



CLSI – Subcomité de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (AST)

# Actualización de noticias de AST – CLSI

Janet A. Hindler, MCLS, MT(ASCP), F(AAM), Editor  
Audrey N. Schuetz, MD, MPH, D(ABMM), Editor

El grupo de trabajo de extensión de CLSI (**ORWG por sus siglas en inglés**) está proporcionando esta actualización de noticias para destacar algunos temas recientes relacionados con las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (AST) y la elaboración de informes. Estamos incluyendo enlaces a algunos materiales educativos nuevos y le recordamos dónde puede encontrar información sobre las actividades del subcomité AST de CLSI.

## CLSI y el subcomité AST durante COVID-19

Entre las modificaciones de programación específicas para AST SC se incluyen:

1. La reunión de invierno de 2021 se celebró virtualmente durante enero y febrero de 2021. El contenido de esa reunión está disponible [aquí](#).
2. La reunión del verano de 2021 se llevará a cabo virtualmente del 24 de mayo al 17 de junio de 2021. El registro está disponible [aquí](#).
3. M100, 31st Ed. fue publicado a finales de marzo de 2021 en lugar de enero de 2021.
4. El seminario web de actualización anual de AST 2021 se celebrará los días 28 y 29 de abril de 2021.

## ¿Qué hace el subcomité de AST de CLSI?

La primera edición del boletín de actualización de noticias (Vol 1, número 1, primavera de 2016) describió detalles sobre la organización y operación del subcomité de CLSI AST.

- Puede acceder a ese boletín [aquí](#).
- Para obtener más información sobre reuniones pasadas o futuras, haga clic [aquí](#).
- CLSI publica actas de reuniones y resúmenes para acceso público [aquí](#).
- Para obtener una descripción general rápida, puede consultar una presentación en vídeo de “Orientación para nuevos asistentes” [aquí](#).

## ¿Interesado en convertirse en voluntario de CLSI? Obtenga más información [aquí](#).

Por favor recuerde que el subcomité de AST de CLSI da la bienvenida a sugerencias acerca de cualquier aspecto de los documentos de CLSI, materiales educativos, o de esta actualización de noticias.

### Dentro de este número:

#### Artículo destacado:

Re-explorar la categoría interpretativa intermedia ..... **7**

#### Caso práctico:

Valor de Intermedio ^ o “I^” ..... **10**

#### Consejos prácticos:

¿Qué hay de malo con esta imagen? ..... **12**

#### Tema de actualidad:

Imipenem-Relebactam y Aztreonam-Avibactam: ¿Qué necesitan saber los microbiólogos clínicos y de salud pública? .... **17**

#### ¡Más noticias!

M100 En China ..... **23**

## Asociaciones de subcomités de AST de CLSI

Representantes con experiencia en antimicrobianos de las siguientes organizaciones asisten y participan en las reuniones de los subcomités de AST de CLSI y ayudan en la difusión de información sobre decisiones de CLSI y asuntos de AST.

Red de investigación y práctica de enfermedades infecciosas del colegio americano de farmacia clínica. (ACCP INF D PRN)

Sociedad Americana de Microbiología (ASM)

Asociación de Laboratorios de Salud Pública (APHL)

ASTM Internacional

Colegio Americano de Patólogos (CAP)

Comité Europeo en pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (EUCAST)

Sociedad Americana de enfermedades infecciosas (IDSA)

Sociedad de enfermedades infecciosas pediátricas (PIDS)

Sociedad Americana para la Epidemiología del cuidado de la salud (SHEA)

Sociedad de farmacéuticos de enfermedades infecciosas (SIDP)

Asociación de fabricantes de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (STMA)

### Instrucciones para acceder a temas/artículos de actualizaciones anteriores de noticias de CLSI:

1. Acceda a los archivos y recursos de CLSI AST SC que se pueden buscar [aquí](#).
2. Introduzca la palabra clave (por ejemplo, *Candida auris*) en el cuadro "Search" (Búsqueda).
3. Un listado mostrará los elementos en los que aparece esta palabra clave. En las columnas 2 "Documento" y 4 "Detalles", la notación "Actualización de noticias de AST" identifica la edición de actualización de noticias donde aparece la palabra clave.
4. Haga clic en el enlace de la columna 2 "Documento" para acceder a la edición específica de noticias y recuperar el artículo.

**Tenga en cuenta que se puede acceder a archivos y recursos adicionales de AST SC siguiendo estos mismos pasos.**

## Seminarios web

Para obtener información sobre los próximos seminarios web, visite el sitio web de CLSI [aquí](#).

### Próximo seminario web

#### Seminario web de actualización anual de AST 2021

Miércoles, 28 de abril de 2021 | 1:00–2:30 PM Hora del Este (EE.UU.)

Jueves, 29 de abril de 2021 | 3:00–4:30 PM Hora del Este (EE.UU.)

