DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA PRUEBA DE DIFUSIÓN POR DISCO PARA AZTREONAM-RELEBACTAM EN ENTEROBACTERALES Y *Pseudomonas aeruginosa*

Mariano Echegorry[1], ATM-REL Group[2], Miguel Dumas[1] Paola Ceriana[1], Ezequiel Albornoz[1], Melina Rapoport[1], Alejandra Corso[1], Fernando Pasteran[1]

[1]Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán

[2]Grupo aztreonam-relebactam

INTRODUCCIÓN: La resistencia mediada por metalo-β-lactamasas (MBL) ha aumetando de manera sostenida en Enterobacterales (ETB) y en *Pseudomonas aeruginosa* (PAE) de difícil tratamiento. Una estrategia terapéutica racional consiste en combinar aztreonam (ATM) con un inhibidor de β-lactamasas activo frente a serino-β-lactamasas coproducidas, como avibactam (AVI) o relebactam (REL). Sin embargo, los laboratorios clínicos carecen aún de un método práctico y estandarizado para evaluar la sensibilidad a ATM combinado con inhibidores distintos de AVI.

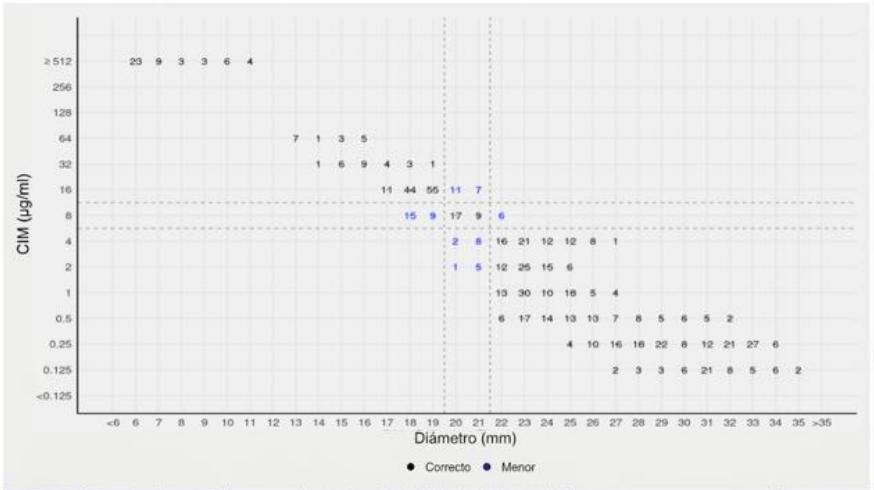
OBJETIVO: Desarrollar y validar una prueba de difusión por disco para ATM-REL alineado con los procedimientos operativos estandarizados recomendados por CLSI/EUCAST.

MÉTODOS: Se definió la carga del disco manteniendo un concentración fija de ATM de 30 µg y diferentes cargas de REL (5–50 µg) frente a 224 ETB y PAE utilizando la CIM por BMD como referencia. Se ensayaron 3 marcas de discos de ATM, 2 de agar MH y 2 fuentes de REL. Se definió un punto de corte tentativo de CIM a partir del ECOFF obtenido con 950 aislamientos de ETB de Argentina. Los puntos de corte para la difusión se calcularon mediante el software dBETS y se verificaron de acuerdo con los criterios de aceptación de FDA. El control de calidad (CC) multicéntrico se realizó en 12 centros utilizando cepas ATCC según CLSI M23. La estabilidad de los discos se evaluó entre -20°C y +37°C mediante análisis longitudinal de las zonas de inhibición (Arthemis). Se evaluó la factibilidad de elaborar discos de ATM-REL a partir de viales farmacéuticos mediante análisis de concordancia de halos y categorías.

