



Instituto Nacional de
Enfermedades Infecciosas
"Dr. Carlos G. Malbrán"



ANLIS
MALBRÁN
ADMINISTRACION NACIONAL DE LABORATORIOS
E INSTITUTOS DE SALUD "DR. CARLOS G. MALBRÁN"



Ministerio
de Salud
República Argentina

PROTOCOLO DE TRABAJO 2025 de la Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET ARGENTINA

Servicio Antimicrobianos

Laboratorio Nacional y Regional de Referencia en
Resistencia a los Antimicrobianos
Centro Colaborador de OMS en Vigilancia de la Resistencia
a los Antimicrobianos

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas
ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"

Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos
WHONET - Argentina

ANLIS Dr. C. G. Malbrán. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Antimicrobianos. Protocolo de Trabajo 2025 de la Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET ARGENTINA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: ANLIS Dr. C. G. Malbrán, 2025. (ANLIS/INEI/PT-WHONET-ARG;2025)
Disponible en: <https://sgc.anlis.gob.ar/handle/123456789/2655>



"Este recurso es el resultado del financiamiento otorgado por el Estado Nacional, por lo tanto, queda sujeto al cumplimiento de la Ley Nº 26.899 y la política de gestión del conocimiento de la ANLIS".

[Este obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](#)

PROTOCOLO DE TRABAJO

RED NACIONAL DE VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

WHONET-ARGENTINA

Acordado en el "XXII Taller WHONET-Argentina"
CABA, 4 de Junio 2025

Inicio de vigencia desde: 22-07-25
Próxima revisión: antes del 01-06-26
PT-WHONET-ARG-2025

INDICE

INTRODUCCIÓN	6
JUSTIFICACIÓN	6
OBJETIVOS DE LA RED WHONET ARGENTINA	7
MATERIALES Y MÉTODOS	7
PROTOCOLO DE TRABAJO	9
I. ENTEROBACTERIALES (EXCEPTO ENTEROPATÓGENOS)	10
<i>I.a. ENTEROBACTERIALES (ETB) AISLADAS DE INFECCIÓN HOSPITALARIA (otros que Salmonella Y Shigella)</i>	<i>10</i>
1. CEFAZOLINA	12
2. DETECCIÓN DE BLEE	13
3. CEFOTAXIMA	14
4. AZTREONAM	14
5. CARBAPENEMES	15
6. CIPROFLOXACINA	22
7. TIGECICLINA	22
8. CEFEPIME SENSIBILIDAD DOSIS DEPENDIENTE	23
9. NUEVAS DROGAS	23
10. POLIPÉPTIDOS	26
11. AMINOGLUCÓSIDOS	28
12. PIPERACILINA/TAZOBACTAM	28
13. FOSFOMICINA	28
<i>I.b. INFECCIONES URINARIAS NO COMPLICADAS (Infección urinaria ambulatoria en pacientes sin patología de base)</i>	<i>30</i>
1. CEFAZOLINA	31
2. NOTA INTERPRETACIÓN INTERMEDIO	32
3. CIPROFLOXACINA	32
4. FOSFOMICINA	33
II. ENTEROPATÓGENOS	34
<i>II.a. Salmonella sp. y Shigella spp.</i>	<i>34</i>
1. CEFPODOXIMA	35
2. AZITROMICINA	35
3. FOSFOMICINA	35
<i>II.b. Campylobacter spp.</i>	<i>36</i>
<i>II.c. Vibrio cholerae</i>	<i>36</i>
III. OTROS BACILOS GRAM NEGATIVOS	37
<i>III.a. Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>37</i>
<i>III.b. Acinetobacter spp.</i>	<i>38</i>
1. POLIPÉPTIDOS	38
2. CARBAPENEMES	39
3. SULBACTAM	41
4. MINOCICLINA	42
5. TIGECICLINA	43
6. NUEVAS DROGAS	43
7. AMINOGLUCÓSIDOS	44
<i>III.c. Aeromonas spp.</i>	<i>45</i>
<i>III.d. Burkholderia cepacia</i>	<i>45</i>
<i>III.e. Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>46</i>
IV. COCOS GRAM POSITIVOS	47
<i>IV.a. Staphylococcus spp.</i>	<i>47</i>
1. GLICOPÉPTIDOS	47

2.	MACRÓLIDOS Y LINCOSAMINAS	48
3.	CEFOXITINA/ OXACILINA.....	49
4.	GUIA DE CEFALOSPORINAS PARA <i>S. AUREUS</i>	51
5.	LINEZOLID	51
6.	CEFTAROLINA.....	51
7.	DAPTOMICINA.....	52
IV.b.	<i>Enterococcus spp.</i>	53
1.	GLICOPÉPTIDOS	53
2.	TIGECICLINA	54
3.	DAPTOMICINA.....	54
IV.c.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	55
1.	BETALACTÁMICOS.....	55
2.	MACRÓLIDOS Y LINCOSAMINAS	56
3.	LEVOFLOXACINA	56
4.	GLICOPÉPTIDOS	56
IV.d.	Otros estreptococos (no neumococos)	57
V.	<i>HAEMOPHILUS SPP</i>	59
1.	QUINOLONAS.....	59
2.	BETALACTÁMICOS.....	59
3.	AZITROMICINA	59
VI.	<i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i>	60
1.	QUINOLONAS	60
VII.	RECOMENDACIONES PARA LOS PARTICIPANTES DE LA RED WHONET-ARGENTINA.....	61
VIII.	CONTROL DE CALIDAD.....	64
1.	Controles de Calidad Externo	67
2.	Control de Calidad Interno	67
1.	Esquema (de mínima) sugerido para el control de discos	67
2.	Sistemas automatizados	68
3.	Control de calidad de las placas de agar Mueller Hinton	69
ANEXOS		71
Anexo 1.	Tabla de Puntos de corte no incluidos en el CLSI 2025	71
Figura 1:	Esquema de colocación de los discos para ETB	73
Figura 2.	Flujograma para la detección e informe de BLEE en ETB por el método de difusión por discos	73
Figura 3.	Detección de carbapenemasas en Enterobacterales	74
Figura 4.	Confirmación fenotípica de carbapenemasas en Enterobacterales (CPEs).....	74
Figura 5.	Predifusión rápida Aztreonam – Amoxicilina/clavulánico	75
Figura 6.	Predifusión rápida Aztreonam – Ceftazidima/avibactam	76
Figura 7.	Colocación de los discos para sinergias CZA-EDTA y ATM-APB.....	77
Figura 8.	Esquema de colocación de los discos para <i>P. aeruginosa</i>	77
Figura 9.	Esquema de colocación de los discos para <i>Acinetobacter spp.</i>	78
Figura 10.	Detección de carbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	78
Figura 11.	Detección de carbapenemasas en <i>Acinetobacter spp.</i>	79
Figura 12.	Puntos de corte 2017 para ETB para la interpretación del DCMBrit.....	79
Figura 13.	Detección de carbapenemasas en Enterobacterales. Panel CPO Phoenix.....	80
Figura 14.	Detección de carbapenemasas en <i>Pseudomonas spp.</i> Panel CPO Phoenix	80
Figura 15.	Detección de carbapenemasas en <i>Acinetobacter spp.</i> Panel CPO Phoenix	81
Figura 16.	Algoritmo de uso del sulbactam para el tratamiento de CRAB.....	82
Figura 17.	Participantes de la RED de VIGILANCIA de la RESISTENCIA a los ANTIMICROBIANOS WHONET-ARGENTINA.....	83

INTRODUCCIÓN

La Red de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET-Argentina fue establecida en 1986 bajo la coordinación del Servicio Antimicrobianos del INEI-ANLIS "Dr. C. G. Malbrán" para proveer información a nivel nacional sobre los perfiles de resistencia a los antimicrobianos de patógenos hospitalarios y de la comunidad. En la actualidad está compuesta por 90 laboratorios clínicos (ver figura 16) distribuidos en las 23 provincias de Argentina y Ciudad de Buenos Aires que aportan datos de sensibilidad a los antimicrobianos de aprox. 200.000 bacterias/año causantes de infecciones asociadas a cuidados de la salud e infecciones de la comunidad. Estos laboratorios se encuentran en instituciones de salud pública y privada con servicios de internación de diferentes niveles de complejidad y atención de pacientes ambulatorios mediante consultorios externos o centros de salud de atención primaria asociados, recolectándose datos representativos de la población adulta y pediátrica.

La Red WHONET Argentina vigila la resistencia a los antimicrobianos (RAM) de bacterias Gram positivas (estafilococos, estreptococos y enterococos) y Gram negativas (Enterobacterales, bacilos no fermentadores, *Haemophilus* spp., *Campylobacter* spp., etc) aerobias o anaerobias facultativas (excepto *Neisseria gonorrhoeae*) aisladas de infecciones jerarquizadas clínicamente (se excluyen los aislamientos de colonización o tamizaje).

Las pruebas de sensibilidad se realizan siguiendo este protocolo de trabajo consensuado entre el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) y los laboratorios participantes, por lo que se asegura la homogeneidad de los procedimientos. La calidad de los resultados de las pruebas de sensibilidad es monitoreada periódicamente mediante controles de calidad internos y un programa de evaluación externa de calidad (Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología) coordinado por el LNR.

Los datos de sensibilidad a los antimicrobianos son recopilados por los laboratorios mediante el software WHONET 5.6 (OMS). Estos datos son enviados periódicamente al LNR donde se realiza un consolidado que es analizado y publicado en forma de estadísticas anuales, tendencias en el tiempo y mapas de prevalencia de los mecanismos de resistencias críticos.
<http://antimicrobianos.com.ar/category/analisis-de-ram/>

JUSTIFICACIÓN

La información obtenida a partir del análisis de los datos de sensibilidad a los antimicrobianos genera importantes aportes a distintos niveles:

- A nivel local, el análisis de los datos por parte de los laboratorios que los generan permite contar con estadísticas que guíen los tratamientos empíricos locales.
- A nivel provincial, su utilización por parte de los Referentes Provinciales de Redes de Laboratorio puede brindar información para la toma de decisiones a nivel provincial.
- A nivel Nacional, estos datos pueden orientar la toma de decisiones por parte de las autoridades de Salud, sirven de base para el diseño y actualización de algoritmos para la detección de los mecanismos de resistencia, sirven como base para su utilización en consensos de sociedades científicas para establecer guías de tratamientos empíricos, etc.
- A nivel Regional, los consolidados anuales son remitidos a la Red Latinoamericana de

Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (RELAVRA) para su publicación junto a los datos de los demás países de Latinoamérica.

- A nivel Global se comparten con el Sistema Global de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de OMS (GLASS).

OBJETIVOS DE LA RED WHONET ARGENTINA

Inmediatos:

Optimizar la calidad del diagnóstico bacteriológico de los laboratorios participantes.

Detectar en forma temprana la aparición de nuevos mecanismos de resistencia o el aumento significativo de los ya existentes.

Organizar una base de datos sobre resistencia bacteriana en espacio y tiempo, y conocer la utilidad de los antimicrobianos de mayor importancia clínica.

Analizar los datos de RAM a nivel local en cada uno de los laboratorios participantes y a nivel nacional en el LNR para generar estadísticas de vigilancia que contribuyan a contener la diseminación de la RAM.

A mediano plazo:

Establecer un Sistema Nacional Redes de Laboratorio Provinciales para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y la evaluación externa de la calidad. Fortalecer centros de referencia Provinciales o Regionales para la transferencia de conocimientos, el diagnóstico y caracterización de la resistencia a los antimicrobianos.

A largo plazo:

Implementar un sistema de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos oportuno, sostenible y de calidad en todos los laboratorios de bacteriología a nivel nacional y establecer un flujo de información y capacitación multidireccional que garantice el diagnóstico clínico y de la resistencia a los antimicrobianos en los laboratorios asistenciales de la Argentina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los laboratorios que pertenecen a la Red poseen distintos niveles de complejidad en cuanto a las metodologías que están a su alcance, pero todos ellos realizan pruebas de sensibilidad de manera estandarizada y protocolizada.

Microorganismos a considerar y antimicrobianos a ensayar en cada caso

Se incluirán en el sistema todos los microorganismos aislados sucesivamente y considerados clínicamente significativos como causantes de un proceso infeccioso. El sistema es capaz de analizar, si se desea, sólo un microorganismo por paciente según varios criterios a determinar. No se incluirán gérmenes de colonización o contaminación a menos que esto se indique inequívocamente en el campo de datos correspondiente.

Los antimicrobianos a ensayar se consensuan con los laboratorios participantes y se seleccionan siguiendo las opciones de tratamiento individual de los pacientes, los datos de la epidemiología

local, la detección de mecanismos de resistencia y las necesidades de vigilancia a nivel nacional.

Determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos

Se utilizarán los métodos de difusión con discos y/o sistemas automatizados y/o epsilometría e independientemente de la metodología utilizada, todos los laboratorios se comprometen a adaptarla para cumplir con el protocolo de trabajo consensuado y actualizado anualmente por la Red.

Las pruebas de sensibilidad se realizan e interpretan de acuerdo con los estándares del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) vigentes. Para algunas combinaciones de bacteria/droga, se podrán utilizar puntos de corte recomendados por otras normas o por el LNR al igual que métodos alternativos de screening, previamente validados en el LNR (ej, colistín agar spot, elución con discos, predifusión de combinaciones de antimicrobianos, etc.).

Algunos aislamientos debido a sus mecanismos de resistencia deberán ser derivados al LNR para su confirmación molecular, siguiendo las recomendaciones de las Reglas de Derivación actualizadas anualmente por el LNR:

<http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2025/05/Reglas-de-derivacion-2025-Servicio-Antimicrobianos.pdf>

Sistemas automatizados

La situación ideal en el diagnóstico de RAM sería contar con una metodología que proporcione toda la información necesaria para cumplir con los requerimientos diagnósticos y de vigilancia que demandan los laboratorios que pertenecen a la Red WHONET. En el caso de los sistemas automatizados, no existe un diseño de panel/tarjeta que abarque todos los antimicrobianos incluidos en el Protocolo de Trabajo de la Red WHONET Argentina, por lo que frecuentemente se deben probar discos adicionales para poder cumplirlo.

En cada sección del protocolo se indican los discos no incluidos en las tarjetas/paneles **que deben ser probados para cumplir con el I protocolo de trabajo**. También se propone una guía de las acciones a seguir para confirmar algunos fenotipos y completar el informe de sensibilidad a los antimicrobianos.

Para adecuarnos a los recursos disponibles en cada hospital, proponemos tres esquemas de trabajo:

- **Esquema de máxima:** los laboratorios deberán completar la prueba de todos los antimicrobianos requeridos en el Protocolo de Trabajo que no estén en los paneles/tarjetas.
- **Esquema de mínima:** se diseñó para aquellos laboratorios que no puedan cumplir con el esquema de máxima. Se redujo la cantidad de pruebas por fuera del panel/tarjeta al mínimo sin que perjudique la calidad diagnóstica y que afecte lo menos posible la información requerida para la Vigilancia Nacional. Los laboratorios que opten por el esquema de mínima disponen de dos opciones según la realidad epidemiológica de cada institución o de cada sala:
 - para **cepas sensibles a carbapenemes**
 - para **cepas resistentes a carbapenemes**, donde se incluye antimicrobianos utilizados para el tratamiento de microorganismos resistentes no contenidos en los paneles/tarjetas, o repetición de aquellos que no tienen buen desempeño en el sistema automatizado.

Cada laboratorio puede trabajar con el esquema que más se adecue a sus circunstancias.

Si los paneles / tarjetas incluyen otras drogas además de las que están en el protocolo **DEBERÁN INCLUIRLAS EN LA BASE DE DATOS.**

Es indispensable que se ensayen y se carguen en el software WHONET las pruebas complementarias para poder contar con datos representativos de la sensibilidad a los antimicrobianos y evitar sesgos.

En el caso de repeticiones donde se cuenten con dos o más datos de disco o CIM **se debe conservar sólo el que se informará al médico y borrar el que no se considere.**

PROTOCOLO DE TRABAJO

Las recomendaciones que figuran en este protocolo son el resultado del acuerdo logrado entre todos los participantes en el Taller de la Red WHONET realizado en **Junio de 2025**. En la presente edición se incorporaron algunas modificaciones en función a cambios en las normas CLSI vigentes. En rojo figuran las modificaciones introducidas a la versión previa del mismo.

I. ENTEROBACTERIALES (excepto enteropatógenos)

I.a. ENTEROBACTERIALES (ETB) AISLADAS DE INFECCIÓN HOSPITALARIA (otros que *Salmonella* Y *Shigella*)

Antibiograma mínimo

- | | |
|--|--|
| 1. Cefazolina (CFZ) ¹ | 2. Gentamicina (GEN) ¹¹ |
| 3. Amoxicilina/ac. Clavulánico (AMC) ² | 4. Amicacina (AKN) ¹¹ |
| 5. Cefotaxima (CTX) ² | 6. Trimetroprima/sulfametoxazol (TMS) |
| 7. Ceftazidima (CAZ) ² | 8. Meropenem (MER) ⁵ |
| 9. Cefoxitina (FOX) ³ | 10. Aztreonam (ATM) ⁴ |
| 11. Piperacilina/tazobactam (PTZ) ¹² | 12. Cefepime (FEP) ⁸ |
| 13. Imipenem (IMI) ⁵ | 14. Ertapenem (ETP) ⁵ |
| 15. Ciprofloxacina (CIP) ⁶ | 16. Tigeciclina (TIG) ⁷ |
| 17. Ceftazidima/Avibactam (CZA
10/4µg) ⁹ | 18. Imipenem/Relebactam (IMR) ⁹ |

En productores de carbapenemasas probar:

19. Fosfomicina (FOS) ¹³
20. Método de referencia/alternativo para evaluar la sensibilidad a COLISTIN ¹⁰

En productores de MBL sola o combinada con otras carbapenemasas probar:

21. Aztreonam/Avibactam (AZA 30/20 µg) ^{9,3}

DIFUSION CON DISCOS:

Colocar hasta 6 discos por placa, ubicados cerca de los bordes (sin disco en el medio) para poder leer diámetros de halos, ya que se comete menor error que al leer radios. Para realizar una lectura interpretada del antibiograma, se sugiere seguir la colocación estratégica de discos que se muestra en la Figura 1 (al final del documento).

En centros de salud con elevada prevalencia de KPC y/o MBL, ensayar en el antibiograma inicial el disco de ácido borónico (APB) cerca del imipenem (IMI) y aztreonam y el disco de EDTA en las proximidades del disco de CZA. **De la misma manera, en pacientes críticos sería recomendable ensayar desde el principio FOS, el test de COL y AZA si hay alta prevalencia de MBL.**

SISTEMAS AUTOMATIZADOS: probar los siguientes antimicrobianos dependiendo del esquema que haya elegido y del panel/tarjeta que se utilice:

PHOENIX:

✓ Esquema de máxima:

- Panel 406 (BGN SIST) + AKN*, ATM, CZA (10/4), IMR, **AZA**, Prueba de COL.
- Panel 504 (COMBO) + AKN*, FOX, ATM, FOS, IMR, **AZA**, Prueba de COL.
- Panel 501 (EMERGE) + IMR, **AZA**, Prueba de COL.

✓ Esquema de mínima en cepas sensibles a carbapenemas:

- Panel 406 (BGN SIST) + AKN*.
- Panel 504 (COMBO) + AKN*.
- Panel 501 (EMERGE): nada extra.

✓ Esquema de mínima en cepas resistentes a carbapenemas:

- Panel 406 (BGN SIST) + AKN*, ATM, CZA (10/4), IMR, **AZA**, Prueba de COL.
- Panel 504 (COMBO) + AKN*, ATM, FOS, IMR, **AZA**, Prueba de COL.
- Panel 501 (EMERGE) + IMR, **AZA**, Prueba de COL.

* En los paneles 406 y 504 Phoenix, la concentración menor para ampicilina es 8µg/ml, por lo que con el nuevo punto de corte ($S \leq 4\mu\text{g/ml}$), un resultado de CIM $\leq 8\mu\text{g/ml}$ no se puede discriminar si es sensible o intermedio. Los resultados de resistencia del panel se informan como dan, pero las **CIMes $\leq 8\mu\text{g/ml}$ deben confirmarse con disco u otra metodología. Se debe informar en el WHONET solo el resultado del disco y borrar el valor de CIM $\leq 8\mu\text{g/ml}$.**

- ✓ En ETB productores de AmpC, si CRO y CAZ R o I: confirmar la presencia de BLEE o hiperproducción / derrepresión AmpC.
- ✓ El Panel NMIC 406 no tiene detección de carbapenemasa, se sugiere utilizar el algoritmo elaborado por el LNR en caso de sospecha. (Figura 3).
- ✓ Los paneles nuevos de Phoenix (NMIC/ID-504, y NMIC-501) poseen detección de carbapenemasas. Se sugiere utilizar el algoritmo elaborado por el LNR (Figura 13) para optimizar la clasificación de las carbapenemasas en clases de Ambler (A, B y D) con el panel NMIC-501 (no detecta doble productores).

VITEK 2C:

- ✓ **Esquema de máxima:**
 - AST-421 + CFZ, FOX, TMS, ATM, ERT, FOS, IMR, **AZA**, Prueba de COL.
 - AST-422 + FOX, CZA, IMI, MER, ATM, IMR, **AZA**, Prueba de COL.
- ✓ **Esquema de mínima en cepas sensibles a carbapenemes:**
 - AST-421 (no IUBNC) + ERT.
 - AST-421 (IUBNC) + CFZ, TMS, FOS, ERT.
 - AST-422 + IMI, MER.
- ✓ **Esquema de mínima en cepas resistentes a carbapenemes:**
 - AST-421 + ATM, ERT, FOS, IMR, **AZA**, Prueba de COL.
 - AST 422 + CZA, IMI, MER, ATM, IMR, **AZA**, Prueba de COL.
- ✓ En ETB no-Eco no-Kpn cambiar tipificación en forma temporaria a *K. pneumoniae* para acceder al resultado del test confirmatorio de BLEE.
- ✓ En el caso de productores de MBL, debido a la falta del pocillo de ATM, el pocillo de BLEE puede dar negativo en cepas MBL+BLEE por enmascaramiento.
- ✓ En las cepas con meropenem $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ confirmar el valor de CIM con otro método (dilución, E-test) para determinar su utilidad en el tratamiento combinado (CIM hasta 8 o 16 µg/ml).

AMBOS SISTEMAS:

- ✓ Si CTX/CRO, CAZ y FEP son ≤ 1 y BLEE + puede ser un falso positivo de BLEE: confirmar según punto 2.

- ✓ Si FEP R, CRO/CTX S y CAZ S confirmar presencia de cefepimasa.
- ✓ En ETB no productores de AmpC Si FOX I o R confirmar presencia de AmpC plasmídica según punto 3.
- ✓ Si **FOS I o R**, confirmar el valor con difusión con discos. Ingresar al whonet solo el resultado del disco, borrando el resultado de CIM.
- ✓ Si **TGC I o R** confirmar el valor con difusión con discos. Si el método de difusión resulta S o R se debe ingresar este resultado y borrar el resultado de CIM. Si el resultado del disco es I, confirmar por tira de gradiente e ingresar este resultado borrando los valores de los métodos automatizados y de disco. **LO IMPORTANTE ES QUE FIGURE SOLO UN VALOR PARA CADA DROGA.**
- ✓ **Aminoglucósidos y carbapenemasas (ver sección 11)**

1. CEFAZOLINA

CFZ posee dos puntos de corte (para *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*) que se utilizan en 3 escenarios clínicos diferentes por lo que debería informarse cuidadosamente según el tipo de infección:

Tipo de infección	ATB y Vía de administración	Dosis	DISCO CFZ (mm)		CIM CFZ (µg/ml)	
			S	R	S	R
Distinta de IUBNC ¹	CFZ, Parenteral (iv)	2 gr/8hs	≥23	≤19	≤2	≥8
IUBNC ²	CFZ, Parenteral (iv)	1 gr/12hs	≥15	≤14	≤16	≥32
IUBNC ³	CFZ como predictor de cefalosporinas orales	No aplica				

IUBNC: infección urinaria baja no complicada, CFZ: cefazolina

¹Uso de CFZ como tratamiento **parenteral** de infecciones distintas de IUBNC

²Uso de CFZ como tratamiento **parenteral de IUBNC**

³Uso de CFZ como **predictor de sensibilidad a las CO (Cefaclor, Cefnidir, Cefpodoxima, Cefuroxima, Cefprozilo, Cefalexina y Loracarbef) en IUBNC**



MODELOS DE INFORME:

En infecciones por bacilos Gram negativos (BGN) de origen hospitalario se debe informar según el tipo de infección:

1. En infecciones distintas de IUBNC, **si en su hospital usan CFZ**: "CFZ iv: Sensible/ Resistente para infecciones distintas de IUBNC basado en un régimen de 2g cada 8hs" (utilizando el punto de corte S ≥23/R ≤19 mm)
2. En IUBNC, **si en su hospital usan CFZ**: "CFZ iv: Sensible (S) / Resistente (R) para IUBNC exclusivamente basado en un régimen de 1g cada 12hs" (utilizando el punto de corte S ≥15, R ≤14 mm)
3. En IUBNC: "El aislamiento en estudio es S / R a las cefalosporinas orales (cefaclor, cefnidir, cefpodoxima, cefprozilo, cefuroxima, cefalexina y loracarbef)* cuando se

utilizan como tratamiento de IUBNC exclusivamente". (Utilizar el punto de corte S ≥ 15 , R ≤ 14 mm)

***incluir en el informe solo las CO que se utilizan en su hospital.**

NOTA 1: si en su hospital no utilizan CFZ iv entonces sólo informar la opción 3.

NOTA 2: Si el aislamiento resulta resistente a CFZ puede haber sensibilidad a cefaclor, cefuroxima y cefnidir, por lo que estas drogas no se incluyen en el reporte de resistencia y si se fueran a utilizar como tratamiento, se deben probar individualmente e informar según cómo den (su prueba es de carácter optativo).



IMPORTANTE: nunca extrapolar el resultado de interpretación de CFZ parenteral ($S \geq 15$ mm) a CTN. Esta es menos activa que CFZ por lo que reportar en base a CFZ podría conducir al reporte de falsa sensibilidad en un orden del 30% (errores muy mayores).

2. DETECCIÓN DE BLEE

Los puntos de corte de sospecha de BLEE / AmpC son los que figuran en la Tabla 3A del documento M100 Ed35 del CLSI para *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *P. mirabilis* frente a CTX (≤ 27 mm) y CAZ (≤ 22 mm) que se hacen extensivos a aislamientos de *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. (Ver Figura 2).

Para confirmar la presencia de BLEE:

- ubicar el disco de amoxicilina /ác. clavulánico (AMC) entre los discos de CTX y CAZ (25-30mm de separación de centro a centro, ver figuras 1 y 2). Un agrandamiento o deformación de la zona de inhibición de CTX o CAZ en las proximidades del disco de AMC confirma la producción de BLEE (efecto "huevo").
- **evaluar la diferencia entre los halos de CAZ y Ceftazidima/clavulánico (CAC) y entre CTX y Cefotaxima /Clavulánico. Si es ≥ 5 mm se confirma la producción de BLEE.**
- **en productores de AmpC cromosómico ubicar el disco de AMC a 20-30 cm de centro a centro del disco de cefepime (FEP).**

En caso de obtener un resultado negativo para la presencia de BLEE interpretar el aislamiento con los puntos de corte que figuran en la Tabla 2A del CLSI vigente e informar R, I o S de acuerdo al halo obtenido para cada cefalosporina (ver figura 2).