#### Moderador:

Janet A. Hindler, MCLS, MT(ASCP), F(AAM),  
Microbióloga, Departamento de salud del condado de Los  
Los Angeles, CA

#### Expositoras:

Romney M. Humphries, PhD, D(ABMM)  
Profesora de patología, microbiología e inmunología.  
Directora de microbiología médica. Centro médico de la  
Universidad de Vanderbilt.  
Nashville, TN

Audrey Schuetz, MD, MPH, D(ABMM)  
Profesora de medicina de laboratorio y patología.  
División de microbiología clínica. Departamento  
de medicina de laboratorio y patología. Colegio de  
medicina de la clínica Mayo  
Rochester, MN

## Seminarios web archivados y gratuitos bajo demanda:

Se puede acceder a las conferencias virtuales de CLSI archivadas recientemente bajo demanda (es mejor buscar por fecha) [aquí](#). Las conferencias archivadas bajo demanda están disponibles de forma gratuita **seis meses** después del evento programado para los miembros de CLSI. A continuación, se enumeran algunos seminarios web recientes:

- Seminario web anual CLSI-CAP: Garantía de calidad más allá de la prueba: Notificación de los resultados de susceptibilidad antimicrobiana (enero de 2021)
- \*Seminario web anual ACCP de CLSI-SIDP: Incorporación de las recomendaciones más recientes de CLSI para los análisis de antibiogramas en relación con las actividades de uso prudente de antibióticos (enero de 2021)
- Novedades de los estándares CLSI 2020 para antibiogramas (GRATUITO en febrero de 2020)
- Comprensión de las decisiones de puntos de corte: Documentos CLSI de justificación (GRATUITO en diciembre de 2019)
- Seminario web anual CLSI-CAP: Enfoque racional de los puntos de corte antibacterianos y antifúngicos (GRATUITO en noviembre de 2019)
- Descripción de los datos de las pruebas de susceptibilidad como componente de la administración antimicrobiana en entornos veterinarios (GRATUITO en julio de 2019)
- CLSI 2019 Actualización de antibiogramas (GRATUITA, febrero de 2019)
- Recursos para la implementación de la espectrometría de masas de tiempo de vuelo con desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-TOF MS) en el laboratorio de microbiología clínica (GRATUITO, noviembre de 2018)
- Preparación, presentación y promoción de antibiogramas acumulativos para apoyar los programas de uso prudente de antibióticos (GRATUITO, octubre de 2018)
- Documentos CLSI para AST: ¿Qué está disponible para usted? (GRATIS, 2018 de mayo)

\*Este seminario web no fue organizado por CLSI, pero se puede adquirir bajo demanda [aquí](#).

## ASM FEMS World Microbe Forum 2021 (Virtual)

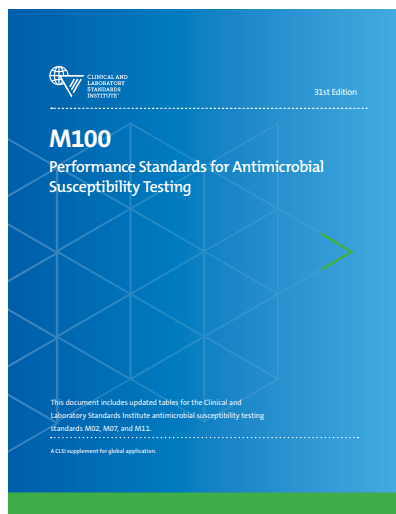
El ORWG celebrará una sesión del 21 de junio de 2021 6:00–7:30 AM EST, que estará disponible posteriormente a petición de los participantes en el foro.

### Pruebas de antimicrobianos y programas de optimización de antimicrobianos: ¿Qué funciona y qué se necesita?

- Enfoques modernos para el análisis de la susceptibilidad antimicrobiana  
Romney Humphries, PhD, D(ABMM)  
*Centro Medico de la Universidad de Vanderbilt*  
*Nashville, Tennessee*
- Práctica de administración antimicrobiana y medicina personalizada: ¿Dónde está la conexión?  
Navaneeth Narayanan, PharmD, BCPS  
*Escuela de Farmacia Rutgers Ernest Mario*  
*Piscataway, NJ*

# ¡Aquí están los documentos de AST de CLSI nuevos/actualizados!

## M100 | Estándares de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, edición 31st



### Entre los principales cambios se incluyen:

#### Nuevos puntos de corte:

- Azitromicina
  - Puntos de corte de difusión en disco y CIM para *Shigella* spp (ECV eliminado)\*
  - Puntos de corte de difusión de disco para *Neisseria gonorrhoeae*
- Ceftolozane-tazobactam
  - Puntos de corte CIM para *Haemophilus influenzae*
- Imipenem-relebactam
  - Puntos de corte para CIM y DD para Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa*
  - Puntos de corte CIM para anaerobios
- Lefamulina
  - Puntos de corte para CIM y DD para *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*

#### Puntos de corte revisados:

- Oxacilina
  - Puntos de corte CIM para *Staphylococcus* spp. excepto *S. aureus* y *Staphylococcus lugdunensis*

#### Nuevas recomendaciones:

- Pruebas de difusión en disco directa en aislamientos de Enterobacterales de hemocultivos positivos.
- Descripción de las especies de *Staphylococcus* incluidas en el complejo *S. aureus*
- Comentario que la susceptibilidad a linezolid, determinada por la prueba CIM, predice la susceptibilidad a tedizolid para *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus anginosus*

#### Recomendaciones revisadas:

- Instrucciones para la preparación de la solución madre de zinc y caldo Mueller-Hinton ajustado a cationes y sin hierro para el análisis de ceftobiprole.

