



NOVEDADES CLSI y EUCAST 2025

Melina Rapoport

Servicio Antimicrobianos

Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS “Dr. C. G. Malbrán”

http://antimicrobianos.com.ar/category/novedad_clsi/

NOVEDADES CLSI 2025

Se describe aquí un breve resumen de las novedades más relevantes publicadas en **2025** en el documento **M100 35th Edition** del **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): “Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Thirty fifth Informational Supplement”**. El documento **M100 35Ed-2025** provee las tablas de interpretación actualizadas de las pruebas de sensibilidad correspondientes a los documentos **M2-14ed**: “Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standard - fourteenth Edition” y **M7-12ed**: “Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard – twelfth Edition”. **Los documentos M2-14ed y M7-12ed se actualizaron en 2024.**

ESTE MATERIAL DE NINGUNA MANERA PRETENDE REEMPLAZAR LOS DOCUMENTOS NI TABLAS ORIGINALES PUBLICADOS EN M100 35th Edition-2025.

Algunas recomendaciones del presente documento están relacionadas a patógenos con perfiles de resistencia que representan un desafío terapéutico o que muestran dificultades importantes para la detección de algún mecanismo de resistencia. Se han agregado notas aclaratorias en algunos puntos, con recomendaciones del Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos (**Nota del LNR**).

A partir de 2016, CLSI incorporó una versión de “solo-lectura” en su página web para el documento M100, de manera que actualmente este documento es de libre acceso en

<https://em100.edaptivedocs.net/Login.aspx>

Índice:

1. Enterobacteriales, Tabla 2A-1: Comentario sobre evaluación de carbapenemasas.
2. Pruebas para detección de carbapenemasas. Tablas 3B y 3C.
3. *Acinetobacter* spp.: puntos de corte de ampicilina/sulbactam y minociclina. Tabla 2B-2.
4. Actualización en *Burkholderia cepacia* complex. Tabla 2B-3.
5. *Staphylococcus* spp.: incorporación de *S. coagulans*. Tabla 2C.
6. Comentario sobre tetraciclinas.
7. Comentario sobre linezolid/tedizolid.
8. Sensibilidad por difusión directo del frasco de hemocultivo positivo. Tabla 3F-1.
9. Modificación en los Rangos de Control de Calidad para las pruebas de sensibilidad. Tabla 4.
10. Comentario sobre el método de sensibilidad por difusión con discos.
11. Comentario sobre fluoroquinolonas y aislamientos de LCR.
12. Dosificación de cefepime para *P. aeruginosa*. Tabla 2-Dosificaciones.
13. Cepas control para la Elución de discos para la combinación aztreonam-avibactam. Tabla 3D.

A continuación se detallan los cambios más relevantes del documento M100 35Ed, 2025.

1. Enterobacteriales (Tabla 2A-1).

Comentario sobre evaluación de carbapenemasas:

En esta nueva edición se incorporó el siguiente comentario:

- “En los aislamientos resistentes a alguno de los carbapenemes probados (ertapenem, imipenem, meropenem) debe evaluarse la presencia de carbapenemasa utilizando ensayos fenotípicos y/o moleculares. La excepción para esta recomendación son *Proteus*, *Providencia* y *Morganella* spp. que presentan sensibilidad reducida a imipenem de forma natural. Los ensayos de carbapenemasa deben identificar e idealmente diferenciar la presencia de carbapenemasas específicas (ej. KPC, NDM, OXA-48, VIM, IMP).
- La decisión respecto a la prueba e informe de la presencia de carbapenemasa debe realizarla cada laboratorio en consulta con el equipo de Gestión de Antimicrobianos y otros profesionales relevantes del área.
- Estos resultados no reemplazan la prueba de sensibilidad, pero son importantes para la decisión del tratamiento a implementar, para informar al comité de control de infecciones y/o para las investigaciones epidemiológicas.
- Dependiendo de la epidemiología local y los recursos disponibles, podría no ser necesaria la búsqueda de carbapenemasa en el complejo *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella aerogenes* que

sean solo resistentes a ertapenem. La resistencia a ertapenem en estas especies es a menudo debida a otros mecanismos distintos de carbapenemasa”.

NOTA del LNR:

Desde el LNR recomendamos la búsqueda e informe de carbapenemasas en todas las especies de Enterobacterales, haciendo especial hincapié en la identificación del tipo de carbapenemasa siempre que sea posible. Ver algoritmo de búsqueda de carbapenemasas en Enterobacterales: http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2024/11/algoritmo_carb_entero24.png

2. Pruebas para detección de carbapenemasas. Tablas 3B y 3C.

Como se mencionó previamente, en esta edición 2025 CLSI indica que “se recomiendan las pruebas para detectar **el tipo** de carbapenemasa de manera de contribuir a la decisión de la elección del tratamiento en Enterobacterales resistentes a carbapenemes”.

CLSI propone en su documento dos metodologías para detección de carbapenemasas: el método colorimétrico Carba-NP (Tabla 3B) y el método microbiológico mCIM/eCIM (Tabla 3C).

- Tabla 3B Método colorimétrico Carba-NP: este método detecta la presencia de carbapenemasa pero tiene la limitación que no define el tipo de carbapenemasa presente.