CARGA EN WHONET:

- Registrar los diámetros de la zona de inhibición de CTX o CAZ sin considerar la deformación producida por el inhibidor.
- **CAMPO BLEE o ESBL: se debe cargar SIEMPRE el resultado ya sea "+" o "-". Este es un campo crucial para los análisis de RAM por lo que se considera INDICADOR para evaluar la calidad de los datos de los laboratorios.**

NOTA: NO UTILIZAR EL CAMPO BLEE_ARGENTINA (es un campo viejo que ya no tiene vigencia y no se incluye en el análisis Nacional).



INFORME DE BLEE+: informar al cuerpo médico **"Resistencia a todas las penicilinas, cefalosporinas y monobactams (aztreonam) independientemente que se observe**

sensibilidad *in vitro*."

3. CEFOTIXIMA

Se utiliza para control de calidad de la tipificación y estimación del mecanismo de resistencia. La resistencia a FOX, puede implicar presencia de AmpC cromosómica (*Serratia* spp, *Providencia* spp, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp o *Morganella morganii*). La resistencia enzimática a cefotixima es determinada por β -lactamasas tipo AmpC o carbapenemasas (excepto OXA-163) pero no por BLEE o BLEA.

En el caso de *Klebsiella* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp o *Proteus* spp los puntos de corte de sospecha de BLEE / AmpC sumado a la no sensibilidad a FOX puede evidenciar la presencia AmpC plasmídicas. Para diferenciar este mecanismo enzimático de la resistencia a FOX por impermeabilidad se debe ubicar un disco de ác. fenilborónico (APB) entre los discos de CTX y FOX. Si se observa una deformación del halo de las cefalosporinas se confirma la presencia de AmpC plasmídica.

4. AZTREONAM

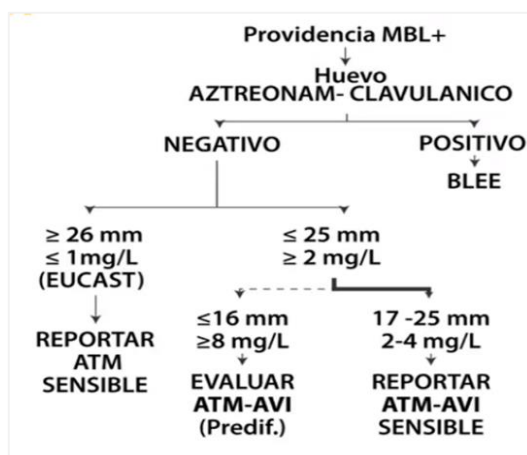
Aztreonam (ATM), es un antibiótico betalactámico de la familia de los monobactames que se destaca por permanecer activo frente a Enterobacterales productores de MBL. Sin embargo, en estos gérmenes, es común la coproducción de enzimas (BLEE, KPC, hiperproducción de AmpC) que tengan actividad sobre ATM. Por este motivo, las guías IDSA proponen la asociación de ATM con inhibidores de beta-lactamasas de última generación para el tratamiento de infecciones por BGN productores de MBL.

En aislamientos productores de MBL **sensibles a ATM** por punto de corte, se **debe descartar la producción de BLEE/AmpC** para poder informarlo como sensible, especialmente en la tribu Proteaeae, donde presentan halos de sensibilidad a ATM en presencia de BLEE/AmpC.

Para la búsqueda de BLEE/AmpC en productores de MBL sensibles a ATM, se debe observar si hay deformación en el halo de ATM frente a los discos de AMC y APB. En caso, de que la disposición de estos discos en el antibiograma primario no permita interpretar la sinergia, se debe repetir ajustando la distancia según la fórmula del punto 5.2.1.

En *Providencia* NO se debe probar la sinergia con APB porque puede dar falsos positivos debido a su AmpC cromosómica. En esta especie si se descarta la producción de BLEE, se debe informar ATM según los puntos de corte de EUCAST ($S \geq 26\text{mm}$ o $\leq 1\text{mg/L}$) como se detalla en el algoritmo.

En aislamientos productores de MBL **resistentes a ATM**, se debe investigar la sensibilidad a ATM-AVI utilizando alguno de los métodos detallados en la sección 5.3.3e informar esta combinación como opción de tratamiento. En el caso de *Providencia* spp. proceder según indica el algoritmo.





CARGA EN WHONET:

- en los aislamientos productores de MBL informar + ó – en el campo de BLEE/ESBL si se observa sinergia aztreonam-clavulánico ya sea en la prueba de doble disco o en el método de predifusión rápida de ATM – AMC.



INFORME de ATM:

- En aquellos aislamientos productores de MBL con halos o CIMs de sensibilidad a ATM y descartada la producción de BLEE/AmpC, se debe informar como sensible a ATM.
- En aquellos aislamientos productores de MBL + BLEE/AmpC con halos o CIMs de sensibilidad a ATM, se debe informar como RESISTENTE y reportar el resultado de ATM-AVI.

5. CARBAPENEMES

5.1 DETECCIÓN DE CARBAPENEMASAS

La resistencia a carbapenemes en ETB es cada vez más frecuente. Para su sospecha, se utilizan las señales de alarma del algoritmo propuesto por el LNR para detección de carbapenemasas (Figura 3):

- **IMIPENEM (IMI) ≤ 22 mm** o $\geq 2\mu\text{g/ml}$ para ETB en general (No-Proteeae, No-Salmonella)
- **IMI ≤ 24 mm** en *Salmonella* spp
- **MEROPENEM (MER) ≤ 22 mm** o $\geq 2\mu\text{g/ml}$ en tribu Proteeae debido a que las cepas salvajes presentan sensibilidad disminuida a IMI.
- **CZA ≤ 12 mm** o $> 8 \mu\text{g/ml}$

Con IMI y MER podemos detectar la mayoría de las carbapenemasas que circulan en nuestro medio (KPC y MBL). La inclusión de CZA ayuda a mejorar la detección de MBL o mutantes de KPC. Pero, aun así, un pequeño porcentaje de carbapenemasas principalmente las de Clase D prevalentes en Argentina (OXA-163) escapan a la detección, por lo que se incluyen en el algoritmo las señales de alarma que siguen

- **Ertapenem (ERTA) + piperacilina/tazobactam (PTZ):** ERTA aumenta la sensibilidad de detección de carbapenemasas (principalmente las de clase OXA, y algunas KPC y NDM no detectadas con IMI y MER), pero presenta baja especificidad. En Argentina, la resistencia a ERTA también puede deberse a la combinación de BLEE tipo CTX-M/AmpC con impermeabilidad, por lo que **para recuperar especificidad se recomienda evaluar el resultado de ERTA junto con el de PTZ.**
- En la **tribu Proteeae**, el disco de ERTA no detecta todos los productores de OXA-163 porque algunos resultan sensibles a esta droga. En este caso debe recurrirse al uso de los discos de **FEP y PTZ** como screening para aumentar la sensibilidad.



En los últimos dos años hemos detectado la presencia de carbapenemasas del tipo OXA-48 y OXA-181 en algunos hospitales del país por lo que en la Tabla 5.1 incluimos las características diferenciales con OXA-163 **y otros fenotipos que presentan algunos resultados en común.**

Tabla 5.1: Indicadores fenotípicos para diferenciar OXA-163 y OXA-48/181 de BLEE/impermeabilidad y dobles productores de NDM+KPC.

	OXA-48	OXA-163	DOBLE PRODUCTOR (NDM + KPC)	CTXM + impermeabilidad
BlueCarbaTest o CarbaNP-direct	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO
mCIM	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO
Δ eCIM-mCIM ≥5mm	NEGATIVO	-	NEGATIVO (96%) POSITIVO (4%)	-
Triton-Hodge-Test MERO	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	VARIABLE
Sinergia carbapenemes - APB/EDTA	NEGATIVAS	NEGATIVAS	VARIABLES	NEGATIVAS
C3G	SENSIBLE*	RESISTENTE	RESISTENTE	RESISTENTE
Δ CAC-CAZ	Variable	≤3 mm (85%)	≤3 mm	≥4 mm (85%)
Temocilina	≤12mm**	Variable	Variable	Variable
Ceftacídima/avibactam	SENSIBLE	SENSIBLE***	RESISTENTE	SENSIBLE
Imipenem / relebactam	RESISTENTE	SENSIBLE	RESISTENTE	SENSIBLE
Inmunocromatografía¹	OXA-48like	VARIABLE	NDM + KPC	NEGATIVO
Métodos moleculares comerciales²	OXA-48like	NEGATIVO / OXA48like	NDM + KPC	CTXM

*Los aislamientos productores de OXA-48 permanecen sensibles a las C3G excepto en los hiperproductores de AmpC o coproductores de BLEE.

** alto VPN valores. Halos >12mm excluyen OXA-48/181

*** Algunos aislamientos productores de OXA-163 pueden presentar sensibilidad borderline a CZA. (Ver Métodos para búsqueda de carbapenemasa: <http://antimicrobianos.com.ar/category/protocolo/> y Algoritmo para detección de CPE: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2018/05/Deteccion-de-cpe.pdf>).

¹ Los métodos inmunocromatográficos disponibles en Argentina hasta la fecha, son: NG 5 CARBA TEST, OKNIV RESIST 5 y RESIST 3 OOK. Los 3 métodos detectan OXA-48. Pero la detección de OXA-163 varía con el test: RESIST 3 OOK detecta en forma separada OXA48 y OXA-163, NG 5 CARBA TEST la detecta como OXA-48like y la versión actual de OKNIV RESIST 5 no la detecta.

² Los métodos moleculares comerciales disponibles en Argentina, son: Filmarray Biofire BCID2, GeneXpert Carba R, BD-Max CPO. Los 3 métodos detectan OXA-48. Pero la detección de OXA-163 varía con el test: Filmarray Biofire BCID2 no la detecta mientras que los otros dos la detectan como OXA-48like.

5.2 MÉTODOS CONFIRMATORIOS DE CARBAPENEMASAS

Ante sospecha de presencia de carbapenemasa, debe confirmarse mediante alguno de los métodos que figuran a continuación siguiendo las recomendaciones del esquema de confirmación fenotípica de la Figura 4.

5.2.1 SINERGIAS - DISTANCIA AJUSTADA ENTRE DISCOS

Frente al aislamiento de una cepa con sospecha de carbapenemasa y sin sinergia en el antibiograma inicial con APB y/o EDTA, recomendamos confirmar la sinergia ajustando la distancia entre discos según la siguiente fórmula:

DISTANCIA (centro a centro) = RADIO ATB1 + RADIO INHIBIDOR + 5 MM	
Ejemplo : ATB1 = IMIPENEM = 16 mm	INHIBIDOR = EDTA = 6 mm (sin halo)
Distancia (centro a centro) IMP-EDTA = 16/2 + 6/2 + 5 = 16mm	

Esta fórmula es de utilidad para todo tipo de sinergia.

5.2.2 MÉTODO DE DISCOS COMBINADOS DE MEROPENEM (DCM)

Incluyen los Kits de Rosco, DCMBrit y Mast. Consiste en la detección de la inhibición de los distintos tipos de carbapenemasas, midiendo las diferencias de halos entre el disco de meropenem vs discos de meropenem combinados con inhibidores (APB, EDTA, Ac. Dipicolínico, Cloxacilina, Tazobactam).

Los resultados se interpretan según las recomendaciones del fabricante. Los puntos de corte para interpretar el DCMBrit en ETB fueron revaluados post marketing en el LNR y se muestran en la Figura 12.

NOTA 1: Solo valorar los resultados del DCM-Brit si el halo de MER del kit es ≤22mm. Halos de MER ≥23mm pueden conducir a falsos positivos para el fenotipo OXA-48 like.

NOTA 2: 94% de los Doble productores (NDM+KPC) dan fenotipo Clase D en DCMBrit.

5.2.3 MÉTODOS COLORIMÉTRICOS

Incluye Blue-Carba test o Carba NP-Direct o cualquiera de sus variantes comerciales (Rapidec, Rapid CARB, Blue Kit, Carba Color Test, BlueCarba Disk, Phoenix CPO, etc). Son métodos de detección rápida basados en la capacidad de las carbapenemasas de hidrolizar imipenem, lo que produce un cambio de color del indicador de pH. BlueCarba Disk, Carba Color Test y Phoenix CPO permiten la clasificación de las carbapenemasas en Clase A, B y D. Ver protocolo Blue-Carba test y Carba NP-Direct en: <http://antimicrobianos.com.ar/category/protocolos-de-metodos-fenotipicos/>

5.2.4 TEST DE HODGE CON AGREGADO DE TRITON (THT)

Pone de manifiesto la capacidad de las carbapenemasas de hidrolizar un carbapenem (generalmente MER). El agregado de Tritón exalta la detección de las carbapenemasas en general, y en particular aquellas que están ancladas en la membrana como las NDM.

Ver protocolo en: <http://antimicrobianos.com.ar/2016/03/triton-hodge-test-tht-deteccion-de-carbapenemasas-mediante-test-de-hodge-mejorado/>

5.2.5 mCIM (modified Carbapenemase Inhibition Method) y eCIM

El mCIM consiste en pre-incubar la cepa en estudio en un caldo con un disco de MER. La presencia de carbapenemasa se evidencia ubicando este disco en una placa inoculada con *E. coli* ATCC 25922 y luego de una incubación de 18hs se lee el tamaño del halo.

El eCIM incluye el EDTA como inhibidor en la pre-incubación lo que permite detectar la presencia de metalobetalactamasas (MBL) cuando se compara el halo resultante con el del mCIM. Ver protocolo según CLSI M100 Ed. 35-Tabla 3C (2025).

Tabla 5.2.5. Interpretación de mCIM/eCIM y pruebas críticas para la detección de las principales carbapenemasas circulantes.

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 (95,6%)
	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 (4,4%)
	negativa	negativa	R a CZA	

*Requiere pruebas adicionales para diferenciar mutantes de KPC.

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

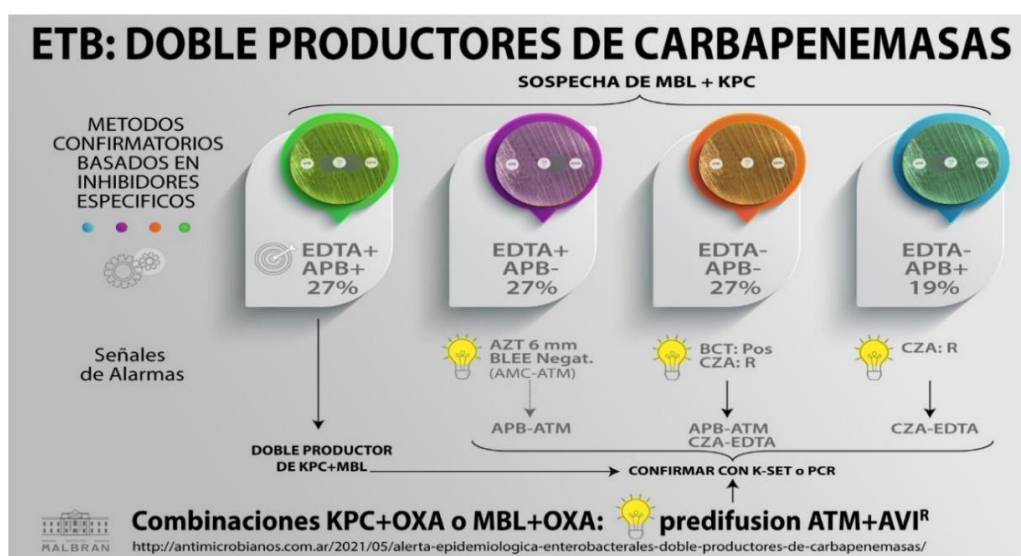
5.3 DETECCIÓN DE ETB DOBLE PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS⁴

Los aislados productores de **KPC+NDM** constituyen un doble desafío de diagnóstico y tratamiento, debido a que la coproducción de ambos mecanismos complica la detección de los rasgos característicos de cada carbapenemasa; y, por otra parte, la coproducción de NDM confiere resistencia a ceftazidima avibactam (CZA) dificultando la elección del tratamiento antimicrobiano óptimo.

Ante un aislado con "sospecha de carbapenemasa" según el Algoritmo de detección de carbapenemasas, hay ciertas señales de alarmas que disparan la búsqueda de KPC+MBL (Cuadro 5.3):

- aislamientos sospechados de KPC con resistencia a CZA,
- cepas sospechadas de MBL (EDTA positivas), resistentes a ATM y BLEE negativa (sinergia ATM-CLA negativa),
- aislamientos con sospecha de carbapenemasa y negativos para ambas sinergias (EDTA/APB) (sugestivo de clase D) y resistentes a CZA y BCT (o similares) positivo.

Cuadro 5.3. Señales de Alarma en la Búsqueda de DOBLE PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS



La información presentada anteriormente en las Tablas 5.1 y 5.2.5 complementan la detección.

De presentar alguna de las señales de alarma, se deben realizar pruebas fenotípicas, inmucromatográficas o genotípicas específicas para confirmar los dobles productores de KPC+MBL. Las más relevantes se listan a continuación.

5.3.1 Métodos ad hoc para confirmación fenotípica de KPC+MBL

- **COLOCACIÓN ESTRATÉGICAS DE DISCOS:**
 - ATM-APB: colocar a 10 mm centro a centro. Contribuye a la detección de KPC en presencia de NDM.
 - EDTA-CZA: colocar a 15 mm centro a centro (podrían requerir de mayor distancia si EDTA presenta halo). Contribuye a diferenciar si la resistencia a CZA se debe a MBL u otros mecanismos.Ambas sinergias positivas indican coproducción de KPC+MBL.
- **COLOCACIÓN ESTRATÉGICA DE LOS DISCOS DE DCMBrit®** (Discos combinados de meropenem, Britania)
Si con DCM Brit **se obtuvo un resultado para Clase D**, enfrentar los discos de MER/APB y MER/EDTA: la sinergia positiva indicará la coproducción de KPC+MBL. La ausencia de sinergia, confirma la presencia de una carbapenemasa Clase D.

5.3.2 Confirmación molecular o inmunocromatográfica

- **NG 5 CARBA TEST** (NG-Biotech, MedicaTec)- Targets incluidos: KPC, NDM, VIM, IMP y OXA-48like (dejar reposar la suspensión bacteriana con el buffer de extracción unos **15 min** previos a la siembra del test)
- **RESIST 3 OOK** (Coris, Britania) – Targets incluidos KPC, OXA-48-like y OXA-163-like (discontinuado).
- **OKNIV RESIST 5** (Coris, Britania) - Targets incluidos: OXA-48-, KPC, NDM, IMP y VIM (esta versión no detecta OXA-163).
- **OOKNV RESIST 5** (Coris, Britania) nueva versión- Targets incluidos: OXA-48, OXA-163-, KPC, NDM, IMP y VIM (próximamente).
- **Técnicas moleculares:** se podrán emplear sistemas comerciales o desarrollados in-house.
<http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/01/Detecci%C3%B3n-CBP-Multiplex.pdf>

Ver “Alerta epidemiológica: Emergencia de Enterobacterales Dobles Productores de Carbapenemasas”, <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/05/Alerta-epidemiol%C3%B3gica-dobles-productores-de-carbapenemasa-COVID-19-v4.pdf>



5.4 **REGISTRO EN WHONET DE ENTEROBACTERIALES (ETB) PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS (CPE)**

TODOS LOS ETB CON SOSPECHA DE CARBAPENEMASA (según algoritmos del LNR) **DEBEN TENER COMPLETOS LOS SIGUIENTES CAMPOS, SIN EXCEPCIÓN:**

- **MECANISMO DE RESISTENCIA** (ver sección 5.4.1)
- **SENSIBILIDAD A COLISTIN** (ver sección 10.2)
- **FOSFOMICINA:** halos o valores confirmados de CIMs (VER sección 13)

- **TIGECICLINA:** halos o valores confirmados de CIMs (Ver sección 7 y 13)
- **CZA:** halos del disco 10/4ug o CIMs (Ver sección 9.1)
- **IMR:** halos o CIMs cuando esté disponible (Ver sección 9.3)
- **BLEE:** solo en las carbapenemasas del tipo MBL y en las CRE NO-CPE
- **Predifusión CZA-ATM o disco AZA (30/20ug):** en productores de MBL o Doble Productores (Ver sección 5.3.3 y 9.3)
- **IC/PCR:** si se realiza o si se deriva

Los campos Serin-carbapenemasa, Metallo-carbapenemasa y Resistencia Enzimática ya no serán analizados por el LNR a partir de los datos 2020, no hay obligación de completarlos, pero **NO** deben ser borrados de la configuración para no perder los datos anteriores.

5.4.1 CAMPO "MECANISMO DE RESISTENCIA A CARBAPENEMES": se debe consignar el mecanismo inferido por el resultado de las pruebas confirmatorias. Las opciones dentro de este campo son:

✓**Tipo KPC:**

- **ETB NO productoras de AmpC** cromosómica con:
 1. Sinergia con APB positiva **y** sensibilidad a CZA **y/o**
 2. Blue Carba Disk/ Carba Color Test/mCIM-eCIM positivo para serin carbapenemasa **y** sensibilidad a CZA
 3. CPO positivo para Clase A **y** sensibilidad a CZA (ver figura 13)
 4. IC / PCR positiva para KPC **y/o**
 5. Aislamientos CZA R caracterizados como mutantes de KPC o coproducción de KPC+ PER.
- **ETB productoras de AmpC:** la sinergia con APB da falsos positivos por la inhibición de la AmpC por lo que no se debería tener en cuenta para la confirmación de carbapenemasas, sino que se debería jerarquizar las siguientes pruebas:
 1. método colorimétrico positivo sin sinergia con EDTA **y** sensibilidad a CZA **o**
 2. Sinergia con APB positiva **y** falta de inhibición por cloxacilina **y** sensibilidad a CZA **o**
 3. Ídem 2 a 5 del ítem anterior

✓**Tipo MBL:**

1. Sinergia con EDTA / ác. dipicolínico positiva habiendo descartado doble productor de carbapenemasa, **y/o**
2. ΔmCIM - eCIM positiva, **y/o**
3. PCR / IC positiva para MBL
4. Blue Carba Disk positivo para clase B habiendo descartado doble productor de carbapenemasa
5. Carba Color Test positivo para clase B
6. CPO positivo para Clase B Y resistencia a CZA habiendo descartado doble productor de carbapenemasa (ver figura 13)

✓**Tipo OXA:**

1. THT positivo con DCM con fenotipo OXA habiendo descartado doble productor de carbapenemasa, **y/o**
2. PCR / IC positiva para OXA.
3. Blue Carba Disk positivo para clase D habiendo descartado doble productor de carbapenemasa
4. CPO positivo para Clase D habiendo descartado doble productor de carbapenemasa (ver figura 13)

5. No incluir aislamientos que no cumplan estas condiciones.

- ✓ **Carbapenemasa (CAR):** incluye las ETB donde se detecta actividad enzimática con métodos específicos sin sinergia con los inhibidores, que presenten:
 1. Método colorimétrico y/o mCIM positivos **y SIN** sinergia con inhibidores o SIN resultado **y** sensibles a CZA (un 10% de los aislados con OXA-163 pueden cursar con R a CZA). **Estos aislamientos deberían ser enviados al LNR para su confirmación.**
 2. **No incluir ETB con THT positivo sin hacer alguna otra prueba confirmatoria debido al alto porcentaje de falsos positivos.**
- ✓ **Combinación de MBL y KPC (NBK):** ETB que presenten señales de alarma para la producción de MBL+KPC y se confirmen con pruebas fenotípicas o moleculares.
 1. Sinergia positiva con EDTA **y** APB con carbapenemes
 2. Sinergia positiva con CZA-EDTA **y** ATM-APB
 3. Método colorimétrico y/o mCIM positivos **y** DCM Brit con resultado de carbapenemasa tipo OXA **y sinergia POSITIVA entre los discos combinados de MER+EDTA y MER+PB**
 4. PCR o IC positiva para ambas enzimas
 5. **Estos aislamientos deberían ser enviados al LNR para su confirmación.**
- ✓ **Otras combinaciones de carbapenemasas (COM):** se modifica la opción "Combinación de carbapenemasas" por esta nueva denominación.
 1. ETB en las que por PCR o IC se haya determinado la presencia de más de una carbapenemasa que no sea MBL+KPC.
- ✓ **NO CARBAPENEMASA (NOC):** incluye las ETB con criterio de sospecha donde ha sido descartada la presencia de carbapenemasa mediante métodos confirmatorios. Serían fenotipos de BLEE+ impermeabilidad o AmpC+ impermeabilidad con:
 1. THT **negativo y** mCIM negativo/método colorimétrico negativos, o
 2. THT **positivo y** mCIM / Método colorimétrico negativos **con IC / PCR negativa para OXA-48 like**
 3. En ETB **productoras de AmpC** cromosómica con:
 - Sinergia con APB positiva **y** método colorimétrico negativo/ mCIM negativo **o**
 - Sinergia con APB positiva e inhibición por cloxacilina **o**
 - CPO negativo para Clase A, B y D (ver figura 13)

5.4.2 PCR/INMUNOCROMATOGRAFIA: se debe consignar el resultado del tipo de carbapenemasa (KPC, NDM, etc.) que surge de las técnicas moleculares (PCR) o inmunocromatográficas (IC) que se realizan o resultado de derivaciones a laboratorios de mayor complejidad.

También se agregaron en este campo las opciones **mcr-1 positiva o negativa** para asentar la confirmación molecular del mecanismo de resistencia transferible a colistín.



IMPORTANTE:

NO INGRESAR A WHONET RESULTADOS DE HISOPADOS DE VIGILANCIA O COLONIZACIONES.

Si decide ingresarlas debe utilizar el tipo de muestra "screening".

Derivar al LNR:

En caso de confirmarse la producción de cualquier tipo de carbapenemasa remitirse al documento **"Reglas de Derivación 2025"** <http://antimicrobianos.com.ar/derivaciones/> donde constan los fenotipos que deben enviarse.

**LLENADO DEL CAMPO DE BLEE EN PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS:**

SE DEBE CONSIGNAR EL RESULTADO DE BLEE (+ o -) en:

- ETB productores de MBL
- ETB R a carbapenemes carbapenemasa negativa

NO COMPLETAR en:

- ETB productoras de KPC / OXA-48 like / DOBLES PRODUCTORES

6. CIPROFLOXACINA

En 2019 CLSI modificó los puntos de corte de ciprofloxacina y levofloxacina para ETB y *Pseudomonas aeruginosa*. Según estudios realizados en el LNR, los nuevos puntos de corte detectan más del 90% de los aislamientos que presentan la primera mutación en QRDR o mecanismos plasmídicos de R a fluorquinolonas (PMQR) por lo que se discontinúa la búsqueda de aislamientos con sensibilidad disminuida que presenten CIMs \leq a 0.25 µg/ml o halos \geq 26mm. Se eliminó el disco de ác. nalidíxico del protocolo de trabajo.