#### Recomendaciones ampliadas/actualizadas:

- “Advertencia” para agentes antimicrobianos que NO deben ser reportados en aislamientos de líquido cefalorraquídeo
- Definición de “intermedio” (I) y adición de la categoría interpretativa “I^” para varios agentes que tienen el potencial de concentrarse en la orina
- La resistencia a la oxacilina (metilina) en algunas especies de *Staphylococcus*, incluyendo aquellas especies que no son específicamente nombradas en M100, no puede probarse de forma confiable con una prueba de difusión en disco de cefoxitina; las pruebas de *mecA* y PBP2a son las pruebas más confiables para la detección de resistencia de *Staphylococcus* spp. a la metilina (oxacilina)
- Se han aclarado las recomendaciones para el manejo de discrepancias al realizar pruebas moleculares o fenotípicas para carbapenemasas (Apéndice H3)

\* El CDC ha descrito estos cambios [aquí](#).

## Actualizaciones de M100Ed31 (continuación)

### Control de calidad:

Rangos de difusión por disco revisados:

- Amikacina
  - *P. aeruginosa* ATCC® 27853™
- Ceftobiprole (5 µg; disco de 30 µg se eliminó)
  - *Escherichia coli* ATCC® 25922™
  - *S. aureus* ATCC® 25923™
- Eravacyclina
  - *E. coli* ATCC® 25922™

Rangos de CIM agregados:

- Aztreonam:
  - *Klebsiella pneumoniae* ATCC® BAA 2814™

- Aztreonam-nacubactam
  - *E. coli* ATCC® 25922™
  - *P. aeruginosa* ATCC® 27853™
  - *K. pneumoniae* ATCC® 700603™
  - *K. pneumoniae* ATCC® BAA-2814™
- Cefepima:
  - *K. pneumoniae* ATCC® BAA 2814™
- Cefepime-nacubactam
  - *E. coli* ATCC® 25922™
  - *P. aeruginosa* ATCC® 27853™
  - *K. pneumoniae* ATCC® 700603™
  - *K. pneumoniae* ATCC® BAA-2814™

Se ha revisado la recomendación para el control de calidad para analizar azitromicina en *Salmonella enterica* ser. Typhi o *Shigella* spp. por difusión en disco y pruebas CIM.

### Revisiones de formato de las tablas:

- Tabla 3G separada en:
  - 3G-1 - Pruebas para detectar la resistencia a la meticilina (oxacilina) en *S. aureus* y *S. lugdunensis*.
  - 3G-2 - Pruebas para detectar la resistencia a la meticilina (oxacilina) en *Staphylococcus* spp. excepto *S. aureus* y *S. lugdunensis*
- Las notas al pie de cada tabla se enumeran consecutivamente.

**WELCOME TO CLSI  
M100 AND M60**

CLSI is offering new ways to access the M100 and M60 data you need, when and where you need it!

- **Free M100 Data:** Quickly reference the most trusted AST breakpoints as a convenient companion to the M100 document.
- **Free M60 Data:** Quickly reference the most trusted antifungal information as a convenient companion to the M60 document.

## Nuevos documentos de justificación

CLSI publica documentos de justificación que proporcionan las razones científicas detrás de las decisiones del subcomité, junto con la documentación de los datos estandarizados y los métodos utilizados para determinar los puntos de corte. Para acceder a los documentos de justificación, haga clic [aquí](#).

Los puntos de corte reconocidos por la FDA se pueden encontrar [aquí](#).

## Archivos de puntos de corte y métodos retirados

Se dispone de un archivo de puntos de corte eliminados de M100 desde 2010 junto con la justificación para su eliminación [aquí](#).

Del mismo modo, un archivo de métodos eliminados de M100 desde 2017 está disponible [aquí](#).

## Talleres educativos de CLSI celebrados en las reuniones de CLSI

Los talleres educativos, típicamente celebrados el sábado por la noche antes de las reuniones de los grupos de trabajo del subcomité de pruebas de susceptibilidad, están pendientes hasta que las reuniones se puedan realizar personalmente.

Las diapositivas presentadas en talleres anteriores se pueden encontrar [aquí y](#) se enumeran en “Talleres de educación”.



## Futuras reuniones de CLSI AST

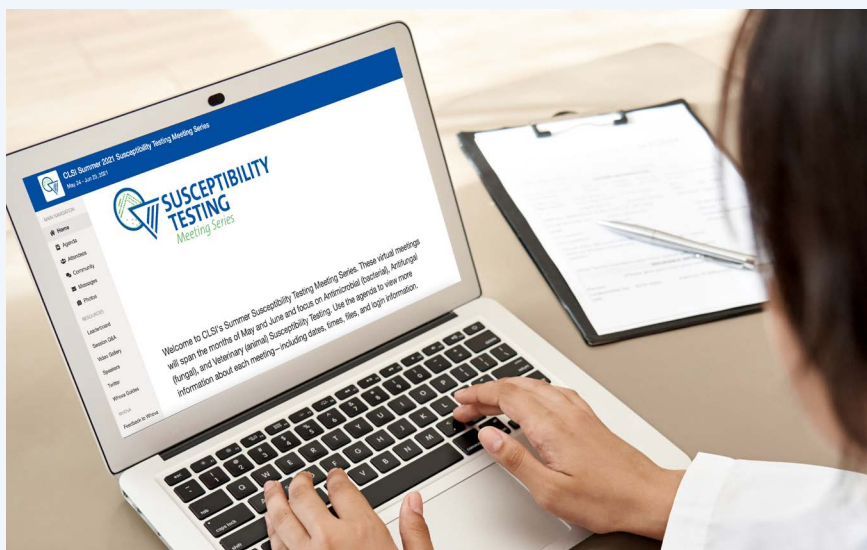
**Del 24 de mayo al 17 de junio de 2021**