- Tabla 3C Método mCIM/eCIM: El método mCIM solo detecta la presencia de carbapenemasa pero tiene la limitación que no define el tipo de carbapenemasa presente. El uso conjunto de mCIM/eCIM permite definir si se trata de una carbapenemasa de clase B (inhibible por EDTA).

En esta edición 2025, CLSI aclara respecto al eCIM que “podría obtenerse un resultado falso negativo en aislamientos co-productores de serino y metalo-carbapenemasa”. Esto implicaría que un resultado de eCIM negativo orientaría a la presencia de una serin-carbapenemasa, aunque la presencia de una metalo-carbapenemasa podría quedar enmascarada en un doble productor de serino + metalo-carbapenemasa. Por lo expuesto, CLSI recomienda en estos casos utilizar un método alternativo para descartar la presencia de metalo-carbapenemasa.

Resultado mCIM	Resultado eCIM	Informe
Positivo	Negativo ($\Delta \leq 4\text{mm}$)	Detección de serin-carbapenemasa. No concluyente para metalo-carbapenemasa.
Positivo	Positivo ($\Delta \geq 5\text{mm}$)	Detección de metalo-carbapenemasa.

Nota del LNR: La tasa de Enterobacteriales doble-productores de carbapenemasa es variable y dependerá de la epidemiología local. La combinación de serino-carbapenemasa de la familia KPC y de metalo-carbapenemasa (MBL) de la familia NDM, es la más frecuente, con una tasa de 3,4% a nivel nacional (Echegorry M. y col. National Multicenter Study on the Prevalence of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in the Post-COVID-19 Era in Argentina: The RECAPT-AR Study. *Antibiotics* 2024, 13, 1139 <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2024/11/RECAPT-AR-antibiotics-13-01139.pdf> .

Según los datos obtenidos por el LNR en el análisis de aislamientos doble-productores de carbapenemasa, en el 91% de los casos el resultado del método mCIM/eCIM indicó la presencia de una serin-carbapenemasa (mCIM positivo y eCIM negativo) enmascarando la detección de la MBL coexpresada. Por otro lado, en el 9% de los aislamientos, el perfil mCIM positivo/eCIM positivo sugirió la presencia de una MBL, ocultando la detección simultánea de una carbapenemasa tipo KPC. (Facone D. y col. Emergence of Hyper-Epidemic Clones of Enterobacteriales Clinical Isolates Co-Producing KPC and Metallo-Beta-Lactamases during the COVID-19 Pandemic. *Pathogens* 2023, 12, 479. <https://doi.org/10.3390/pathogens12030479>) <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2023/03/pathogens-12-00479.pdf> .

Desde el LNR sugerimos realizar la búsqueda de KPC+MBL frente a las siguientes señales de alarma:

- 1) Aislamientos sospechosos de KPC (sinergia positiva con ácido fenil-borónico) con resistencia a ceftacidima/avibactam (CZA).
- 2) Aislamientos sospechosos de MBL (EDTA positivo) con resistencia de alto nivel a aztreonam (< 10 mm) y BLEE negativa (sinergia AZT-AMC negativa).
- 3) Aislamientos sospechosos de carbapenemasa con sinergias negativas con EDTA y APB (sugestivo de OXA-48 like) pero con resistencia a CZA y con Blue-Carba o Carba-NP positivo.

Resultado mCIM/eCIM	Sinergia APB-carbapenemes	Sinergia EDTA-carbapenemes	Señales de alarma	Fenotipo más probable
Positivo/Negativo	positiva	negativa	S a CZA	KPC
	positiva	negativa	R a CZA*	KPC+MBL
	negativa	negativa		
	negativa	negativa	S CZA	OXA-48
Positivo/Positivo	negativa	positiva	S, I o R a AZT y BLEE positiva	MBL
	negativa	positiva	RR AZT y BLEE negativa	KPC+MBL
	negativa	negativa	R a CZA	

*Requiere pruebas adicionales para diferenciar mutantes de KPC.

S: sensible, I: intermedio, R: resistente, RR: resistente de alto nivel

Desde el LNR recomendamos la utilización de sinergias específicas para detección de KPC+MBL:

Sinergia AZT-APB (10 mm centro a centro): indicativo de la presencia de KPC.

Sinergia CZA-EDTA (15 mm centro a centro): indicativo de la presencia de MBL.

En aislamientos sospechosos de producir dos carbapenemasas, la confirmación se debe realizar con métodos moleculares (PCR) o inmunocromatográficos.

Ver Alerta epidemiológica Dobles productores de carbapenemasa:

<http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/05/Alerta-epidemiol%C3%B3gica-dobles-productores-de-carbapenemasa-COVID-19-v4.pdf>

Desde el LNR sugerimos también realizar la búsqueda de carbapenemasas en los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.

