cefepime sensible previo ensayo de la droga.

5) En cepas sensibles a cefalosporinas de 3º no informar carbapenemes (excepto en enterobacterias productoras de AMP-C inducible).

6) En caso de confirmarse sensibilidad disminuida a fluoroquinolonas en infecciones severas (a través de la resistencia al ácido nalidíxico, CIM a ciprofloxacina u otro método), informar según se recomienda en la aclaración 6 del protocolo de enterobacterias hospitalarias: No informar el ácido nalidíxico y si se observa resistencia al NAL informar sensibilidad disminuida a CIP. Si se tratase de un aislamiento de *Salmonella* spp. extraintestinal informar según los puntos de corte CLSI Tabla 2ª documento M100-S24.
Si la sensibilidad disminuida se observa en aislamientos de infecciones urinarias bajas no complicadas el informe debe contener la siguiente aclaración: "Sensibilidad disminuida a CIP, probable éxito de tratamiento en infección urinaria baja no complicada de la comunidad"

7) Ertapenem sólo se debe informar en las siguientes infecciones de la comunidad para las que la droga está aprobada para tratamiento:
- Infección urinaria complicada
- Neumonía
- Infecciones de piel y partes blandas
- Infecciones intra-abdominales
- Infecciones genitales

♣Infecciones Urinarias Ambulatorias

Categorizar el antibiograma: informar los ATB ensayados pero con esta consideración:

a. ATB de primera elección (alternativas orales)
b. ATB de uso restringido

Infomar:

a) Ampicilina, cefalosporinas dede administración oral (informar según el resultado de cefazolina como predictor en IUBNC) , nitrofuranos, SXT, ciprofloxacina con comentario ("se sugiere evitar su uso")

- En caso de Resistencia a ampicilina: informar AMS
- En caso de Resistencia a cefazolina: informar cefixima, cefuroxima acetil (oral) acorde al punto de corte correspondiente.

Informar:

b) Gentamicina y ertapenem.

♣ Infecciones Sistémicas (bacteriemia, infección asociada a catéteres, infecciones respiratorias, infecciones osteoarticulares)

Informar

A) Ampicilina en sepsis neonatal
B) Cefotaxima/ceftriaxona/ceftazidima, piperacilina-tazobactam, gentamicina, amikacina, ciprofloxacina, cefepima (previa confirmación de sensibilidad).
C) En cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación agregar al informe imipenem, meropenem.

♣ Infecciones de piel y partes blandas.

Informar

A) Cefotaxima/ceftriaxona/ceftazidima, piperacilina-tazobactam, gentamicina, amikacina, ciprofloxacina, cefepima (previa confirmación de sensibilidad, ver comentarios generales).
No complicadas: agregar cefalosporinas de 1º generación, ampicilina-sulbactama
B) en cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación agregar: imipenem, meropenem, ertapenem(*), tigeciclina.
(*) En cepas resistentes a cefalosporinas de 3ª generación aclarar: "Posible selección de resistencia intra-tratamiento"

♣ Infecciones intra-abdominales (solo peritonitis terciaria ó postquirúrgica)

Informar

A) Cefotaxima/ceftriaxona/ceftazidima, piperacilina-tazobactam, gentamicina, amikacina, ciprofloxacina, cefepima (previa confirmación de sensibilidad, ver comentarios generales)
B) en cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación agregar imipenem, meropenem, ertapenem(*), tigeciclina.
(*) En cepas resistentes a cefalosporinas de 3ª generación aclarar: "Posible selección de resistencia intra-tratamiento"

♣ Meningitis

A) Cefotaxima/ceftriaxona/ceftazidima, gentamicina, amikacina.
B) Frente a cepas resistentes a cefalosporinas de 3º: meropenem (imipenem sólo cuando hay sensibilidad disminuida a meropenem en ausencia de actividad carbapenemasa)

♣ Diarreas (Enteropatógenos)

· *Shigella:*

Primera línea: ampicilina, SXT, fosfomicina, nitrofuranos (como furazolidona).
Segunda línea: C3ºG, ciprofloxacina.

· *Salmonella* (aislada de coprocultivos):

Informar en Grupo de riesgo para bacteriemias: neonatos, <1 año, mayores de 60 años, inmunocomprometidos y pacientes con prótesis (ver protocolo de trabajo de diarreas).
Ampicilina, SXT, ciprofloxacina, ceftriaxona.

Neumonía adquirida en la comunidad

S. pneumoniae

En cepas oxacilino-sensibles
Informar

a) Cepa sensible a penicilina y aminopenicilinas.
b) Macrólidos: solo cuando existe la información de que el paciente es alérgico a ß-lactámicos

En cepas oxacilino-resistentes
Informar

a) Cepa Resistente a oxacilina. Realizar CIM a penicilina (o amoxicilina) ya que el disco de oxacilina no tiene valor predictivo en el caso de neumonías.

"El tratamiento con altas dosis de penicilina o aminopenicilinas han demostrado éxito terapéutico en neumonías, tanto en estudios nacionales como internacionales"

H.influenzae

Realizar detección de ß-lactamasa

a) Si es positiva informar: "Cepa resistente a aminopenicilinas y sensible a ß-lactámico con IBL. Tener en cuenta la posible aparición de cepas AMP R ß-lactamasa negativa (muy inusual) en las cuales no son activas las penicilinas con IBL.
b) Si se realiza difusión en HMT y es sensible a ampicilina, informar sólo ampicilina y los ATB resistentes. Si es resistente a ampicilina informar amoxicilina-ac. clavulánico

Moraxella catarrhalis

Realizar detección de ß-lactamasa
Si es positiva informar: "Cepa resistente a aminopenicilinas y sensible a ß-lactámico con IBL.