



BOLETIN INFORMATIVO Nro. 2 – ABRIL 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**

Fernando Pasteran y Alejandra Corso
Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia
INEI - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Buenos Aires, Argentina
www.antimicrobianos.com.ar

VERSION 1.0 – abril 2025

Este documento ha sido actualizado en abril de 2026 respecto a las pruebas de sensibilidad para el esquema antibiótico aztreonam-avibactam (ATM-AVI) en Enterobacterales. Ver el Boletín Nro 2 del PCC-Nacional de abril de 2026 en <https://antimicrobianos.com.ar/category/boletin/boletines-pccnac/>

El presente documento detalla una actualización sobre las pruebas de sensibilidad para los siguientes esquemas antimicrobianos: ampicilina/sulbactam en

Acinetobacter baumannii, aztreonam/avibactam en Enterobacterales e imipenem/relebactam en Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa*. El objetivo de este resumen es analizar críticamente las propuestas diagnósticas e interpretativas disponibles y emitir recomendaciones y sugerencias adaptadas al contexto epidemiológico argentino. Cabe destacar que este documento no reemplaza las normas vigentes establecidas por CLSI o EUCAST, sino que busca complementarlas desde una perspectiva local.

1. AMPICILINA SULBACTAM vs ACINETOBACTER BAUMANNII

Durante el 2025, CLSI modificó los puntos de corte de difusión para la combinación **Ampicilina/sulbactam** (Tabla 1) y ***Acinetobacter spp.***

Tabla 1- Puntos de corte según CLSI, Ediciones 2024 y 2025

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 corresponden a una dosificación de **3 g (2 g ampicilina + 1 g sulbactam) endovenoso cada 6 hs en infusión de 3 hs.**

Si bien los puntos de corte establecidos por CLSI abarcan a todas las especies del género *Acinetobacter*, las recomendaciones aquí presentadas se aplican exclusivamente a *Acinetobacter baumannii*.

Según las guías de tratamiento de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) (Tamma PD. Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2024, DOI: 10.1093/cid/ciae403), el tratamiento recomendado para infecciones moderadas o graves causadas por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes (CRAB) incluye regímenes antibióticos que contengan sulbactam. El régimen de elección es la combinación de la nueva formulación sulbactam-durlobactam con un carbapenémico (imipenem), de acuerdo con la evidencia clínica presentada en el estudio ATTACK (Kaye KS et al., Lancet Infect Dis. 2023; doi:10.1016/S1473-3099(23)00184-6).

En países donde durlobactam no está disponible, como en Latinoamérica, IDSA propone como alternativa el uso de **altas dosis de ampicilina-sulbactam ó sulbactam (dosis diaria**

total de 9 g del componente sulbactam) combinados con al menos un agente activo como (orden de preferencia): polimixinas, minociclina > tigeciclina > cefiderocol.

Aunque IDSA recomienda **incluir sulbactam** independientemente del perfil de sensibilidad, estudios recientes de farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) sugieren que su beneficio sería limitado a los aislamientos con **CIM de sulbactam hasta 16–32 µg/mL** (clasificados como resistentes según CLSI), ya que se podría alcanzar el objetivo farmacodinámico para estos valores de CIM con dosis de 9 g/día. Por el contrario, en aislamientos con CIM >32 µg/mL, es poco probable que sulbactam logre la concentración inhibitoria deseada, incluso con las dosis de 9 g/día recomendada. (Wangchinda W, Jason M. Pogue JM. Sulbactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. Contagion, August 2023, Vol. 08, No. 4).

Estudios realizados en el LNR durante 2024, evidenciaron que los puntos de corte de CLSI para el método de difusión con disco de ampicilina/sulbactam (10/10 µg) presentaron una tasa de error del 23% (errores menores), superior al límite permitido del 10% (Dumas M y cols, Revisión de los Puntos de Corte de CLSI para el Método de Difusión para Sulbactam en *Acinetobacter baumannii*, SADI 2024, <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2024/08/Revision-de-los-Puntos-de-Corte-de-CLSI-para-el-Metodo-de-Difusion-para-Sulbactam-en-Acinetobacter-baumannii.pdf>).

Tras la actualización de puntos de corte de CLSI en 2025, observamos una tasa de error aún mayor, afectando aproximadamente 1 de cada 3 aislamientos locales de CRAB. Además, los puntos de corte de CIM de CLSI fueron diseñados para una dosis diaria de 4 g de sulbactam, no alineada con las dosis terapéuticas actuales recomendadas por IDSA (6 a 9 g/día).

Ante estas limitaciones, el LNR realizó un estudio de correlación para definir nuevos puntos de corte para el método de difusión, acordes con las recomendaciones terapéuticas de IDSA y con la menor tasa de error posible frente a la CIM (Dumas M y cols, SADI 2024).

El estudio se desarrolló siguiendo los estándares internacionales delineados por CLSI M23 (Development of In Vitro Susceptibility Test Methods, Breakpoints, and Quality Control Parameters, 6 Ed.), SOP 11.1 del EUCAST (Standard Operating Procedure for optimizing disk contents (potencies) for disk diffusion testing of antimicrobial agents using harmonized CLSI and EUCAST criteria, 2 Ed.) e International Standardization Organization ISO 20776-2:2021 (Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems — Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices).