*Virtual*

**Enero de 2022**

*Ft. Lauderdale, Florida*

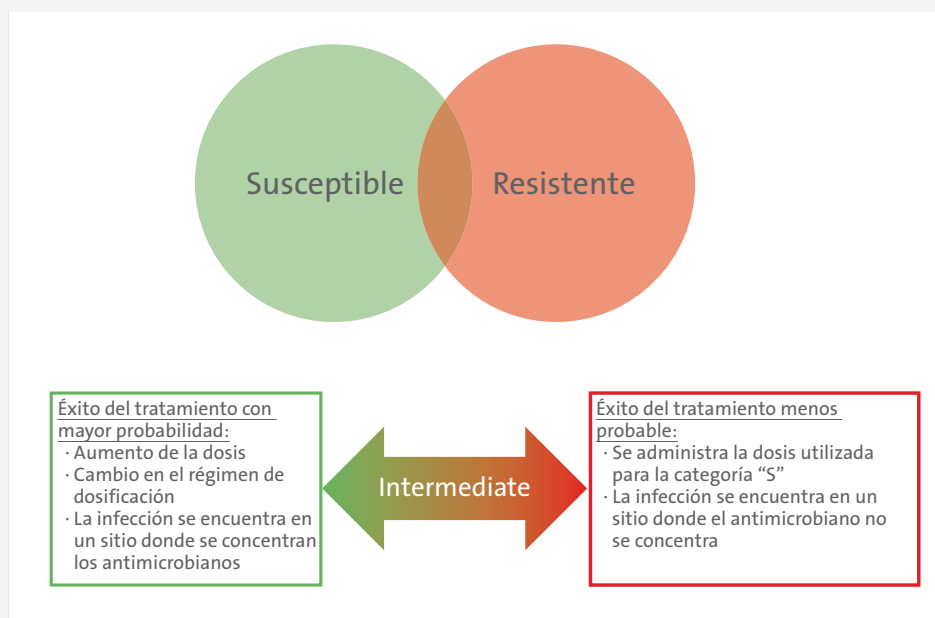
*(Opciones virtuales disponibles)*



## Re-exploración de la categoría interpretativa intermedia

Romney M. Humphries, Centro medico de la Universidad de Vanderbilt, Nashville, TN

Los puntos de corte clínicos proporcionan una interpretación de la probabilidad de éxito del tratamiento, basada en el valor CIM o en el área de inhibición del crecimiento por difusión en disco. Se predice que las cepas con resultados dentro de la categoría susceptible se asocian con una alta probabilidad de éxito en el tratamiento cuando se administra al paciente ese antimicrobiano, mientras que los de la categoría resistente se asocian con una baja probabilidad de éxito en el tratamiento (ver Figura 1). Los factores que mejoran las posibilidades de éxito del tratamiento incluyen el régimen de dosificación y la concentración del antimicrobiano en el lugar de la infección. Estas variables hacen extremadamente difícil definir un valor de zona de diámetro de inhibición o un CIM único para un resultado susceptible o resistente que se aplique a todas las infecciones y regímenes de dosificación. Este reto se amplifica por la variabilidad inherente de las pruebas de susceptibilidad, ya que los valores CIM sólo se pueden reproducir dentro de la dilución  $\pm 1 \log_2$ .



**Figura 1.** Implicación de la categoría interpretativa intermedia

CLSI tradicionalmente aplicó la categoría intermedia para abordar estos desafíos. Entre los usos de la categoría intermedia se incluyen:

1. Proporcionar flexibilidad cuando están disponibles regímenes de dosificación variables para un antimicrobiano. En este caso, “I” significa que el aumento de la dosis puede mejorar las posibilidades de éxito del tratamiento.
2. Reconocer que, en algunos sitios anatómicos, el antimicrobiano está más concentrado. En este caso, “I” significa que, si la infección se limita a ese sitio, es probable que tenga éxito (por ejemplo, infecciones del tracto urinario para muchos antimicrobianos que se excretan por vía renal).
3. Proporcionar una zona de amortiguación entre las categorías susceptible y resistente para evitar que cepas resistentes se categoricen incorrectamente como susceptibles, o viceversa.

Históricamente, CLSI no definió claramente cuáles de las definiciones “I” anteriores se aplicaban a qué puntos de corte, dejando cierta incertidumbre sobre cómo interpretar mejor los resultados reportados como intermedios. En la práctica, muchos médicos interpretan un resultado intermedio como resistente, cuando de hecho en algunos casos puede indicar susceptible.

En los últimos años, CLSI ha reevaluado la categoría intermedia y, posteriormente, ha añadido dos nuevas categorías: Susceptible dependiente de la dosis (SDD) e “I<sup>A</sup>” (Tabla 1). El SDD se introdujo en M100 en 2014 para proporcionar claridad sobre cuándo puede ser posible una dosis alternativa. En 2020, se añadió “I<sup>A</sup>” para destacar los agentes antimicrobianos que se concentran en la orina y la probabilidad de éxito en el tratamiento cuando el agente se prescribe para infecciones urinarias no complicadas. Además, en 2020 se adaptó la categoría intermedia para la colistina y la polimixina B para destacar las bajas tasas de respuesta asociadas con estos antimicrobianos. En este caso, no existe una categoría susceptible, sólo categorías intermedias y resistentes.