Algoritmo de búsqueda de carbapenemasas en *P. aeruginosa*: <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2023/10/PSEUDOMONAS-AERUGINOSA.pdf>

Algoritmo de búsqueda de carbapenemasas en *Acinetobacter* spp.:

<http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2023/10/ACINETOBACTER.pdf>

3. Acinetobacter spp. Tabla 2B-2

Se modificaron los puntos de corte de difusión para la combinación **Ampicilina/sulbactam** y de difusión y dilución para **Minociclina**. Además en esta edición del documento M100, se eliminaron los puntos de corte de difusión y dilución de tetraciclina y doxiciclina para *Acinetobacter* spp.

AMPICILINA-SULBACTAM	Difusión (mm) (10/10µg)			CIM (µg/ml)*		
	S	I	R	S	I	R
CLSI 2024	≥15	12-14	≤11	≤8/4	16/8	≥32/16
CLSI 2025	≥22	17-21	≤16	≤8/4	16/8	≥32/16

*El numerador corresponde a la CIM de ampicilina y el denominador representa la CIM de sulbactam (indicada en rojo)

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

Nota del LNR: Para mayor información sobre los nuevos puntos de corte de sulbactam en *Acinetobacter baumannii*, por favor referirse al BOLETÍN INFORMATIVO N°2 del Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología de Abril de 2025: “Revisión Crítica de las Pruebas de Sensibilidad de Ampicilina/Sulbactam, Aztreonam/Avibactam e Imipenem/Relebactam: propuestas interpretativas y diagnósticas adaptadas al contexto epidemiológico argentino”. V.1.0 Abril 2025
<http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2025/04/RECOMENDACIONES-LNR-Abril2025-AMS-AZA-IMR-V1.0.pdf>

MINOCICLINA	Difusión (mm) (10/10µg)			CIM (µg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
CLSI 2024	≥16	15-13	≤12	≤4	8	≥16
CLSI 2025	≥22	18-21	≤17	≤1	2	≥4

Nota: “Si minociclina fuese necesaria para tratamiento, se recomienda realizar un método de CIM para los aislamientos con zonas de inhibición en la categoría intermedia 18-21mm”.

Los puntos de corte de minociclina corresponden a una dosificación de 200 mg endovenoso cada 12 hs.

Nota del LNR:

Según los datos de la Red WHONET-Argentina 2023-2024 aplicando los nuevos puntos de corte para minociclina en *Acinetobacter* spp, el 26% de los aislamientos serían considerados sensibles, el 49% resistentes y solo en el 25% de los casos habría que confirmar con una prueba de dilución, sólo si minociclina fuese opción de tratamiento.

En el caso de los sistemas automatizados:

Phoenix Panel 501: minociclina tiene un rango 1-16µg/ml que incluye el nuevo punto de corte.

Vitek 2C: las tarjetas no cuentan con minociclina.

Sensititre: El panel cuenta con dos pocillos para minociclina: 4 y 8µg/ml. Con la modificación del punto de corte no sería útil para definir sensibilidad en *Acinetobacter* spp. Si hubiera crecimiento en ambos pocillos, la CIM sería >8µg/ml, Resistente. Si hubiera crecimiento en 4 pero no en 8, la CIM sería 8µg/ml, Resistente. Si no hubiera crecimiento en ningún pocillo, la CIM sería ≤4µg/ml por lo que el aislamiento podría ser sensible, intermedio o resistente. En este último caso, y si la minociclina fuese la opción de tratamiento, corresponde utilizar otra metodología para definir la categoría.

4. Burkholderia cepacia complex. Tabla 2B-3

En esta edición de M100 35Ed, **se eliminaron los puntos de corte de sensibilidad por dilución** de ticarcilina/clavulánico, ceftacidima, meropenem, minociclina, levofloxacina, cloranfenicol y trimetoprima/sulfametoxazol para el complejo *Burkholderia cepacia*. Los puntos de corte de sensibilidad por difusión habían sido eliminados en 2024. De esta forma este complejo queda sin puntos de corte clínicos para evaluación de sensibilidad.

Los comentarios que aparecen en la Tabla 2B-3 son los siguientes:

- “Los puntos de corte de CIM y difusión para el complejo *B. cepacia* fueron eliminados en base a los datos que muestran que dos métodos de referencia de CLSI como son la CIM por microdilución en caldo y la CIM por dilución en agar no correlacionan entre sí. Estos hallazgos se sustentan con estudios adicionales realizados por EUCAST¹ y un estudio de Brasil² donde se observan dificultades en las pruebas de sensibilidad del complejo *B. cepacia*”.
- “En el Apéndice F se encuentran puntos de corte epidemiológicos (ECV), que son sólo para uso epidemiológico y no deben ser interpretados como puntos de corte clínicos. En varios casos los ECVs están por encima de los valores de CIM que se alcanzan típicamente con las dosificaciones estándar para organismos similares”.
- “Los laboratorios pueden considerar agregar el siguiente comentario al informe: *Las pruebas de sensibilidad no se realizan de rutina para el complejo B. cepacia debido a la falta de metodologías precisas. Las CIMs de ceftacidima, levofloxacina, meropenem, minociclina o trimetoprima/sulfametoxazol con aislamientos salvajes son elevadas y pueden estar por encima de los valores de CIM que se alcanzan con las dosis habituales*”.
- “Si se realizan pruebas de sensibilidad, la microdilución en caldo (a partir de solución congelada), que es el método de referencia, sería el único método reproducible y los laboratorios podrían considerar incluir el comentario “No se conoce la correlación de los valores de CIM con los resultados clínicos”.