7. TIGECICLINA

Tigeciclina (TGC) es una gliciliciclina muy activa frente a ETB, sin actividad sobre los miembros de la tribu Proteeae. Se debe informar sólo en los aislamientos provenientes de infecciones intraabdominales, de piel y partes blandas y neumonías de la comunidad, en el caso de gérmenes multirresistentes para los cuales no existan otras alternativas de tratamiento o en el caso que el médico lo solicite especialmente para tratamiento de infecciones polimicrobianas. La droga no debe utilizarse en pediatría salvo que no haya disponible otra opción terapéutica para pacientes entre 8 y 17 años.

CLSI no dispone de puntos de corte para TGC. Desde 2019, el LNR recomienda utilizar puntos de corte basados en las recomendaciones de EUCAST teniendo en cuenta los parámetros PK/PD y las opciones de dosificación. Ver Anexo 1.

Tribu Proteeae: *Morganella morganii*, *Proteus* spp. y *Providencia* spp. se consideran resistentes naturales.

Los resultados I o R de los sistemas automatizados deben confirmarse con otra metodología. De la misma manera, los resultados I de difusión con discos deben confirmarse por alguna metodología de CIM. El método epsilométrico también presenta una tendencia a dar valores de CIM 1 o 2 diluciones por encima de la CIM determinada por dilución en caldo. Si se realizan repeticiones, solo se debe cargar en WHONET el valor que se informa al médico.

8. CEFEPIME SENSIBILIDAD DOSIS DEPENDIENTE

Para el informe de cefepime, referirse a la Tabla 2A y Apéndices E y F del documento M100S31 del CLSI.

9. NUEVAS DROGAS

9.1. CEFTAZIDIMA / AVIBACTAM (CZA)

Ceftazidima / avibactam muestra actividad contra ETB productoras de BLEE y AmpC y aquellas resistentes a carbapenemes incluyendo productores de KPC, OXA-163 (las OXA-48 nativas son sensibles a ceftazidima) pero no es activa frente a MBL.

En febrero de 2015, CZA fue aprobada por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de infecciones intra-abdominales complicadas (IIAc- en combinación con metronidazol), infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc- incluyendo pielonefritis) en adultos con limitada o ninguna opción de tratamiento y para el tratamiento de neumonía intrahospitalaria y neumonía asociada a ventilador. En noviembre de 2018 fue aprobada para su uso en niños mayores de tres meses para IIAc e ITUc. En Europa y Argentina además fue aprobada para uso compasivo frente a cualquier tipo de infección con limitadas o nulas opciones de tratamiento. Si bien CZA se debe probar en todos los ETB IH, solo se debe informar en aislamientos productores de KPC y OXA-48 like.

A partir de estudios de correlación entre CIM y discos con distinta carga realizados en el LNR (Pasteran et al. ECCMID 2019), se recomienda el uso de los discos con carga 10/4µg utilizando los puntos de corte del EUCAST. **Ver Anexo 1.**

No se deben utilizar los discos con carga 30/20 µg (CLSI), ni cargar sus resultados en el WHONET.

NOTA: Según la experiencia realizada en el LNR, el método de gradiente y los paneles Phoenix, no pueden discriminar con exactitud los valores de CIM de 8 (sensible, wild-type) de los de 16 (resistente, primera mutación en KPC-2/3). Por ello, el LNR ha propuesto un Área de Incertidumbre Técnica (AIT) para los valores de CIMs de CZA de 16µg/ml. Si el panel de Phoenix o el método epsilométrico arrojan este valor de CIM, debe confirmarse el resultado resistente por otro método (preferentemente por difusión con disco de 10/4 µg, y si ellos no se encuentran disponibles en su institución, repetir el método empleado).



SOLO DEBE CARGARSE EN LA BASE WHONET los valores de los halos de difusión de **CZA con carga 10/4 ug** en el campo de antibiótico con código **CZA_ED10** (Ceftazidima/Avibactam_EUCST_DISK_10/4ug).

Derivar al LNR:

Los aislados NO MBL con RESISTENCIA CONFIRMADA a CZA, o con colonias dentro del halo/elipse de CZA.

9.2. IMIPENEM / RELEBACTAM (IMR)

La combinación **imipenem-cilastatina/relebactam** es una buena opción para el tratamiento de infección por Bacilos Gram Negativos productores de carbapenemasas de clase A (KPC), BLEE, AmpC y OXA-163. Frente a la *P. aeruginosa* el relebactam potencia la actividad del imipenem, pero la combinación no presenta actividad frente a productores de MBL, OXA-48, ni frente a *Acinetobacter* spp.

La droga fue aprobada por la FDA para su uso en infección urinaria, infección abdominal

complicada, neumonías asociadas a ventilador y neumonías intrahospitalarias y para el uso de infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en adultos con opciones de tratamiento limitadas.

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

Tabla 9.2. Puntos de corte recomendados por el LNR para interpretación e informe de IMR

IMR	CIM (µg/ml)*		Difusión (mm) (10/25 µg)		
	S	R	S	R	ATU
Enterobacterales (exc. <i>Morganellaceae</i>)	≤ 2/4	≥ 4/4	≥ 22	≤ 21	20-22



9.2.1 CARGA DE IMR EN WHONET:

Para la carga de IMR se utilizará el campo **IMR_ND10 (IMIPENEM/RELEBACTAM CLSI – 10/25ug)**. Allí se cargará el valor numérico del resultado obtenido en la difusión con discos.

Para su interpretación se deben configurar los puntos de corte generales de difusión según recomendación del LNR: **S ≥ 22mm, R ≤ 21mm**.

También se utilizarán los campos **IMR_NM (IMIPENEM/RELEBACTAM CLSI - MIC)** e **IMR_NE (IMIPENEM/RELEBACTAM CLSI - Etest)** para cargar los valores e CIM.

Para su interpretación se deben configurar los puntos de corte generales de CIM y Etest según recomendación del LNR: **S ≤ 2 mg/L, R ≥ 4 mg/L**. <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2025/07/Configuracion-de-campo-de-datos-IMI-REL-y-AZA.pdf>

9.3. AZTREONAM/ AVIBACTAM (AZA)

Hasta disponer de los discos de Aztreonam-Avibactam (AZA), el LNR validó dos técnicas de tamizaje para evaluar la sinergia entre CZA y ATM:

- **PRE-DIFUSIÓN RÁPIDA de CZA-ATM:** Consiste en predifundir el inhibidor (disco de CZA 14µg) durante 15 minutos a temperatura ambiente, en un MH previamente hisopado con el inóculo bacteriano. A continuación, se remueve el disco de CZA y se coloca en el mismo lugar un disco de aztreonam (30µg) continuando la incubación tradicional (16-18 hs a 35°C). Los puntos de corte sólo se estandarizaron con discos de CZA de Britania. Esta prueba puede presentar falsas sinergias negativas en valores cercanos al punto de corte por lo que los resultados “no salvajes” deberían confirmarse con otra metodología (ej: AVITEST). Ver el detalle del procedimiento en la figura 6.
- **AVITEST:** Consiste en preparar placas de Mueller-Hinton suplementadas con avibactam (4ug/ml) obtenido desde el frasco ampolla de Ceftazidima/Avibactam. En estas placas se enfrenta el inóculo bacteriano con un disco o tira de ATM. <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2025/04/PROTOCOLO-AVITEST-MARZO-2025.pdf>

En 2025 estarán disponibles en Argentina, los discos comerciales de AZA (30/20 µg) por lo que se podrán reemplazar las técnicas de tamizaje anteriores con una herramienta práctica y estandarizada. Sin embargo, debe prestarse especial atención a los puntos de corte a utilizar para informar la sensibilidad a esta combinación, debido a que **coexistirán dos formulaciones con la misma finalidad terapéutica, pero con dosis y esquemas de dosificación distintos**:

- CZA 2,5g q8hs y ATM 2g q 8hs infundidos simultáneamente durante 3hs, y
- EMBLAVEO® (ATM 1,5g + AVI 0,5g) q 6hs en infusión de 3hs.

Tabla 9.3. Puntos de corte recomendados por el LNR para el informe de AZA según la formulación farmacéutica

ENTEROBACTERIALES. 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	≤ 4/4	8/4	≥ 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



INFORME DE AZA (30/20 µg):

Se debe tener en cuenta la formulación que reciba el paciente:

HALO DE AZA (30/20)	INFORME
≥25 mm	El aislado es SENSIBLE a todas las formulaciones
≤17 mm	EL aislado es RESISTENTE a todas las formulaciones.
18 – 24 mm	El aislado es NO-SALVAJE a CZA + ATM. El aislado es SENSIBLE a AZA (si el halo es ≥21 mm) o INTERMEDIO a AZA (con halos entre 18 y 20 mm).

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

Ejemplo: Disco AZA: 24 mm.

Interpretación: NO Salvaje o sinergia negativa para la formulación CZA + ATM.

Sensible para la formulación AZA.

Un aislado salvaje a la formulación combinada de CZA + ATM (q8h) será invariablemente sensible a la nueva formulación de AZA (q6h). Pero un aislado sensible a la nueva formulación de AZA (CIMs entre 2/4 y 4/4 ug/mL) puede ser no-salvaje a la formulación combinada de CZA + ATM.



CARGA DE RESULTADOS EN WHONET:

- PREDIFUSIÓN CZA-ATM: se debe cargar los mm obtenidos en el disco de Avibactam (AVB_ND). Las instrucciones para realizarlo se encuentran en

<http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/07/Instructivo-para-la-modificaci%C3%B3n-de-la-base-WHONET-2021.-v05.05.pdf>

- **AVITEST:** Si da sensible completar "S" en el campo de AVB_ND y si da resistentes completar "R" en el mismo campo.
- **DISCO AZA 30/20:** Se debe configurar el campo AZA_ND30 Allí se cargará el valor numérico del resultado obtenido en la difusión con discos.
<http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2025/07/Configuracion-de-campo-de-datos-IMI-REL-y-AZA.pdf>

10. POLIPÉPTIDOS

Resistencia Natural (RN) a polimixina o COL: *Proteus* spp, *M. morgannii*, *Providencia* spp, *Serratia* spp, *Cedecea* spp o *Edwardsiella tarda*.

Las metodologías tradicionales presentan graves problemas para evaluar la sensibilidad a COL. La difusión con discos está desaconsejada, y los sistemas automatizados y el método epsilométrico presentan porcentajes inaceptables de errores muy mayores (falsos sensibles) por lo que los valores de sensibilidad deben confirmarse utilizando **métodos alternativos** validados, mientras que los resultados de **resistencia pueden ser informados sin confirmación alguna** (errores mayores o falsos resistentes $\leq 3\%$).

Es fundamental que en todos los pacientes en que se vaya a utilizar COL dentro del esquema de tratamiento, se disponga de un resultado certero (con un método avalado por el LNR descriptos en el punto 9.1) y oportuno (junto con el antibiograma inicial).

Los hospitales pueden elegir el método que mejor se adecúe a su realidad, y probarlo en forma rutinaria a todos los ETB de infecciones intrahospitalarias o solo a aquellos pacientes de unidades críticas. Incluso se puede realizar la prueba en una segunda instancia frente a aislamientos multirresistentes (MR), pero sabiendo que este tiempo de demora puede ser crítico para la recuperación del paciente.

10.1 MÉTODOS PARA DETERMINAR LA SENSIBILIDAD A COLISTIN

La sensibilidad a COL puede evaluarse con algún **método de referencia como** micro o macrodilución en caldo, dilución en agar, Microscan o Sensititre, pero estas técnicas no están al alcance de los laboratorios clínicos, por lo que se recomienda utilizar los **métodos alternativos** evaluados por el LNR como: predifusión con tabletas de COL, COL Agar Spot, COL test, Elución con discos de COL, y COL Drop. Ver en <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2017/09/Boletin-PCC-NAC-Nro.5-Metodos-de-Evaluacion-Sensibilidad-a-POLIMIXINAS-Sep-20171.pdf> y <http://antimicrobianos.com.ar/2017/09/protocolos-colistin/> y CLSI, M100-S35 Tabla 3D

10.2 CARGA EN WHONET: CAMPO SENSIBILIDAD A COLISTIN

TODOS LOS BGN CON RESISTENCIA A CARBAPENEMES deben tener cargado en este campo el **resultado de las pruebas de sensibilidad a COL**, de modo que haya un único campo que aglutine los resultados de todas las metodologías posibles.

SE DEBE CARGAR:

- Resultados de métodos de referencia
- Resultados de métodos alternativos
- Sólo resultados de **RESISTENTE** por Vitek 2C, Phoenix o método epsilométrico.

NO SE DEBE CARGAR:

- Resultados de difusión con discos
- Resultados de **SENSIBLE** obtenidos por Vitek 2C, Phoenix o método epsilométrico.

COMO CARGAR:

- Las opciones de llenado del campo serán S, I o R.
- Para Agar Spot, Col Brit o Colistín Drop, la presencia de crecimiento se carga como "R" y la ausencia de desarrollo se considera "S".
- La opción "I" sirve para las situaciones **indeterminadas** de las técnicas de elución, micro o macrodilución en caldo (ej: crecimiento en tubos/pocillos salteados) o los resultados **intermedios de la predifusión**. Esta opción no debe incluirse en el informe clínico, se debe repetir la determinación por el mismo u otro método alternativo y se cargará en el campo la interpretación que se informe al médico.

Si el laboratorio prueba algún método de referencia/alternativo en forma sistemática a todos los BGN, sugerimos llenar este campo para todos BGN y no solo para los R a carbapenemes.

10.3 PUNTOS DE CORTE DE COLISTIN

Los puntos de corte de CLSI para los métodos de CIM sólo permiten informar las categorías Intermedio o Resistente. A pesar de comprender y considerar válidas las razones de esta modificación, desde el LNR consideramos que el informe de Intermedio para polipéptidos genera incertidumbre y envía un mensaje poco claro para el cuerpo médico, sobre todo considerando que se trata de una droga tan relevante en nuestro país para el tratamiento de gérmenes multiresistentes.

Por esta razón desde el LNR seguimos utilizando la normativa **EUCAST e incorporamos las modificaciones propuestas en el año 2022. Ver Tabla 1.**

Para más detalles ver: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2022/04/NOVEDADES-CLSI-2022.pdf>

10.4 RECOMENDACIÓN PARA EL INFORME DE COLISTIN (LNR)

- Se sugiere informar SENSIBLE o RESISTENTE según el resultado del Método de Referencia/Alternativo utilizado.
- Si se utilizan métodos automatizados (Phoenix o Vitek) o epsilométricos, solo se pueden informar los resultados de **RESISTENTE**. Los resultados de **SENSIBILIDAD** deben estudiarse con algún Método de referencia o alternativo.
- Si se utiliza un método de CIM, recomendamos utilizar los puntos de corte del EUCAST 2022 descriptos en el punto 10.3.
- Las CIMs de COLISTIN predicen las CIMs de Polimixina.
- **En todos los casos recomendamos acompañar el informe de sensibilidad a COLISTIN de una nota que diga:**

NOTA: "COLISTIN es una droga con un estrecho margen terapéutico y elevada toxicidad. Se debe utilizar a las dosis apropiadas (dosis máximas ajustadas a la función renal e incluir dosis de carga) y considerar el uso de tratamientos combinados. La administración endovenosa de COLISTIN no asegura el éxito para el tratamiento de neumonías".

Derivar al LNR:

- únicamente ETB resistentes a COL en aislamientos con sospecha de **Pandrog-resistentes**.
- en 2025 se eliminó el motivo de derivación "Aislamientos de *E. coli* resistentes a COL por cualquiera de los métodos sugeridos por el LNR, SIN CARBAPENEMASA ADQUIRIDA ASOCIADA".

11. AMINOGLUCÓSIDOS

En la edición 2023 de CLSI se produjeron varios cambios respecto a los aminoglucósidos tanto para Enterobacterales como para *Pseudomonas aeruginosa*. Estos cambios obedecen a la revisión de los puntos de corte en base a los parámetros PK/PD, de manera de asegurar que con las dosis recomendadas se logre alcanzar el parámetro necesario para un tratamiento exitoso. En Enterobacterales esto implica un cambio en el punto de corte para gentamicina, tobramicina, y amikacina, los cuales tienen como propósito evitar fallas de tratamiento. Tobramicina aún no está disponible en Argentina por lo que, por el momento, no va a ser incorporado al protocolo de vigilancia.



Se debería adicionar un comentario al informe: ***“Se recomienda el uso de aminoglucósidos en terapia combinada, excepto para infecciones del tracto urinario donde puede ser utilizado como monoterapia”.***

AMINOGLUCÓSIDOS Y CARBAPENEMASAS: en ETB productoras de carbapenemasas tipo MBL, frente a un resultado de sensibilidad a los aminoglucósidos con el método automatizado, se recomienda probar los discos de GEN y AKN e informar el resultado que dé el disco. Esto se debe a la asociación entre las carbapenemasas y el mecanismo de resistencia a aminoglucósidos mediado por metilasas. La presencia de este mecanismo confiere resistencia de alto nivel a aminoglucósidos (CIMs mayores a 512 µg/ml y halos de 6mm) pero en algunas ocasiones puede observarse crecimiento en cocarda o pátina en la difusión y crecimiento en pocillos salteados en la microdilución. En los automatizados, debido al rango acotado de diluciones, los pocillos salteados se pueden ver como falsa sensibilidad a GEN y/o AKN.

12. PIPERACILINA/TAZOBACTAM

En 2022, CLSI reemplazó la categoría intermedia por SDD (sensibilidad dosis dependiente). Es importante informar el esquema de dosificación considerado en cada categoría. Por ejemplo: ***“Los puntos de corte de sensibilidad están basados en un esquema de dosis de 3.375-4.5g cada 6hs en infusión de 30 min. Los puntos de corte de Sensibilidad Dosis Dependiente están basados en un esquema de dosis de 4.5g cada 6hs en infusión de 3hs o de 4.5g cada 8hs en infusión de 4 hs.”***

Para el manejo de este antimicrobiano en productores de BLEE se recomienda incluir una nota. Por ejemplo: ***“No se recomienda el uso de PTZ en aislamientos de infecciones severas independientemente de la sensibilidad in vitro”.***

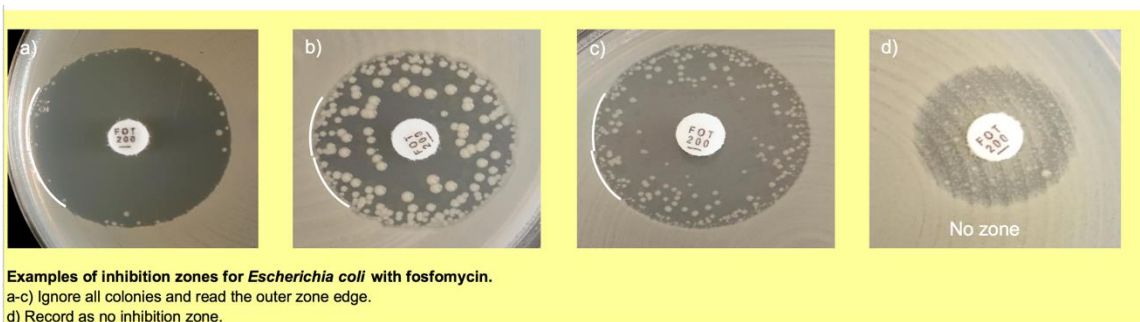
13. FOSFOMICINA

En casos de ETB intrahospitalarias se debe probar el disco de fosfomicina e informar utilizando los puntos de corte parenterales sugeridos por el LNR en el **Anexo1. (Tabla de Puntos de corte no incluidos en el CLSI).**

Debe tenerse especial cuidado al leer la zona de inhibición de los discos de fosfomicina. No deben considerarse las colonias dentro del halo de inhibición, sino que debe leerse sólo el crecimiento que genera un halo definido.

Sugerimos que se priorice la compra de discos con la carga de 200 µg, así unificamos la carga en toda la Red.

Ejemplo de lectura de discos de FOS según EUCAST 2017:



I.b. INFECCIONES URINARIAS NO COMPLICADAS (Infección urinaria ambulatoria en pacientes sin patología de base)

Antibiograma mínimo (una placa y 1/2)

1. Ampicilina
2. Cefazolina (CFZ) (1)
3. Ampicilina/sulbactam
4. Trimetoprima/sulfametoxazol
5. Ciprofloxacina (3)(4)
6. Nitrofurantoína
7. Fosfomicina 200µg (4)
8. ~~Colistín (2)(6) (OPTATIVO)~~

Antibióticos opcionales:

Cefuroxima (CXM)*
Cefixima (FIX)*
Gentamicina

* En el caso de ensayarlas, ubicarlas a 25-30 mm de centro a centro del disco de AMS como "screening" de BLEE en aislamientos de IU de la comunidad. Cualquier deformación (efecto huevo) del halo de CXM o FIX debe confirmarse la presencia de BLEE por los métodos habituales.

SISTEMAS AUTOMATIZADOS: si bien la cantidad de antimicrobianos exigidos por el protocolo en las IUBNC es menor que la de los paneles automatizados, los que utilicen estos sistemas **deben cargar la totalidad de las CIMs que proporcionan los paneles.**

PHOENIX:

- ✓ Se recomienda probar Panel urinario 407 + **disco de FOS.**
- ✓ Si se usa el Panel 406, sin rango extendido urinario (CFZ: 2-8 µg/ml), si CFZ > 8 µg/ml **PROBAR DISCO DE CFZ** y borrar el valor de CIM (DEJAR SOLO EL VALOR DE DISCO) + **disco de NIT.**

VITEK 2C:

- ✓ Se recomienda probar la tarjeta urinaria N422 que contiene todos los antimicrobianos del protocolo.

Si se ensayan drogas fuera del protocolo, se deben cargar los resultados de las mismas en la base de datos solo si se prueban sistemáticamente. No se deben cargar si se prueba de forma ocasional o sesgada.



IMPORTANTE: Para los aislamientos que presenten resistencia a las drogas del antibiograma mínimo recomendado para gérmenes de infección urinaria no complicada, debe completarse la sensibilidad con los antibióticos del antibiograma mínimo designado para infecciones hospitalarias por ETB (tres placas, ver arriba). Introducir a la base de datos los resultados del antibiograma adicional.

1. CEFAZOLINA

1.1. INFORME DE CEFALOSPORINAS ORALES

Desde 2014, Cefazolina (cefalosporina de primera generación, CFZ) reemplaza a cefalotina (CTN) como predictor de la sensibilidad a cefalosporinas orales (CO) como cefaclor, cefuroxima, cefalexina, cefprozilo, cefdinir y loracarbef en infecciones urinarias bajas no complicadas (IUBNC) producidas por *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp y *Proteus mirabilis*.

En 2015, los datos de la Red WHONET mostraron que CTN sobreestimaba la resistencia a las CO en un 14,6 % (7,1% CFZ R vs 21,7% CTN R) si se considera solo los aislamientos resistentes a CTN y en un 35,8% (7,1 CFZ R vs 42,9 % CTN no S) incluyendo los intermedios a CTN.

En IUBNC, CFZ se interpreta únicamente con el punto de corte urinario (CFZ $S \geq 15/R \leq 14$ mm).



Según el valor obtenido se debería informar:

1. "El aislamiento en estudio es sensible a las cefalosporinas orales (cefaclor, cefdinir, cefpodoxima, cefprozilo, cefuroxima, cefalexina y loracarbef)* cuando se utilizan como tratamiento de IUBNC exclusivamente". ($S \geq 15$ mm)
2. "El aislamiento en estudio es resistente a las cefalosporinas orales (cefaclor, cefprozilo, cefalexina y loracarbef)* cuando se utilizan como tratamiento de IUBNC exclusivamente". ($R \leq 14$ mm)

***elegir de estas cefalosporinas orales solo las que se utilizan en su hospital.**

NOTA 1: cefazolina es un buen predictor de sensibilidad a cefalosporinas orales en IUBNC. ESTA DROGA NO TIENE PRESENTACIÓN ORAL POR LO TANTO NO SE DEBE INFORMAR LA SENSIBILIDAD/RESISTENCIA A CFZ EN IUBNC, sino **SENSIBILIDAD O RESISTENCIA A LAS CEFALOSPORINAS ORALES UTILIZADAS EN SU HOSPITAL**.

NOTA 2: Si el aislamiento resulta resistente a CFZ, puede haber sensibilidad a **cefaclor, cefuroxima y cefnidir** por lo que no se deben incluir estas drogas en el reporte de resistencia. Si se van a utilizar se deberían probar individualmente e informar según como dan (su prueba es de carácter optativo).

1.2. DETECCIÓN DE BLEE o AmpC

En aislamientos de *E. coli*, el alto nivel de resistencia a CFZ (halos de 6mm) es un muy buen predictor de resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido mediada por producción de BLEE, AmpC plasmídico y por carbapenemasas. En general el mismo fenómeno se observa para aislamientos de *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* y *Citrobacter koseri*.

Una excepción a esta regla son las cepas productoras de OXA-48-like que pueden mostrar S a CFZ (inclusó algunas OXA-163).

Los halos de CFZ entre 7 y 14mm, pueden incluir hiperproductores de BLEA y algunas BLEE, por lo que recomendamos que **todos los aislamientos no sensibles a CFZ (≤ 14 mm)** sean estudiados para la búsqueda de BLEE o AmpC plasmídico y/o carbapenemasas (ver algoritmo de la figura 3). De confirmarse alguno de estos mecanismos completar el antibiograma de infecciones hospitalarias por ETB.



IMPORTANTE: En IUBNC COMPLETAR SIEMPRE EL CAMPO DE BLEE. Si CFZ fuera sensible completar como "-". Si CFZ fuera resistente consignar el resultado de la confirmación de la BLEE con un "+" o "-", según sea el resultado.



NOTA: En el caso de confirmar la presencia de BLEE en una IUBNC, informar las cefalosporinas de 2ª o 3ª generación como dan en el ATB según los puntos de corte correspondientes y si se observa sensibilidad a dichas drogas agregar al pie del informe: "Aislamiento productor de BLEE, probable éxito de tratamiento en IUBNC". El resultado de la detección de BLEE para esta patología tiene valor epidemiológico.

2. NOTA INTERPRETACIÓN INTERMEDIO

En 2022, las normas CLSI introdujeron, en la Tabla 2, el símbolo “~” (caret) en la categoría Intermedio en los siguientes antibióticos: ampicilina, amoxicilina/clavulánico, ampicilina/sulbactam, ceftolozano/tazobactam, imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam, ceftarolina, cefalosporinas de segunda y tercera generación, aztreonam, carbapenemes, aminoglucósidos, y quinolonas.

CLSI aclara que: “Un resultado en la categoría intermedia (I) que tiene el símbolo “~” (caret) indica que se trata de un agente con el potencial de concentrar en orina. El I~ es solo informativo. La decisión de informar I~ debe tomarla cada laboratorio en función de las guías institucionales y la consulta del personal médico apropiado”. **Por lo que desde el LNR recomendamos que cuando aparezca esta interpretación, se incluya en el informe una nota aclaratoria como, por ejemplo: “Debido a su capacidad de concentrar en orina podría ser una opción de tratamiento en IUBNC”**

3. CIPROFLOXACINA

En 2019 CLSI modificó los puntos de corte de CIP y LVX para ETB y *Pseudomonas aeruginosa*. Según estudios realizados en el LNR, los nuevos puntos de corte detectan más del 90% de los aislamientos que presentan la primera mutación en QRDR o mecanismos plasmídicos de R a FQ (PMQR) por lo que se discontinúa la búsqueda de mecanismos en aislamientos con sensibilidad disminuida que presenten CIMs \leq a 0.25 µg/ml o halos \geq 26mm. Se elimina el disco de ác. nalidíxico del protocolo de trabajo.