RESULTADOS: ATM-REL 30/20 µg mostró el mejor desempeño en ambos grupos bacterianos, con una sólida correlación entre el diámetro del halo y la CIM y una adecuada discriminación entre poblaciones salvajes y no salvajes. La concordancia categórica fue de 91.9% para ETB y 91.3% para PAE, observándose únicamente errores menores (8.1% y 8.8%, respectivamente). Se definieron los rangos de CC para 5 cepas ATCC. Los discos conservaron su estabilidad a -20 °C con una vida útil proyectada de5 años. Los discos preparados a partir de viales mostraron concordancia con los discos de referencia (κ=0.64-0.75; R^2=0.958-0.975).

CONCLUSIONES: La prueba de difusión por disco para ATM-REL permitió categorizar con precisión ETB y PAE. Estos resultados respaldan su implementación como una alternativa estandarizada, reproducible y de bajo costo para ATM-REL en los laboratorios clínicos.

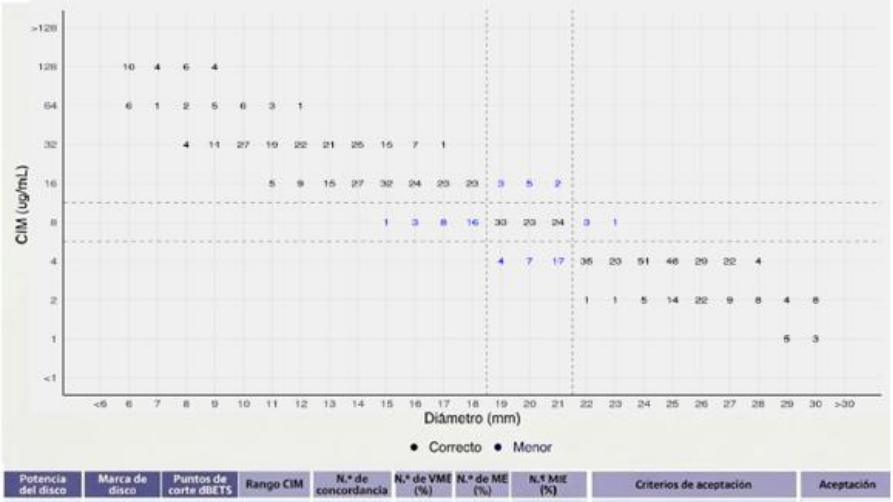
Fig 1 - Scattergram y errores del disco de ATM-REL 30/20 µg en Enterobacterales



Potencia del disco	Marca de disco	Puntos de corte dBETS	Rango CIM	N.° de concordancia	N.° de VME (%)	N.° de ME (%)	N.° de MIE (%)	Criterios de aceptación	Aceptación
30/20µg	Oxoid Britania	S:≥22mm R:≤19mm	I+1 a I-1	206 (78.03)	0 (0)	0 (0)	58 (21.97)	dBETS: 10%ME, 10% VME, 40% MIE	✓
			≥I+2 más ≤I-2	520 (98.86)	0 (0)	0 (0)	6 (1.14)	dBETS: 2%ME, 2% VME, 5% MIE	✓
			Toda la serie	728 (91.92)	0 (0)	0 (0)	64 (8.08)	FDA: 3%ME, 2.86% VME, <10% error total	✓

Leyenda de Errores: • VME: Errores muy mayores • ME: Errores mayores • MiE: Errores menores

Fig 2 - Scattergram y errores del disco de ATM-REL 30/20 µg en *Pseudomonas aeruginosa*



Potencia del disco	Marca de disco	Puntos de corte dBETS	Rango CIM	N.° de concordancia	N.° de VME (%)	N.° de ME (%)	N.° MIE (%)	Criterios de aceptación	Aceptación
30/20µg	Oxoid Britania	S:≥22mm R:≤18mm	I+1 a I-1	450 (86.54)	0 (0)	0 (0)	70 (13.46)	dBETS: 10% ME, 10% VME, 40% MIE	✓
			≥I+2 más ≤I-2	280 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	dBETS 2% ME, 2% VME, 5% MIE	✓
			Serie completa	730 (91.25)	0 (0)	0 (0)	70 (8.75)	FDA: 3% ME, 2.75% VME, <10% error total	✓

Leyenda de Errores: • VME: Errores muy mayores • ME: Errores mayores • MiE: Errores menores