Bibliografía:

1. Wooton M, Davies L, Pitman K, Howe RA. Evaluation of susceptibility testing methods for *Burkholderia cepacia* complex: a comparison of broth microdilution, agar dilution, gradient strip and EUCAST disc diffusion. *Clin. Microbiol Infect.* 2020; S1198-743x(20)30708-4. Doi:10.1016/j.cmi.2020.11.012
2. Fehlberg LCC, Nicoletti AG, Ramos AC, et al. In vitro susceptibility of *Burkholderia cepacia* complex isolates: comparison of disk diffusion, Etest®, agar dilution, and broth microdilution method. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016; 86(4):422-427. Doi:10.1016/j.diagmicrobio.2016.08.015.

Apéndice F – Puntos de corte epidemiológicos (EVC) para el complejo *B. cepacia*:

Complejo <i>B. cepacia</i>	CIM (µg/ml)	
	ECV (Salvaje)	No salvaje
Ceftacidima	≤ 16	≥ 32
Levofloxacina	≤ 8	≥ 16
Meropenem	≤ 16	≥ 32
Minociclina	≤ 8	≥ 16
Trimetoprima/sulfametoxazol	≤ 2	≥ 4

“El ECV es la CIM más alta que define a los aislamientos de la población salvaje. Los ECVs para ceftacidima, levofloxacina, meropenem y minociclina están por encima de la CIM típicamente alcanzable por otros microorganismos con las dosis habituales y son más altos que los puntos de corte clínicos que estuvieron vigentes hasta el 2024 (8, 2, 4 y 4 µg/ml, respectivamente)”.

Nota del LNR:

Debido a la falta de correlación entre las distintas metodologías de referencia y la evolución clínica, se desaconseja evaluar la sensibilidad del complejo *B. cepacia*. Los valores de CIM de las drogas con aparente actividad superan las concentraciones que se alcanzan con las dosis habituales, por lo que no se podría asegurar éxito terapéutico.

En el mismo sentido, EUCAST no ha establecido puntos de corte para los organismos del complejo *Burkholderia cepacia* debido a que faltan métodos precisos y reproducibles para las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos, debido a las dificultades técnicas encontradas con este complejo y la falta de correlatos de resultados clínicos convincentes.

5. *Staphylococcus* spp. Tabla 2C

En esta edición de M100 35Ed, se incorporó la especie ***Staphylococcus coagulans*** con puntos de corte diferenciales. Para esta especie, la meticilino resistencia se define utilizando el **disco** o la **CIM** de **oxacilina**, al igual que para *S. pseudintermedius* y *S. schleiferi*. El disco de cefoxitina no sería de utilidad para evaluar meticilino resistencia en *S. coagulans*.

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

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

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

Otros comentarios relevantes:

El complejo *S. aureus* está formado por las especies coagulasa positiva: *S. aureus*, *S. argenteus*, *S. schweitzeri* y otras especies no listadas. Hasta el momento CLSI no ha evaluado los métodos que se describen en este documento en especies distintas de *S. aureus*. Si se identifica por Malditof o secuenciación *S. argenteus* se recomienda que se informe como “*S. aureus* complex (*S. argenteus*)”, y se utilicen los métodos fenotípicos, recomendaciones, puntos de corte y categorías de interpretación de *S. aureus*. No se han reportado aún infecciones en humanos causadas por *S. schweitzeri*.

Definición de SOSA: Incluye los estafilococos distintos a *S. aureus* (*Staphylococcus* Other than *S. aureus*).

6. Comentario sobre Tetraciclinas:

El siguiente comentario se encuentra en las Tablas 2A-1 (Enterobacteriales), 2A-2 (Salmonella y Shigella), 2B-5 (Otras no-enterobacteriales), 2C (*Staphylococcus* spp.), 2D (*Enterococcus* spp.), 2E (*Haemophilus influenzae* y *H. parainfluenzae*), 2F (*Neisseria gonorrhoeae*), 2G (*Streptococcus pneumoniae*), 2H-1 (*Streptococcus* spp. β-hemolíticos), y 2H-2 (*Streptococcus* grupo viridans): “Los aislamientos sensibles a tetraciclina son considerados sensibles a doxiciclina y minociclina. En los aislamientos intermedios o resistentes a tetraciclina, debe evaluarse la sensibilidad a doxiciclina y/o minociclina, si estos agentes son considerados para tratamiento”.

7. Comentario sobre Linezolid/Tedizolid:

El siguiente comentario se encuentra en las Tablas 2C (*Staphylococcus* spp.), 2D (*Enterococcus* spp.), 2H-1 (*Streptococcus* spp. β -hemolíticos), y 2H-2 (*Streptococcus* grupo viridans): “Los aislamientos sensibles a linezolid son considerados sensibles a tedizolid. En los aislamientos resistentes a linezolid debe evaluarse la sensibilidad a tedizolid, si este agente se considera para tratamiento”.

