

Puntos de corte para definir sensibilidad a los antimicrobianos

JEHA

Dra. Liliana Fernández Canigia
Microbiología- Hospital Alemán

2012

Consideraciones generales I

- Los microorganismos que con mayor frecuencia producen infecciones en el hospital han adquirido mecanismos de resistencia que vuelven inactivos a los antimicrobianos, incluso a aquellos de última generación.
- La adquisición de nuevos mecanismos de resistencia, como es el caso de las carbapenemasas en bacilos gram-negativos que confiere resistencia a todos los beta-lactámicos y que se acompaña de resistencia a la mayoría de los antibióticos no beta-lactámicos conocidos, ha llevado a evaluar nuevas estrategias para el tratamiento de las infecciones por bacterias multirresistentes.
- Se comenzaron a utilizar viejos antibióticos como el colistin, fosfomicina, de los cuáles no se cuenta con suficiente información sobre cuáles son las dosis adecuadas para el tratamiento ni tampoco cuál es la concentración inhibitoria mínima (CIM) para considerar un aislamiento como sensible.
- Como consecuencia de que las opciones terapéuticas y la experiencia clínica es escasa con respecto al manejo de las infecciones por multirresistentes, se comenzaron a utilizar los conocimientos sobre farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD) para re-evaluar los criterios de interpretación de sensible, intermedio o resistente.

Consideraciones generales II

- En cuanto a *Staphylococcus aureus*, observamos que la resistencia a meticilina, que era habitual en el medio hospitalario, a adquirido en estos últimos años la capacidad de diseminarse entre aislamientos no hospitalarios en un nuevo entorno genético.
- Los enterococos fueron los que primero adquirieron resistencia a la vancomicina, la cuál también se comenzó a observar en estafilococos, si bien, afortunadamente la resistencia total es muy poco frecuente, sólo hay 7 casos descritos en EEUU, sin embargo, la resistencia intermedia (VISA) se ve con relativa frecuencia (CIM 4 -8 ug/ml). A esto se agrega que hay algunas cepas que si bien muestran una CIM de sensibilidad (2 ug/ml) tienen una estructura de pared bacteriana que pueden llevar a fracaso de tratamiento (hetero VISA).
- La combinación de los cambios poblacionales en la CIM de los microorganismos y la utilización de parámetros PK/PD para adecuar las dosis y la forma de administración de los antibióticos (ej. Infusión continua) llevaron a la necesidad de replantearse los puntos de corte de algunos antibióticos frente a determinadas bacterias.
- Desde el punto de vista microbiológico, el concepto de sensible, moderadamente sensible o resistente, a veces es insuficiente y debemos contar con el dato de CIM del microorganismo frente a un determinado antibiótico, para dar información que permita adaptar los tratamientos como es el caso de los carbapenemes y las cepas productoras de carbapenemasas en enterobacterias.

Consideraciones generales III

- En otros casos la única posibilidad es la determinación de la CIM debido a que el método de difusión con discos no es confiable o no está evaluado. Esto ocurre en estafilococos con respecto a vancomicina, el método de difusión no permite diferenciar cepas sensibles de VISA o hetero VISA (h-VISA) y por lo tanto solamente se puede evaluar la actividad realizando la CIM. En el caso de los bacilos gram-negativos la actividad de colistin sólo puede ser evaluada por CIM con excepción de *Pseudomonas aeruginosa*.
- Con otros antibióticos tampoco se conoce cuál es el punto de corte para considerar un aislamiento sensible como ocurre con tigeciclina y colistin para enterobacterias.
- A continuación se muestran las modificaciones más importantes de los puntos de corte realizadas por el Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) 2012, de acuerdo a la combinación de parámetros PK/PD y los mecanismos de resistencia, para los principales antibióticos que se utilizan en el tratamiento de infecciones multirresistentes.
- También se discute sobre antibióticos que no están evaluados por el CLSI como es el caso de tigeciclina.

CLSI 2012- Enterobacterias: Carbapenemes

Microorganismo	Antibiótico	Interpretación por CIM (µg/ml)			Observaciones
		S	I ²	R	
Enterobacterias	Imipenem ¹	≤1	2	≥4	Criterio de interpretación basado en dosajes de 500mg/cada 8 h
	Meropenem ¹	≤1	2	≥4	Criterio de interpretación basado en dosajes de 500mg/cada 8 h
	Ertapenem ¹	≤0,25	0,5	≥1	Criterio de interpretación basado en dosajes de 1g/24 h
	Doripenem ¹	≤1	2	≥4	Criterio de interpretación basado en dosajes de 500mg/cada 8 h

S: sensible; I: intermedio; R: resistente

1- Estos puntos de corte fueron modificados en el año 2011, para adaptarlos a los aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas principalmente tipo KPC

2- La efectividad clínica del tratamiento con carbapenemes de infecciones producidas por aislamientos cuya CIM se encuentra en la categoría de intermedio es incierta debido a que no hay estudios clínicos controlados que la evalúen.

