



Actualización en Puntos de Corte de Cefalosporinas de Espectro Extendido, Monobactames y Carbapenemes

Fernando Pasteran

Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia (LNR)

INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"

A.- PUNTOS DE CORTE PARA CEFALOSPORINAS Y AZTREONAM EN ENTEROBACTERIAS

En el año 2010, en el documento M100-S20 (Tabla 2A) CLSI publica por primera vez los nuevos puntos de corte para cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, y aztreonam, basados en la evaluación de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD). También fueron evaluados los puntos de corte de cefuroxima (parenteral), cefepime, cefotetan, cefoxitina, pero éstos no fueron modificados con respecto a los del año 2009. La nueva norma incluía los regímenes de dosis en los cuales se basaron los nuevos puntos de corte. Cefepime fue finalmente modificado en la presente edición del CLSI (S24)

Uno de los puntos conflictivos de M100-S20, era que aquellos laboratorios que utilizaran los nuevos puntos de corte o criterios de interpretación de las cefalosporinas y aztreonam, no deberían realizar las pruebas de detección de BLEE antes del informe de los resultados (por ej: no sería necesario modificar los resultados para las cefalosporinas, aztreonam o penicilinas de sensible a resistente). Sin embargo, la evaluación de BLEEs podría seguir siendo utilizada con fines epidemiológicos o cuando lo solicite el control de infecciones.

Este año, en M100-S24, no ha habido modificaciones en lo que respecta a la detección de BLEE en enterobacterias (Siguiendo limitado a fines epidemiológicos).

Si bien la evaluación de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos avala cambios en los puntos de corte de cefalosporinas y aztreonam, a la fecha, no se dispone de suficientes trabajos científicos que avalen su eficacia clínica en aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE. En particular, su desempeño clínico en escenarios epidemiológicos particulares como se observa en nuestro país donde la producción de BLEE alcanza valores de endemia. Además, no están disponibles datos clínicos sobre el impacto de estos nuevos puntos de corte en BLEEs como CTX-M, que se caracteriza por una marcada disociación en los perfiles de hidrólisis de las cefalosporinas, donde la misma enzima en

diferentes huéspedes puede expresarse fenotípicamente de manera distinta. Estos nuevos puntos de corte no afectarían significativamente el reporte de cepas BLEE negativas. Pero por el contrario, en aquellas cepas que producen BLEE y que suelen presentar disociación entre cefotaxima-ceftacidima, se verían incrementados los reportes de sensibilidad de la cefalosporina menos afectada, trayendo aparejado un aumento en los niveles de sensibilidad. Una vez más, se desconoce si estas diferencias en el fenotipo reportado podrían tener alguna implicancia clínica.

Por lo expuesto previamente, consideramos prudente hasta que surja información clínica relevante a nivel internacional, continuar con la búsqueda reporte e informe de BLEE en las pruebas de rutina. Para ello deberán utilizar los lineamientos de búsqueda de BLEE que figuran en la Tabla Suplementaria 2A-S1 de CLSI M100-S21 (2011), las recomendaciones locales de tamizaje (consenso) y los criterios de informe conocidos a la fecha:

- ⇒ **BLEE+ informar R a todas las penicilinas, cefalosporinas y monobactames independientemente de las zonas de inhibición o CIM obtenidas.**
- ⇒ **Si resulta BLEE-, informar según punto de corte ACTUALIZADO, es decir, M100-S24 de CLSI 2014.**

Este criterio conservador será oportunamente revisado en función de la bibliografía científica disponible. Cabe destacar que otros grupos de trabajo en el tema a nivel mundial han adoptado criterios similares (Livermore D, JAC 2012)

B.- PUNTOS DE CORTE PARA CARBAPENEMES EN ENTEROBACTERIAS

En el mes de Junio de 2010, el CLSI publicó un suplemento especial complementario a CLSI M100-S20, denominado M100-S20U (por update) con los nuevos puntos de corte para CIM y difusión de carbapenemes en Enterobacterias adaptados según los parámetros PK/PD. Estos puntos de corte se mantienen en M100-S24, con excepción del ertapenem que fue modificado nuevamente en 2013.