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

Se debe tener presente que este método tiene puntos de corte específicos para algunas drogas, dependiendo del tiempo de incubación: 8-10hs o 16-18hs.

En esta nueva edición, CLSI incorporó puntos de corte para nuevas drogas para *Acinetobacter* spp., Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla 3F-4, 3F-2 y 3F-3, respectivamente).

Comentario importante: para el informe de sensibilidad por difusión directo del frasco de hemocultivo positivo: siempre informar la categoría de interpretación y no la zona de inhibición obtenida.

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

Cefepime (30 μ g)	Difusión (mm)		
	S	I	R
8-10 hs	≥ 23	19-22	≤ 18
16-18 hs	≥ 23	19-22	≤ 18

- 3F-3. *P. aeruginosa*: se incorporó el punto de corte para ceftacídima (8-10hs)

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

*si la zona de inhibición está entre 15-17mm, se recomienda re incubar y leer a las 16-18hs.

- 3F-4 *Acinetobacter* spp.: se incorporó el punto de corte de ampicilina/sulbactam (8-10hs) y se modificó el de 16-18hs, y también se incorporó ceftacidima (8-10hs) y piperacilina/tazobactam.

Antimicrobiano	Tiempo de lectura	Difusión (mm)		
		S	I	R
Ampicilina-sulbactam (10/10µg)	8-10 hs	≥22	17-21	≤16
	16-18 hs	≥22	17-21	≤16
Ceftacidima (30µg)	8-10 hs	≥17	15-16	≤14
	16-18 hs	≥18	15-17	≤14
Piperacilina/tazobactam (100/10µg)	8-10 hs	≥19	17-18	≤16
	16-18 hs	≥19	17-18	≤16

9. Modificaciones en los Rangos de Control de Calidad para las pruebas de sensibilidad.

Tablas 4.

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

- Se modificó el rango para la dupla: *Escherichia coli* ATCC® 25922 vs minociclina.

<i>Escherichia coli</i> ATCC®	Minociclina (30µg)
25922	(mm)
CLSI 2024	19-25
CLSI 2025	20-26

10. Comentario sobre el método de sensibilidad por difusión con discos

En esta edición 2025, CLSI modificó la categoría del método de difusión con discos de “método de referencia” a “método estandarizado” (documento M02). El documento M07 y M100 son los métodos de referencia.

11. Comentario sobre fluoroquinolonas y aislamientos de LCR

En esta edición CLSI eliminó a las fluoroquinolonas del cuadro de “Advertencia: drogas que no deben ser informadas en muestras de LCR”. Por lo tanto el listado de drogas ahora incluiría: agentes que se administran por vía oral únicamente, cefalosporinas de primera y segunda generación y cefamicinas, doripenem, ertapenem, imipenem, clindamicina, lefamulina, macrólidos y tetraciclinas.

12. Dosificación de cefepime para *P. aeruginosa*

En esta edición CLSI modificó la dosis para establecer sensibilidad de cefepime para *P. aeruginosa*:

Dosis para definir sensibilidad 2024	1 g IV q 8 hs o 2 g IV q 12 hs
Dosis para definir sensibilidad 2025	2 g IV q 8 hs en infusión de 3 hs (dosis máxima)

NOVEDADES EUCAST 2025

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

Se describe aquí un breve resumen de las novedades más relevantes publicadas en **2025** en el documento **Clinical Breakpoints v15.0 del European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing - EUCAST**. El documento provee las tablas de interpretación actualizadas de las pruebas de sensibilidad. Además se abordan documentos, guías y actualizaciones publicadas por EUCAST durante 2024 y comienzo de 2025.

ESTE MATERIAL DE NINGUNA MANERA PRETENDE REEMPLAZAR LOS DOCUMENTOS NI TABLAS ORIGINALES PUBLICADOS EN EUCAST Clinical Breakpoints v15.0 2025.

Algunas recomendaciones del presente documento están relacionadas a patógenos con perfiles de resistencia que representan un desafío terapéutico o que muestran dificultades importantes para la detección de algún mecanismo de resistencia. Se han agregado notas particulares en algunos puntos, con aclaraciones y recomendaciones del Laboratorio Nacional de Referencia (**Nota del LNR**).

Link a Clinical Breakpoints v15.0:

https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_15.0_Breakpoint_Tables.pdf

Índice:

1. Discos y tiras de gradiente para evaluar sensibilidad a colistín.
2. Puntos de corte de aztreonam-avibactam para Enterobacterales.
3. Documento sobre *Stenotrophomonas maltophilia* (noviembre 2024).
4. Puntos de corte diferencial para penicilina y *Streptococcus* spp.
5. Guía de endocarditis.
6. Guía de cefalosporinas para *Staphylococcus aureus*.
7. Revisión de los puntos de corte de amoxicilina y amoxicilina/clavulánico vía oral.
8. Actualización del screening para definir sensibilidad a β -lactámicos en *S. pneumoniae*.