En este estudio se propusieron nuevas categorías interpretativas acordes al PK/PD y dosis recomendadas de sulbactam:

- **"Sensible dosis dependiente" (SDD):** para **CIMs entre 8–32 µg/mL**, (categorías intermedio y resistente del CLSI Ed. 2025) donde es factible alcanzar el blanco PK/PD con 9 g/día de sulbactam.
- **"Resistente":** para **CIMs >32 µg/mL**, donde el éxito terapéutico con sulbactam resulta improbable, incluso con dosis altas.

El análisis de correlación con CIMs, utilizando tres marcas comerciales de discos y dos de medio de cultivo MH, permitió definir puntos de corte de inhibición óptimos, con un error total del 10% (errores menores), dentro de los parámetros de aceptabilidad según las normas ISO 20776-2:2021 (Tabla 2).

Recomendación del LNR para AMS y CRAB

El LNR ha establecido puntos de corte para el método de difusión con discos de ampicilina/sulbactam (10/10 µg), armonizados con las guías IDSA 2024 y la dosificación de 6-9 g/día de sulbactam, específicamente aplicables a aislamientos de CRAB (Tabla 2)

Tabla 2- Puntos de corte de discos propuestos por el LNR para CRAB, según dosificación IDSA 2024

PUNTOS DE CORTE	S	SDD*	R
CIM SULBACTAM IDSA 2024 (mg/L) ^{1,2}	<= 4	8 - 32	>=64
CIM AMPICILINA/SULBACTAM IDSA 2024 (mg/L) ^{1,2 **}	<= 8/4	16/8 – 64/32	>=128/64
DISCO AMPICILINA/SULBACTAM LNR 2025 (mm) ³	>=18	17- 7	6

Referencias: 1. Tamma P, 10.1093/cid/ciad428. Wangchinda, W. Contagion Vol. 08, No. 4; 2023.

3. Dumas M, CAM 2024

* **SDD: sensible dosis dependiente. Se sugiere reportar que el aislado requiere altas dosis de sulbactam (6-9 g/día) como parte de una combinación de antimicrobianos.**

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

IMPORTANTE: SE DEBEN CONSIDERAR LAS COLONIAS DENTRO DE LA ZONA DE INHIBICION EN LA LECTURA DEL HALO.

Los aislamientos con CIM de sulbactam >=64 mg/L o sin zona de inhibición detectable con el disco de ampicilina/sulbactam (6 mm) deben ser considerados sospechosos de producir MBL, específicamente del tipo NDM. En estos casos, se recomienda realizar una prueba de confirmación, ya sea fenotípica (por ejemplo, prueba con EDTA), cromatográfica, o molecular para verificar la presencia del gen correspondiente. Se debe tener presente que las tiras inmunocromatográficas NG-5 pueden presentar falsos positivos para IMP, sin embargo, un resultado positivo para NDM se considera válido (Bentley E. 10.1128/spectrum.03757-23. Khoo BY, 10.1128/jcm.00316-23).

Cabe señalar que existen mecanismos alternativos que podrían simular este perfil de alta resistencia a sulbactam, incluyendo:

- Hiperproducción de TEM-1 (BLEA), que reduce la eficacia del inhibidor.
- Co-expresión de carbapenemasa tipo OXA-23 junto con sobreexpresión de ADC (cefalosporinasa intrínseca de *A. baumannii*).
- Mutaciones en la proteína fijadora de penicilina PBP3, principal sitio blanco de acción del sulbactam.

Estos mecanismos, de forma individual o combinados, pueden conferir niveles de resistencia a sulbactam comparables a los observados en aislados con NDM, por lo que la confirmación fenotípica o molecular es esencial para una adecuada interpretación clínica y epidemiológica.

Los usuarios de los métodos automatizados tendrán que complementar con el método de difusión en caso de que se obtenga un valor de CIM mayor al límite superior del rango medido por el equipo:

- **Phoenix:** reporta la CIM de ampicilina/sulbactam como una fracción, donde el numerador corresponde a la CIM de ampicilina y el denominador representa la CIM de sulbactam. Cuando el sistema informe una CIM de ampicilina/sulbactam $>16/8$ mg/L, se recomienda realizar una prueba por método de difusión para confirmar el perfil de sensibilidad.
- **Vitek 2C:** reporta únicamente la CIM de ampicilina dentro de la combinación ampicilina/sulbactam. Si se observa una CIM de ampicilina >32 mg/L, el usuario deberá inferir la CIM de sulbactam considerando que, en la combinación, ésta es una dilución por debajo de la concentración reportada para ampicilina (ej. >16 mg/L). Ante valores reportados mayores al rango superior del equipo, también se sugiere complementar con método de difusión o pruebas adicionales de confirmación para una mejor evaluación del valor clínico del sulbactam.
- **Sensititre:** Las nuevas versiones de las placas ARGNF (estarán disponibles en Argentina próximamente) poseen un rango extendido de sulbactam (4-32 mg/L) por lo que el usuario solo deberá confirmar la presencia de MBL en caso de obtener una CIM de ampicilina/sulbactam $\geq 64/32$ mg/L.
- **Tiras de gradiente de sulbactam (Liofilchem):** al contar con un rango operativo de CIMs hasta 256 mg/L, no se requiere ninguna acción adicional más que confirmar el mecanismo de resistencia en caso de requerir terapia compasional sulbactam/avibactam (ver más adelante).