En los últimos años se han multiplicado las publicaciones que asocian a CIP con reacciones adversas graves incapacitantes y potencialmente irreversibles que pueden ocurrir simultáneamente en el mismo paciente. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen tendinitis, rotura de tendones, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos del sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza severos y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de horas o semanas después de comenzar el tratamiento en pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes durante el tratamiento de infecciones bacterianas leves o moderadas. La FDA (Food and Drugs Administration) de USA y la EMA (European Medicines Agency) han publicado advertencias a este respecto y recomiendan evitar el uso de CIP para el tratamiento de infecciones bacterianas leves o moderadas, a menos que no se puedan usar otros medicamentos antibacterianos comúnmente recomendados para estas infecciones.

4. FOSFOMICINA

Debido a las recomendaciones acerca de la restricción de la CIP para el tratamiento de infecciones leves o moderadas, muchas guías de práctica clínica incluyen FOS dentro de las drogas de primera línea para el tratamiento de las IUBNC. En este marco, a partir de 2020 **incluimos FOS en el antibiograma de la IUBNC para poder contar con datos de vigilancia nacional para este antimicrobiano** (ver lectura del disco de FOS en la sección anterior).

CLSI definió puntos de corte urinarios para el disco de FOS de 200µg solo para *E. coli*, por eso recomendamos el uso de esta carga y tenerlo en cuenta en futuras compras para poder unificar los datos de la red. En el caso de tratarse de otras ETB distintas de *E. coli*, se deben utilizar los **puntos de corte de FOS 200µg de uso sistémico recomendados por el LNR**. En caso de poseer **discos de 50µg también se deben usar los puntos de corte sistémicos recomendados por el LNR** para esa carga de disco (**Ver Anexo 1**).

II. ENTEROPATÓGENOS

II.a. *Salmonella* sp. y *Shigella* spp.

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERAN COLOCARSE EN LAS PLACAS

Antibiograma de mínima sólo para diarreas (una placa y media)

1. Ampicilina
2. Trimetoprima /sulfametoxazol
3. Ciprofloxacina (3)
4. Cefpodoxima (1)
6. Fosfomicina (4)
7. Nitrofurantoína (sólo para *Shigella*)
8. Azitromicina (2)
9. Colistín (3) (OPTATIVO)



NOTA: En el caso que se trate de una infección sistémica por *Salmonella* sp., ensayar las drogas correspondientes al antibiograma mínimo (tres placas) establecido para infecciones hospitalarias por ETB.

SISTEMAS AUTOMATIZADOS: los laboratorios que decidan utilizar paneles o tarjetas deben cargar en Whonet todos los valores de CIMs que proporciona el sistema automatizado. También deben completar los antimicrobianos faltantes para cumplir con el protocolo según el siguiente esquema:

PHOENIX:

- ✓ Se recomienda utilizar el panel sistémico NMIC-406 + disco AZI.
- ✓ Si se utiliza el panel urinario NMIC-407 probar FOS + disco AZI.
- ✓ *Salmonella* y ciprofloxacina: los paneles NMIC-406 y 407 carecen de la concentración 0,06 µg/ml de ciprofloxacina (rango CIP 0,125-2 µg/ml). Si CIM de CIP ≤ 0,12 µg/ml, no se puede definir si es S o I. **Se debe probar CIP por difusión y cargar ese valor en la base WHONET y borrar el de CIM.**
- ✓ Si se utiliza el panel NMIC-501 (Emerge) probar disco AZI (rango ciprofloxacina 0,06- 2 µg/ml, no será necesario probar el disco de CIP).

VITEK 2C:

- ✓ Se recomienda probar la tarjeta urinaria N422 + disco AZI.



IMPORTANTE: Según el consenso de SADEBAC para ETB, informar el resultado de las pruebas de sensibilidad siempre que se trate de un aislamiento de *Salmonella* Typhi. En los casos de infecciones causadas por *Salmonella* no Typhi informar el resultado de la prueba de sensibilidad sólo en los siguientes casos:

- Localizaciones extraintestinales

- Materia fecal en niños menores de 6 meses, gerontes, inmunocomprometidos y pacientes con prótesis.

Puntos de corte *Salmonella* y *Shigella* spp:

En la edición M100 34Ed del 2024, se creó una nueva Tabla (2A-2) para los puntos de corte de CIM y difusión para *Salmonella* y *Shigella* spp., separando a estas especies de la Tabla de Enterobacterales 2A-1.

1. CEFPODOXIMA

Cefpodoxima (CPD) no debe informarse, solo se prueba como "screening" de BLEE y resistencia a cefalosporinas de tercera generación. En caso de presentarse no sensibilidad a esta droga (halos ≤ 21 mm) se debe confirmar la presencia de BLEE/AmpC como lo explica en las secciones **1a.2** y **1a.3**.



IMPORTANTE: Completar siempre el campo de BLEE. Si CPD fuera sensible completar como "-". Si CPD fuera resistente consignar el resultado de la confirmación de la BLEE con un "+" o "-" según sea el caso.

Derivar al LNR:

Salmonella spp. y *Shigella* spp. con resistencia a cefalosporinas de tercera generación.

2. AZITROMICINA

Azitromicina comenzó a utilizarse a nivel mundial como alternativa de tratamiento de las infecciones extraintestinales por *Salmonella* spp. frente al aumento en la resistencia a fluorquinolonas y cefalosporinas de tercera generación.

En la Tabla 2A-2 de CLSI M-100 figuran los puntos de corte específicos para *Salmonella* Typhi y *Shigella* spp., **dese el LNR recomendamos extender los puntos de corte de *S. Typhi* al resto de las salmonellas.**

Las zonas de inhibición pueden ser no muy definidas o presentar doble halo, por lo tanto, para los métodos de difusión (por discos o con tiras de gradiente), la lectura se debe realizar con luz reflejada teniendo en cuenta la inhibición completa. En el caso de *S. sonnei* esta dificultad puede ser mayor, por lo que CLSI recomienda realizar CIM en caso de difícil lectura.

3. FOSFOMICINA

Si bien en CLSI no hay puntos de corte específicos para *Salmonella* y *Shigella*, usaremos los puntos de corte sistémicos recomendados por el LNR, ver (**Ver Anexo 1**). Recomendamos utilizar los discos de 200µg para unificar los datos de la Red.

II.b. *Campylobacter* spp.

Se recomienda un antibiograma de mínima para aquellos que realicen aislamiento de *Campylobacter* spp. La metodología utilizada y los puntos de corte son los que recomienda CLSI en la Tabla 5 del documento M45 (3era edición).

Drogas sugeridas para coprocultivos

1. Eritromicina
2. Ciprofloxacina
3. Tetraciclina

En el caso de infecciones extraintestinales por *Campylobacter* spp. debe recurrirse a otras drogas con acción sistémica como las que se enumeran abajo. Las cefalosporinas de tercera generación no son una buena opción para este germen debido a problemas de permeabilidad. No se cuenta con puntos de corte para estos antimicrobianos por lo que se utilizan los de ETB de la Tabla 2A, según lo recomendado por la literatura. Los halos obtenidos en general son muy grandes por lo que se recomienda colocar hasta 4 discos por placa.

Drogas sugeridas para infecciones sistémicas

- | | |
|----------------------------------|-------------------|
| 1. Amoxicilina / ác. Clavulánico | 2. Gentamicina |
| 3. Cefepima | 4. Ciprofloxacina |
| 5. Imipenem | 6. Cefalotina (1) |
| 7. Ac. Nalidíxico (1) | |

- (1) Estas drogas pueden probarse sólo con fines de identificación y se interpreta como resistente si hay ausencia de halo. Debido a la alta tasa de resistencia adquirida a quinolonas en *C. jejuni* y *C. coli*, el disco de ác. nalidíxico no contribuye en la tipificación, pero en el caso de infecciones sistémicas donde el *C. fetus* adquiere protagonismo la resistencia a ác. nalidíxico y la sensibilidad a ciprofloxacina orienta en la identificación de esta especie.

II.c. *Vibrio cholerae*

Drogas acordadas

1. Tetraciclina
2. Ampicilina
3. Trimetoprima/Sulfametoxazol
4. Cloranfenicol
5. Nitrofuranos (1)
6. Eritromicina (2)
7. Norfloxacin (1)

- (1) Utilizar puntos de corte de ETB.
(2) Utilizar el punto de corte de *Staphylococcus* spp.

III. OTROS BACILOS GRAM NEGATIVOS

III.a. *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiograma de mínima (dos placas, ver figura 4)	
1. Ceftazidima	7. Piperacilina/tazobactam
2. Cefepime	8. Aztreonam (solo para MBL)
3. Imipenem (2)	9. Imipenem/relebactam (6.3)
4. Ciprofloxacina	10. Ceftazidima/ac. Clavulánico
5. Meropenem (2)	11. Ceftolozano/tazobactam (6.1)
6. Amicacina (7)	12. Cefazidima/avibactam 10/4 µg (6.2)

DIFUSION CON DISCOS:

Para realizar una lectura interpretada del antibiograma, se sugiere seguir la colocación estratégica de discos que se muestra en la Figura 8 (al final del documento). En 2021 se elimina el disco de EDTA de la **placa inicial** debido a la baja prevalencia de MBL en *P. aeruginosa* a nivel nacional excepto para aquellos laboratorios que presenten mayor prevalencia de este mecanismo. Se sigue utilizando el disco de EDTA para confirmación de MBL.

SISTEMAS AUTOMATIZADOS: probar los siguientes antimicrobianos dependiendo del esquema que haya elegido y del panel/tarjeta que se utilice:

PHOENIX:

✓ **Esquema de máxima:**

- Panel 406 (BGN SIST): CZA, C/T, IMR, Prueba de COL.
- Panel 504 (COMBO): C/T, IMR, Prueba de COL.
- Panel 501 (EMERGE): IMR, Prueba de COL.

✓ **Esquema de mínima en cepas sensibles a carbapenemes:**

Nada extra.

✓ **Esquema de mínima en cepas resistentes a carbapenemes:**

- Panel 406 (BGN SIST): CZA, C/T, IMR, Prueba de COL.
- Panel 504 (COMBO): C/T, IMR, Prueba de COL.
- Panel 501 (EMERGE): IMR, Prueba de COL.

VITEK:

✓ **Esquema de máxima:**

- AST-421: IMR, Prueba de COL.

✓ **Esquema de mínima en cepas sensibles a carbapenemes:**

- AST-421: No probar nada extra.

✓ **Esquema de mínima en cepas resistentes a carbapenemes:**

- AST-421: IMR, Prueba de COL.

III.b. *Acinetobacter* spp.

Antibiograma de mínima (dos placas, **ver figura 5**)

1. Gentamicina (7)	8. Piperacilina/tazobactam
2. Ceftazidima*	9. Ampicilina/sulbactam (3)
3. Cefepime	10. Minociclina (4)
4. Imipenem (2)	11. Trimetoprima-sulfametoxazol
5. Ciprofloxacina	12. EDTA (2)
6. Meropenem (2)	13. Ceftazidima/ác. clavulánico OPCIONAL**
7. Amicacina	14. Tigeciclina (5)

DIFUSION CON DISCOS:

Para realizar una lectura interpretada del antibiograma, se sugiere seguir la colocación estratégica de discos que se muestra en la Figura 9 (al final del documento).

* Colocar el disco de CAZ al lado del de IMP (efecto huevo puede indicar presencia de BLEE inhibible por imipenem como por ej. GES)

** Debido a la alta prevalencia de carbapenemasa tipo OXA en el país, la búsqueda de BLEE en *Acinetobacter* spp debería estar limitada únicamente a los aislados imipenem sensibles. Para screening de BLEE el disco de CAC puede presentar resultados falsos positivos en *Acinetobacter*. Confirmar los resultados positivos con sinergia AMC-CAZ 1,5 cm centro a centro.

SISTEMAS AUTOMATIZADOS: probar siempre los siguientes antimicrobianos dependiendo del panel/tarjeta que se utilice:

PHOENIX:

- Panel 406: **AMS***, MIN, Prueba de COL.
- Panel 504: **AMS***, Prueba de COL.
- Panel 501: **AMS***, Prueba de COL.

**Probar en aislamientos con CIMs de AMS $\geq 16/8\mu\text{g/ml}$*

VITEK:

- N421: **AMS***, MIN y Prueba de COL.

**Probar en aislamientos con CIMs de AMS $\geq 16\mu\text{g/ml}$*

1. POLIPÉPTIDOS

En infecciones por cepas multiresistentes de *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* spp. los laboratorios **deben evaluar la actividad de colistín por algún método de referencia/alternativo recomendado por el Laboratorio de Referencia.** Ver Sección 1. Punto 10.

Aclaración: El LNR recomienda utilizar los puntos de corte de EUCAST 2023:

- *Pseudomonas* spp: Sensible $\leq 4\mu\text{g/ml}$, Resistente $\geq 8\mu\text{g/ml}$.
- *Acinetobacter* spp: Sensible $\leq 2\mu\text{g/ml}$, Resistente $\geq 4\mu\text{g/ml}$.

El cambio de punto de corte de *Pseudomonas* spp. complejizó la evaluación de la sensibilidad a

colistín con los métodos COL-TEST o Agar-Spot, donde la concentración utilizada de colistín es 3µg/ml, por lo que algunas cepas con CIMs de 4µg/ml crecen en estas pruebas y dan falsa R. Los aislamientos de *Pseudomonas* con CIMs de 4µg/ml (falsos R en agar Spot) y ≥8µg/ml (R) son infrecuentes (2,1% según los datos de la Red WHONET-Argentina año 2022) por lo que deben ser confirmado por una metodología alternativa a la utilizada en primera instancia, idealmente un método de dilución en caldo, o derivar el aislamiento a un centro de referencia.

Derivar al LNR:

- *Pseudomonas aeruginosa* con CIM a colistin ≥ 8 µg/mL
- *Acinetobacter* spp. con CIM a colistin ≥ 4 µg/mL

2. CARBAPENEMES

En *Pseudomonas* spp los mecanismos de R a carbapenemes los afecta en forma independiente, por lo que se prueba imipenem y meropenem y no debe extrapolarse la R de uno a otro. Si se sospecha la producción de carbapenemasa a partir de los datos del antibiograma inicial, realizar la sinergia con los carbapenemes calculando la distancia adecuada según lo visto en la sección I, punto 5.2.1.

En *Acinetobacter* spp., es muy difícil diferenciar la R a carbapenemes causada por la hiperproducción de carbapenemasas del tipo OXA (mecanismo más frecuente) de la producción de MB. **Es muy importante la detección e informe oportuno de MBL para guiar el tratamiento y establecer medidas de control de infecciones y evitar su diseminación.** Para esto se debe realizar la sinergia con EDTA y algún **método colorimétrico** (BC test o CARBA NP-Direct) **leído dentro de la primera hora.** Los usuarios de las **tarjetas CPO**, podrán utilizar la información que les brinda este sistema para diferenciar las MBLs (CPO clase B) de las clase D (CPO clase D o CPO+ sin clase)

NOTA para *Acinetobacter*: siempre se debe informar el resultado de métodos colorimétricos que resulta en la primera hora de incubación. En esta primera hora dan positivas las carbapenemasas adquiridas (tipo MBL), luego de la primera hora comienzan a dar positivas carbapenemasa tipo OXA propias de *Acinetobacter*. Se sugiere confirmar un resultado positivo dentro de la primera hora con un disco de EDTA.

El mCIM y el eCIM no fueron estandarizados para *Acinetobacter*.

2.1. REGISTRO EN WHONET DE CEPAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

P. aeruginosa o *Acinetobacter* spp. con sospecha de carbapenemasa se deben confirmar según los algoritmos de sospecha de carbapenemasas vigentes. Ver Figuras 10 y 11. (<http://antimicrobianos.com.ar/category/algoritmos-manuales-protocolos/>).

En todas las CEPAS de *P. aeruginosa* DTR¹ y *Acinetobacter* spp. resistentes a los carbapenemes se debe cargar los campos:

- Sensibilidad a COLISTIN
- Mecanismo de resistencia a carbapenemes

¹ *P. aeruginosa* difíciles de tratar (DTR) presentan resistencia a cada uno de los siguientes antimicrobianos: ATM, CAZ FEP, PTZ, IMI, MER y CIP.

Se debe consignar en el campo "MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS CARBAPENEMES" el

mecanismo inferido por el resultado de las pruebas confirmatorias. Las opciones dentro de este campo son:

- **Tipo KPC:**

- ***P. aeruginosa***, incluye *P. aeruginosa* no inhibibles por EDTA con:
 - halo de IMI y MER y ATM de 6mm o
 - CPO Positivo indicativo de clase A + MER>32ug/ml (ver figura 14) o
 - CT I o R + CZA S (+IMR S) y/o método colorimétrico positivo o
 - DCM-Brit con fenotipo KPC (o kits con discos de CLOXA 3000mg) o
 - PCR / inmunocromatografía positiva para KPC.
- ***Acinetobacter spp***: aún no se ha detectado la producción de KPC en *Acinetobacter* en Argentina, si se detecta este mecanismo, corroborar la identificación (ver figura 11) y derivar al LNR para su confirmación.

- **Tipo MBL:**

- ***P. aeruginosa***, incluye:
 - inhibibles por EDTA/dipicolínico o
 - CPO Positivo indicativo de clase B + CZA R o
 - CPO Negativo + CZA R + inhibición por EDTA/dipicolínico (ver figura 14) o
 - CT alto nivel de R + CZA R + inhibición por EDTA/dipicolínico y/o
 - delta mCIM-eCIM positivo (solo para Pae) y/o
 - PCR/ inmunocromatografía positiva para MBL.
- ***Acinetobacter spp***, incluye:
 - inhibibles por EDTA/dipicolínico o
 - CPO Positivo indicativo de clase B (ver figura 15) y/o
 - PCR/ inmunocromatografía positiva para MBL*.

* NG 5 CARBA TEST no está indicada para *Acinetobacter* debido a que presenta resultados falsos positivos para IMP.

- **Tipo OXA:** NO informar las OXA propias y adquiridas de *Acinetobacter* (CPO Positivo indicativo de clase D).

- **Carbapenemasa (CAR):**

- ***P. aeruginosa***: incluye *P. aeruginosa* con método colorimétrico positivo / THT positivo con inhibidores negativos o sin resultado o con alto nivel de R a C/T, BLEE negativa y sin pruebas positivas de actividad de carbapenemasa.
- ***Acinetobacter spp***: incluye aquellos con método colorimétrico positivo (leído dentro de la primera hora), con inhibidores negativos o sin resultado.

- **Otras Combinaciones de carbapenemasas (COM):** incluye *P. aeruginosa* o *Acinetobacter spp*. en los que por PCR o inmunocromatografía se haya determinado la presencia de más de una carbapenemasa.

- **No Carbapenemasa (NOC):**

- ***P. aeruginosa***: incluye a *P. aeruginosa* con sinergia con EDTA negativa y THT/método colorimétrico/mCIM negativos y halos de C/T de sensible o moderada R (≥ 10 mm).
- ***Acinetobacter spp***: incluye *Acinetobacter spp*. R a carbapenemes por

producción de carbapenemasas tipo OXA. pero con MÉTODO COLORIMÉTRICO NEGATIVO (leído dentro de la primera hora), con INHIBIDORES NEGATIVOS o sin resultado. LA IMPORTANCIA DE REGISTRAR ESTE DATO PERMITE DETERMINAR QUE LA BUSQUEDA DE PRODUCCION DE MBL SE REALIZO Y DIO NEGATIVA.

3. SULBACTAM

Las guías de IDSA recomiendan **incluir sulbactam** más otro antimicrobiano activo en el tratamiento de los *Acinetobacter* resistentes a los carbapenemes (CRAB) por su actividad *per se* sobre este género. Estudios de PK/PD sugieren que su beneficio sería incluso sobre aislados clasificados como resistentes según CLSI, con **CIM de sulbactam hasta 16–32 µg/mL**.

La combinación de sulbactam con avibactam (este último aportado por la combinación ceftazidima-avibactam) ha demostrado ser una estrategia terapéutica prometedora frente a CRAB (en aislados carentes de NDM), en particular cuando colistina, tigeciclina y aminoglucósidos no son opciones viables.

Las claves para guiar el tratamiento adecuado de los CRAB son:

- Determinar si el aislamiento es S, SDD o R a sulbactam según las dosificaciones de IDSA 2024.
- Determinar la ausencia de MBL
- Ajustar la dosis de Sulbactam

3.1. Determinar si el aislamiento es S, SDD o R a sulbactam según las dosificaciones de IDSA.

Los puntos de corte de AMS de CLSI caracterizan correctamente los aislamientos sensibles a AMS, pero no tienen en cuenta los distintos esquemas de dosificación del sulbactam que pueden ampliar la utilidad de esta droga frente a aislamientos caracterizados como I o R (CIMs de 8-32 ug/ml). 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 3- Puntos de corte de discos propuestos por el LNR para CRAB, según dosificación IDSA 2024

PUNTOS DE CORTE recomendados por LNR	S	SDD*	R
CIM SULBACTAM	≤ 4	8 - 32	≥ 64
CIM AMPICILINA/SULBACTAM**	$\leq 8/4$	16/8 – 64/32	$\geq 128/64$
DISCO AMPICILINA/SULBACTAM LNR 2025 (mm)	≥ 18	17- 7	6

* 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.

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

3.2. Descartar la presencia de MBL

Los aislamientos con CIM de sulbactam ≥ 64 ug/ml (AMS ≥ 128 ug/ml o disco de AMS=6 mm) deben ser considerados sospechosos de producir MBL, específicamente del tipo NDM. Se

recomienda confirmar con sinergia con EDTA, inmunocromatografía*, o una prueba molecular para verificar la presencia del gen correspondiente.

* NG-5 CARBA TEST puede presentar falsos positivos para IMP, sin embargo, un resultado positivo para NDM se considera válido.

3.3. Ajustar la dosis de Sulbactam en la combinación con CZA

Una vez identificado un aislamiento de CRAB potencialmente candidato a recibir terapia combinada con sulbactam-avibactam (NDM negativo), se recomienda realizar la prueba de apilamiento de discos (o stacking) para poder diferenciar aquellos aislamientos que podrían recibir dosis reducidas de sulbactam (6 g/día) o dosis máxima (9 g/día) (Ver Figura 16).

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: informa CIMs de AMS >16/8 ug/ml. No diferencia aislamientos SDD de R. Se recomienda probar el disco de AMS.
- Vitek 2C: Informa CIMs de AMS >32 ug/ml (equivale a sulbactam >16 ug/ml). No diferencia aislamientos SDD de R. Se recomienda probar el disco de AMS.
- Sensititre: Las nuevas versiones de las placas ARGNF (estarán disponibles en Argentina a partir de Q3-2025) poseen un rango extendido de sulbactam (4-32 mg/L). No se requiere probar discos.
- Tiras de gradiente de sulbactam (Liofilchem): rango superior de 256 ug/ml. No se requiere probar discos.

Para mayor información sobre los nuevos puntos de corte de sulbactam en *Acinetobacter baumannii*, referirse al documento: "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>

4. MINOCICLINA

En la edición 2025 de CLSI se modificaron los puntos de corte de minociclina (MIN) para *Acinetobacter* sp. y se agregó la siguiente 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".

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, por lo que, si no se observa desarrollo en los dos pocillos, no se pueden diferenciar aislamientos S (≤1ug/ml), I (2 ug/ml) o R (4ug/ml). En este caso, y si la minociclina **fuera la opción de tratamiento**, correspondería utilizar otra metodología para definir la categoría.

5. TIGECICLINA

TGC es una glicilciclina muy activa frente a *Acinetobacter* spp. pero inactiva sobre *P. aeruginosa*. CLSI no cuenta con puntos de corte para *Acinetobacter*, se recomienda utilizar los puntos de corte del EUCAST ($S \leq 1 \mu\text{g/ml}$ $R \geq 2 \mu\text{g/ml}$) utilizando altas dosis para el tratamiento (ver Sección Ia, punto 7). En los sistemas automatizados se deben confirmar los resultados R o I a TIGE (ídem que para ETB).

6. NUEVAS DROGAS

6.1. CEFTOLOZANO / TAZOBACTAM (C/T)

Ceftolozano es una nueva cefalosporina que es menos hidrolizada por las cefalosporinasas de tipo AmpC de *P. aeruginosa*, es un sustrato débil para los sistemas de eflujo y no se ve afectado por la pérdida de OprD. La adición del inhibidor de β -lactamasa, tazobactam, amplía la actividad del ceftolozano para incluir la mayoría de las BLEE que producen los bacilos Gram negativos (excepto las de tipo GES y PER cuando son producidas por *Pseudomonas aeruginosa*). Es activo frente a *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenemes mediada por impermeabilidad y eflujo. C/T no es activo frente a productores de carbapenemasas de clase A, B o D.

En 2014 FDA aprobó el uso de C/T para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas e infección urinaria y en 2019 para las neumonías hospitalarias (utilizando doble dosis).

Los puntos de corte de C/T se encuentran en la Tabla 2B-1.

Ceftolozano/tazobactam puede infundirse en forma continua, lo que permite alcanzar concentraciones séricas de ceftolozano (pero no de tazobactam) de hasta 16-32 $\mu\text{g/ml}$ según la función renal del paciente.

6.2. CEFTAZIDIMA / AVIBACTAM (CZA)

Avibactam, es un nuevo inhibidor de β -lactamasa no β -lactámico que inactiva β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), cefalosporinasas de tipo AmpC y carbapenemasas de clase A (KPC) y algunas de clase D. Ceftazidima/avibactam muestra actividad contra *P. aeruginosa* productoras de BLEE tipo GES y aquellas con carbapenemasas del tipo KPC, pero no son activos frente a productores de metalcarbapenemasas y BLEE tipo PER. La actividad es variable en aislamientos hiperproductores de mecanismos de eflujo.

El LNR recomienda el uso de los discos con carga 10/4 μg utilizando una modificación de los puntos de corte del EUCAST (**Ver Anexo 1**). **NO** se recomienda el uso de los discos con la carga utilizada por CLSI (30/20 μg) para *P. aeruginosa*.

6.3. IMIPENEM / RELEBACTAM (IMR)

Relebactam es un potente inhibidor de betalactamasas (diazabiciclooctano –DBO–), no-betalactámico. Posee actividad inhibitoria frente a BLEE, AmpC, carbapenemasas de clase A (KPC), OXA-163 (pero no OXA-48) y potencia la actividad del imipenem frente a *P. aeruginosa*. No inhibe carbapenemasas de clase B (MBL).

La combinación imipenem-cilastatina/relebactam es una buena opción para el tratamiento de infección por *Pseudomonas* resistentes a los carbapenemes debido a hiperproducción de AmpC y déficit de *oprD*, pero no presenta actividad frente a productores de MBL ni frente a

Acinetobacter spp.