Re-exploración de la Categoría interpretativa intermedia (*continuación*)

Tabla 1. Evolución de la categoría intermedia

Año / Edición M100	Descripción
Pre-2014 (pre-M100- S24)	<p>Definición única para la categoría intermedia, que incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aislados con valores CIM o zona de diámetro, que se acercan a los niveles generalmente alcanzables en sangre y tejido y para los que las tasas de respuesta pueden ser inferiores a las de las cepas susceptibles.</li> <li>• Implica eficacia clínica en los lugares del cuerpo donde los antibióticos están concentrados fisiológicamente o cuando se puede utilizar una dosis más alta de lo normal de un antibiótico.</li> <li>• Una zona de amortiguamiento, para evitar que factores técnicos, no controlados, causen importantes discrepancias en las interpretaciones, especialmente para fármacos con márgenes estrechos de fármaco toxicidad.</li> </ul>
2014 (M100-S24)	<p>Introducción de la categoría de dosis-dependiente susceptible (SDD) para cefepima y Enterobacterales, definida como:</p> <p>“La susceptibilidad de una cepa con un CIM en el rango de SDD depende del régimen de dosificación que se utilice en el paciente. Es necesario utilizar un régimen de dosificación (es decir, dosis más altas, dosis más frecuentes o ambas) que dé lugar a una exposición más alta a los fármacos que la dosis que se utilizó para establecer el punto de corte susceptible. Se debe tener en cuenta el régimen de dosis máximo aprobado, ya que una exposición más alta ofrece la mayor probabilidad de cobertura adecuada de una cepa SDD.”</p>
2019 (M100, 29th Ed)	<p>Adición de categorías de SDD para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daptomicina y <i>Enterococcus faecium</i>.</li> <li>• Ceftarolina y <i>Staphylococcus aureus</i>.</li> </ul>
2020 (M100, 30th Ed)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Introducción de “I”, definida como: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agentes que tienen el potencial de concentrarse en un sitio anatómico, es decir, en la orina.</li> <li>• Aplicación de “I” para los puntos de corte de la colistina/polimixina B y destacando la falta de una categoría interpretativa susceptible y las bajas tasas de respuesta para los aislados con CIM <math>\leq 2</math> <math>\mu\text{g}/\text{ml}</math>.</li> </ul> </li> </ul>

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) actualmente no reconoce ni el SDD ni “I<sup>^</sup>”, lo que significa que los sistemas automatizados de pruebas comerciales no pueden lograr la aprobación de la FDA utilizando estas categorías ampliadas y deben seguir aplicando la categoría intermedia no diferenciada, que incluye el SDD, “I” e “I<sup>^</sup>”. Como tal, la implementación de las categorías de SDD y “i<sup>^</sup>” por parte de los laboratorios clínicos es compleja, ya que requiere soluciones de tecnología de la información (IT) y una consideración cuidadosa sobre cuál de estas categorías (si las hubiera) proporcionaría un impacto significativo en el tratamiento óptimo del paciente. El laboratorio debe discutir cómo priorizar la implementación de las categorías de SDD e “I<sup>^</sup>” con el equipo de administración de antimicrobianos, farmacia, médicos de enfermedades infecciosas, expertos en tecnología de la información, y otras partes interesadas. La implementación de “I<sup>^</sup>” específicamente puede ser abordada de diversas maneras, como se describe en la Tabla 2. Cabe destacar que, como I<sup>^</sup> sólo refleja un cambio en la designación de la categoría interpretativa y no en el punto de corte, no es necesaria la validación del sistema de pruebas de susceptibilidad de un laboratorio fuera de la validación de los cambios en IT y los informes de resultados. Las opciones enumeradas en la Tabla 2 no son mutuamente excluyentes, y los laboratorios pueden optar por enfoques múltiples, de manera gradual.



Re-exploración de la Categoría interpretativa intermedia (*continuación*)

Tabla 2. Opciones para la implementación de “I^”

Opción	Descripción	Consideraciones
1	Poner la edición M100, 31st a disposición del equipo de optimización de antimicrobianos; puede proporcionar educación sobre el uso de agentes seleccionados con resultado “I” que ahora están clasificados como “I^” a los médicos tratantes o para su uso en casos seleccionados (por ejemplo, el tratamiento de cepas resistentes a múltiples fármacos). No se han realizado cambios en los informes de pacientes.	Esfuerzo mínimo requerido.
2	Añada una nota al pie del informe del paciente que indique la posibilidad de tratamiento de infecciones del tracto urinario sin complicaciones cuando “I^” aparezca en la lista M100 y se obtenga un resultado intermedio de difusión en disco o CIM.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Priorice la “I^” que se va a implementar.</li> <li>• Determine si se añade un comentario a todos los informes o sólo seleccione informes (por ejemplo, para todos los aislados recuperados de orina o aquellos con un resultado “I”).</li> <li>• Determine el comentario apropiado del informe (ejemplos proporcionados en el estudio de caso de esta actualización de noticias).</li> <li>• Determinar la educación requerida a nivel institucional como parte del despliegue de informes “I^”.</li> </ul>
3	Implemente una nueva designación de categoría interpretativa (indicada como “I^” u otra abreviatura especializada) en el informe del paciente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Priorice la “I^” que se va a implementar.</li> <li>• Determinar la posibilidad de una nueva categoría interpretativa con el departamento de tecnología de la información.</li> <li>• Determine el comentario de informe apropiado. Se proporcionan ejemplos en el caso práctico de esta actualización de noticias.</li> <li>• Determinar la educación requerida a nivel institucional como parte de la presentación de informes “I^”.</li> </ul>