1. Discos y tiras de gradiente para evaluar sensibilidad a colistina:

Durante varios años, EUCAST ha advertido a los usuarios que las tiras de gradiente y difusión con discos de colistina (Etest® de bioMérieux y MTS® de Liofilchem) no consiguen predecir la sensibilidad

a colistina en todas las bacterias relevantes. bioMerieux ha informado a EUCAST (2025) que ha discontinuado la producción y venta de Etest® de colistina. Por otra parte, Liofilchem, todavía produce colistina MTS®, pero desde hace más de un año ha eliminado la etiqueta de IVD (diagnóstico in vitro) e introdujo una etiqueta RUO (sólo para investigación), lo que indicaría que no debe utilizarse en laboratorios clínicos para predecir la sensibilidad o resistencia a colistina.

2. Punto de corte de aztreonam-avibactam para Enterobacterales:

Este año EUCAST definió el punto de corte por difusión y CIM para la combinación aztreonam-avibactam:

Aztreonam- avibactam	Difusión (mm) (30/20µg)			CIM (µg/ml) (AVI fijo 4µg/ml)		
	S	ATU	R	S		R
EUCAST 2025	≥25	22-24	≤24	≤4	-	≥8

Nota del LNR: Para mayor información sobre los nuevos puntos de corte de aztreonam-avibactam en Enterobacterales, por favor referirse al BOLETÍN INFORMATIVO N°2 del Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología de Abril de 2025: “Revisión Crítica de las Pruebas de Sensibilidad de Ampicilina/Sulbactam, Aztreonam/Avibactam e Imipenem/Relebactam: propuestas interpretativas y diagnósticas adaptadas al contexto epidemiológico argentino”. V.1.0 Abril 2025 <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2025/04/RECOMENDACIONES-LNR-Abril2025-AMS-AZA-IMR-V1.0.pdf>

3. Documento sobre *Stenotrophomonas maltophilia* (Noviembre 2024):

Stenotrophomonas maltophilia presenta mecanismos de resistencia a la mayoría de los antimicrobianos. Presenta dos β-lactamasas intrínsecas inducibles, L1 (una metalo-beta-lactamasa de clase B3) y L2 (serin betalactamasa con actividad sobre cefalosporinas) que afectan la actividad de todos los beta-lactámicos, incluidos los carbapenemes y el aztreonam.

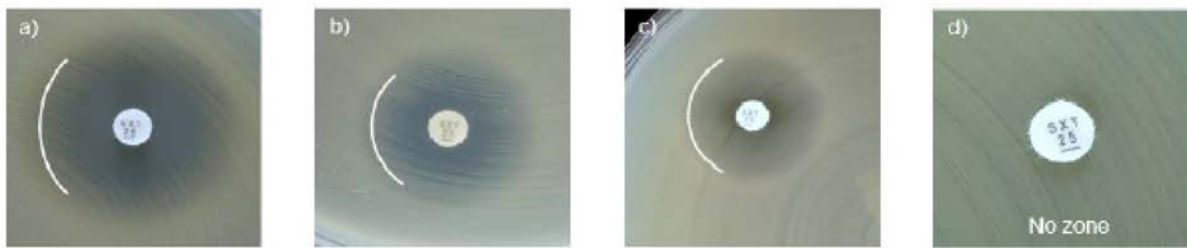
Adicionalmente, presenta resistencia a los aminoglucósidos, a las viejas tetraciclinas y puede presentar resistencia a fluoroquinolonas.

El agente recomendado con mayor frecuencia para tratamiento es trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) y éste es el único agente para el que se dispone de puntos de corte de CIM EUCAST: CIM sensible ≤ 0,001 mg/L; resistente > 2 mg/L, lo que pone en evidencia la necesidad de una exposición elevada, normalmente ≥ 15 mg/kg por día (componente trimetoprima). En 2025 se revisó el punto de corte de resistencia como resultado de la reducción del ECOFF de 4 a 2 mg/L.

En pacientes en los que TMS no es un agente adecuado para el tratamiento debido a resistencia o, más comúnmente, a la intolerancia a las sulfonamidas, la selección de la terapia es problemática.

Se han utilizado varios antimicrobianos en combinaciones en estudios *in vitro*, pero aún no se han identificado las combinaciones óptimas a la espera de estudios clínicos prospectivos.

La prueba de sensibilidad de *S. maltophilia* es compleja, ya que los resultados varían significativamente con la temperatura de incubación, el medio de cultivo y la técnica. Los resultados de las pruebas de sensibilidad para agentes distintos de TMS deben interpretarse con precaución, ya que no hay datos suficientes que respalden la asociación entre los resultados de las pruebas de sensibilidad y la evolución clínica de la infección por *S. maltophilia*. TMS puede evaluarse por difusión con discos teniendo la precaución en la lectura ya que las zonas de inhibición son normalmente difusas. EUCAST dispone de una guía de lectura para TMS y *S. maltophilia*:



Examples of inhibition zones for *Stenotrophomonas maltophilia* with trimethoprim-sulfamethoxazole.
a-c) An outer zone can be seen. Read the outer zone edge and interpret according to the breakpoints.
d) Growth up to the disk and no sign of inhibition zone. Report resistant.

La prueba de sensibilidad de aztreonam-avibactam técnicamente no presenta complicaciones, pero falta evidencia clínica de un punto de corte, así como también datos de difusión con discos necesarios para definir la correlación con la CIM.