La droga fue aprobada por la FDA para su uso en infección urinaria, infección abdominal complicada, neumonías asociadas a ventilador y neumonías intrahospitalarias y para el uso de infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en adultos con opciones de tratamiento limitadas.

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

Tabla 9.3. Puntos de corte recomendados por el LNR para interpretación e informe de IMR

IMR	CIM (µg/ml)*		Difusión (mm) (10/25 µg)	
	S	R	S	R
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 2/4	≥ 4/4	≥ 22	≤ 21

7. AMINOGLUCÓSIDOS

✓ *P. aeruginosa*:

En la edición 2023 de CLSI eliminó el punto de corte (disco y CIM) para gentamicina y se modificaron los puntos de corte para tobramicina. Los puntos de corte de amicacina no sufrieron modificaciones, pero CLSI aclara que esta droga debe usarse sólo para el tratamiento de Infección urinaria. Por este motivo, se eliminó el disco de gentamicina del protocolo para *P. aeruginosa*.

En infección urinaria: probar e informar amicacina, según las recomendaciones de CLSI.

En otras infecciones (no urinarias): utilizar el punto de corte CLSI, pero sugerimos seguir las recomendaciones de EUCAST e informar amicacina para infecciones sistémicas únicamente en tratamiento combinado.

✓ Otros no-Enterobacterales y *Acinetobacter*:

El CLSI no se expidió respecto a los otros no-Enterobacterales y *Acinetobacter* spp., por lo que también sugerimos utilizar los puntos de corte de CLSI y seguir las recomendaciones de EUCAST de informar aminoglucósidos para tratamiento combinado, excepto en aislamientos del tracto urinario donde se podrían utilizar en monoterapia.

III.c. *Aeromonas* spp.

Antibiograma (dos placas)	
1. Imipenem (1)	9. Amicacina
2. EDTA	10. Tetraciclina
3. Meropenem	11. Cefotaxima
4. Ciprofloxacina (2)	12. Amoxicilina / ác. Clavulánico (3)
5. Trimetoprima-sulfametoxazol (2)	13. Ceftazidima
6. Gentamicina	14. Cefepime

El género *Aeromonas* es uniformemente resistente a ampicilina, amoxicilina/clavulánico y cefazolina. Las especies de *Aeromonas* poseen múltiples β -lactamasas (todas las clases), algunas inducibles, y como en otros géneros, la resistencia a cefalosporinas puede aparecer durante el tratamiento con β -lactámicos. La resistencia a carbapenemes se debe a la presencia de cphA (carbapenem hydrolysing *Aeromonas*) que es una MBL que se encontraría en las especies *A. dhakensis*, *A. hydrophila*, *A. veronii*, *A. jandaei*, y *A. salmonicida*, pero no en *A. caviae*. Debido a que la resistencia a carbapenemes puede no evidenciarse en el antibiograma de rutina, pero aun así conducir a fallas de tratamiento in vivo, se recomienda tipificar a nivel de especie (o complejo) e informar como resistencia natural a carbapenemes en aquellas especies que poseen la enzima cphA; o bien buscar la presencia de la carbapenemasas por algún método fenotípico como se indica en (1).

(1) Si los carbapenemes tienen halos de sensibilidad y no se cuenta con la identificación a nivel de especie (o complejo), para poder informar S se debe descartar la presencia de carbapenemasa por algún otro método fenotípicos como Blue Carba test, el Carba NP-Direct, o Triton-Hodge-Test. Frente a un resultado positivo se desaconseja el uso de carbapenemes y cefalosporinas para tratamiento, independientemente de su sensibilidad in vitro, en especial en infecciones de alto inóculo.

(2) CLSI recomienda como agentes para probar en primera instancia: C3G, C4G, FQ, SXT; pero debido a la presencia de β -lactamasas cromosómicas en este género es prudente restringir el informe de sensibilidad de las cefalosporinas de espectro extendido sobre todo en infecciones severas como las de punto de partida de piel y partes blandas donde el efecto inóculo puede generar fallas de tratamiento si se utilizan estos antimicrobianos.

(3) Solo se prueba AMC entre CAZ y CTX para búsqueda de BLEE.

III.d. *Burkholderia cepacia*

Entre 2024 y 2025, se eliminaron los puntos de corte de difusión y dilución para *B. cepacia* debido a que los 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 EUCAST y un estudio de Brasil donde se observan dificultades en las pruebas de sensibilidad del complejo *B. cepacia*. Las recomendaciones de CLSI para informar la sensibilidad en esta especie son las siguientes:

- "En el Apéndice F (M100) 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 ceftacídima, 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"**.*

III.e. *Stenotrophomonas maltophilia*

Antibiograma (una placa)

1. Minociclina
 2. Levofloxacina*
 3. Trimetoprima-sulfametoxazol
 4. Aztreonam /Avibactam (30/20ug)
-

* Levofloxacina no debe ser utilizada en el tratamiento como monoterapia (CLSI 2023).
La predifusión rápida de ATM AVI no ha sido estandarizada para este patógeno.

IV. COCOS GRAM POSITIVOS

IV.a. *Staphylococcus* spp.

Antibiograma de mínima (excepto IU)

2 placas

1. Ceftarolina (6)	7. Minociclina
2. Vancomicina (1)	8. Ciprofloxacina
3. Eritromicina (2)	9. Rifampicina
4. Clindamicina (2)	10. Tigeciclina
5. Trimetoprima/sulfametoxazol	11. Linezolid (5)
6. Gentamicina	12. Cefoxitina (3, 4) (no informar)

Antibiograma Infección urinaria (1 placa) (6)

1. Ceftarolina
2. Trimetoprima/sulfametoxazol
3. Ciprofloxacina
4. Nitrofuranos
5. Novobiocina
6. Cefoxitina (3)
7. Gentamicina (optativo)

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERAN COLOCARSE EN LAS PLACAS (ver sección IV.a.2).

En caso de aislamientos de *S. aureus* de orina considerar la posibilidad de bacteriemia asociada y por lo tanto evaluar la sensibilidad a RIF y GEN. Si la cepa fuera meticilino resistente ensayar además VAN.

Usuarios VITEK 2C:

- AST-P663: probar discos de TIG, GEN y MIN.
- **TMS: en caso de discordancia entre el valor de CIM (AST-P663) y el valor del halo por difusión, interpretar TMS según el resultado obtenido con AST-P663, ya que se ha observado correlación entre las tiras de gradiente y AST-P663.**

1. GLICOPÉPTIDOS

En vista de las fallas de tratamiento documentadas por cepas que presentan CIMs de 2ug/ml y la falla del disco de VAN para detectarlas, CLSI eliminó el punto de corte de disco de las guías. Sin embargo, se sugiere ensayar el disco de VAN en todos los aislamientos de *Staphylococcus* de infecciones severas (bacteriemia, endocarditis, infecciones del sistema nervioso central, neumonía, osteomielitis o mediastinitis) como screening de alto nivel de resistencia (VRSA).

La resistencia a glicopéptidos (VAN y TEI) en *Staphylococcus* spp. es sumamente inusual. Sólo se han descrito escasos aislamientos de *S. aureus* con resistencia neta a VAN y TEI y unos pocos

aislamientos que presentan sensibilidad disminuida a estas drogas. Este último fenotipo es más frecuente en *Staphylococcus coagulasa negativo* (especialmente *S. haemolyticus*).

Derivar al LNR:

Staphylococcus aureus con CIMs de VAN $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ o *Staphylococcus* spp. distintos de *S. aureus* (SOSA) con CIMs de VAN $\geq 32 \mu\text{g/ml}$. Confirmar la identificación antes de derivar al LNR.

En caso de infecciones severas por MRSA se debería realizar la CIM a VAN para guiar el tratamiento. De obtener un valor de CIM=2 $\mu\text{g/ml}$, se sugiere informar: **"EL AISLAMIENTO PRESENTA SENSIBILIDAD A VANCOMICINA DE ACUERDO A LOS PUNTOS DE CORTE RECOMENDADOS POR EL CLSI, A PESAR DE ESTO LA SENSIBILIDAD ES "BORDERLINE" UN VALOR DE CIM A VANCOMICINA $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ ES PREDICTOR DE POBRE RESPUESTA A LA TERAPIA CON VANCOMICINA.**

PREDIFUSIÓN: la predifusión con tabletas es un método útil para la detección de resistencia a drogas con pobre difusión en el agar como VAN y daptomicina (DAP) en *Staphylococcus* spp o la resistencia a polipéptidos en bacilos Gram negativos.

El protocolo de trabajo para la detección de VISA y heteroVISA (hVISA) por el método de predifusión con tabletas es el siguiente:

- 1) Colocar una tableta de VAN 30 μg y TEI de 30 μg sobre una placa de agar MH antes de ser inoculada.
- 2) Identificar la posición de cada tableta en la parte posterior de la placa, incubar 2 hs a 35°C y luego remover las tabletas golpeando la placa contra la mesada.
- 3) Mantener la placa a temperatura ambiente por 18-22 hs.
- 4) Inocular la placa con el aislamiento a ensayar con la densidad bacteriana habitual ajustada al patrón de 0,5 MF. Colocar el resto de las drogas a ensayar en posiciones distintas a las que se colocaron los discos de vancomicina y teicoplanina el día anterior. Incubar a 35° "overnight".
- 5) Medir las zonas de inhibición y comparar con los puntos de corte indicados por el fabricante

Puntos de corte:

Para HeteroVISA y heteroGISA: VAN <20 mm ó TEI <20 mm

Para VISA y GISA: VAN <20 mm y TEI <20 mm

Insert for Kit for Detection of hGISA, GISA, VRE and Daptomycin susceptibility. DBV0036D 26-02-2016. ROSCO DIAGNOSTICA

2. MACRÓLIDOS Y LINCOSAMINAS

Ubicar el disco de eritromicina de **15 a 26 mm** (de borde a borde) del disco de clindamicina. Si se observa este achatamiento del halo de clindamicina en las proximidades del disco de ERY, se debe informar resistencia a esta droga a pesar que parezca sensible por el diámetro de la zona de inhibición (en WHONET ingresar el halo de CLI sin tener en cuenta el achatamiento).



IMPORTANTE: En caso de obtener un resultado disociado con sensibilidad a clindamicina y resistencia eritromicina, completar el campo de MLS indicando en todos los casos si es positivo, "p" (achatamiento del halo de CLI en las cercanías de eritromicina) o negativo "n" si no se observa deformación del halo de CLI. En caso de sensibilidad o resistencia a ambas

drogas no es necesario completar el campo de MLS.

A partir del año 2026 este campo será incluido como nuevo indicador de calidad, y se solicitará un cumplimiento mayor o igual al 90%.

Sistemas automatizados: desde 2019, en el LNR observamos un aumento en los aislamientos ERI I CLI S con las tarjetas AST-P653 del sistema automatizado Vitek2C, pero no se observa la misma tendencia en la vigilancia por método de difusión. Para documentar este hallazgo propusimos que, durante 2023 y 2024, los que trabajen con Vitek prueben, como indica el protocolo, el disco de ERI en los aislamientos ERI I CLI S y consignen el valor del disco y de la CIM en la base de datos para poder ver cuál es la correlación entre las dos metodologías.

Los resultados obtenidos fueron:

Entre 2023 y 2024 hubo 2452 aislamientos de *S. aureus* ERI I (CIM): solo el 3% evaluó ERI por disco. De estos, el 93,6% fueron S, 3,2% R y 3,2% I a eritromicina por disco.

Estos errores menores en eritromicina (falsos intermedios) obtenidos con la tarjeta AST-P653, no se observaron con la nueva tarjeta AST-P663, evaluada en el LNR con aislamientos de *S. aureus*¹ y SOSA², donde se obtuvo 100% y 99% de concordancia en la categoría para eritromicina (AST-P663 vs disco) en *S. aureus* y SOSA respectivamente. Por lo tanto, a partir de 2025, con el uso de la tarjeta AST-P663 no sería necesario confirmar los resultados de eritromicina intermedio.

3. CEFOXITINA/ OXACILINA

Ante la resistencia o sensibilidad a FOX, informar meticilino resistente o meticilino sensible respectivamente.

La meticilino resistencia en *Staphylococcus* spp se determinará únicamente a través del ensayo del disco de cefoxitina excepto en *S. pseudintermedius*, *S. schleiferi* y *S. coagulans* (CLSI 2025) en los que deberíamos basarnos en el disco de oxacilina para informar meticilino S o R. En 2019 CLSI volvió a incluir el punto de corte de OXA para *S. epidermidis*, pero en la Red seguiremos informando con el disco de cefoxitina. En 2021 se modificaron los puntos de corte de CIM para oxacilina de todos los estafilococos, a excepción de *S. aureus* y *S. lugdunensis*. Esta modificación permite disminuir la cantidad de errores mayores por lo que mejora la correlación con la detección del gen *mecA*, excepto para algunas especies como *S. haemolyticus* y *S. hominis*.

	Grupo <i>S. aureus</i> (incluye <i>S. lugdunensis</i>)		Otros <i>Staphylococcus</i> spp. (excepto <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. pseudintermedius</i> , <i>S. schleiferi</i> y <i>S. coagulans</i>)		<i>S. epidermidis</i>		<i>S. pseudintermedius</i> <i>S. schleiferi</i> <i>S. coagulans</i>	
Método	Disco (mm)	CIM (µg/ml)	Disco (mm)	CIM (µg/ml)	Disco (mm)	CIM (µg/ml)	Disco (mm)	CIM (µg/ml)
OXA	--	S ≤ 2 R ≥ 4	--	S ≤ 0.5 R ≥ 1	S ≥ 18 R ≤ 17	S ≤ 0.5 R ≥ 1	S ≥ 18 R ≤ 17	S ≤ 0.5 R ≥ 1
FOX	S ≥ 22 R ≤ 21	S ≤ 4 R ≥ 8	S ≥ 25 R ≤ 24	--	S ≥ 25 R ≤ 24	--	--	--

3.1. DISOCIACIONES OXA-FOX

En el caso de continuar con la evaluación de OXA (no obligatorio o en el caso de los automatizados) las disociaciones entre el resultado de FOX y OXA debe procederse según la especie:

- En grupo *S. aureus* informar directamente según el antibiótico que resultara más resistente.
- En *Staphylococcus* coagulasa negativa informar según el resultado de FOX (excepto *S. schleiferi*, *S. pseudintermedius* y *S. coagulans*).

Recientemente se han producido dos situaciones que contribuyen a la disociación OXA-FOX:

- El cambio de punto de corte de CLSI 2016 para el *S. pseudintermedius* y en 2018 para *S. schleiferi*: se interpreta con puntos de corte propios sólo para OXA (disco y CIM), el uso de FOX para interpretar la meticilino resistencia puede conducir a errores muy mayores. Se encuentran principalmente disociaciones OXA R – FOX S (se debe informar metiR).
- La aparición del gen *mecC* en *S. aureus* como determinante de la meticilino resistencia no presenta un desafío de detección para la Red debido a que siempre se detecta con el disco de FOX. Si se presentaran disociaciones FOX R – OXA S en *S. aureus*, se debe informar metiR y derivar al LNR para confirmar.

Si bien las infecciones por *S. pseudintermedius* y *S. schleiferi* reportados en nuestra Red son muy bajas y que aún no se ha detectado el gen *mecC* en aislamientos humanos de SAMR en Argentina debemos estar atentos ante la aparición de estas disociaciones y derivar al LNR los aislamientos que cumplan con los criterios de sospecha.

Por el momento no se va a volver a incorporar el disco de OXA al protocolo de trabajo, dado que no se cuenta con evidencia científica que demuestre que estas especies sean relevantes en cuanto a prevalencia en nuestro medio.

Vitek 2C (AST-P663) ²:

- S. saprophyticus*: confirmar por disco los R OXA/FOX (22% de errores mayores = falsa resistencia por AST-P663).
- S. simulans*: en aislamientos meticilino R: 100% de errores muy mayores = falsa sensibilidad por AST-P663. Evaluar la meticilino R por disco.

Phoenix:

- ✓ SCN chequear los resultados de Meticilino R con el disco de FOX en las siguientes situaciones:

Especie	CIM OXA (µg/ml)	CIM FOX (µg/ml)
<i>S. epidermidis</i> , <i>S. hominis</i> y <i>S. haemolyticus</i>	≤0,25	≥8
Resto de los SCN	≤0,25	≥8
	1-2	≤4

4. GUIA DE CEFALOSPORINAS PARA *S. 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.

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

5. LINEZOLID

Aún es muy inusual la resistencia a linezolid en *Staphylococcus* spp. Todo aislamiento con halo ≤ 22 mm o CIM ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ a esta droga se debe derivar al LNR para su confirmación y caracterización. Recordar realizar la lectura de halos de inhibición a las 24 hs inspeccionando cuidadosamente las zonas de inhibición utilizando luz transmitida para facilitar la detección de micro-colonias intrahalo. La incubación prolongada hasta 48 hs podría mejorar el rendimiento de la prueba de sensibilidad de LNZ, aunque esta recomendación no está incluida en CLSI y EUCAST.

6. CEFTAROLINA

Ceftarolina (CPT) es un cefems de amplio espectro de uso parenteral. Se considera una cefalosporina de quinta generación por su actividad bactericida contra MRSA debido a que conservan alta afinidad por la PBP2a que es la responsable de la resistencia a β -lactámicos en estos gérmenes. También son activas frente a *S. pneumoniae* con resistencia a penicilina, SCN-MR, *Haemophilus* B-lasa (+), *Moraxella* B-lactamasa (+), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *E.*

cloacae, aunque no posee actividad frente a ETB productoras de BLEE, AmpC o carbapenemasas. CPT fue aprobada para su uso en infecciones de piel y partes blandas complicadas y neumonía de la comunidad.



IMPORTANTE: Tener en cuenta que se han reportado aislamientos resistentes a CPT en SAMR. Cualquier aislamiento de *S. aureus* con halos de $CPT \leq 19$ mm o $CIM \geq 8$ µg/ml debe confirmarse y de mantenerse los resultados remitir al LNR para su confirmación.

7. DAPTOMICINA

Los laboratorios que utilicen sistemas automatizados con paneles que contengan este antibiótico deben incluir este dato en la base, aunque no figure en el protocolo de trabajo. Confirmar la resistencia de baja frecuencia a DAP, y derivar al LNR los aislamientos de *Staphylococcus* spp. no sensibles a Daptomicina.

(1) Marchetti P. y cols. Evaluación del desempeño de la tarjeta Vitek®2 AST-P663 en aislamientos de S. aureus con mecanismos de resistencia desafiantes, SADI 2025.

(2) Menocal A. y cols. Evaluación del desempeño de la tarjeta Vitek®2 AST-P663 en aislamientos de estafilococos distintos a S. aureus (SOSA) con mecanismos de resistencia desafiantes, SADI 2025.

IV.b. *Enterococcus* spp.

Antibiograma de mínima (infección severa, una placa)

1. Ampicilina
2. Teicoplanina (1)
3. Vancomicina (1)
4. Gentamicina alta carga
5. Estreptomicina alta carga

Enterococcus spp en IU

Antibiograma mínimo para IU no complicadas

1. Ampicilina
2. Teicoplanina (1)
3. Vancomicina (1)
4. Ciprofloxacina
5. Nitrofuranos

VRE

Antibióticos a agregar frente a enterococos resistentes a vancomicina (una placa)

1. Linezolid
2. Minociclina
3. Tigeciclina (2)
4. Daptomicina (3) (solo por CIM para los que dispongan de automatizados o realicen método epsilométrico, NO esta validado el método de difusión).

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERÁN COLOCARSE EN LAS PLACAS.

Se elimina la prueba del nitrocefín y el disco de ampicilina/sulbactam como screening de presencia de β -lactamasa debido a la baja prevalencia de este mecanismo en nuestro medio.

Vitek 2C (AST-P663):

- probar por disco tigeciclina.
- En *E. faecium*: nitrofurantoína I o R= confirmar por disco (errores menores: 29,7% y 6,8% errores mayores)¹.

1. GLICOPÉPTIDOS

La resistencia adquirida a los glicopéptidos (VAN y TEI) en *Enterococcus* spp. tiene graves consecuencias epidemiológicas debido al enorme potencial de diseminación de estos

microorganismos y la ausencia de alternativas terapéuticas. Se debe estar muy atentos a la aparición de estas cepas y de ocurrir, alertar rápidamente al cuerpo médico para que se tomen las medidas necesarias para controlar su diseminación. Tener en cuenta que algunas cepas pueden presentar muy bajo nivel de resistencia a estas drogas e incluso mostrar fenotipo disociado (VAN R y TEI S). En las cepas sospechosas (**con halos intermedios o resistentes, según CLSI**) confirmar la sensibilidad a glicopéptidos por métodos cuantitativos.

Los aislamientos de enterococos móviles (*E. gallinarum*, *E. casseliflavus/flavescens*) son resistentes naturales de bajo nivel a VAN y sensibles a TEI, aunque muchas veces se vean como sensibles a VAN en el antibiograma. La identificación a nivel de especie, en estos casos, es suficiente para informar la resistencia a esta última droga.

2. TIGECICLINA

Tigeciclina se debe ensayar e informar en todos los aislamientos de VRE.

Phoenix: interpreta tigeciclina solo en *E. faecalis*. En *E. faecium* VRE cambiar la tipificación a *E. faecalis* para ver la CIM de TIG, y luego cargar este valor como E-test.

3. DAPTOMICINA

Los laboratorios que utilicen sistemas automatizados con paneles que contengan DAP deben incluir este dato en la base, aunque no figure en el protocolo de trabajo.

En el caso en que se obtenga un valor de resistencia con los métodos Vitek2C y Phoenix, y esta droga vaya a ser utilizada como terapia, se sugiere confirmar la resistencia por métodos epsilométricos, ya que con estos métodos automatizados se suelen obtener resultados de falsa resistencia (errores mayores).

Vitek 2C:

- ***E. faecium* y daptomicina¹:** DAP no está aprobada para su interpretación en EFM en la tarjeta AST-P663. Para poder determinar el fenotipo e informar DAP recomendamos:
 - Modificar la identificación a *E. faecalis* e interpretar con el punto de corte para EFM según CLSI vigente (SDD: ≤ 4 , R: ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$).
 - Si DAP R, confirmar por epsilometría (7,9% de falsa resistencia).
- ***E. faecalis* y daptomicina²:** EFA con CIM DAP ≥ 4 $\mu\text{g/L}$ (I/R): se sugiere confirmar por epsilometría (error menor: 34.4%).

(1) Menocal A. y cols, Evaluación del desempeño de la tarjeta Vitek®2 AST-P663 en aislamientos de *Enterococcus faecium* (EFM) con mecanismos de resistencia desafiantes, CAM 2024.

(2) Menocal A. y cols, Evaluación del desempeño de la tarjeta Vitek®2 AST-P663 en aislamientos de *Enterococcus faecalis* (EFA) con mecanismos de resistencia desafiantes, CAM 2024.

Derivar al LNR:

- Enterococos (no *E. faecium*) con fenotipo VanA o VanB.
- I o R a linezolid/tigeciclina.
- *Enterococcus* spp. sospechoso de B-lactamasa + (Δ AMP-AMS $\geq 5\text{mm}$).
- *E. faecalis* AMP R.
- Durante 2025 enviar todos los *E. faecalis* con halos de VAN $\leq 17\text{mm}$ o ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$.

IV.c. *Streptococcus pneumoniae*

Antibiograma de mínima (una placa)

1. Oxacilina (1)
2. Eritromicina (2)
3. Clindamicina (2)
4. Levofloxacin (3)
5. Trimetoprima/sulfametoxazol

Antibiograma completo (dos placas)

1. Oxacilina (1)
2. Eritromicina (2)
3. Clindamicina (2)
4. Levofloxacin (3)
5. Trimetoprima/sulfametoxazol
6. Vancomicina (4)
7. Rifampicina
8. Tetraciclina
9. Ceftarolina

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERÁN COLOCARSE EN LAS PLACAS.

Phoenix: SMIC-11 no contiene rifampicina y test de inducción, por lo que:

- si ERI I o R realizar el D-test
- probar disco de RIF.

Vitek 2C: AST-ST03 no es necesario agregar discos ni hacer D-test (contiene test de inducción).

1. BETALACTÁMICOS

En el caso de *S. pneumoniae* resistente a oxacilina (≤ 19 mm) realizar CIM a penicilina y cefotaxima o ceftriaxona (según corresponda).

Penicilina y cefotaxima, ceftriaxona o meropenem deben ser testeados por el método de CIM y reportados en Spn aislados de LCR. Estos aislamientos también pueden ser testeados para vancomicina por el método de CIM o difusión. En *S. pneumoniae* aislados de otros sitios, distintos de LCR, puede evaluarse oxacilina por difusión.

Cefalosporinas de tercera generación: si se tratase de un neumococo resistente a cefalosporinas de tercera generación deberían ensayarse por discos Rifampicina y Vancomicina

Ceftarolina: los que realicen antibiograma por difusión ensayar CPT en la segunda placa del antibiograma completo (que contendrá VAN, RIF, TET y CPT) e interpretar según M100 del CLSI vigente. No se han comunicado hasta el momento cepas de *S. pneumoniae* no sensibles a CPT. Para los usuarios de sistemas automatizados no es necesario probar CPT por disco. Además,

ambos (Phoenix y Vitek 2C) tienen 10-20% de error menor para betalactámicos, especialmente penicilina. Confirmar CIM a penicilina en *S. pneumoniae* aislados de meningitis.

2. MACRÓLIDOS Y LINCOSAMINAS

Ubicar el disco de eritromicina a 12 mm del borde del de clindamicina (de borde a borde). Aclarar si hay un mecanismo de resistencia inducible (achatación de la zona de inhibición producida por el disco de clindamicina en las proximidades del disco de ERY). Si se observa este achatación del halo de clindamicina se debe informar resistencia a esta droga a pesar que parezca sensible por el diámetro de la zona de inhibición. En caso de obtener un perfil de sensibilidad a clindamicina y resistencia eritromicina, completar el campo de MLS indicando en todos los casos si es positivo, "p" (achatación del halo de CLI en las cercanías de eritromicina) o negativo "n" si no se observa deformación del halo de CLI. De observarse fenotipo MLS_B inducible **derivar al LNR** para su confirmación.

Automatizados:

3. LEVOFLOXACINA

La resistencia a quinolonas fluoradas en neumococo es sumamente inusual. Si se detectara un aislamiento resistente repetir la tipificación y la sensibilidad. De mantenerse los resultados **derivar al LNR** para su confirmación.

4. GLICOPÉPTIDOS

Aún no se ha descrito resistencia a vancomicina en este microorganismo. Si se detectara un aislamiento resistente repetir la tipificación y la sensibilidad. En caso de confirmarse los resultados, **derivar al LNR** para su estudio.

Derivar al LNR:

- Aislamientos con CIM Penicilina $\geq 8\mu\text{g/ml}$ o CIM Cefotaxima $\geq 4\mu\text{g/ml}$ (muestras invasivas).
- Cualquier aislamiento con halos $\leq 25\text{mm}$ (o CIM $\geq 1\mu\text{g/ml}$) de ceftarolina debe ser remitido al LNR para su confirmación.
- Aislamientos No-Sensibles a Vancomicina/Linezolid.