## El valor de Intermedio^ o “I^”

Graeme Forrest, Centro medico de la Universidad de Chicago, IL

**Caso 1:** Un hombre de 75 años con diabetes y enfermedad renal crónica con una tasa estimada de filtración glomerular (TFGe) de 40 ml/ min se presenta en la clínica por aparición de frecuencia urinaria y disuria durante 2 días sin ningún síntoma sistémico. Un análisis de orina mostró 4+ glucosa, 1+ sangre, muchos glóbulos blancos (GB) y fue positivo para nitritos y esterasa leucocitaria. Se obtuvo un cultivo de orina, pero dada la falta de síntomas sistémicos y los resultados pendientes del cultivo, no se le recetó un agente antimicrobiano. El cultivo creció >105 UFC/mL *Escherichia coli* con resultados de susceptibilidad como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de *Escherichia coli*

Agente antimicrobiano	CIM (µg/ml)	Interpretación
Ampicilina	16	R
Cefazolina (punto de corte urinario) <sup>a</sup>	16	S
<b>Cefuroxima (oral)</b>	<b>16</b>	<b>I</b>
Ciprofloxacina	0.5	S
Nitrofurantoína	8	S
Trimetoprima-sulfametoxazol	>4/76	R

<sup>a</sup> predice la actividad de los agentes orales cefaclor, cefdinir, cefpodoxima, cefprozil, cefalexina, y loracarbef.

Se ha demostrado que la cefuroxima es una opción eficaz para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas (ITU) en la población adulta mayor que se ve en esta clínica. Aunque la cefazolina se puede probar como subrogado de las cefalosporinas orales, la cefazolina puede determinar falsa resistencia a la cefuroxima (también para el cefdinir y la cefpodoxima) para algunas cepas. En consecuencia, el equipo de optimización de antimicrobianos que trabaja en esta clínica solicitó que el laboratorio informe tanto cefazolina como cefuroxima en todas las cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* aisladas de orina.

Para este paciente en particular, el médico llamó al laboratorio para preguntar por qué había una discrepancia entre los resultados de cefuroxima y cefazolina. El laboratorio indicó que una cefuroxima CIM de 16 µg/ml debería considerarse “I^”, lo que significa que probablemente es susceptible cuando la cefuroxima se prescribe oralmente para aislados de ITU no complicada.

Se puede añadir un comentario opcional al informe del laboratorio para ayudar a explicar esta discrepancia, como: “La cefuroxima se concentra en la orina. Una CIM de ≤16 µg/ml indica una alta probabilidad de eficacia clínica para el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario.”

Este caso refleja un escenario clínico común para el manejo de las ITU en pacientes de edad mayor. Siempre que sea posible, los médicos deben evitar el uso innecesario de las fluoroquinolonas para el tratamiento de las ITU, ya que los riesgos de ruptura de tendones, anomalías neurológicas y otros eventos adversos superan el valor de usar estos agentes para tratar infecciones relativamente leves. Estos riesgos se describen en las advertencias de la caja negra para las fluoroquinolonas en la etiqueta del medicamento. Además, debido a que este paciente tiene una función renal deficiente (indicada por un nivel bajo de TEG), algunos médicos evitarían el uso de nitrofurantoína. El médico recetó cefuroxima durante 5 días y los síntomas del paciente se resolvieron en 2 días. Otras cefalosporinas orales (por ejemplo, cefalexina) también alcanzan concentraciones muy altas en la orina.

La cefuroxima se puede administrar con menos frecuencia que algunos de los otros agentes, y como tal es una opción atractiva para este tipo de casos.

## El valor de Intermedio ^ o “I^” (continuación)

**Caso 2:** Después de 8 días de hospitalización, una mujer de 55 años con lesión de la médula espinal y un catéter permanente crónico desarrolló fiebre, escalofríos e hipotensión. La paciente era bien conocida por el equipo médico por haber tenido antes urosepsis debido a *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Basándose en los resultados de cultivo y susceptibilidad de visitas clínicas anteriores, se inició empíricamente terapia con meropenem 2 g cada 8 horas y amikacina 20 mg/kg x una dosis. Los hemocultivos fueron negativos. Los cultivos de orina crecieron >105 UFC/ml *P. aeruginosa* con resultados de susceptibilidad como se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2. Resultados de *Pseudomonas aeruginosa***

Agente antimicrobiano	CIM (µg/ml)	Interpretación
Cefepima	32	R
Ceftazidima	32	R
<b>Ciprofloxacina</b>	<b>1</b>	<b>I</b>
<b>Gentamicina</b>	<b>8</b>	<b>I</b>
Meropenem	>8	R
Piperacilina-tazobactam	>128/4	R