CLSI 2012-

Pseudomonas aeruginosa y *Acinetobacter* spp. :

Carbapenemes

Microorganismo	Antibiótico	Interpretación por CIM (µg/ml)			Observaciones
		S	I	R	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Imipenem	≤2	4	≥8	Criterio de interpretación basado en dosajes de 1 g/cada 8 h
	Meropenem	≤2	4	≥8	Criterio de interpretación basado en dosajes de 1 g/cada 8 h
	Doripenem	≤2	4	≥8	Criterio de interpretación basado en dosajes de 500mg/cada 8 h
<i>Acinetobacter</i> spp.	Imipenem	≤4	8	≥16	---
	Meropenem	≤4	8	≥16	----

CLSI 2012

Colistina/Polimixina

Microorganismo	Antibiótico	Interpretación por CIM ($\mu\text{g/ml}$)			Observaciones
		S	I	R	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Colistina o polimixina	≤ 2	4	≥ 8	Existen puntos de corte (PC) para el método de difusión con discos
<i>Acinetobacter</i> spp.	Colistina o polimixina	≤ 2	--	≥ 4	No existen PC para el método de difusión con discos debe realizarse CIM
Enterobacterias ¹	Colistina o polimixina	ND	ND	ND	No hay puntos de corte para este antibiótico frente a enterobacterias

ND: no determinado

¹- No se encuentran disponibles criterios de interpretación para colistina y/o polimixina para enterobacterias, sin embargo este antibiótico es utilizado para el tratamiento de microorganismos multirresistentes como es el caso de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC. En estos casos se asume como punto de corte de sensibilidad $\leq 2\mu\text{g/ml}$. Como en el caso de *Acinetobacter* spp. se debe determinar la CIM de los aislamientos cuando se requiera el uso de este antibiótico.

Tigeciclina¹:

Microorganismo	Antibiótico	Interpretación por CIM ($\mu\text{g/ml}$)			Observaciones
		S	I	R	
<i>Bacilos gram-negativos</i> ²	Tigeciclina	≤ 2	4	≥ 8	Punto de corte de la FDA
		≤ 1 ³	2	≥ 4	Punto de corte del EUCAST/EMA

1. El CLSI no propone puntos de corte para este antibiótico. Se utilizan los puntos de corte propuestos por The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing /European Medicines Agency (EUCAST/EMA) o los propuestos por la Food and Drug Administration, EEUU (FDA).
2. Consideramos un único punto de corte para enterobacterias y *Acinetobacter* spp.
3. El punto de corte propuesto por el EUCAST/EMA es más estricto considerando valores de CIM $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ como sensibles. Si bien existen puntos de corte para el método de difusión con discos, se recomienda la determinación de la CIM frente a este antibiótico en primer lugar porque no hay un criterio único de interpretación y en segundo lugar porque el método de difusión puede identificar como “intermedios” aislamientos que son sensibles por CIM (Errores menores)

Fosfomicina¹ (CLSI 2012, EUCAST y Pateran et al, 2012):

Microorganismo	Antibiótico	Interpretación por CIM (µg/ml)			Halo de inhibición (mm)			Observaciones
		S	I	R	S	I	R	
<i>Enterobacterias</i>	Fosfomicina (200/50µg) ²	≤32	-	≥64	≥17	16	≤15	PC de CIM propuestos por EUCAST iv/ PC para difusión con discos propuestos por Pateran et al. 2012
	Fosfomicina (50/50µg)	≤32	-	≥64	≥15	13-14	≤12	
	Fosfomicina (200/50µg)	≤64	128	≥256	≥16	13-15	≤12	CLSI- para infección urinaria por <i>Escherichia coli</i>

- Con respecto a fosfomicina, el EUCAST propone PC de CIM para fosfomicina i.v., mientras que el CLSI sólo propone PC para la formulación oral y el tratamiento específico de infección urinaria por *E. coli*. Este antibiótico se comenzó a utilizar en *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas tipo KPC, debido a que la misma presenta resistencia a la mayoría de los antimicrobianos conocidos y este antibiótico, que no se utilizaba en nuestro país, conserva todavía actividad frente a estos aislamientos.
- Las pruebas de sensibilidad para este antibiótico requieren de la adición de glucosa-6-fosfato para inducir la entrada del antibiótico en la célula bacteriana. Este suplemento debe ser agregado al medio de cultivo para realizar la CIM o bien debe estar incorporado en los discos. Por lo tanto determinar la CIM no está al alcance de la mayoría de los laboratorios clínicos y se debe recurrir a el método de difusión con discos. Sin embargo hay dos presentaciones en el mercado, discos con carga de 200/50 µg y de 50/50µg. Pasteran et al, del Servicio de antimicrobianos del Instituto Malbran han propuesto los puntos de corte para los dos tipos de discos que correlacionan con los PC del EUCAST (Pasteran et al. J Infect Dev Ctries 2012; 6(5):452-456.)

CLSI 2012

Vancomicina y *Staphylococcus*

Microorganismo	Antibiótico	Interpretación por CIM ($\mu\text{g/ml}$)			Observaciones
		S	I	R	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomicina	$\leq 2^*$	4	≥ 8	No existen PC para el método de difusión con discos debe realizarse CIM ¹
<i>Estafilococos coagulasa negativa</i> (ECN)	Vancomicina	$\leq 4^*$	8-16	≥ 32	

El método de difusión con discos no detecta los aislamientos con sensibilidad intermedia (VISA) por lo tanto NO DEBE UTILIZARSE para realizar pruebas de sensibilidad a vancomicina. Se debe determinar la CIM.

* Algunas cepas con CIM de 2 para *S. aureus* o de 4 para ECN, pueden ser hetero-VISA (la población que está alterada está en baja proporción y por lo tanto la CIM es de sensibilidad). En estos casos puede haber falla de tratamiento aún cuando sea sensible por CIM.

Conclusiones

- En esta presentación se mostraron las combinaciones de microorganismos y antibióticos que mayores cambios o problemas han mostrado en cuanto a las pruebas de sensibilidad *in vitro*.
- La gran cantidad de cambios que estamos observando en los últimos años en relación al comportamiento de los microorganismos frente a los antibióticos nos obliga a estar permanentemente actualizados para poder colaborar con el tratamiento de las infecciones por microorganismos con resistencia “extrema”.