“Los nuevos criterios de interpretación de los carbapenemes fueron publicados por primera vez en junio de 2010 (M100-S20U) luego de la evaluación de las propiedades PK/PD, los escasos datos clínicos, y la distribución de CIMs que incluyen las recientemente descritas cepas productoras de carbapenemasas. Debido a las limitadas opciones de tratamiento para infecciones causadas por organismos con CIMs o zonas de inhibición en el rango de intermedio, los médicos podrían optar, como se ha reportado en la literatura, por regímenes que usen las dosis máximas recomendadas y posiblemente infusión intravenosa prolongada. Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas en aquellos aislamientos en los cuales las CIMs a carbapenemes o las zonas de inhibición de las pruebas de difusión se encuentren en los rangos de intermedio”.

“Hasta que los laboratorios puedan implementar los nuevos criterios de interpretación, se debe realizar el Método de Hodge modificado (MHT) como se describe en la Tabla

Suplementaria 2A-S3. Después de la implementación de los nuevos criterios, no sería necesario realizar el MHT con otros fines mas que epidemiológicos o control de infecciones (ver Tabla 2A-S2)".

"La efectividad clínica de los carbapenemes, en infecciones causadas por aislamientos para los cuales los resultados de CIM o de difusión entran en la categoría de intermedio, es incierta debido a la ausencia de estudios clínicos controlados".

"Las CIMs de imipenem en *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, y *Morganella morganii* tienden a ser mayores (ej. CIMs en el nuevo rango de I o R) de las de meropenem o doripenem. Estos aislamientos podrían tener CIMs elevadas por otros mecanismos al de la producción de carbapenemasas".

Enterobacterias: Nuevos puntos de corte para carbapenemes CLSI M100-S20U (2010)/ M100-S24 (2014)

CIM (ug/ml)	CLSI M100-S19 (2009)			CLSI M100-S24 (2014)		
	S	I	R	S	I	R
Doripenem	-	-	-	≤1	2	≥4
Ertapenem	≤2	4	≥8	≤0.5	1	≥2
Imipenem	≤4	8	≥16	≤1	2	≥4
Meropenem	≤4	8	≥16	≤1	2	≥4

Difusión (mm)	CLSI M100-S19 (2009)			CLSI M100-S24 (2014)		
	S	I	R	S	I	R
Doripenem	-	-	-	≥ 23	20-22	≤19
Ertapenem	≥ 19	16-18	≤15	≥ 22	19-21	≤18
Imipenem	≥ 16	14-15	≤13	≥ 23	20-22	≤19
Meropenem	≥ 16	14-15	≤13	≥ 23	20-22	≤19

Carbapenem	CLSI M100-S24 (2014) Criterio de interpretación basado en un esquema de dosificación de:
Doripenem	500 mg /8 h
Ertapenem	1 g/24 h
Imipenem	500 mg/6 h o 1g/8 h
Meropenem	1g/8 h

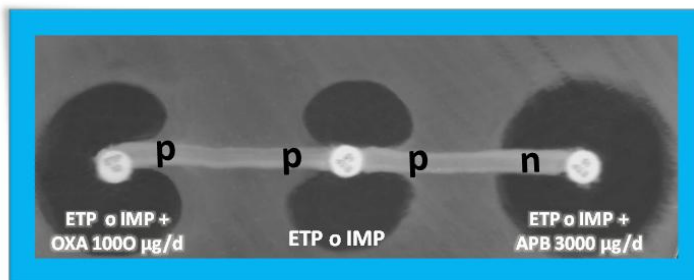
Esta nueva normativa M100-S20U/M100-S24 propone considerar como sospechosas de carbapenemasas todas las cepas con halo a carbapenemes dentro de la categoría de "no sensible" (intermedio o resistente). Ello se correspondería con halos ≤ 22 mm para imipenem. Como se puede apreciar, los puntos de corte actualizados del CLSI se aproximaron a los propuestos desde el año 2007 por el Servicio Antimicrobianos (Pasteran y cols. J. Clin. Microbiol, 2009. 47:1631-39). En virtud de simplificar la tarea de los laboratorios, proponemos unificar ambos criterios y utilizar como punto de corte de sospecha de carbapenemasas en Argentina los halos de imipenem ≤ 22 mm. Esta modificación de 1 mm (de 21 a 22 mm) es posible de implementar en Argentina, ya que no se traduce en pérdida de sensibilidad en la detección de carbapenemasas.