IV.d. Otros estreptococos (no neumococos)

Streptococcus del grupo viridans **Aislamientos de Hemocultivo y sitios estériles**

Antibiograma de mínima para estreptococos del grupo viridans

1. Penicilina (por CIM)
2. Ceftriaxona (por CIM)
3. Vancomicina (por disco)
4. Penicilina (por Disco)¹ OPTATIVO

¹Utilizar los siguientes puntos de corte para penicilina (según Dr. Horacio Lopardo):
S ≥ 30mm; R ≤ 18mm. Tener en cuenta que en infecciones severas se debe confirmar el resultado por CIM.

En infecciones severas por *Streptococcus* del grupo viridans se debe realizar la CIM a CTX/ceftriaxona independientemente de la sensibilidad observada por el método de difusión. En algunas situaciones clínicas se puede requerir realizar curva de muerte para evaluar la sinergia de los antibióticos β-lactámicos con aminoglucósidos especialmente cuando el germen es intermedio o resistente al antibiótico β-lactámico.

Derivar al LNR:

Aislamientos *Streptococcus* del grupo viridans No-Sensibles a DAPTOMICINA / LINEZOLID / VANCOMICINA/ MEROPENEM

Streptococcus β-hemolíticos **Muestras invasivas**

Antibiograma de mínima para estreptococos β-hemolíticos

1. Penicilina
2. Eritromicina
3. Clindamicina
4. Levofloxacin

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERÁN COLOCARSE EN LAS PLACAS.

S. pyogenes: obligatorio realizar cortes de prevalencia en mayo y octubre. En este caso ensayar PEN, ERY y CLI por discos. Levofloxacin se evalúa sólo con fines epidemiológicos, en ningún caso se debe informar al médico. Ubicar el disco de eritromicina a 12 mm del borde del de clindamicina (de borde a borde). Aclarar si hay un mecanismo de resistencia inducible (achataamiento de la zona de inhibición producida por el disco de clindamicina en las proximidades del disco de ERY). Si se observa este achataamiento del halo de clindamicina se debe informar resistencia a esta droga a pesar que parezca sensible por el diámetro de la zona

de inhibición (en WHONET ingresar el halo de CLI sin tener en cuenta el achatamiento).

S. agalactiae: Screening prenatal de pacientes embarazadas alérgicas a la penicilina o sus derivados se requiere evaluar la sensibilidad a eritromicina y clindamicina.

SISTEMAS AUTOMATIZADOS

Vitek 2C y *S. agalactiae*:

- ✓ AST-ST03: no agregar discos, tiene test de inducción.
- ✓ **AST-P663:**
 - CLI no está aprobada para su interpretación en la tarjeta AST-P663 para *Streptococcus* β -hemolíticos Grupo B.
 - No informa test de inducción.
 - Para poder determinar el fenotipo e informar los macrólidos y lincosamidas recomendamos¹:
 - Modificar la identificación a estafilococos coagulasa negativo o *S. aureus* e interpretar ese valor de CIM con el punto de corte de *Streptococcus* spp. β hemolíticos según CLSI vigente.
 - Si ERI S: informar ERI S y CLI según CIM.
 - Si ERI I o R: realizar la prueba de D-test para diferenciar los fenotipos MLSbi (CLI S, D-test+), MLSbc (CLI R, D-test-) y M (CLI S, D-test-).

Phoenix:

- ✓ SMIC-11: no tiene test de inducción. Si ERI=I o R realizar D-test.

(1) Marchetti P. y cols, Evaluación del desempeño de la tarjeta Vitek®2 AST-P663 en aislamientos de *S. agalactiae* (SGB) con mecanismos de resistencia desafiantes, SADI 2024, <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2024/10/Evaluacion-del-desempeno-de-la-tarjeta-VITEK%C2%AE2-AST-P663-en-aislamientos-de-S.-agalactiae-SGB-con-mecanismos-de-resistencia-desafiantes.pdf>

Derivar al LNR:

Aislamientos *Streptococcus* β -hemolíticos No-Sensibles a:
PENICILINA/AMPICILINA/C3G/CEFTAROLINA/DAPTOMICINA/LINEZOLID/VANCOMICINA

V. *Haemophilus* spp

Antibiograma de mínima (dos placas)	
1. Ampicilina (2)	5. Trimetoprima/sulfametoxazol
2. Cloranfenicol	6. Ampicilina/sulbactam
3. Azitromicina (3)	7. Ac. Nalidixico (1)
4. Cefaclor (2)	8. Cefuroxima (2)

EL ORDEN DE LAS DROGAS NO INDICA LA POSICIÓN EN QUE DEBERÁN COLOCARSE EN LAS PLACAS.

Se debe realizar antibiograma y CIM en medio HTM. En caso de no tener HTM realizar alguna prueba de β -lactamasas.

1. QUINOLONAS

No informar NAL pero si se observa resistencia a esta droga probar CIP e informar sensibilidad disminuida a CIP o resistente si el antibiograma así lo indica. La resistencia y la sensibilidad disminuida a QF en *Haemophilus* spp. es muy inusual. Si se detectara un aislamiento resistente o con sensibilidad disminuida a alguna de ellas, repetir la tipificación y la sensibilidad.

2. BETALACTÁMICOS

En aislamientos resistentes a ampicilina, cefaclor o cefuroxima, evaluar la actividad de cefotaxima. La resistencia a cefalosporinas de 3ra generación en *Haemophilus* spp. continúa siendo inusual. Si se detectara un aislamiento no sensible a alguna de ellas, repetir la tipificación y la sensibilidad.

3. AZITROMICINA

La resistencia a azitromicina en *Haemophilus* spp. continúa siendo inusual. Si se detectara un aislamiento no sensible a alguna de ellas, repetir la tipificación y la sensibilidad.

Derivar al LNR: Aislados No-sensibles a cefalosporinas de 3ra generación. Aislados resistentes a azitromicina.

VI. *Neisseria meningitidis*

Solo realizar pruebas de sensibilidad para *N. meningitidis* si se cuenta con cabina de seguridad biológica.

Antibiograma (una placa)
1. Azitromicina
2. Rifampicina
3. Ácido Nalidíxico (1)

1. QUINOLONAS

No informar NAL pero si se observa resistencia a esta droga, **probar CIP e informar según el resultado del antibiograma**. La resistencia a QF en meningococo es inusual. Si se detectara un aislamiento resistente o con sensibilidad disminuida a alguna de ellas, repetir la tipificación y la sensibilidad. En caso de confirmarse los resultados, **derivar al LNR** para su estudio y caracterización.

Derivar al LNR: Aislados No-sensibles a Cefalosporinas de 3ra generación/Azitromicina.
Aislados I o R Fluorquinolonas / Rifampicina / Cloranfenicol.

VII. **Recomendaciones para los participantes de la red WHONET-ARGENTINA**

*En 2020 se incorpora el campo Fecha de admisión. Este campo surge de la necesidad de caracterizar las infecciones en asociadas al hospital o adquiridas en la comunidad. En un futuro, el programa va a poder hacer este cálculo por lo cual se llenará automáticamente el campo infección intrahospitalaria (o similar), pero hasta que esto suceda se deben llenar los dos campos **"fecha de admisión"** e **"Infección intrahospitalaria"**. La fecha que se debe consignar es la fecha de internación del paciente en el hospital, ya sea en sala de guardia o en otra sala diferente a la que estaba cuando se tomó la muestra.

*Todos los laboratorios de la Red deben **chequear las bases WHONET mensuales** antes de enviarlas al LNR. Para eso deben abrir el archivo en el programa WHONET, ir a entrada de datos y clicar en la opción "Revisar base de datos". El programa les muestra en formato de listado todos los aislamientos del mes, allí deben revisar el llenado de todos los campos, que figuren todos los antimicrobianos y sobre todo algunos detalles críticos que enumeramos abajo.

*En aquellos laboratorios que utilizan sistemas automatizados, verificar antes de enviar las bases de datos que hayan pasado al archivo WHONET todos los campos de carga obligatoria. Los campos más críticos para el análisis de los datos en el LNR son: **Infección Intrahospitalaria, Servicio, Tipo de Servicio, Laboratorio (se llena automáticamente), Tipo de Muestra, Microorganismo**. Sin estos datos críticos las muestras que ustedes cargaron no van a entrar en el análisis de los datos del país por lo que es esfuerzo e información valiosa que se pierde.

*Los laboratorios que utilizan sistemas automatizados, deben controlar que los valores de CIM pasen con los signos $>$, $<$, \geq o \leq en el caso que corresponda. La falta de los mismos en algunos casos puede conducir a cambios en la interpretación.

*Es fundamental en el caso de los usuarios de sistema Vitek asegurarse de convertir los valores de CIM de TMS que arroja el sistema a valores que puedan ser analizados con los puntos de corte CLSI, de lo contrario suceden errores en la interpretación. Los valores que genera el sistema Vitek son la suma de las CIMs de trimetoprima y sulfametoxazol, mientras que en el WHONET debemos cargar el valor de la primera droga de la combinación. Por ejemplo, el valor Vitek 20 corresponde a valores de CIM de $1/19 \mu\text{g/ml}$ y en la base WHONET debe figurar **1**. Las equivalencias para el resto de los valores son:

Valor de Vitek 40= CIM $2/38$ = **2** en WHONET

Valor de Vitek 80= CIM $4/76$ = **4** en WHONET

Valor de Vitek 160= CIM $8/152$ = **8** en WHONET

Valor de Vitek 320= CIM $16/304$ = **16** en WHONET

*Se recomienda a los laboratorios que utilicen sistemas automatizados que ingresen los datos de **todas las drogas** que figuren en los paneles/tarjetas, aunque sean drogas que no figuran en el protocolo.

*Los datos de **Edad, Sexo, Infección intrahospitalaria, Tipo de muestra, Tipo de localización, BLEE, Sensibilidad a colistín, Mecanismo de resistencia a carbapenemes y MLS**

son indicadores de calidad de las bases por lo que se deben extremar los esfuerzos para conseguir esa información.

*Es fundamental el llenado de los campos de **Mecanismo de resistencia a carbapenemes y Sensibilidad a Colistín** en **TODOS LOS BGNs CON SOSPECHA DE CARBAPENEMASA** (al menos algún carbapenem afectado o alarma de OXA-48like en Tribu Proteaeae según los algoritmos del LNR). No se debe cargar el tipo de carbapenemasa en el campo "COMENTARIOS" debido a que el mismo no es analizado.

*Control de calidad: La Organización Panamericana de la Salud solicita a todos los participantes de la red internacional de laboratorios colaboradores con dicho organismo, la realización de controles de calidad del antibiograma UNA VEZ CADA 15 DIAS, utilizando las 5 principales cepas de colección ATCC. Registrar los diámetros obtenidos e incorporarlos al sistema.

***Se recomienda a los participantes conservar todos los aislamientos enviados en las encuestas del Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología ya que pueden servir como controles de calidad de las distintas pruebas de sensibilidad o métodos moleculares.**

*Si no es posible identificar un microorganismo a nivel de especie indicar únicamente género. No realizar estimaciones por especie más frecuente. Ej: ingresar *Enterococcus* spp en lugar de *E. faecalis*; *Enterobacter* spp en lugar de *Enterobacter cloacae*, etc.

*Evitar un muestreo sesgado de resistencia. No incorporar al sistema, resultados de determinaciones complementarias con antimicrobianos de mayor espectro, realizadas solamente sobre aislamientos provenientes de pacientes en los que se espera la aparición de multirresistencia.

***Si se prueba un mismo antimicrobiano por dos metodologías distintas y resultan en distintas interpretaciones se debe dejar en la base solo el valor que se le va a informar al paciente. Evitar el cargado de dos drogas por distinta metodología, aunque den la misma interpretación, en algunos análisis a nivel del LNR puede conducir a sesgos. Siempre dejar en la base el resultado que se le informa al paciente. (EXCEPCIÓN: durante 2023 - 2024 para las confirmaciones de las CIMs I y R de ERI en *S. aureus* mantener los dos valores (CIM y disco)**

*La edad del paciente es una información frecuentemente no disponible en el laboratorio, pero muchas veces se sabe a qué grupo etario corresponde. Cada institución podrá optar entre indicar exactamente la edad del paciente o utilizar el siguiente código:

Edad estimada	Cifra a incorporar en el programa
0 a 2 meses	1 mes
2 meses a 1 año	6 meses
1 a 5 años	3 años
5 a 18 años	10 años
18 a 60 años	40 años
más de 60 años	70 años

Se considera PEDIÁTRICO a todo paciente entre 1 mes y 18 años.

*Se recomienda revisar las actualizaciones en las **Reglas de Derivación** (<http://antimicrobianos.com.ar/derivaciones/>). En este documento se alerta sobre los fenotipos inusuales de resistencia en los que se debe prestar especial atención antes de informar y que deben ser enviados al LNR para su confirmación. En el caso que dichos fenotipos se vuelvan frecuentes en una institución, el LNR notificará al laboratorio el cese de la derivación, pero hasta esa instancia les recordamos que **los laboratorios de la Red tienen el compromiso de enviar los fenotipos inusuales que figuran en ese documento.**

***Enviar los datos al finalizar cada mes.**

VIII. Control de Calidad

Una de las características más destacadas de este proyecto es el importante esfuerzo en mejorar la calidad de todo el trabajo del laboratorio de bacteriología. A continuación, se listan las cepas de referencia utilizadas para el control de calidad de las pruebas de sensibilidad, con sus características y los procesos que evalúa cada una.

Cepa	Factores que evalúa: interpretación
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad de los discos de antimicrobianos - Concentración de cationes (Ca^{++} y Mg^{++}) del MH: halos por debajo del rango establecido para los aminoglucósidos cuando la concentración de cationes es excesiva o halos por encima del rango cuando la concentración de los mismos es baja. - Concentración de Zn^{++} del MH: aumento de halos de inhibición frente a carbapenemes cuando hay déficit en la concentración de Zn^{++} y disminución de los halos cuando hay un exceso de este catión. - pH: disminución de los halos para aminoglucósidos cuando el pH del medio disminuye. Aumento de los halos cuando el pH es superior a 7,4. - Cepa ideal para el control de la carga de los discos de carbapenemes.
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad de los discos de antimicrobianos. - Concentración de cationes (Ca^{++} y Mg^{++}) del MH: halos por debajo del rango establecido para aminoglucósidos y tetraciclinas cuando aumenta la concentración de cationes (<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853 es la ideal para esto, pero se puede observar también con <i>E. coli</i> ATCC25922). - pH: Aumento de las zonas de inhibición para tetraciclina y el efecto opuesto para los aminoglucósidos cuando el pH del MH disminuye. Todo lo contrario, cuando el pH del MH aumenta. (<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853 es la ideal para esto pero se puede observar también con <i>E. coli</i> ATCC 25922).
<i>E. coli</i> ATCC 35218	<ul style="list-style-type: none"> - Carga de inhibidores de β-lactamasas en los discos combinados con antibióticos β-lactámicos. Probar sólo frente a las siguientes combinaciones: ampicilina/sulbactam, amoxicilina/ácido clavulánico y piperacilina/tazobactam. Discos con baja carga o degradados determinarán pequeñas zonas de inhibición frente a esta cepa.
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	<ul style="list-style-type: none"> - Cepa productora de β-lactamasa de espectro extendido (SHV-18). Control positivo para el control de discos de cefotaxima/clavulánico (30/10μg) y ceftazidima/clavulánico (30/10μg). - Cepa indicada para controlar discos y tiras de gradiente de ceftazidima/avibactam (carga recomendada del disco 10/4μg, según EUCAST) y ceftolozano/ tazobactam.

<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad de los discos de antimicrobianos - pH: disminución de las zonas de inhibición para macrólidos cuando el pH del MH disminuye. Todo lo contrario, cuando el pH del MH aumenta (si bien no es la cepa ideal, se pueden observar efectos similares a <i>E. coli</i> ATCC 25922 para los aminoglucósidos y tetraciclinas cuando varía el pH del MH).
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<ul style="list-style-type: none"> - Concentración de timina/timidina: Este compuesto interfiere con la actividad de trimetoprima y de sulfametoxazol. Timina/timidina en exceso en el MH determina diámetros de inhibición <20 mm frente a esta cepa. - Control de calidad de la carga de los discos de gentamicina de 120 µg y estreptomycinina 300 µg.
<i>E. faecalis</i> ATCC 51299	<ul style="list-style-type: none"> - Cepa resistente a vancomicina por gen van B y a altos niveles de aminoglucósidos). - Control positivo para la detección de la resistencia de alto nivel a aminoglucósidos.
<i>S. aureus</i> ATCC 43300	<ul style="list-style-type: none"> - Cepa meticilino-resistente, con CIM de oxacilina: 8 µg/ml). - Control de calidad del disco de cefoxitina para la detección de meticilino resistencia. Debe presentar un diámetro de inhibición ≤ 21mm
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	<ul style="list-style-type: none"> - Cepa resistente a ampicilina no productora de β-lactamasas. - Control de calidad de la prueba de difusión para <i>Haemophilus</i> utilizando HTM (utilizada para todas las drogas excepto algunas cefalosporinas).
<i>H. influenzae</i> ATCC 10211	<ul style="list-style-type: none"> - Cepa nutricionalmente exigente, indicada para el control de calidad del medio de cultivo HTM.
<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	<ul style="list-style-type: none"> - Cepa indicada para control de calidad de los discos de cefalosporinas no evaluadas con <i>H. influenzae</i> ATCC 49247
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	<ul style="list-style-type: none"> - Cepa con sensibilidad intermedia a penicilina indicada para control de calidad de la prueba de sensibilidad.

Cepa 1, Enc 30 PCCN
Stenotrophomonas
maltophilia

- Calidad de la prueba de sensibilidad de discos de EDTA/SMA. Puede dar "huevos" más grandes con MEROPENEM que con IMIPENEM. Ensayar una vez al mes.

Cepa 1, Enc 52 PCCN.
E. coli

- Cepa productora de MBL VIM-1, indicada para evaluar la concentración de Zn⁺⁺ del MH. Si el medio tiene concentración de Zn⁺⁺ baja no permitirán la detección de la MBL y se observarán halos mayores de carbapenemes y/o ausencia de "huevo" con los discos de EDTA/SMA. Se debería evaluar cuando hay cambio de lote o de marca de agar MH.

K. pneumoniae
ATCC BAA 1705
Cepa N°3. Enc 57
PCCNAC 2020

- Cepa productora de KPC.
- Cepa indicada para controlar discos de ceftazidima/avibactam (carga recomendada del disco 10/4µg, según EUCAST). Rango PCCNAC. Malbrán: 15-21 mm. Target: 18mm)
- Control positivo de MHT.

E. coli
Cepa N°3
ENC 54 PCCNAC. 2017

- Cepa con resistencia plasmídica a polimixinas mediada por el gen mcr-1.
- Cepa indicada para control de las distintas metodologías de evaluación de sensibilidad a colistín.
Resultados de sensibilidad a colistín en la cepa N° 3 con distintas metodologías realizadas en el LNR.

Método	Clase de Método	Resultado
Macrodilución en caldo	Referencia	8 µg/ml
Dilución en Agar	Referencia	8 µg/ml
SENSITITRE®	Aceptado	>4 µg/ml
WALKAWAY MICROSCAN®	Aceptado	≥8 µg/ml
Elución Discos COL	Aceptado	>4
COL-Agar spot	Aceptado	POSITIVO
COLTEST®	Aceptado	POSITIVO
Predifusión con Tabletas COL	Aceptado	Sin Halo

1. Controles de Calidad Externo

Cada institución participante deberá responder todas las encuestas del Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología, coordinado por el INEI y el Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Buenos Aires.

2. Control de Calidad Interno

A través del Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología se envían periódicamente cepas de referencia para realizar el control de calidad de las pruebas de sensibilidad. Las mismas deben ser conservadas para su utilización. Así mismo se recomienda conservar todos los aislamientos enviados como cepas incógnitas ya que pueden servir como controles de calidad de las distintas pruebas de sensibilidad o métodos moleculares.

Las cepas *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, deberán testearse UNA VEZ CADA QUINCE DIAS para el control general de procedimientos. El resto de las cepas deberán incluirse cuando se estudian los microorganismos correspondientes.

1. Esquema (de mínima) sugerido para el control de discos

	Drogas del protocolo				
	ECO 25922	SAU 25923	PAE 27853	ECO 35218	EFA 29212
Amicacina			X		
Amoxicilina/ac. Clavulánico	X			X	
Ampicilina	X				
Ampicilina/sulbactam	X			X	
Azitromicina		X			
Aztreonam			X		
Cefaclor	X				
Cefalotina	X				
Cefazolina	X				
Cefepima		X			
Cefotaxima	X				
Ceftarolina		X			
Ceftazidima	X				
Cefoxitina ¹	X	X			
Cefpodoxima	X				
Cefuroxima	X				
Ciprofloxacina			X		
Clindamicina		X			
Cloranfenicol	X				
Eritromicina		X			

Ertapenem	X				
Estreptomicina 300 µg					X
Fosfomicina 50 µg	X (20-40mm)				
Fosfomicina 200µg	X				
Gentamicina			X		
Gentamicina 120 µg					X
Imipenem			X		
Levofloxacin			X		
Linezolid		X			
Meropenem			X		
Minociclina	X				
Nitrofurantoina	X				
Oxacilina		X			
Penicilina		X			
Piperacilina/tazobactam		X		X	
Rifampicina 5µg*		X			
Tetraciclina	X				
Tigeciclina	X	X	X		
Trimetoprima/sulfametoxazol		X			X
Vancomicina		X			
Total de discos	18 drogas	14 drogas	8 drogas	3 drogas	3drogas

¹Ensayar frente a SAU ATCC 43300. Debe presentar un diámetro de inhibición ≤ 21mm

* Para controlar los discos de Rifampicina de 30µg sólo se dispone de rangos de las Normas Francesas:
S.aureus ATCC 25923: 34-39mm.

	ECO 25922	SAU 29213	KPN 700603	KPN BAA-2814
Cefotaxima/ac. Clavulánico	X		X	
Ceftazidima/ac. Clavulánico	X		X	
Ceftazidima/ avibactam (10/4µg)*			X (18-24)*	
Ceftolozano/ tazobactam (30/10µg)			X	
Ceftobiprole (5µg)*	X (25-31)*	X (22-28)*		
Imipenem/relebactam (10/25ug)				X

*según EUCAST

2. Sistemas automatizados

Para sistemas automatizados se recomienda que la frecuencia del control de calidad sea cada vez que se cambia de lote de tarjetas/ paneles y aunque sean del mismo lote, cada vez que se recibe un nuevo envío de tarjetas/ paneles al laboratorio. Se deben usar para el control las cepas *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. La interpretación de los resultados se debe realizar con los rangos que se encuentran en la Tabla 5A del documento M100 vigente.

3. Control de calidad de las placas de agar Mueller Hinton

El control de calidad del agar Mueller Hinton se debe realizar para cada lote de medio preparado, aunque provenga del mismo frasco de medio o para cada lote de placas adquiridas comercialmente (independientemente que se cuente con el certificado de calidad del proveedor). Los parámetros mínimos a controlar son:

- 1) pH
- 2) Contenido de Ca^{++} y Mg^{++}
- 3) Contenido de Zn^{++}
- 4) Contenido de Timina/timidina
- 5) Profundidad del agar

1) El pH del Mueller Hinton debe estar entre **7,2 y 7,4** por lo tanto el control del pH del medio debe realizarse con pHmetro de sensibilidad de $\pm 0,01$ unidades de pH. Se debe proceder según recomendaciones del documento M02 vigente del CLSI:

4.1.2. pH

El pH para cada lote debe ser controlado cuando se prepara el medio. La metodología empleada dependerá del equipamiento con que cuente cada laboratorio. El agar debe tener un pH 7,2 - 7,4 a temperatura ambiente y debe determinarse después de su solidificación. Si el pH es demasiado bajo, ciertas drogas (ej. aminoglucósidos, quinolonas y macrólidos) parecerán menos activas; mientras otras (ej. tetraciclinas) parecerán tener mayor actividad. Si el pH es demasiado alto se podrían esperar los efectos opuestos.

El pH se puede determinar de las siguientes maneras:

- 1 - Macerar la cantidad de agar necesaria para sumergir el bulbo del electrodo del pHmetro.
- 2 - Dejar solidificar la cantidad necesaria de agar alrededor del bulbo del electrodo del pHmetro de modo que quede cubierto.
- 3 - Mediante la utilización de un pHmetro con electrodo de superficie correctamente calibrado.

Las tiras de pH tienen una sensibilidad máxima de $\pm 0,2$ unidades por lo que no son adecuadas para el control de calidad de este parámetro.

2) El contenido de cationes Ca^{++} y Mg^{++} afecta el resultado de las pruebas de sensibilidad para algunas drogas como aminoglucósidos, tetraciclinas, etc. El contenido de cationes del agar MH se puede determinar prácticamente a través del ensayo de *P. aeruginosa* ATCC 27853 frente a los discos de aminoglucósidos, especialmente gentamicina. Los halos de inhibición obtenidos deberían encontrarse dentro de los recomendados en la Tabla 4A del documento M100 vigente del CLSI (Límites aceptados para el control de calidad de la prueba de difusión).

3) El contenido de Zn^{++} del agar MH afecta el resultado de las pruebas de sensibilidad de los carbapenemes. La forma práctica de evaluar el contenido de este catión es a través de la *P. aeruginosa* ATCC 27853 frente a imipenem. Los halos de inhibición obtenidos deberían encontrarse dentro de los recomendados en la Tabla 4A del documento M100 vigente (Límites aceptados para el control de calidad de la prueba de difusión).

El defecto de Zn^{++} , por otra parte, afecta la detección de metalocarbapenemasas, obteniéndose halos más grandes a los carbapenemes y dificultando la interpretación de la sinergia entre estos antimicrobianos y el EDTA debe controlarse con la cepa 1, Enc 52 PCCN. *E. coli* VIM-1.

- 4) El contenido de timina/timidina del agar MH afecta el resultado de las pruebas de sensibilidad para trimetoprima y las sulfonamidas o la combinación de ambas drogas (trimetoprima-sulfametoxazol). El CLSI recomienda evaluar el contenido de estos compuestos de la siguiente manera:

4.1.4. Efecto de la Timina o Timidina

Los medios que contienen excesiva cantidad de timina o timidina pueden revertir los efectos inhibitorios de las sulfonamidas y trimetoprima, produciendo así zonas más pequeñas, menos nítidas o sin halo que pueden dar como resultado un informe de falsa resistencia.

*Se debe utilizar un agar Mueller Hinton que contenga la menor cantidad de timidina posible. Dado que pueden presentarse problemas en las pruebas de control de calidad con sulfonamidas y trimetoprima, se hace necesario controlar el agar Mueller Hinton. Para evaluar cada lote de Mueller Hinton en su contenido de Timidina se debe utilizar una cepa control (*Enterococcus faecalis* ATCC® 29212 o ATCC® 33186) que se prueba frente a discos de trimetoprima / sulfametoxazol.*

Un medio adecuado mostrará un halo de inhibición claro y definido de 20 mm o más. En Los medios con alto contenido de timidina se observarán zonas de inhibición con colonias dentro del halo, menores de 20 mm o sin zona de inhibición.