Rol de la terapia compasional de la combinación sulbactam más ceftazidima/avibactam

La combinación de sulbactam con (ceftazidima) avibactam (SUL-AVI) ha demostrado ser una estrategia terapéutica prometedora frente a CRAB, especialmente en aislados carentes de NDM (Pasteran F, y cols. A New Twist: The Combination of Sulbactam/Avibactam Enhances Sulbactam Activity against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) Isolates. *Antibiotics* (Basel). 2021 May 13;10(5):577. doi: 10.3390/antibiotics10050577).

Sulbactam, un inhibidor de β -lactamasas con actividad intrínseca sobre *A. baumannii*, que ve potenciada su acción cuando se combina con avibactam, al inhibir de forma efectiva enzimas clase A, D y C que pudieran hidrolizar sulbactam. Ceftazidima tiene un efecto marginal en la combinación, excepto en los pocos casos de CRAB que no hiper-expresen la oxacilinasas cromosómica tipo OXA-51 y/o bombas de eflujo, donde se pueden presentar bajos niveles de resistencia a CAZ AVI (Wang Y y cols. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Sep;22:18-27. doi: 10.1016/j.jgar.2019.12.009).

Esta sinergia SUL-AVI permite superar ciertos mecanismos de resistencia, favoreciendo la actividad bactericida incluso en cepas multirresistentes. En contextos donde el tratamiento es limitado, SUL-AVI se posiciona como una alternativa terapéutica racional, en particular cuando colistina, tigeciclina y aminoglucósidos no son opciones viables (Dudoignon E, y cols. Evolution, control and success of combination therapy with Ampicilin-sulbactam/Ceftazidime-Avibactam during a Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in burn Intensive Care Unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024 Jul;43(7):1453-1459. doi: 10.1007/s10096-024-04840-

9. Epub 2024 Apr 27; Ghunaim AH y cols. Successful Treatment of *Acinetobacter baumannii* Infection in Burn Child with Avibactam/Sulbactam: A Case Report. *Annals of Clinical and Medical Case Reports*, Volume 9 Issue 8 -2022, ISSN 2639-8109 Volume 9. Paz V y cols, Terapia combinada con sulbactam/avibactam para el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente, XXII CONGRESO SADI 2022).

En Argentina, y hasta la fecha, **se ha observado sinergia entre sulbactam y avibactam en la totalidad de los aislamientos de CRAB. Esta sinergia permite reducir la CIM de sulbactam a las categorías S o SDD (Tabla 2) en los aislados que no producen NDM. En las cepas de CRAB productoras de NDM, también se observa sinergia SUL-AVI, pero en la mayoría de los casos no resulta en reducción de las CIMs de sulbactam a categorías abordables con las dosificaciones de 9 g/día.**

Este hallazgo resalta la importancia crítica de que **el laboratorio identifique con precisión el mecanismo de resistencia a carbapenemes en *Acinetobacter baumannii*, particularmente la presencia de NDM**, ya que dicha información es clave al considerar esquemas terapéuticos que incluyan sulbactam en combinación con ceftazidima/avibactam. En ausencia de NDM, esta combinación ofrecería una opción terapéutica con potencial clínico significativo frente a infecciones causadas por CRAB multirresistentes.