Esta paciente representa un difícil caso clínico y de laboratorio. La paciente tiene una fuente crónica de infección por *Pseudomonas*, que es el catéter permanente. Los catéteres o sondas permanentes suelen colonizarse por bacterias, especialmente con bacilos gran negativos, y los agentes antimicrobianos sólo se deben prescribir si hay síntomas clínicos de infección. Parece que este paciente tiene una infección activa del tracto urinario inferior sin bacteriemia. Complicando el manejo de esta paciente es la falta aparente de agentes antimicrobianos adecuados de primera línea disponibles para el tratamiento. La fuente de infección y los resultados de susceptibilidad del microorganismo pueden ayudar en la selección de un tratamiento antimicrobiano. Para el tratamiento de estas infecciones complejas se indica reemplazo del catéter y terapia antimicrobiana. Tanto la ciprofloxacina como la gentamicina se concentran en la orina, “I” en este caso puede considerarse “I^”. Clínicamente, ambos podrían ser eficaces para el tratamiento de ITU no complicada debido a *P. aeruginosa*. Comprender “I^” podría ayudar al médico a evitar el uso de fármacos de β-lactámicos combinados más nuevos, de amplio espectro y costosos (por ejemplo, ceftolozano-tazobactam o ceftazidima-avibactam), preservando estos agentes para infecciones más graves. A la paciente se le recetó 400 mg de ciprofloxacina por vía intravenosa cada 12 horas, con resolución rápida de fiebre, y se le dio de alta con 750 mg de ciprofloxacina por vía oral cada 12 horas durante un ciclo completo de 7 días.

En resumen, la “I^” puede aplicarse a agentes antimicrobianos específicos administrados oral o parentalmente, que se concentran bien en la orina. Esto puede no ser aplicable a todas las cepas aisladas de orina y dependerá de la fuente y extensión de la infección. El objetivo de la “I^” es alentar a los médicos tratantes a utilizar agentes antimicrobianos de espectro más reducido de forma más adecuada y evitar el uso innecesario (para casos sin complicaciones) de agentes más nuevos. Para obtener más información sobre el concepto “I^” y cómo comunicar este concepto a varias partes interesadas, consulte el artículo de esta actualización de noticias.

## Consejos prácticos

## ¿Qué hay de malo en esta imagen?

Stella Antonara, OhioHealth, Columbus, OH

Lars F. Westblade, Weill Cornell Medicine, New York, NY

**Caso 1:** Una de las especies bacterianas más frecuentemente encontradas que causan sepsis es *Staphylococcus aureus*. Los laboratorios clínicos de microbiología pueden proporcionar resultados rápidos para diferenciar el MRSA (*S. aureus* resistente a la meticilina) de MSSA (*S. aureus* susceptible a la meticilina) utilizando métodos moleculares en hemocultivos positivos. Si el aislado es un MRSA, las recomendaciones de la IDSA (Sociedad americana de enfermedades infecciosas) para el tratamiento de adultos con bacteriemia no complicada incluyen vancomicina o daptomicina<sup>1</sup>. La tabla 1 muestra los resultados de susceptibilidad obtenidos mediante un sistema automatizado comercial en una cepa de *S. aureus* aislada de hemocultivo. ¿Qué hay de malo en esta imagen?

Table 1. *Staphylococcus aureus* (unconfirmed results)

Agente antimicrobiano	CIM (µg/ml)	Interpretación
Clindamicina	>4	R
Doxiciclina	≤0.5	S
Eritromicina	>8	R
Oxacilina	>4	R <sup>a</sup>
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤2/38	S
<b>Vancomicina</b>	<b>&gt;8</b>	<b>R</b>

Los *Staphylococcus* resistentes a la oxacilina son resistentes a la cefazolina y a todos los otros β-lactámicos excepto la ceftarolina.

**Solución para el caso 1:** Un *S. aureus* resistente a la vancomicina (VRSA) es extremadamente inusual. El primer VRSA (CIM ≥16 µg/ml) fue descrito a principios de 2000s.<sup>2</sup> Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) indicaron que en 2014 se habían notificado 14 casos en los EE.UU. y todos eran MRSA, pero ninguno se aisló de sangre.<sup>3</sup> Se demostró que el VRSA surge cuando los genes *vanA* se transfieren de *Enterococcus* resistente a la vancomicina (VRE) a *S. aureus*.<sup>4</sup> En varios pacientes, *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina se aisló de las mismas muestras que albergaban el VRSA.<sup>5</sup> Una revisión reciente describió 54 aislamientos de VRSA reportados en todo el mundo de varios tipos de muestras.

Cuando se encuentre una sospecha de VRSA, se deben realizar los siguientes pasos, tal como se describen en el Apéndice A de CLSI M100<sup>7</sup>:

1. Compruebe el control de esterilidad de la placa
2. Compruebe si hay un panel/tarjeta de susceptibilidad defectuoso.
3. Repita la identificación del microorganismo y la prueba de susceptibilidad antimicrobiana (AST) con el método inicial para garantizar la reproducción de los resultados. Si es posible, al mismo tiempo, repita el antibiograma con un segundo método para confirmar estos resultados inusuales y significativos.
4. Si los resultados se reproducen y se confirman, póngase en contacto con su laboratorio local de salud pública de inmediato.

Debido a la urgente necesidad de contener la propagación de VRSA, las recomendaciones del CDC para manejar una posible cepa VRSA incluyen: “Inmediatamente, mientras se realizan pruebas de susceptibilidad confirmatorias, notifique al médico tratante del paciente, al personal de atención al paciente y al personal de control de infecciones acerca de la identificación presuntiva de VRSA para que se puedan iniciar con prontitud las precauciones adecuadas de control de infecciones”.<sup>3</sup> Sin embargo, la decisión de hacerlo debe ser tomada en consulta con el director del laboratorio después de considerar cuidadosamente todos los aspectos del caso en cuestión y la posibilidad de que los resultados sean erróneos. La experiencia previa con el sistema de antibiograma, se debe tener en cuenta al tomar la decisión.