- 5) Según el documento M2 vigente del CLSI para la realización de las pruebas de sensibilidad por el método de difusión, la profundidad de las placas de agar MH debe ser de aproximadamente 4 mm. Ante la falta de parámetros establecidos para la variabilidad aceptable de la profundidad de la placa de agar MH para las pruebas de sensibilidad por difusión, tomaremos como norma arbitraria dentro de la Red WHONET-Argentina, una variación permitida de $\pm 0,5$ mm. Por lo tanto, las placas serán aceptables si tienen una profundidad entre 3,5 y 4,5 mm.

Debido a que cada nuevo lote preparado o adquirido de placas de agar MH debe ser controlado en su contenido de Ca^{++} , Mg^{++} , Zn^{++} , pH, timina/timidina y espesor del agar independientemente de los resultados de la prueba de QC interno quincenal (o semanal), se recomienda proceder de la siguiente manera práctica:

Placas preparadas comercialmente: tomar una placa de cada lote recibido del fabricante y evaluar que la profundidad del agar se encuentre entre 3,5 y 4,5 mm (mediante calibre, palillo, etc). En la misma u otra placa (dependiendo del estado posterior a la evaluación de la profundidad), hisopar media placa con *P. aeruginosa* ATCC 27853 (PAE) y colocar un disco de gentamicina y otro de imipenem. En la otra mitad de la placa hisopar *E. faecalis* ATCC 29212 (EFA) y ensayar el disco de trimetoprima/sulfametoxazol. Interpretar los resultados con la tabla 4A del documento M100 vigente del CLSI para el control de calidad de las pruebas de sensibilidad por difusión (rangos aceptables GEN vs PAE: 17-23mm; IMI vs PAE: 20-28 mm y SXT vs EFA: >20mm). Si los halos obtenidos se encuentran dentro de estos rangos, se podría asumir que el medio tiene el contenido adecuado de estos componentes y el pH es aceptable.

Placas preparadas en el laboratorio a partir de medio en polvo: Se debe proceder de la misma manera que para las placas preparadas comercialmente evaluando una placa de cada lote de agar MH preparado. Se entiende por lote de agar preparado a cada pesada de medio MH disuelta en H_2O destilada y posteriormente esterilizada.

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de Puntos de corte no incluidos en el CLSI 2025

Puntos de corte para CPO (organismos productores de carbapenemasas) no incluidos en CLSI 2025

ATB	CIM/Disco (carga)	Punto de corte	Especificación	Sensible	Intermedio	ATU ⁹	Resistente
Fosfomicina/ glucosa-6-P	CIM	EUCAST	uso endovenoso	≤ 32 ug/ml			≥ 64 ug/ml
Fosfomicina/ glucosa-6-P	50/50µg	LNR ¹	uso endovenoso	≥ 15 mm	13-14 mm		≤ 12 mm
Fosfomicina/ glucosa-6-P	200/50µg	LNR ¹	uso endovenoso	≥ 17 mm	16 mm		≤ 15 mm
Tigeciclina ²	15 µg	EUCAST	solo para <i>E. coli</i> *	≥ 18 mm			≤ 17 mm
Tigeciclina ³	CIM	EUCAST	solo para <i>E. coli</i> y <i>C. koseri</i> *	≤ 0.5 ug/ml			≥ 1 ug/ml ***
Tigeciclina ⁴	15 µg	LNR ¹	ETB (no <i>E. coli</i>) <i>Acinetobacter</i> spp.	≥ 21 mm	largar CIM		≤ 16 mm
Tigeciclina ⁵	CIM	EUCAST	ETB (no <i>E. coli</i> ni <i>C. koseri</i>) <i>Acinetobacter</i> spp	≤ 1 ug/ml			≥ 2 ug/ml
Colistín	CIM	EUCAST	Enterobacterales <i>Acinetobacter</i> spp	≤ 2 ug/ml			≥ 4 ug/ml
Colistín	CIM	EUCAST	<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4 ug/ml			≥ 8 ug/ml
Ceftacídima/ avibactam	10/4 ug	EUCAST	Enterobacterales	≥ 13 mm			≤ 12 mm
Ceftacídima/ avibactam	CIM	EUCAST	Enterobacterales	≤ 8/4 ug/ml		16/4 ug/ml requiere disco 10/4 ug	≥ 32/4 ug/ml
Ceftacídima/ avibactam	10/4 ug	EUCAST	<i>P. aeruginosa</i>	S ≥ 17 mm		15-16 mm requiere CIM	R ≤ 14 mm
Ceftacídima/ avibactam	CIM	EUCAST	<i>P. aeruginosa</i>	≤ 8/4 ug/ml			≥ 16/4 ug/ml
Imipenem/ relebactam	10/25 ug	EUCAST	Enterobacterales (exc. <i>Morganellaceae</i>)	≥ 22 mm		20-22 mm	≤ 21 mm
Imipenem/ relebactam	CIM	EUCAST	Enterobacterales (exc. <i>Morganellaceae</i>) <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2/4 ug/ml			≥ 4/4 ug/ml
Imipenem/ relebactam	10/25 ug	EUCAST	<i>P. aeruginosa</i>	≥ 22 mm			≤ 21 mm
Sulbactam	CIM	IDSA 2024	CRAB	≤ 4 ug/ml	8-32 ug/ml (SDD ⁶)		≥ 64 ug/ml
Ampicilina/ Sulbactam ⁷	CIM	IDSA 2024	CRAB	≤ 8/4 ug/ml	16/8 – 64/32 ug/ml (SDD ⁶)		≥ 128/64 ug/ml
Ampicilina/ Sulbactam	10/10 ug	LNR ⁸	CRAB	≥ 18 mm	17- 7 mm (SDD ⁶)		6 mm

¹ Según Pasteran y cols. J Infect Dev Ctries 2012; 6(5):452-456.

² Punto de corte según EUCAST para *E. coli* para Dosis Estandar*.

³ Punto de corte según EUCAST para *E. coli* y *C. koseri* (Dosis Estandar*). ***Aislamientos con CIMs de hasta 1 µg/ml se consideran Sensibles si se utilizan Altas Dosis**.

⁴ Puntos de corte para ETB (no *E. coli*) y *Acinetobacter* spp. (Altas Dosis**. No se dispone de puntos de corte para otros regímenes de dosificación). En cepas con halos ≥ 21 mm podrá asegurarse CIMes ≤ 1.0 µg/ml (SENSIBLE). **Todas aquellas cepas que se traten con tigeciclina y tengan halos entre 17 y 20 mm, deberán ser confirmadas por CIM.** Aquellos laboratorios que dispongan de E-test, podrán usar esta herramienta para confirmación. Pero deberán tener presente que también este método tiene asociada una tendencia a dar valores de CIM 1 o 2 diluciones por encima de la CIM determinada por dilución en caldo.

⁵ Punto de corte para ETB (no *E. coli* ni *C. koseri*) y *Acinetobacter* spp. (Altas Dosis**. No se dispone de puntos de corte para otros regímenes de dosificación): provistos por el LNR basados en EUCAST 2018.

*Tigeciclina, dosis estándar: Dosis de carga (DC) 100mg + dosis de mantenimiento (DM) de 50mg/12hs.

**Tigeciclina: Altas dosis: DC 200mg + DM de 100mg/12hs.

⁶ 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.

⁷ El numerador corresponde a la CIM de ampicilina y el denominador representa la CIM de sulbactam.

⁸ 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.

⁹ ATU (por sus siglas en inglés de Area of Technical Uncertainty= área de incertidumbre técnica): nuevo concepto definido en 2019 por EUCAST. ATU es una alerta para el laboratorio sobre los resultados del antibiograma (CIM o discos) que indica que el resultado de la prueba de sensibilidad está en un área donde hay dificultades en la interpretación. Ver

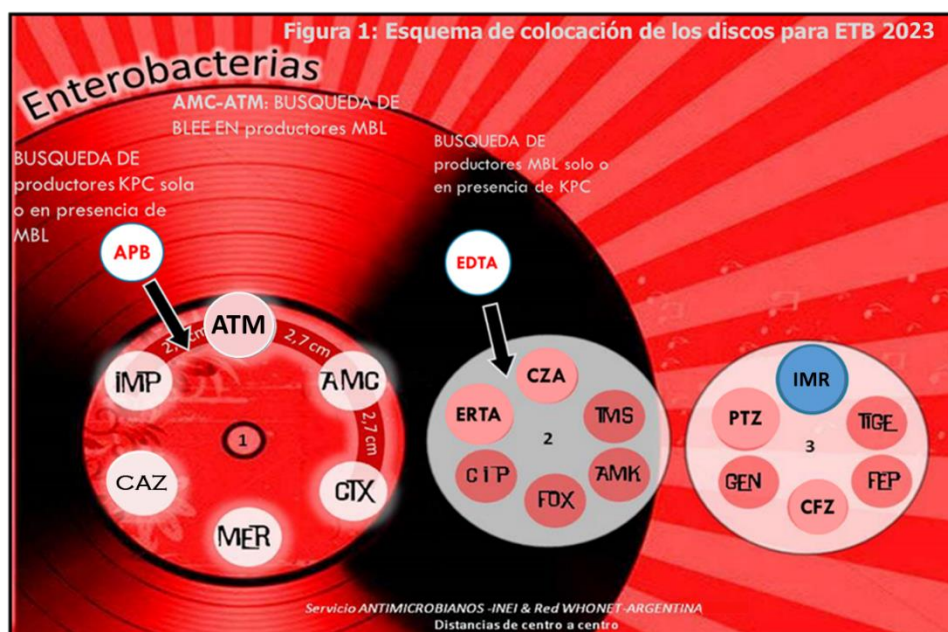
http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Area_of_Technical_Uncertainty_-_guidance_2019-1.pdf

Puntos de corte generales no incluidos en el CLSI 2025

ATB	CIM/Disco (carga)	Punto de corte	Especificación	Sensible	Intermedio	ATU ⁹	Resistente
Tigeciclina	15 µg	FDA	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp	≥ 19 mm			
Rifampicina	30 µg	Sociedad Francesa de Microbiología	<i>Acinetobacter</i> spp <i>S. maltophilia</i> <i>P. aeruginosa</i> .	≥ 19 mm			<14 mm
Ac. Fusídico	10 µg	EUCAST		≥ 24 mm			≤ 23 mm
Mupirocina ¹⁰	200 µg	M100 CLSI. Tabla 3K		> 06 mm			Sin halo
Mupirocina ¹⁰	CIM	M100 CLSI. Tabla 3K					≥ 512 µg/ml
Ceftobiprole	5 µg	EUCAST		≥ 17 mm		16-17	≤ 16 mm
Cefalexina	30 µg	EUCAST		≥ 14 mm			≤ 13 mm
Cefalexina	CIM	EUCAST		≤ 16 µg/ml			≥ 32 µg/ml

¹⁰Mupirocina. M100 Tabla 3K: Prueba para detectar alto nivel de resistencia a mupirocina en *S. aureus*: Sin halo de inhibición o crecimiento en 256 µg/ml = alto nivel de resistencia a mupirocina; halo de inhibición de cualquier diámetro o sin desarrollo en 256 µg/ml= ausencia de alto nivel de resistencia a mupirocina.

Figura 1: Esquema de colocación de los discos para ETB



La colocación estratégica de los discos en el antibiograma permite detectar mecanismos de resistencia específicos por lo que debe respetarse la ubicación y la distancia sugeridas:

- ATM – AMC – CTX: a una distancia de 2,7cm de centro a centro de cada disco. Pone en evidencia la producción de BLEE.
- IMI – CAZ: a una distancia de 2cm de centro a centro. Pone en evidencia la producción de OXA-163 (≈40% de los casos cursan con sinergia IMP-CAZ) o eventualmente BLEEs derivadas de GES, PER u otras.

Aquellos laboratorios que realicen el esquema de máxima, con los discos de EDTA y APB en el antibiograma inicial, ubicar: EDTA a 2 cm entre los discos de ERTA y CZA, mientras que el de APB a 2 cm de IMP y ATM hacia el centro o periferia de la placa.

Figura 2. Flujograma para la detección e informe de BLEE en ETB por el método de difusión por discos

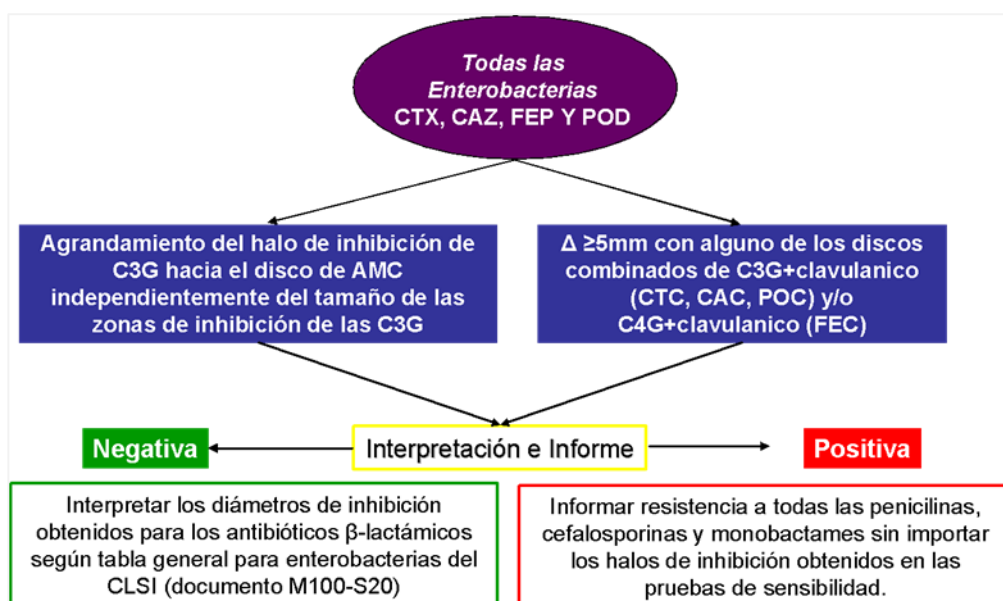


Figura 3. Detección de carbapenemasas en Enterobacterales



Figura 4. Confirmación fenotípica de carbapenemasas en Enterobacterales (CPEs)

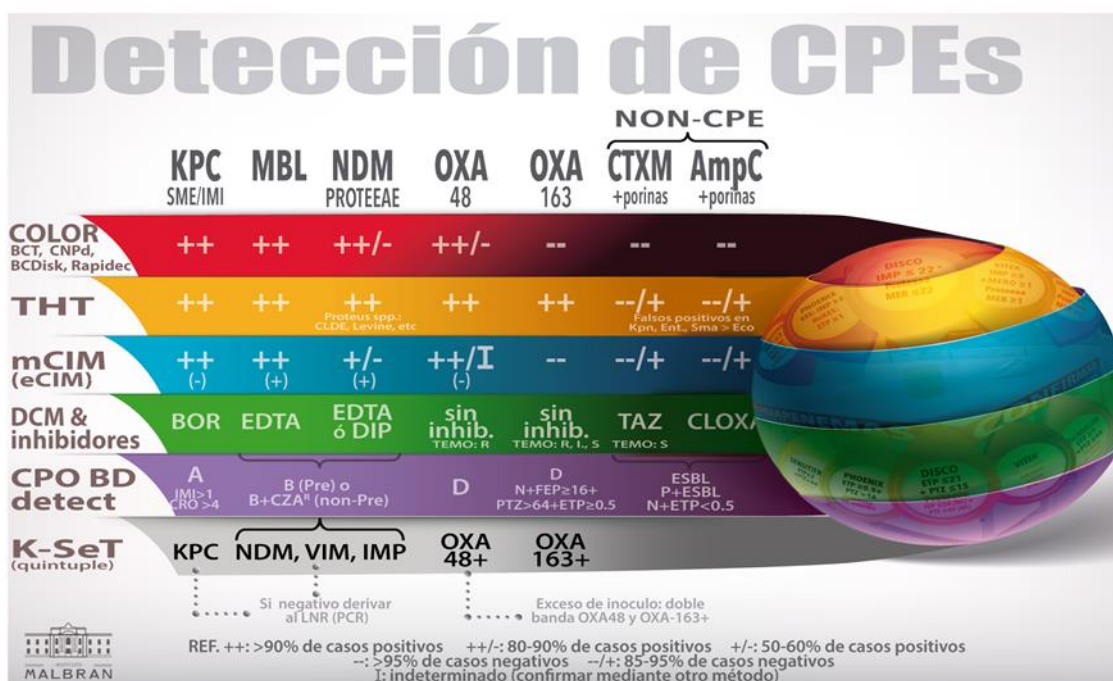


Figura 5. Predifusión rápida Aztreonam – Amoxicilina/clavulánico

AZTREONAM-CLAVULANICO

PREDIFUSION RAPIDA


(Preliminar - Febrero 2021)

ALCANCE DE LA PRUEBA


Dirigida a Enterobacterales productores de:

- MBL ATM^R
(H a ATM por BLEE)


1) Hisope una placa de MHA con una suspensión de la cepa en estudio ajustada al 0,5 McFarland



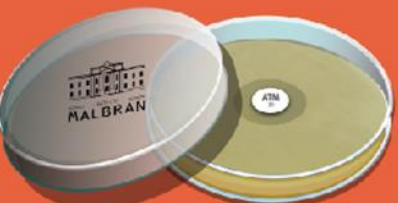
2) Coloque un disco de amoxicilina clavulanico (AMC 20/10 ug). Deje reposar a T° ambiente por 15 minutos (predifusión rápida)



3) Retire el disco de AMC de manera aséptica, y coloque en su lugar un disco de Aztreonam (ATM 30ug)



4) Incubar a 35 - 37° C por 16-18 hs. Medir el halo de inhibición.



5) INTERPRETACIÓN y REPORTE

Se define un punto de corte epidemiológico (ECOFF) para ATM-CLA (CIM ≤1 µg/ml) y su halo equivalente mediante la predifusión rápida que permite diferenciar las poblaciones salvajes o wild-type de las no-salvajes. El ECOFF es independiente de las distintas dosificaciones que pudieran emplearse.

Las colonias dentro de la zona de inhibición deberán ser consideradas en la lectura (hetero-resistencia)

**Halo ≥ 22 mm, equivalente a CIM ≤1.0 ug/ml:
Reportar como cepa SALVAJE, alta probabilidad de bactericidia con ATM-CLA**

**Halo ≤ 21 mm*, equivalente a CIM >1.0 ug/ml:
Reportar como cepa NO-SALVAJE o sinergia negativa para ATM-CLA**

* Halos de 20-21 mm resultan equivalente a CIMes de 2.0-4.0 ug/ml y corresponde a cepas que podrían ser inhibidas por esta combinación pero en las que ATM-CLA no tiene poder bactericidia

6) VALIDACION y CONTROL DE CALIDAD

Controlar rutinariamente los discos de AMC 20/10 µg y ATM 30 µg según lineamientos de CLSI

Bibliografía adicional: Ricci et al. J Med Microbiol 2019.
Formulas Cefid ACAC 2019. CLSI M100 E30 2020.

**LABORATORIO NACIONAL/REGIONAL
DE REFERENCIA EN ANTIMICROBIANOS
INEI ANLIS MALBRÁN**


WWW.ANTIMICROBIANOS.COM.AR

Figura 6. Predifusión rápida Aztreonam – Ceftazidima/avibactam


AZTREONAM-AVIBACTAM PREDIFUSION RAPIDA (Actualización Febrero 2021)

ALCANCE DE LA PRUEBA
Dirigida a Enterobacterales productores de:
• MBL-ATM^a
• Mutantes KPC-CZA^b
• Búsqueda de co-producción de PER en KPC
(La R a ATM-AVI es el mejor predictor)
SOLO PARA UTILIZAR CON DISCOS DE CZA 14ug


1) Hisope una placa de MHA con una suspensión de la cepa en estudio ajustada al 0,5 McFarland




2) Coloque un disco de ceftazidima avibactam (CZA 14 ug). Deje reposar a T° ambiente por 15 minutos (predifusión rápida)



3) Retire el disco de CZA de manera aseptica, y coloque en su lugar un disco de Aztreonam (ATM 30ug)



4) Incubar a 35 - 37° C por 16-18 hs. Medir el halo de inhibición.



5) INTERPRETACIÓN y REPORTE
Se define un punto de corte epidemiológico (ECOFF) para ATM-AVI (CIM ≤ 1 µg/ml) y su halo equivalente mediante la predifusión rápida que permite diferenciar las poblaciones salvajes o wild-type de las no-salvajes. El ECOFF es independiente de las distintas dosificaciones que pudieran emplearse.
Las colonias dentro de la zona de inhibición deberán ser consideradas en la lectura (hetero-resistencia)

Halo ≥ 17 mm, equivalente a CIM ≤ 1.0 ug/ml:
Reportar como cepa **SALVAJE** o sinergia positiva para ATM-AVI

Halo ≤ 15 mm, equivalente a CIM > 1.0 ug/ml:
Reportar como cepa **NO-SALVAJE** o sinergia negativa para ATM-AVI

Halos de 16 mm: se sugiere realizar búsqueda de OXA-163 (inmuno-cromatografía/PCR preferente):
✓ Si OXA negativa: controlar discos de CZA (#6) y repetir ensayo
✓ Si OXA positiva: derivar al LNR

6) VALIDACION y CONTROL DE CALIDAD
Controlar rutinariamente los discos de CZA 14 µg con alguna de las siguientes cepas:
K. pneumoniae ATCC 700603 (BLEE+):
Rango EUCAST: 18 - 24 mm. Target: 21 mm
K. pneumoniae ATCC BAA-1705 (KPC+)*:
Rango PCC-Malbrán: 15 - 21 mm. Target: 18 mm

El ensayo requiere discos de CZA con potencia dentro del rango, idealmente en el target o más

Controlar rutinariamente los discos de ATM 30 µg según lineamientos de CLSI

*Cepa 3 - Encuesta 57 (año 2020) del Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología

Bibliografía: Pasternan F y cols. ECCMID 2021. EUCAST QC tables routine and extended QC, v11.0. 2021. CLSI M100 Ed30 2020.

LABORATORIO NACIONAL/REGIONAL DE REFERENCIA EN ANTIMICROBIANOS- INEI ANLIS MALBRÁN
WWW.ANTIMICROBIANOS.COM.AR

Figura 7. Colocación de los discos para sinergias CZA-EDTA y ATM-APB

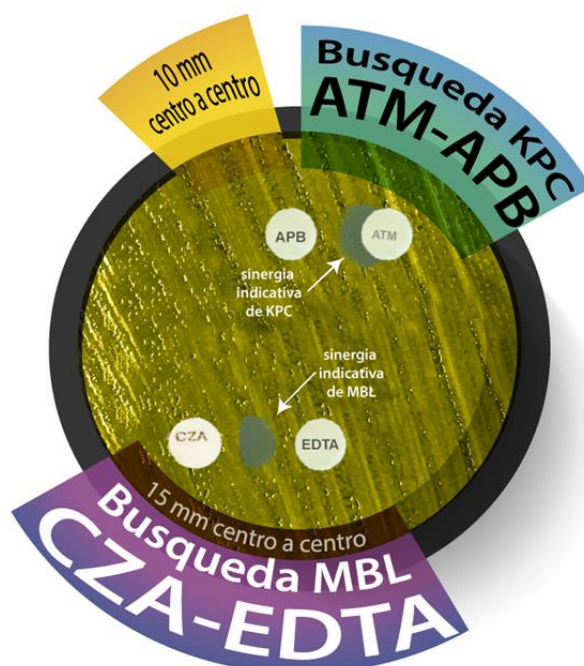


Figura 8. Esquema de colocación de los discos para *P. aeruginosa*

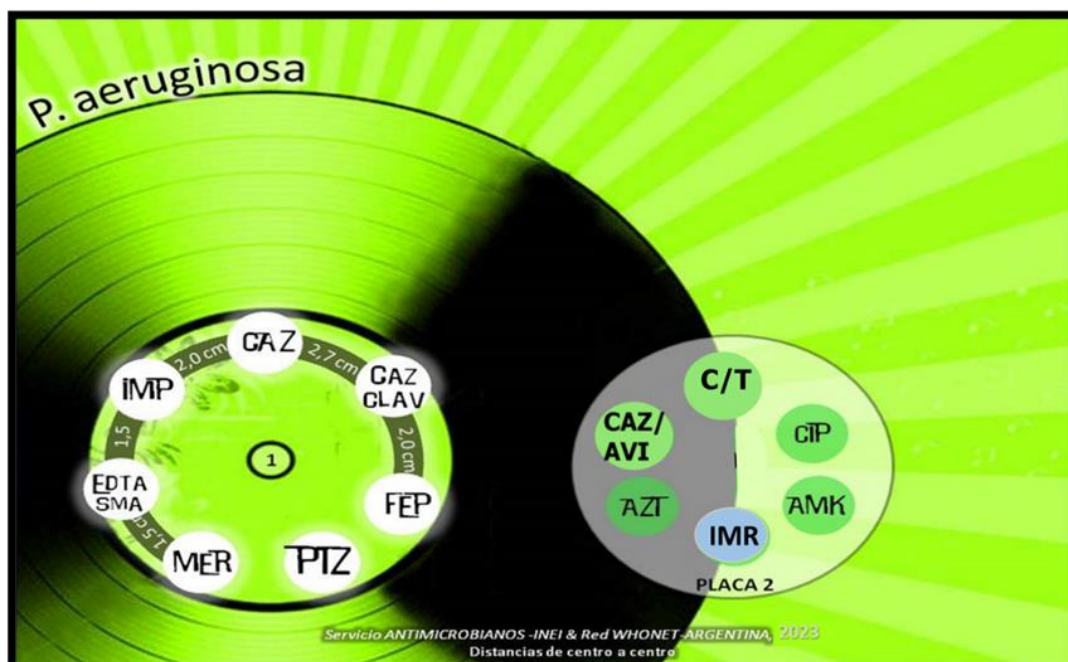


Figura 9. Esquema de colocación de los discos para *Acinetobacter spp*.