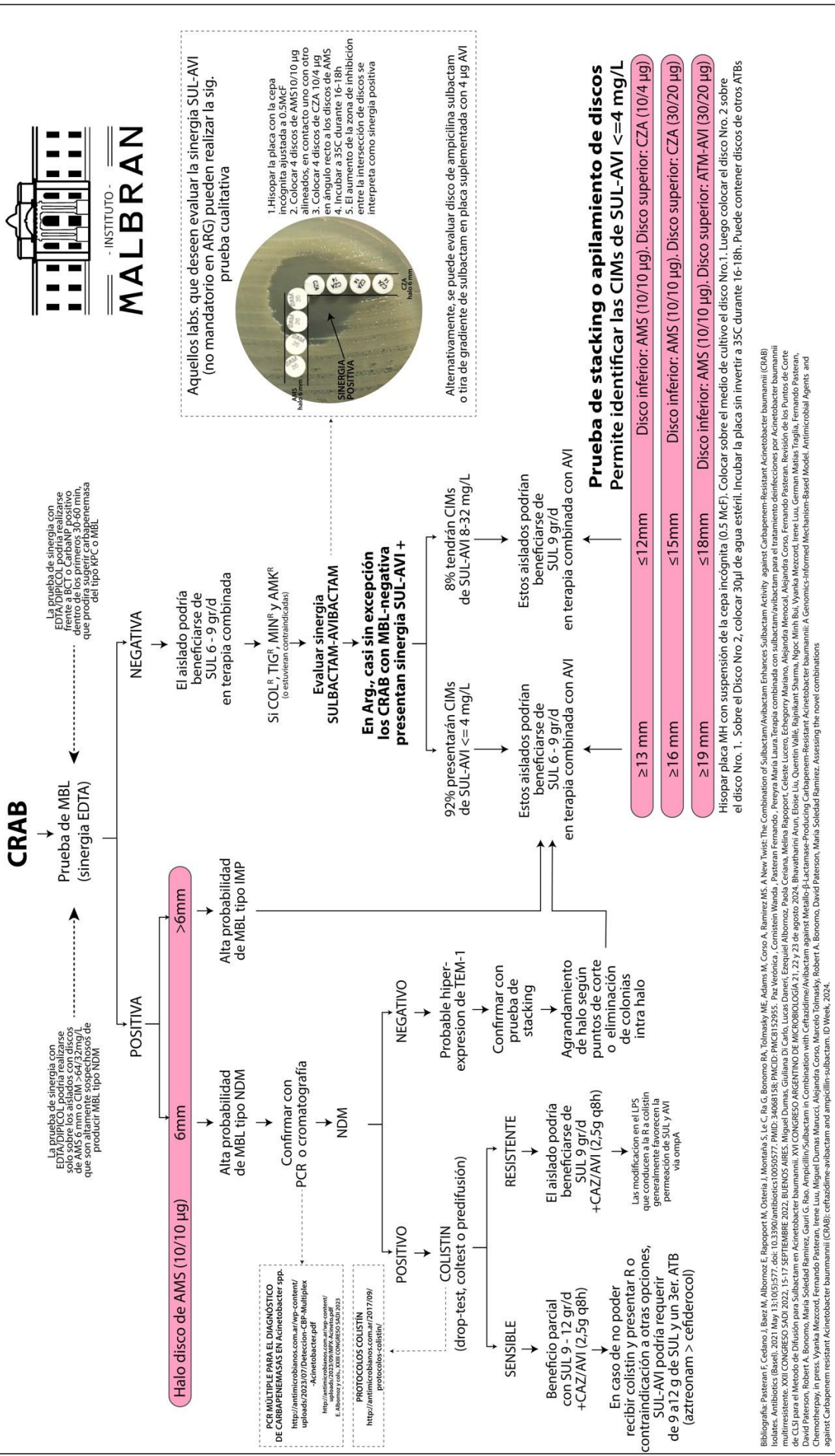
El paso de tamizaje inicial para identificar MBL puede variar según el flujo de trabajo de cada laboratorio de microbiología, disponibilidad de recursos técnicos y prevalencia de *Acinetobacter* MBL+ en la Institución.

- Halo del disco de ampicilina/sulbactam (AMS 10/10 µg):
 - 6 mm: Alta probabilidad (93%) de MBL tipo NDM
 - >6 mm: Excluye a NDM con 93% de probabilidad. No excluye otras MBLs. El aislado podría presentar MBL del tipo IMP. Las enzimas del tipo IMP resultan más frecuente en especies de *Acinetobacter* distintas de *baumannii* y en estos huéspedes suelen cursar con CIM a sulbactam ≤ 4 mg/L pese a la presencia de IMP. (Faccione D, Multiple clones of metallo- β -lactamase-producing *Acinetobacter ursingii* in a children hospital from Argentina, doi: 10.1016/j.meegid.2018.11.011. Pasteran F y cols. Silent Dissemination of Multiples Clones of IMP-1-Producing Carbapenem-Resistant *Acinetobacter ursingii*, 54 ICAAC).
- Prueba de sinergia con EDTA o dipicolínico:
 - Si es positiva, confirma la presencia de una MBL. Se requiere identificar el tipo de MBL con PCR o cromatografía. Habrá alta sospecha de NDM si la cepa además de sinergia positiva con EDTA, cursa sin zona de inhibición con el disco de AMS.
 - Si es negativa, excluye MBL con 90% de probabilidad. Los casos de falsos negativos se asocian con dobles productores de carbapenemasas (por ejemplo, NDM + OXA-23) (Traglia GM, y cols. Insights into *Acinetobacter baumannii* AMA205's Unprecedented Antibiotic Resistance. Int J Mol Sci. 2024 Oct 24;25(21):11424. doi: 10.3390/ijms252111424). Por ese motivo, frente a un resultado negativo de la sinergia con EDTA, se sugiere interpretar esta prueba juntamente con el resultado del disco de ampicilina/sulbactam y en caso de dudas, realizar un ensayo cromatográfico o PCR.
- Prueba colorimetría Blue Carba Test o Carba NP:
 - Positiva hasta 60 minutos: alta probabilidad de carbapenemasas tipo MBL o KPC.
 - Positiva entre 60-120 minutos: baja probabilidad de carbapenemasas tipo MBL o KPC. Alta probabilidad de carbapenemasa tipo OXA.
 - Negativo >120 minutos. No excluye carbapenemasas tipo OXA u otras con baja capacidad hidrolítica.