TMS sigue siendo la terapia de elección. Las alternativas que se han probado y analizado son las fluoroquinolonas (principalmente levofloxacina y moxifloxacina), la minociclina intravenosa y el cefiderocol, pero hay poca o ninguna evidencia clínica de la utilidad de cualquiera de ellas o de una correlación entre los resultados de las pruebas de sensibilidad y el resultado clínico. La tigeciclina también puede ser una opción cuando no se dispone de minociclina intravenosa. El papel de las fluoroquinolonas es difícil de evaluar debido a valores de PK/PD desfavorables a pesar de los metanálisis y otros estudios que sugieren la superioridad frente a TMS. Cefiderocol sería la alternativa más prometedora como primera línea de tratamiento para este microorganismo, aunque aún faltan estudios clínicos que apoyen esta alternativa.

EUCAST provee valores de ECOFF (puntos de corte epidemiológicos) para las drogas alternativas y menciona que en varios casos la recomendación sería utilizarlas en combinación y que el ECOFF (CIM) se puede utilizar para excluir mecanismos de resistencia adquiridos:

https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=-1&search%5Bspecies%5D=479&search%5Bdisk_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50 .

Documento completo EUCAST:

https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Stenotrophomonas_maltophilia_guidance_document_v2_20241114.pdf

4. Punto de corte diferencial de penicilina para *Streptococcus* spp.

Este año EUCAST desdobló los puntos de corte de disco y CIM para penicilina en *Streptococcus* β -hemolíticos:

Penicilina (1 UI)	Difusión (mm)			CIM (μ g/ml)		
	S	ATU	R	S		R
<i>Streptococcus</i> grupo A, C y G	≥ 23	-	≤ 22	≤ 0.03	-	≥ 0.06
<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B)	≥ 18	-	≤ 17	≤ 0.125	-	≥ 0.25

5. Guía de endocarditis

- El tratamiento antimicrobiano de la endocarditis requiere del uso de dosis altas durante un periodo prolongado para garantizar una exposición adecuada a los antimicrobianos. Debido a la reducida penetración de los antimicrobianos en las vegetaciones, las dosis utilizadas en la endocarditis son superiores a las dosis estándar y altas del EUCAST, y suelen ser las máximas. Por lo tanto, los puntos de corte del EUCAST para la endocarditis no incluyen una categoría “I”, sino que presuponen que se alcanza la exposición máxima.

- EUCAST revisó los puntos de corte para los agentes comúnmente causales de endocarditis. Solo cuando los puntos de corte de endocarditis difieren de los puntos de corte para otras indicaciones, se incluyen en la tabla de puntos de corte como una línea adicional. Esta distinción se puede encontrar en las Tablas de *S. pneumoniae*, *Streptococcus* grupo viridans y *Haemophilus influenzae*.

Ejemplo para *S. pneumoniae*:

Penicilinas	Punto de corte CIM (mg/L)		
	S \leq	R >	ATU
Bencilpenicilina (indicaciones distintas de endocarditis y meningitis)	0.06	1	-
Bencilpenicilina (endocarditis y meningitis)	0.06	0.06	-

- La prueba de sensibilidad a los antimicrobianos puede realizarse mediante difusión con discos o mediante un método de CIM, como se describe en las tablas de puntos de corte. Sin embargo, en caso de endocarditis no es necesario informar la CIM.

- Cuando se utiliza ceftriaxona en combinación con aminopenicilinas para el tratamiento de la endocarditis por *Enterococcus* spp., EUCAST no recomienda realizar pruebas de sensibilidad a ceftriaxona, ya que el fenotipo esperado es de resistencia y no predice el resultado clínico. No se dispone de un método que permita predecir la utilidad clínica de la combinación.

- Estreptococos del Grupo viridans: El disco de bencilpenicilina de 1 U puede utilizarse para detectar la resistencia a β -lactámicos. Los aislamientos con resultado negativo en el tamizaje pueden informarse como sensibles a los siguientes β -lactámicos de relevancia: bencilpenicilina, ampicilina,

amoxicilina, cefotaxima, ceftriaxona y carbapenemes. En el caso de aislamientos con resultado positivo en el tamizaje (< 21mm), el agente destinado al tratamiento debe evaluarse con pruebas de sensibilidad. EUCAST reconoce que la evidencia para el tratamiento con bencilpenicilina de estreptococos del grupo viridans con una CIM de bencilpenicilina de 0,5 a 1 mg/L no es clara. Por lo tanto, estos aislamientos no deben reportarse como sensibles, sino que deben incluir la indicación de que la bencilpenicilina, cuando se utiliza para dichos aislamientos, debe combinarse con otra terapia activa. En la tabla de puntos de corte, ésto se muestra como una línea adicional para "Bencilpenicilina (endocarditis, en combinación con otro tratamiento antimicrobiano)", con los puntos de corte entre corchetes. Los aislamientos con una zona de inhibición de la prueba de difusión con disco de bencilpenicilina de 1 UI <12 mm, correspondiente a una CIM >1 mg/L, deben informarse como resistentes a la bencilpenicilina.