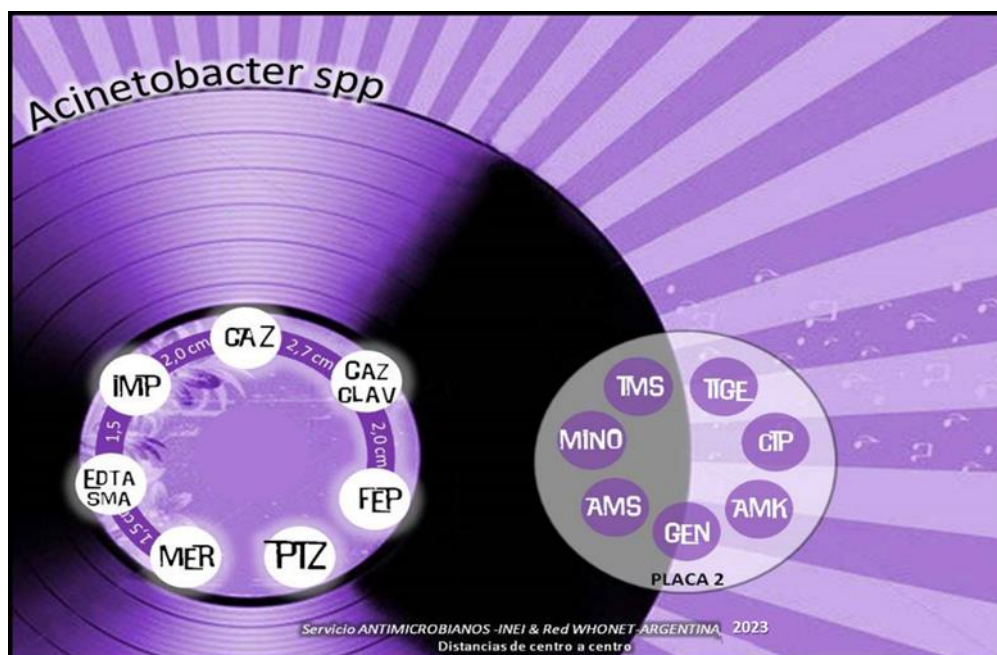


Figura 10. Detección de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa*

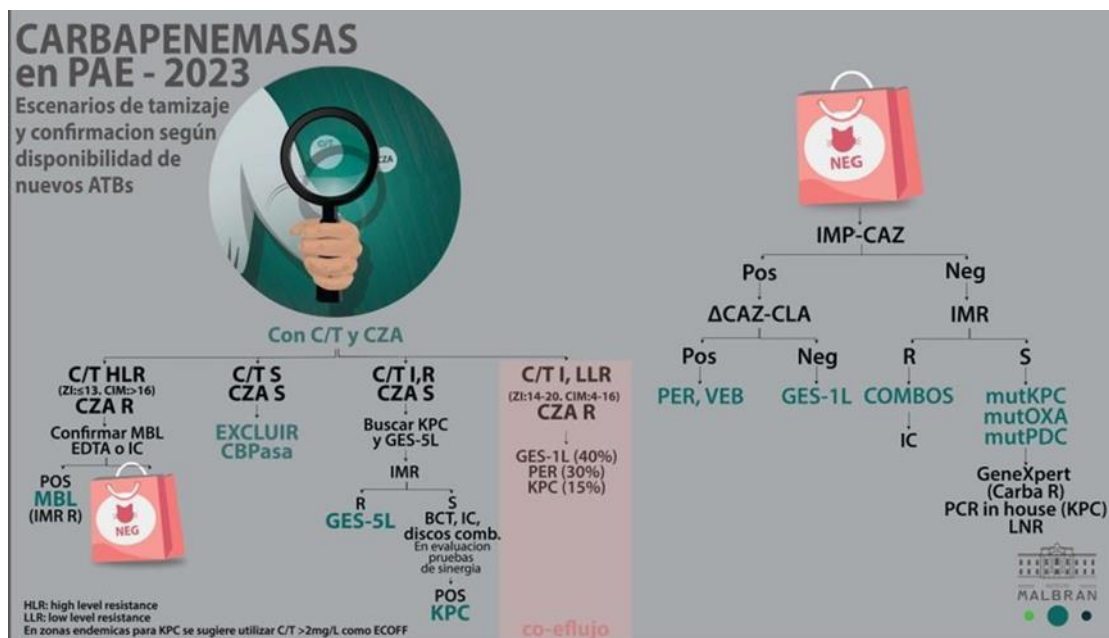


Figura 11. Detección de carbapenemasas en *Acinetobacter* spp.

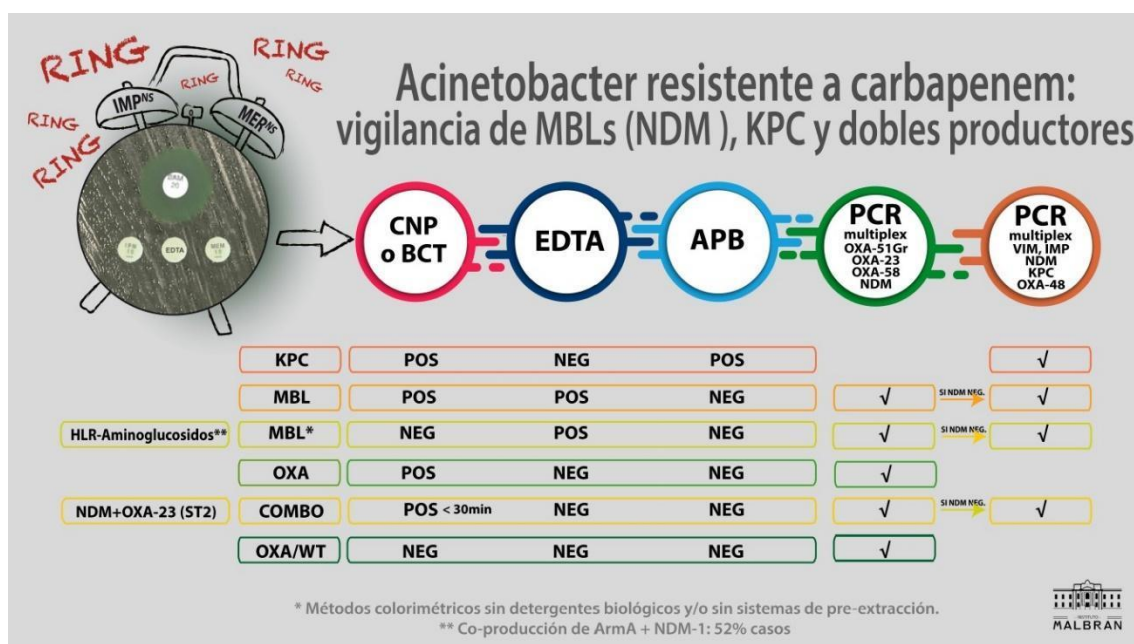


Figura 12. Puntos de corte 2017 para ETB para la interpretación del DCMBrit

PUNTOS DE CORTE REVISADOS PARA ENTEROBACTERIAS

Año 2017



Mecanismo	Especie	PB	CLOX	EDTA	TAZ
Clase A (KPC, etc)	Tribu Proteeae S. marcescens Kluyvera spp.	≥4	≤5		
	OTRAS				
Clase B (NDM, IMP, VIM, etc)	Citrobacter spp, E. coli Enterobacter spp S. marcescens	≤3		≥5	≤4
	OTRAS				
Clase D (OXA)	Citrobacter spp, E. coli Enterobacter spp S. marcescens	≤3		≤4	≤4
	OTRAS				

ENTEROBACTERIACEAE CPO

A
CARBAPENEMASA
CLASE A
IMI y MER
≤1 → Alta prob. GES
>1 → CRO
CRO ≤4 → Alta prob. Sme (SMA) NMC-A (Ent)
CRO ≥4 → **KPC A&D**

B
P. rettgeri?
Otra spp.
CZA
CZA ≤8 → **CLASE A&D**
CZA >8 → **CLASE B**

D
Alta prob. Subf. OXA-48
CARBAPENEMASA
CLASE D
IMP >8 CZA >8 → **KPC A&D**
IMP ≤4 CZA ≤8 → CRO
CRO ≤4 → Alta prob. Sme (SMA)
CRO ≥4 → **KPC**

+
ESBL, CARB?
SI → **NON-CPE**
NO (Solo CARB) → CRO
CRO ≤4 → Alta prob. Sme (SMA)
CRO ≥4 → **KPC**

N
EXCLUIR KPC y MBL
OXA-163 vs AmpCs > BLEEs
FEP ≥16 PTZ ≥64 ETP ≥0.5 → **CLASE B**
TODOS ELLOS → Alta prob. OXA-163 → **CLASE B**
ALGUNO NO → Enterobacter ERTA ≥0.5
SI → Buscar NMC → **CLASE B**
NO → **NON-CPE**

Legend:
No discrimina combinaciones de CBPasas. KPC+OXA--> CPO A. MBL+OXA--> CPO B. KPC+MBL--> CPO B, CPO+.

PSEUDOMONAS SPP CPO

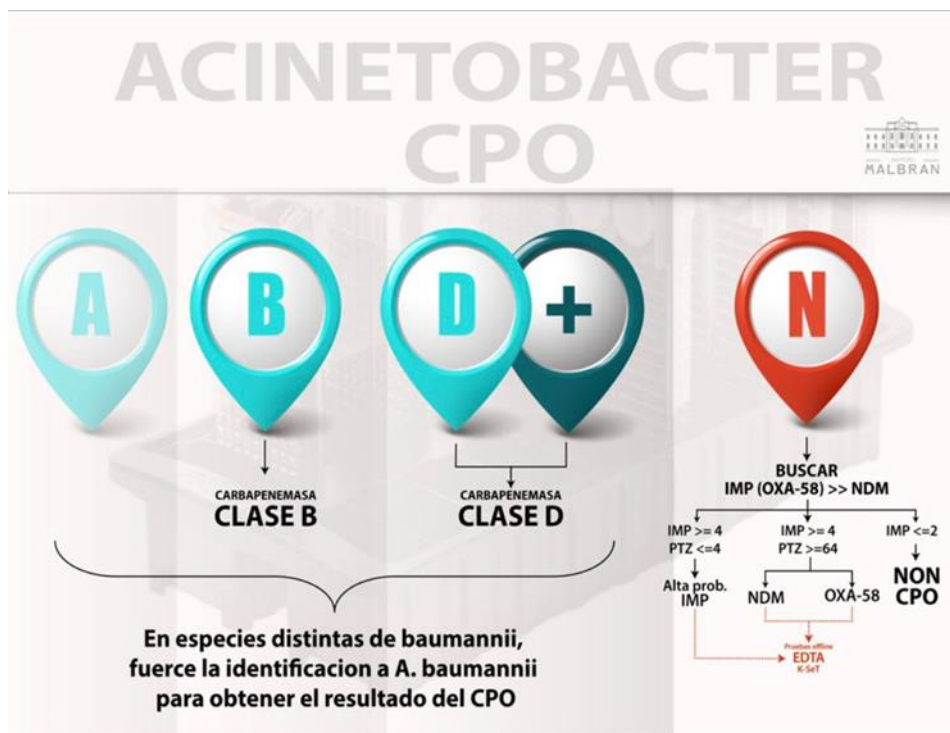
UNIVERSIDAD
NACIONAL
MALBRAN

```

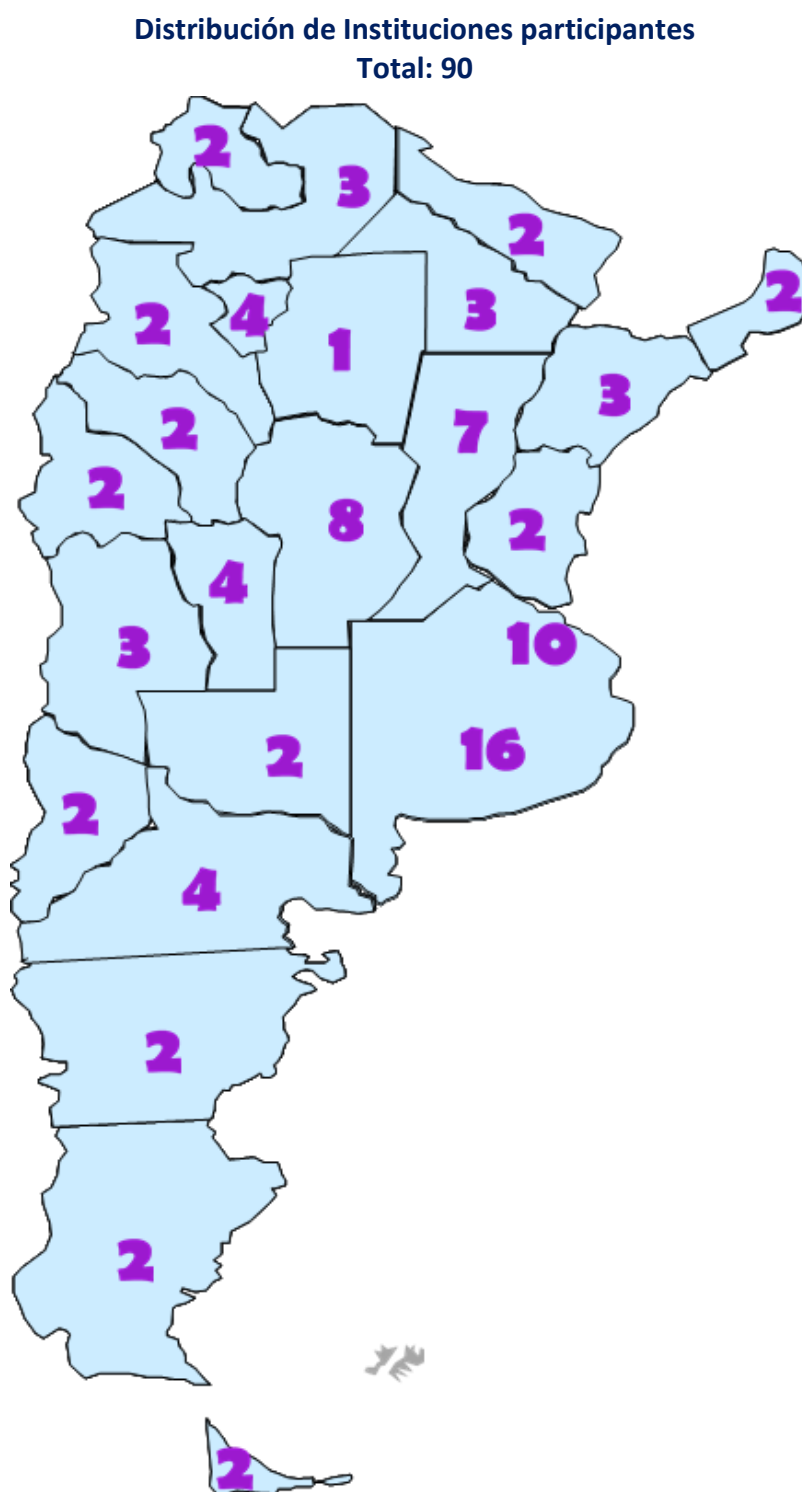
graph TD
    A((A)) --> MERO
    MERO --> M32["≤32"]
    M32 --> NCPO_A["NON CPO"]
    MERO --> M32p[">32"]
    M32p --> CLASE_A["CARBAPENEMASA CLASE A"]
    
    Bp((B+)) --> CZA
    CZA --> C8["≤8"]
    C8 --> NCPO_B["NON CPO"]
    CZA --> C8p[">8"]
    C8p --> CLASE_B["CARBAPENEMASA CLASE B"]
    
    D((D)) --> NCPO_D["NON CPO"]
    
    N((N)) --> BUSCAR_MBL_KPC["BUSCAR MBL y KPC"]
    BUSCAR_MBL_KPC --> CZA
    CZA --> C8N["≤8"]
    C8N --> MERO
    MERO --> M32N["≤32"]
    M32N --> NCPO_N["NON CPO"]
    CZA --> C8pN[">8"]
    C8pN --> BUSCAR_KPC["BUSCAR KPC"]
    BUSCAR_KPC --> BCT_BCDisk_KSet["BCT BCDisk K-Set"]
    
    CLASE_A --> Note
    CLASE_B --> Note
    Note --> NoteText["En especies distintas de aeruginosa, fuerce la identificación a P. aeruginosa para obtener el resultado del CPO"]
  
```

En especies distintas de aeruginosa, fuerce la identificación a *P. aeruginosa* para obtener el resultado del CPO

Figura 15. Detección de carbapenemasas en *Acinetobacter* spp. Panel CPO
Phoenix



**Figura 17. Participantes de la RED de VIGILANCIA de la RESISTENCIA a los ANTIMICROBIANOS
WHONET-ARGENTINA**



Institución Coordinadora: Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - ANLIS, Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires, Argentina.

Grupo Responsable LNR Antimicrobianos: Alejandra Corso, Celeste Lucero, Fernando Pasterán, Ezequiel Tuduri, Alejandra Menocal, Juan Manuel de Mendieta.

Listado de profesionales responsables correspondiente al año 2024.

Próximamente responsables 2025 en: <https://antimicrobianos.com.ar/whonet-argentina/>

INSTITUCIÓN	PROFESIONALES RESPONSABLES
BUENOS AIRES	
Hospital Interzonal General de Agudos "Eva Perón" (ex Castex)	Gabriela Sly, Cecilia Corigliano, Cesar Molinari
Hospital "Dr. Carlos Bocalandro"	Nory Cerda, Carolina Vaccino
Hospital Interzonal de Agudos Evita (Lanús)	Ana María Togneri, Marcela Pérez, Sebastian Pérez Catalán
Hospital Zonal Especializado Materno Infantil Argentina Diego	Stella Maris Altamiranda
Hospital "Dr. Antonio A. Cetrángolo"	Ana Sangoy, Andrea Appendino
Hospital Municipal de Agudos "Dr Leonidas Lucero"	Andrea Celeste Martinez , Antonela Amusquibar, Alejandra Soledad Oriani
Hospital Interzonal General de Agudos "Presidente Perón"	Diana Lanzetta, Carolina Burger, Nancy Giudice
Hospital Municipal "Dr. Pedro T. Orellana"	María Cecilia Barracchia, María Josefina Guisande, Gabriela M. Natali
Hospital Universitario Austral	Martinelli Ivana, Natalia Azula, Vilches Viviana
Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Abraham F. Piñeyro"	Mónica Machaín, Jogelina Suárez, Jimena Roldán
Hospital Municipal "Ramón Santamarina" de Tandil y Hospital de Niños "Dr. Debilio Blanco Villegas"	Mónica Sparo, Sabina Lissarrague
Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. José Penna"	Mabel Rizzo, Gabriela Santoni, Nancy Dalinger
Hospital de Niños "Sor María Ludovica"	Cecilia Vescina, Bettiol Marisa Paula, Shepherd Melanie
Hospital Nacional "Prof. Dr. Alejandro Posadas"	Adriana Fernandez Lausi, Graciela Priore, Matias Daniel Jara
Hospital Zonal General de Agudos "Virgen del Carmen"	Adriana Melo, Antonella Gentilini, Ariel Braida
Hospital Interzonal General de Agudos "Vicente Lopez y Planes"	Maria Susana Commisso, María Pilar Viñes, Natalia Soledad Barda

CABA	
Hospital General de Agudos "Dr Cosme Argerich"	Mariano Echegorry, Nora Alejandra Gomez
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde	Rosana Pereda, Marilina Kuzawka, Antonela Cioffii
Hospital Universitario Fundación Favaloro	Patricia Andres, Analía Fernández
FLENI (Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia)	Celina Santander
Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Garrahan"	Adela Isasmendi, Vanesa Reijtmán, María Eva García
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"	Estefanía Biondi, Ezequiel Flores, Valeria Cames
Hospital General de agudos "Parmenio Piñero"	Flavia Amalfa, Alejandra Ojeda
Hospital General de Agudo Donación F. Santojanni	Cecilia Ormazabal, Moira Ruiz O'Neill, Claudia Alfonso
Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández"	Laura Errecalde, Olga Rodríguez, Fabiana Chaile
Hospital de Enfermedades Infecciosas "Dr. Francisco J. Muñiz"	Raquel Rollet, Daniela Vaustat
CATAMARCA	
Hospital Interzonal "San Juan Bautista"	Paola Alejandra Soldá , Patricia Evangelina Mansilla , Lorena Fabiola Torres
Hospital Interzonal de Niños "Eva Perón"(Catamarca)	Silvia Mariela Farfán, Patricia Valdez, Ariel Segura
CHACO	
Hospital Pediátrico "Dr Avelino L. Castelan"	Mónica Graciela Sucin, Viviana Isabel García Saito, Leyla Gomez Capara
Hospital "Dr. Julio C. Perrando"	Mariana Carol Rey, Gariboglio Vázquez María Lucrecia, Matias Bregant
Hospital 4 de Junio "Dr. Ramón Carrillo"	Araceli Soledad Guillén, Fontan Claudia Patricia Ruth
CHUBUT	
Hospital Regional de Comodoro Rivadavia "Dr. Víctor Manuel Sanguinetti"	Marcia Bernaldo De Quiros, Susana Ortiz, Noelia Nickels
Hospital Zonal Esquel	Miriam Lewis

CÓRDOBA	
Hospital Regional Domingo Funes	Lilia Norma Camisassa, Florencia Ayelen Herrera, Paula Gabriela Mancini
Hospital de Niños de la Santísima Trinidad	Marisa Esther Paredes, Sebastian Caliva
Hospital Infantil Municipal (Córdoba)	Liliana Lorena González, María Lucrecia Sánchez
Hospital Pediátrico Niño Jesús (Córdoba)	Paulo Cortés, Patricia Gonzalez
Hospital "Dr. Guillermo Rawson"	Davor Nicolás Martinovic
Clínica Universitaria Reina Fabiola	Nogah Antonini, Leila Jazal, Beatriz Vercelli
Clínica Regional del Sud	Laura Elena Decca, Manchado, Claudio Manuel, Dagatti, Agostina
Hospital Regional Dr. Luis Pasteur -Villa María	Karina Raimondi, Carolina Manera
CORRIENTES	
Hospital "Ángela Iglesia de Llano"	Ana Maria Pato, Liliana Ines Gimenez, Luciana Rausch
Instituto de Cardiología de Corrientes	Mariela Yanina Calza, María Elvira Badaracco, Laura Peña
Hospital Pediátrico "Juan Pablo II"	Juan Leandro Pellegrini, Laura Lovera, Liliana Betiana Altamirano
ENTRE RÍOS	
Hospital Delicia Concepción Masvernati	Luis Benito Otaegui, Gisele Panozzo Zenere
Hospital "Gral. San Martín"	Mariana Boleas, Gabriela Alcazar, Ana Prestifilippo
FORMOSA	
Hospital Central de Formosa	Patricia Del Carmen Arrieta, Garay Zenon, Chiacchio Ricardo Jose
Hospital de La Madre y el Niño (Formosa)	Maria Silvana Vivaldo
JUJUY	
Hospital Materno Infantil "Dr. Héctor Quintana"	Gabriela Karina Granados, Romina Tatiana Armella, Rafael Aldo Cosci
Hospital "Dr. Pablo Soria"	Marcelo Gustavo Cabral, Lopez Ana Laura, Machaca Marianela

LA PAMPA	
Establecimiento Asistencial Gobernador Centeno	Ivana Silveyra, Andrea Baroni, Gimena Alcorta
Hospital "Dr. Lucio Molas"	Ana Tamborini, Romina Gallo, Nahuel Scarone
LA RIOJA	
Hospital de la Madre y el Niño. Inmaculada Concepción de María (La Rioja)	Karina Isabel Contreras, Brac Sandra
Hospital Regional " Dr. Enrique Vera Barros"	Sonia Flores, Saavedra Romina Egle, Gisela Verónica Nuñez
MENDOZA	
Hospital Central de Mendoza	Lorena Contreras, Alberto Ferreyra, Adriana Secotaro
Hospital Teodoro J Schestakow	Romina Aguilar, Danilo Barcudi
Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti	Pablo Porta, Alberto Manuel, Beatriz Garcia
MISIONES	
Hospital Provincial de Pediatría "Dr. Fernando Barreyro"	Lorena Leguizamón, Eugenia Barrios, Alejandra Rivas
Hospital SAMIC Obera	Cristina Alicia Gonzalez, Silvia Yanina Schefer
NEUQUÉN	
Hospital "Dr. Horacio Heller"	Herman Francisco Sauer, Jesica Soledad Torres, Maria Vanina Guillerme
Hospital Provincial Neuquén "Dr Castro Rendón"	María Rosa Núñez, María Martha Schinchirimi, Gladys Gonzalez
RÍO NEGRO	
Hospital Zonal Bariloche - "Dr. Ramón Carrillo"	Sabrina De Bunder, Antonella Medoni, Julia Sirvent
Hospital Area Programática Cipolletti "Dr. Pedro Moguillansky"	Mariela Roncallo, Laura Pinoche, Silvana Marinelli
Hospital "Dr. Artémides Zatti"	María Gabriela Rivollier, Irene Alonzo, María Carolina Trípodí
Hospital "Dr. Francisco López Lima"	Daniela Alejandra Durany, Gonzalo Crombas

SALTA	
Hospital San Bernardo	Valeria Mollo, Viviana Silva
Hospital Público Materno Infantil (Salta)	María Magdalena Maresca, María Jose Argoitia
Hospital San Vicente de Paul	Silvia Amador, Cesar Chambe, Gabriela Aramayo
SAN JUAN	
Hospital Público "Dr. Marcial V. Quiroga"	Nancy Ruth Vega, Beatriz Eugenia Matus, Ayelen Fernandez
Hospital "Dr. Guillermo Rawson"	Cintia Reus, Belen Arrieta, Giovana Scarpitta
SAN LUIS	
Hospital Central de San Luis "Dr. Ramón Carrillo"	Roberto Alejandro Lopresti, Georgina Magalí Martín
Hospital San Luis	Julio Cesar García, Diego Gabriel Leon
Maternidad Provincial "Dra. Teresita Baigorria"	Germán Darío Ronchi, Natalia Verónica Peralta
Policlínico Regional "Juan D. Perón" - Villa Mercedes	Carina Vanessa Chirino, Nancy Veronica Panini, Maria Carolina Melo
SANTA CRUZ	
Hospital Zonal Caleta Olivia "Padre Pedro Tardivo"	Miguel Eduardo Castro, Lucena Aldana Robles, Yanina Marlene Quiroga
Hospital Regional Río Gallegos	Alejandra V. Vargas, Hector Omar Belforte, Tamara A. Reynares
SANTA FE	
Instituto de Diagnóstico ABC- Hospital Español	Noemi Borda, Esteban Peyronel, Freije Julieta
Maternidad Martin - CEMAR	Mónica Patricia Borgo, Maria Susana Del Lujan Díaz, Graciela Alicia Arciero
Hospital Provincial del Centenario - Facultad de Bioquímica y Farmacia	Jorgelina Perez, Silvia Larini, Flores Pastore
Hospital de Niños "Dr Orlando Alassia"	Carolina Aro, Boretto, Jesica Guadalupe, Brenda Hergui
Hospital "Dr José María Cullen"	Nardin Maria Elena, Mendosa Maria Alejandra, Cristobal Sabrina
Hospital de Niños "Victor J. Vilela"	Adriana Margarita Ernst, Carina Martinich, Roxana Sempio
Hospital "Dr. Roque Sáenz Peña"	Adriana Di Cosco, Carina Conforti

SANTIAGO DEL ESTERO	
Hospital Regional "Dr. Ramón Carrillo"	Mariana Cragolino
TIERRA DEL FUEGO	
Hospital Regional Río Grande	Longoni Silvia, Visic Luis, Alejandra Guerra
Hospital Regional Ushuaia - "Gdor. Ernesto Campos"	Alexandra Sandoval, Ivan Gramundi, Gabriel Castro
TUCUMÁN	
Hospital Regional de Concepción "Dr. Miguel Belascuain"	Lidia Mercedes Grellet, Florencia Peralta, Juan Víctor Lobo
Hospital de Clínicas "Pte. Dr. Nicolás Avellaneda"	Elena Frau
Hospital del Niño Jesús (Tucumán)	Jose Daniel Assa, Maria Laura Gonzalez, Evangelina Barrionuevo
Hospital "Angel C. Padilla"	Natalia Biñón, Alicia Recupero, Mariel Agustina Caceres