Una vez identificado un aislamiento de CRAB potencialmente candidato a recibir terapia combinada con SUL-AVI (NDM negativo), se recomienda realizar la prueba de apilamiento de discos (o stacking). Este ensayo no busca demostrar sinergia entre sulbactam y avibactam, sino identificar aquellos aislamientos que podrían beneficiarse de dosis reducidas de sulbactam (6 g/día), optimizando así la terapia. En la mayoría de

las cepas productoras de carbapenemasas tipo OXA, la presencia de avibactam en las concentraciones habitualmente empleadas en los pacientes, produce una marcada reducción de la CIM de sulbactam, con valores de CIM₅₀ de 2 mg/L y CIM₉₀ de 4 mg/L. Esta información permite ajustar la dosis de sulbactam de manera más racional y personalizada, mejorando la eficacia clínica y reduciendo potenciales toxicidades y costos de tratamiento

Se describe a continuación un algoritmo diagnóstico y sugerencias terapéuticas para CRAB, con foco en la detección de MBL y las opciones terapéuticas de rescate con SUL-AVI basadas en la presencia o ausencia de este mecanismo.



Bibliografía: Pastoran F, Celdano J, Baez N, Albornoz E, Rapoport M, Ostera J, Montaña S, Le C, Ra G, Bonomo RA, Echevsky ME, Adams M, Corso A, Ramirez MS, A New Twist: The Combination of Sulbactam/Avibactam Enhances Sulbactam Activity against Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii (CRAB) multidresistente. XXII CONGRESO SAO 2022. 15-17 SEPTIEMBRE 2022. BUENOS AIRES. Miguel Dumás, Giuliana Di Carlo, Lucas Daneri, Equivald Albornoz, Paola Coriana, Melina Rapoport, Celeste Luero, Alejandra Menozzi, Alejandra Corso, Fernando Pastoran, Beatriz de los Puntos de Corte de CLS para el Método de Difusión para Sulbactam en Acinetobacter baumannii. XVI CONGRESO ARGENTINO DE MICROBIOLOGIA 21, 22 y 23 de agosto 2024. Bhawathari Arun, Eloise Liu, Quentun Walle, Rajnikant Sharma, Ngoc Minh Bui, Yvanka Mezcord, Irene Luu, German Matias Trujillo, Fernando Pastoran, David Paterson, Robert A. Bonomo, María Soledad Ramirez, Gauri G. Rao. Ampicillin/Sulbactam in Combination with Ceftazidime/Avibactam against Metallo-β-Lactamase-Producing Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii: A Genomics-Informed Mechanism-Based Model. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. In press. Yvanka Mezcord, Fernando Pastoran, Irene Luu, Miguel Dumás Marucci, Alejandro Corso, Marcelo Tolmazy, Robert A. Bonomo, David Paterson, María Soledad Ramirez. Assessing the novel combinations against Carbapenem resistant Acinetobacter baumannii (CRAB): ceftazidime-avibactam and ampicillin-sulbactam. ID Week, 2024.

2. AZTREONAM AVIBACTAM vs ENTEROBACTERIALES

A mediados de 2024, mediante una adenda, EUCAST definió el punto de corte por difusión y CIM para la combinación aztreonam-avibactam, que fueron finalmente incluidos en la Edición 2025:

Tabla 3 – Puntos de corte de aztreonam/avibactam según EUCAST 2025

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

*El numerador corresponde a la CIM de aztreonam y el denominador representa la concentración fija de avibactam de 4µg/ml. ATU: área de incertidumbre técnica

Los puntos de corte de aztreonam/avibactam de EUCAST 2025, corresponden exclusivamente a la formulación farmacéutica que contiene 1.5 g aztreonam y 0,5 g de avibactam, sin ceftacídima (nombre comercial Emblaveo®).

Esta formulación farmacéutica ha sido aprobada con una posología de administración cada 6 horas, mediante infusión de 3 horas.

(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emblaveo>).

Los puntos de corte de CIM fueron definidos según las probabilidades de alcanzar los objetivos combinados de PK/PD de 60% $fT > MIC$ de ATM-AVI para aztreonam y 50% $fT > Ct$ de 2,5 mg/L para avibactam.

(https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Aztreonam-avibactam_Rationale_Document_v_1.0_20240703.pdf).

Recientemente, aztreonam/avibactam ha sido también aprobado por FDA (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/217906Orig1s000lbl.pdf) y se han establecido los siguientes puntos de corte clínicos para Enterobacterales para la formulación estandarizada de 1.5/0.5 g de aztreonam/avibactam, q6h en una infusión de 3 h (<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/aztreonam-and-avibactam-injection>):

Tabla 4 - Puntos de corte de aztreonam/avibactam según FDA 2025

FDA 2025	Concentración inhibitoria mínima (mg/L)*			Difusión (mm) (30/20µg)		
	S	I	R	S	I	R
Enterobacterales	≤ 4/4	8/4	≥ 16/4	≥ 21	18 – 20	≤ 17

*El numerador indica la CIM de aztreonam, para un valor constante de avibactam de 4 mg/L

Existe coincidencia entre los puntos de corte de sensibilidad EUCAST y FDA en términos de CIM, con diferencia de una dilución en la categorización de las cepas resistentes. Sin embargo, a pesar de utilizar discos con la misma carga (30/20 µg), no se dispone aún de una armonización internacional en los puntos de corte por difusión de aztreonam/avibactam.