Por razones similares a las expuestas previamente para las cefalosporinas y enterobacterias, **consideramos** no solo **prudente** sino **crítico continuar con la búsqueda y diferenciación de mecanismos de resistencia a carbapenemes**, no solo focalizado en KPC sino también en el resto de carbapenemasas que están emergiendo a nivel mundial.

Basado en la experiencia local, incluimos el algoritmo o esquema actualizado para la búsqueda de carbapenemasas, en el cual se han introducido algunas modificaciones con respecto a versiones anteriores. El esquema ha sido actualizado de modo tal de incluir señales de alarma para aquellos mecanismos recientemente emergentes a nivel global.

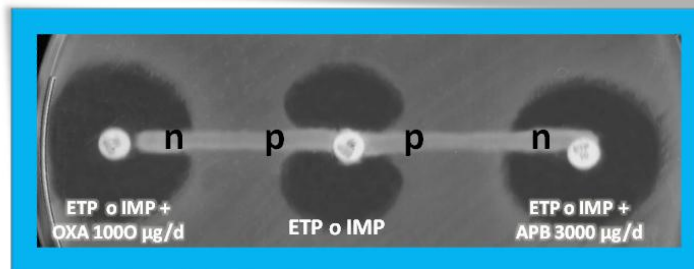
Un importante avance en la etapa confirmatoria lo constituyó la incorporación de cloxacilina/oxacilina en las pruebas fenotípicas. Este inhibidor específico de AmpC (y no de KPC) permite superar la baja especificidad del ácido borónico para detectar KPCs en cepas con altos niveles de AmpC (*Enterobacter*, *Citrobacter*). Aquellas cepas donde el mecanismo implicado en la resistencia a carbapenemes fuera la presencia de enzimas AmpC, cursarán con una doble inhibición (inhibidas por APB y CLOXA/OXA). Mientras que las KPCs (inclusive cuando esté presente en una especie bacteriana con hiperproducción de AmpC) y demás enzimas de clase A mostrarán sólo inhibición por APB y no por CLOXA/OXA. Estos inhibidores pueden ser utilizados en el método de Hodge "doble modificado" (Pasteran F. y cols. J. Clin. Microbiol, 2010. 48:1323-32) o en formato de discos combinados (o tabletas comerciales) como fuera recientemente comunicado (Giske C. y cols. Clin Microbiol Infec., 2011; 17:552-556).

Método de Hodge "doble modificado" para detección de enzimas de Clase A, incluidas las KPCs. (Pasteran F y cols. 2010)



**PERFIL DE
CARBAPENEMASA CLASE A**

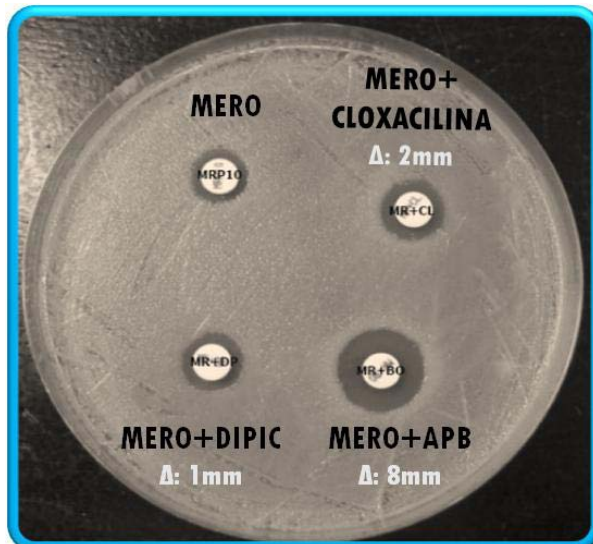
MHT: positivo (actividad carbapenemasa)
OXA-MHT: no inhibicion (actividad carbapenemasa)
APB-MHT: inhibicion (no actividad carbapenemasa)