Documento completo EUCAST:

https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Guidance_document_IE_new_EUCAST_style_final_version_241205_final.pdf

NOTA del LNR: Tener presente que los discos de PEN de 10 UI de CLSI no podrían utilizarse en reemplazo de los discos de PEN 1 UI recomendados por EUCAST.

6. Guía de cefalosporinas para *Staphylococcus aureus*

Este documento se limita a las cefalosporinas orales y parenterales con efecto clínico documentado sobre infecciones causadas por ***Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (MSSA)**, o que se utilizan ampliamente en el tratamiento de dichas infecciones.

Durante muchos años se han utilizado diversas cefalosporinas para el tratamiento de distintas infecciones causadas por MSSA. Las cefalosporinas de tercera generación, cefotaxima y ceftriaxona, se han empleado en casos específicos de infecciones por MSSA más graves, como alergia a penicilinas, infecciones mixtas y, en el caso de la ceftriaxona, como tratamiento antimicrobiano parenteral ambulatorio de seguimiento.

EUCAST revisó el PK/PD de los agentes intravenosos y los datos sobre los resultados clínicos de los agentes orales e intravenosos para determinar la vigencia de la recomendación actual: la sensibilidad de *S. aureus* a estos agentes puede inferirse siempre que sean fenotípicamente (sensibles a la cefoxitina) o genotípicamente negativos para la presencia de los genes *mecA* o *mecC*.

La recomendación de EUCAST es que, en el caso de MSSA, se puede inferir la sensibilidad para los siguientes agentes parenterales:

- Cefazolina, 2 g x 3

- Cefuroxima iv, 1.5 g x 3
- Cefotaxima, 2 g x 3-4
- Ceftriaxona, 2 g x 2 iv o 4 g x 1 iv. Preferentemente, solo como terapia de seguimiento después de la respuesta inicial a otros agentes más establecidos.
- Cefepime, 2 g x 3.

Además, en el caso del MSSA en infecciones menos graves o como terapia de seguimiento oral, se puede inferir sensibilidad a los siguientes agentes orales: Cefalexina (0.25-1 g x 2-3 oral) y Cefadroxilo (0.5-1 g x 2 oral); Cefaclor; Cefpodoxima y Cefuroxima oral (dosis standard 0.25 g x 2, alta dosis 0.5 g x 2).

No existen puntos de corte específicos para estos agentes, por lo que no se deben realizar pruebas de sensibilidad individuales con fines clínicos, ni la CIM mediante tiras de gradiente. Si se informan estos agentes para MSSA, deben reportarse como "Sensible, con exposición aumentada" (I).

Documento completo EUCAST:

https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Cephalosporins_for_Staphylococcus_aureus_Infections_20250224.pdf

7. Revisión de los puntos de corte de amoxicilina (AMX) y amoxicilina/clavulánico (AMC) vía oral:

Se modificaron los puntos de corte de CIM de AMX y de AMC para el tratamiento vía oral en localizaciones distintas de la infección urinaria no complicada (no ITU) para Enterobacterales y *Enterococcus* spp.:

		Difusión (mm)			CIM (µg/ml)		
		S	ATU	R	S		R
Enterobacterales	<i>Amoxicilina oral (no ITU)</i>	-	-	-	≤(0.001)*	-	≥16
Enterobacterales	<i>Amoxicilina-clavulánico oral (no ITU)</i>	≥(50)*	19-20	≤18	≤(0.001)*	-	≥16
<i>Enterococcus</i> spp	<i>Amoxicilina oral (ITU no complicada)</i>	-	-	-	≤4	-	≥8
<i>Enterococcus</i> spp	<i>Amoxicilina oral (no ITU) E. faecalis</i>	-	-	-	≤(0.001)*	-	≥(8)

Los puntos de corte entre paréntesis sirven para distinguir entre aislamientos con y sin mecanismos de resistencia. *Los valores "fuera de escala" tienen como objetivo categorizar a los organismos salvajes como sensibles pero que requieren exposición aumentada o dosis altas.

Para *Enterococcus* spp., los puntos de corte de AMX establecidos en 2024 correspondían exclusivamente para la administración endovenosa. En el caso de la vía oral, sólo eran aplicables en el contexto de ITU no complicada. En la actualización 2025, se mantienen los puntos de corte de AMX vía oral para ITU no complicada y se añade un nuevo punto de corte de AMX vía oral para infecciones distintas de ITU pero válido únicamente para *E. faecalis*.

8. Actualización del screening para definir sensibilidad a β -lactámicos en *S. pneumoniae*:

Para evaluar la sensibilidad a penicilina se recomienda utilizar el disco de oxacilina de 1ug. EUCAST sugiere además evaluar el disco de penicilina de 1 UI e interpretarlo únicamente cuando se obtiene un resultado de OXA <20mm.

Para mayor detalle de este screening referirse a la Tabla de EUCAST de *S. pneumoniae* https://www.eucast.org/clinical_breakpoints

NOTA del LNR: Tener presente que los discos de PEN de 10 UI de CLSI no podrían utilizarse en reemplazo de los discos de PEN 1 UI recomendados por EUCAST.