Durante 2023-2024, el LNR evaluó la correlación entre la CIM de referencia y el disco de aztreonam/avibactam 30/20 µg, utilizando una colección de 200 aislamientos de Enterobacterales contemporáneos (100 productores de KPC y 100 de MBL)(Marchetti P, Assessment of aztreonam-avibactam (ATM-AVI) CLSI 30/20 µg disk content against carbapenemase-producing Enterobacterales (CPEs), 34 ECCMID, 2024, <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2024/05/ECCMID-2024-ATM-AVI-DISKS.pdf>; Marchetti P, XVI Congreso Argentino de Microbiología, 2024. <http://antimicrobianos.com.ar/2024/08/desempeno-del-disco-de-aztreonam-avibactam-atm-avi-3020-g-frente-a-enterobacterales-productores-de-carbapenemasas-cpes/?g-frente-a-Enterobacterales-productores-de-carbapenemasas-CPEs.pdf>).

El disco de aztreonam/avibactam 30/20µg demostró una correlación casi perfecta (R^2 global de 0,954) con los valores de CIM. Además, demostró una excelente discriminación entre poblaciones salvajes y no-salvajes de Enterobacterales productores de carbapenemasas. **En el LNR, se identificó como punto de corte tentativo para definir resistencia en poblaciones no-salvajes un halo ≤ 17 mm, coincidente con el punto de corte clínico de resistencia definido por FDA en 2025. Estos puntos de corte podrían ser aplicables únicamente para la formulación de aztreonam/avibactam Emblaveo® (1.5 g aztreonam y 0,5 g de avibactam, sin ceftacidima) q6h, en 3h de infusión.**

IMPORTANTE. Los puntos de corte aztreonam/avibactam de EUCAST y FDA no deben extrapolarse para interpretar la sensibilidad cuando se utiliza la administración conjunta de las dos formulaciones: ceftacidima/avibactam (2/0.5 g) y aztreonam (2 g), administrada habitualmente cada 8 horas, en infusión extendida.

Aunque esta combinación de dos antimicrobianos ha demostrado excelente eficacia clínica y es recomendada por IDSA como el tratamiento de elección frente a Enterobacterales con MBL (Tamma PD, y cols., Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2024 Aug 7:ciae403. doi: 10.1093/cid/ciae403), no cuenta con estudios PK/PD conjuntos formalizados, ni aprobación de FDA/EMA, motivo por el cual no existen puntos de corte oficiales para esta estrategia terapéutica combinada.

Frente a esta ausencia de puntos de corte para la combinación de ceftazidima/avibactam más aztreonam (q8h), el LNR recomienda utilizar los valores de ECOFF de aztreonam/avibactam como criterio de interpretación de esta combinación:

- CIM aztreonam + ceftazidima/avibactam ≤ 1 mg/L: cepa salvaje*
- CIM aztreonam + ceftazidima/avibactam ≥ 2 mg/L: cepa no-salvaje

(*T-ECOFF según EUCAST para aztreonam/avibactam de 0,5 mg/L con un intervalo de confianza de 0.25 – 1 mg/L; https://www.eucast.org/mic_and_zone_distributions_and_ecoffs)

Recomendación del LNR para aztreonam/avibactam en Enterobacterales

En virtud de la situación excepcional de la **coexistencia de dos formulaciones con la misma finalidad terapéutica pero con dosis y esquemas de dosificación distintos** y que los discos comerciales de aztreonam/avibactam (30/20 µg) estarán disponibles en Argentina durante el transcurso de 2025, el LNR ha tomado las siguientes medidas precautorias:

- Se definieron zonas de inhibición equivalentes a los valores ECOFF (≤ 1 / >1 mg/L) para el método de difusión con discos de aztreonam/avibactam (30/20 µg), con el objetivo de predecir la sinergia de la combinación "casera" de ceftazidima/avibactam más aztreonam. Estos puntos de corte, adaptados específicamente para esta formulación conjunta no comercial, permiten sustituir la técnica de predifusión tradicional (<http://antimicrobianos.com.ar/2021/02/protocolo-predifusion-rapida-aztreonam-avibactam/>), ofreciendo una herramienta práctica y estandarizada para el tamizaje fenotípico en laboratorios. Así, se facilita la detección de sinergia frente a Enterobacterales productores de carbapenemasa de forma universal y accesible (ver Tabla 5).
- En base a los estudios realizados en el LNR, se ha decidido adoptar los puntos de corte de FDA (estarán reconocidos por CLSI a partir del 2026) para la formulación de aztreonam/avibactam (Emblaveo®) (Tabla 5). Esta formulación estará disponible en Argentina entre 2025-2026.

Tabla 5- Resumen de puntos de corte para aztreonam/avibactam y Enterobacterales recomendados por el LNR, según la formulación empleada.