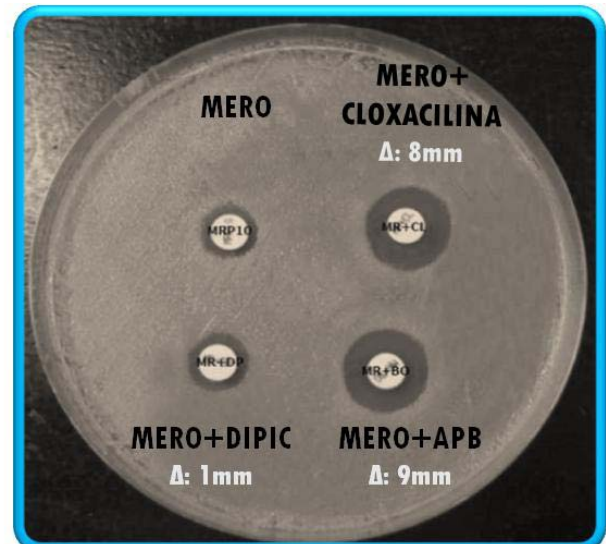
**PERFIL DE
HIPERPRODUCTOR AMPC**

MHT: positivo (actividad tipo carbapenemasa)
OXA-MHT: inhibicion (no actividad carbapenemasa)
APB-MHT: inhibicion (no actividad carbapenemasa)

Método de discos combinados para detección de KPC y MBLs (Giske y cols., 2011)



PERFIL KPC:
APB $\Delta \geq 4\text{mm}$ (POS)
CLOXACILINA $\Delta < 5\text{mm}$ (NEG)
DIPICOLINICO $\Delta < 5\text{mm}$ (NEG)



PERFIL AMP-C:
APB $\Delta \geq 4\text{mm}$ (POS)
CLOXACILINA $\Delta \geq 5\text{mm}$ (POS)
DIPICOLINICO $\Delta < 5\text{mm}$ (NEG)

ESQUEMA ACTUALIZADO PROPUESTO PARA LA BÚSQUEDA DE CARBAPENEMASAS CLASE A y MBL EN ENTEROBACTERIAS

Descargue la versión actualizada en:

<http://antimicrobianos.com.ar/category/algoritmos-manuales-protocolos/>

CONCLUSIONES FINALES.

El problema de la resistencia está en constante evolución y cambio, sobre todo debido a la propagación intercontinental de los clones hiper-epidémicos. Ello hace posible que cualquier institución en el mundo pueda ser acosado por un mecanismo de resistencia emergente y/o inusual. Existe a la fecha una preocupación creciente por la diseminación intercontinental no solo de KPC sino también de una nueva carbapenemasa de la familia de las metaloenzimas, denominada NDM-1 (Nueva Delhi Metaloenzima). Esta enzima NDM-1 ha sido asociada a cepas de origen nosocomial pero también se encuentra en franca diseminación en cepas sin nexo epidemiológico con las instituciones de salud (de origen de la comunidad) fundamentalmente localizada en *E. coli* y *K. pneumoniae*. Endémica en India y Pakistán, esta carbapenemasa ha sido detectada en breve tiempo en más de 31 países de 4 continentes.

Frente a esta **situación epidemiológica de alerta global con la emergencia de nuevos mecanismos de resistencia** (NDM-1, OXA-48/163, etc), junto a la persistente diseminación de KPC en Argentina, **alentamos a los laboratoriosa** realizar un esfuerzo y **confirmar fenotípicamente los mecanismos de resistencia en las cepas con halos a imipenem ≤ 22 mm** (o remitir a Centros de Referencia en caso de no poder efectuar estos pasos confirmatorios). La dinámica de diseminación de mecanismos descritos y la emergencia de nuevos, hacen imprescindible la confirmación molecular por parte del Centro Nacional de Referencia frente a cambios en la epidemiología actual (fenotipos y/o huéspedes inusuales, perfiles inusuales de resistencia e inhibición, etc).

**PARA TODAS LAS CARBAPENEMASAS, SE RECOMIENDA
EXTREMAR LAS MEDIDAS DE CONTROL DE INFECCIONES**