ENTEROBACTERALES. Formulación farmacéutica y dosis	Concentración inhibitoria mínima (mg/L)*					Difusión (mm) (30/20µg)				
	S	I	R	WT	No-WT	S	I	R	WT	No-WT
Ceftacidima/avibactam + aztreonam, q8h	-	-	-	≤ 1	≥ 2	-	-	-	≥ 25	≤ 24
Aztreonam/avibactam, q6h	$\leq 4/4$	8/4	$\geq 16/4$	-	-	≥ 21	18-20	≤ 17		

WT: wild-type o salvaje

*El numerador indica la CIM de aztreonam, para un valor constante de avibactam de 4 mg/L

Los puntos de corte recomendados por el LNR para el disco de aztreonam/avibactam, (30/20 µg) dependerán de la formulación que reciba el paciente:

- Emblaveo® (aztreonam/avibactam 1.5/0.5 g q6h): se recomienda seguir los lineamientos de la FDA (S \geq 21mm, R \leq 17mm). Reportar el aislado como sensible o resistente.
- Combinación no oficializada por FDA/EMA de ceftacidima/avibactam + aztreonam (q8h): se recomienda utilizar para tamizaje los valores basados en ECOFF (WT \geq 25mm, No-WT \leq 24mm). Reportar el aislado como salvaje o no salvaje.

En caso de desconocer que formulación estará disponible para el paciente, se recomienda informar ambas interpretaciones.

Por ejemplo:

Disco aztreonam/ avibactam	25 mm	Salvaje o sinergia positiva para ceftacidima/avibactam + aztreonam	Sensible aztreonam /avibactam
----------------------------------	-------	--	----------------------------------

Un aislado salvaje a la formulación combinada de ceftacidima/avibactam + aztreonam (q8h) será invariablemente sensible a la nueva formulación de aztreonam/avibactam (q6h). Pero un aislado sensible a la nueva formulación de aztreonam/avibactam puede ser no-salvaje a la formulación combinada de ceftacidima/avibactam + aztreonam, esto ocurre cuando las CIMs a aztreonam/avibactam se encuentran entre 2/4 y 4/4 mg/L.

3. IMIPENEM/RELEBACTAM vs Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa*

Relebactam, un inhibidor de β -lactamasas de clase A (incluye BLEEs y KPC) y clase C (AmpC) que protege a imipenem de la hidrólisis mediada por estas β -lactamasas restaurando su actividad. Esta combinación presenta una potente actividad frente a Enterobacterales productores de KPC y cepas con sobreexpresión de AmpC. Además, resulta altamente efectivo frente a *Pseudomonas aeruginosa* difícil de tratar, incluidas aquellas productoras de KPC. Restaura la sensibilidad a imipenem en aquellas *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia mediada por la combinación de déficit de oprD más cefalosporinasa cromosómica tipo PDC.

Los puntos de corte definidos por los estándares se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6 - Puntos de corte de imipenem/relebactam según CLSI y EUCAST 2025

Grupo bacteriano	Estándar	Concentración inhibitoria mínima (mg/L)*			Difusión (mm) (10/25 µg)			
		S	I	R	S	I	R	ATU
Enterobacterales (excluido <i>Morganellaceae</i>)	CLSI	≤ 1/4	2/4	≥ 4/4	≥ 25	24 – 21	≤ 20	-
	EUCAST	≤ 2/4	-	≥ 4/4	≥ 22	-	≤ 21	20-22
<i>P. aeruginosa</i>	CLSI	≤ 2/4	4/4	≥ 8/4	≥ 23	22 – 20	≤ 19	-
	EUCAST	≤ 2/4	-	≥ 4/4	≥ 22	-	≤ 21	-

*El numerador indica la CIM de imipenem, para un valor constante de relebactam de 4 mg/L

En el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, ambos estándares (CLSI y EUCAST) definen la categoría de sensibilidad utilizando el mismo valor de CIM ($\leq 2/4$ mg/L), con diferencias mínimas en los diámetros de inhibición (1 mm). En Enterobacterales comparten el punto de corte de CIM de resistencia ($\geq 4/4$ mg/L) también con diferencias mínimas en los diámetros de inhibición (1 mm). Sin embargo, para Enterobacterales, aunque la discrepancia entre los puntos de corte de sensibilidad de CIM por CLSI y EUCAST es mínima (1 dil), el impacto sobre las zonas de inhibición en el método de difusión parece ser más relevante, lo que podría afectar la categorización clínica de ciertos aislamientos.

Estudios realizados en el LNR durante 2019, empleando discos de imipenem (Oxoid) suplementados en nuestro laboratorio con una solución de relebactam para lograr la potencia de 10/25 µg, respectivamente, y desafiados frente a una colección de 273 Enterobacterales no productores de MBL, se observó un mejor desempeño de los puntos de corte de difusión de EUCAST (errores menores: 10,4%) en comparación con los de CLSI (errores menores: 24,6%; errores mayores: 2%. Test de Fisher $p < 0.05$).

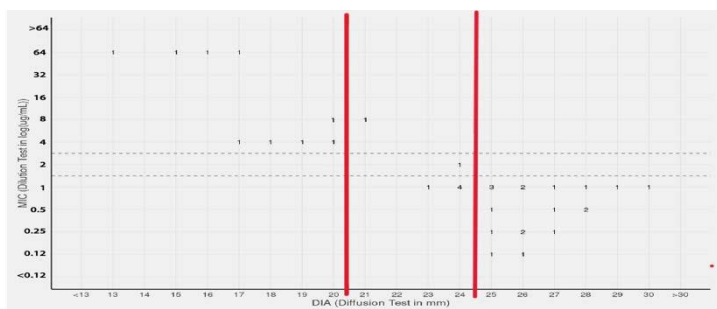
En paralelo, el estudio de Hakvoort y cols. reveló una concordancia de sólo 73% entre difusión y CIM cuando se utilizaron discos comerciales (Mast®) y puntos de corte del CLSI frente a 272 Enterobacterales. La situación fue aún más crítica entre los productores de KPC, el blanco terapéutico principal de imipenem-relebactam, donde la tasa de error alcanzó el 54,7%, con errores menores en el 52,8% de los casos (Hakvoort H y cols. Imipenem-Relebactam Susceptibility Testing of Gram-Negative Bacilli by Agar Dilution, Disk Diffusion, and Gradient Strip Methods Compared with Broth Microdilution. J Clin Microbiol. 2020 Sep 22;58(10):e00695-20. doi: 10.1128/JCM.00695-20).

Aunque estos datos ya evidenciaban limitaciones del método de difusión con el punto de corte del CLSI y el impacto de la marca de discos de imipenem-relebactam, el LNR adoptó una actitud expectante hasta que se contara con discos comerciales validados en el mercado local.

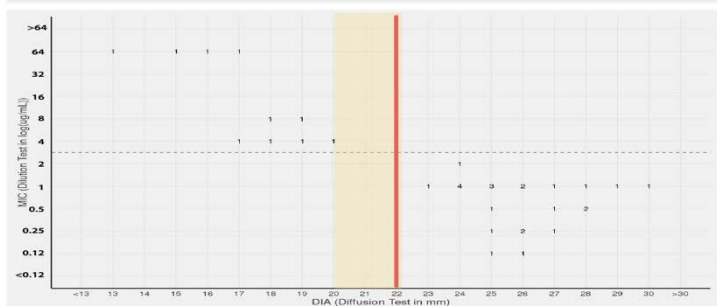
A partir del primer trimestre de 2025, se comenzó a producir y distribuir en Argentina los discos comerciales de imipenem/relebactam (10/25 µg, Britania). En la evaluación inicial

del LNR, el punto de corte de sensibilidad del CLSI no logró discriminar adecuadamente entre las poblaciones salvajes y no salvajes de Enterobacteraceae productores de serino carbapenemasas, generando un error total del 17,5% (errores menores), con impacto particular en las cepas del límite inferior de la categoría sensible, que podrían ser falsamente clasificadas como intermedias. En cambio, los puntos de corte propuestos por EUCAST

CLSI



EUCAST



mostraron una excelente capacidad de discriminación, con 100% de concordancia categórica, y solo un aislamiento en la zona de incertidumbre (ATU).

Además, la administración de imipenem 500 mg / relebactam 250 mg IV cada 6 horas, en infusión de 30 minutos, ajustada por función renal logra los objetivos PK/PD para la mayoría (94% para pacientes con un peso corporal > 70kg) de patógenos con CIM de imipenem-relebactam ≤ 2 mg/L, en concordancia con el punto de corte de CIM de EUCAST (Lucasti Cy cols. A. Phase 2, Dose-Ranging Study of Relebactam with Imipenem-Cilastatin in Subjects with Complicated Intra-abdominal Infection. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Sep 23;60(10):6234-43. doi: 10.1128/AAC.00633-16. PMID: 27503659; PMCID: PMC5038313).

A la luz de estos hallazgos, el LNR recomienda adoptar provisoriamente los puntos de corte de EUCAST para la prueba de sensibilidad de imipenem/relebactam para Enterobacteriales y *Pseudomonas aeruginosa*, ya que ha demostrado un mejor desempeño analítico con los discos actualmente disponibles en el país.

Tabla 7 – Puntos de corte propuestos (preliminar) por el LNR para imipenem-relebactam para Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa*

IMIPENEM RELEBACTAM Grupo bacteriano	Estándar recomendado	Concentración inhibitoria mínima (mg/L)*			Difusión (mm) (10/25µg)			ATU
		S	I	R	S	I	R	
Enterobacterales (excluido Morganellaceae) <i>P. aeruginosa</i>	EUCAST	≤ 2/4	-	≥ 4/4	≥ 22	-	≤ 21	20-22
	EUCAST	≤ 2/4	-	≥ 4/4	≥ 22	-	≤ 21	-

*El numerador indica la CIM de imipenem, para un valor constante de relebactam de 4 mg/L

Esta recomendación adquiere particular relevancia considerando que imipenem/relebactam es una terapia de última línea, y una categorización errónea que sobreestime la resistencia podría privar al paciente de una opción terapéutica crítica, especialmente en contextos con alternativas limitadas.

Esta recomendación será reevaluada si ingresan nuevas marcas comerciales de discos de imipenem/relebactam al mercado argentino.