En este caso, la placa de esterilidad no sugirió contaminación. El historial del paciente indicó que ya estaba en aislamiento de contacto, ya que en cultivos anteriores se aisló MRSA. No hubo informes previos de que este paciente hubiera tenido VRE; si esto hubiera sido un verdadero VRSA, las autoridades de salud pública habrían querido saber si se encontró VRE concomitantemente. El antibiograma se repitió utilizando el método inicial con un nuevo aislado; no se disponía de ningún otro método en el laboratorio para analizar vancomicina y *S. aureus*. Los resultados de CIM repetidos para todos los fármacos fueron los mismos que los resultados iniciales, excepto la vancomicina; la repetición de la vancomicina CIM fue ≤1 µg/ml, lo cual es susceptible. Si el resultado

## ¿Qué hay de malo con esta imagen? (continuación)

hubiese repetido como resistente a la vancomicina, entonces se deberían haber tomado todas las medidas recomendadas por el CDC como se mencionó anteriormente. La cepa debe enviarse a un laboratorio de salud pública para su confirmación. Sin embargo, en este caso el resultado no se repitió y se concluyó que el resultado inicial resistente a la vancomicina se debió probablemente a un problema con la tarjeta de susceptibilidad y que se trataba de un evento aleatorio.

**Caso 2:** Un hemocultivo obtenido de una mujer de 37 años con apendicitis resultó positivo con tinción de Gram que mostraba bacilos gram-negativos y cocos gram-positivos en cadenas. Se realizó un panel de identificación rápida de hemocultivos en el caldo de hemocultivo positivo y los microorganismos identificados fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus agalactiae* o Streptococcus del grupo B (GBS). Los resultados de susceptibilidad para el aislado de *K. pneumoniae* no fueron notables, considerados aceptables y reportados (Tabla 2a.). Sin embargo, los resultados de CIM en GBS para ampicilina, penicilina y ceftriaxona no fueron susceptibles. ¿Qué hay de malo en esta imagen?

**Tabla 2a. *Klebsiella pneumoniae* (resultados finales)**

Agente antimicrobiano <sup>a</sup>	CIM (µg/ml)	Interpretación
Ampicilina-sulbactam	>32/16	R
Cefazolina	8	R
Ceftriaxona	≤1	S
Ciprofloxacina	≤0.25	S
Gentamicina	≤1	S
Piperacilina-tazobactam	≤4/4	S
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤2/38	S

<sup>a</sup> Los agentes adicionales del panel que probaron como susceptibles se suprimieron de acuerdo con un protocolo de informes en cascada. Estos incluían cefepima, ertapenem, meropenem, levofloxacina, amikacina y aztreonam.

**Tabla 2b. *Streptococcus agalactiae* (GBS) (resultados no confirmados)**

Agente antimicrobiano <sup>a</sup>	CIM (µg/ml)	Interpretación
<b>Ampicilina</b>	<b>2</b>	<b>NS</b>
<b>Ceftriaxona</b>	<b>4</b>	<b>NS</b>
<b>Penicilina G</b>	<b>4</b>	<b>NS</b>
Vancomicina	1	S

NS, no susceptible

**Solución para el caso 2:** Los aislamientos de GBS que no son susceptibles a la penicilina son muy raros<sup>8</sup> y CLSI sólo dispone de puntos de corte susceptibles para ampicilina, penicilina, y ceftriaxona. Además, CLSI sugiere que no es necesario realizar pruebas de susceptibilidad rutinarias de estreptococos β-hemolíticos a ampicilina y penicilina, aunque muchos laboratorios prueban de forma rutinaria en cepas de GBS aisladas de sitios estériles.

Se retuvieron los resultados de susceptibilidad para GBS, a la espera de una investigación adicional. Se tomaron los pasos 1 a 3, tal como se indica en el caso 1, para el manejo de resultados de antibiograma inusuales para el GBS. Se examinaron más detenidamente la placa de pureza y las placas de subcultivo originales. Se observó un segundo tipo de colonia en ambas placas y posteriormente se identificó como *Enterococcus faecalis*. El hemocultivo se volvió a subcultivar para confirmar la presencia de *E. faecalis* y descartar contaminación del antibiograma inicial de GBS. Los tres microorganismos crecieron de nuevo, y el antibiograma se realizó en subcultivos frescos del GBS y *E. faecalis*. La presencia de *E. faecalis* explicó el aumento de la CIM a la ampicilina, penicilina y ceftriaxona en el antibiograma inicial de GBS. *E. faecalis* son intrínsecamente resistentes a las cefalosporinas<sup>8,9</sup> y las CIMs típicas de *E. faecalis* para ampicilina son de 2 µg/ml y para penicilina son de 4 µg/ml.<sup>8</sup> Estos están por encima de los puntos de corte susceptibles a la ampicilina y penicilina para GBS que son ≤0,25 y ≤0,12 µg/ml, respectivamente.<sup>7</sup> Los resultados de susceptibilidad repetidos fueron los esperados (Tablas 2C y 2D) y fueron informados por el laboratorio. En las infecciones polimicrobianas, los microorganismos que no están en abundancia pueden no alcanzar un umbral crítico necesario para ser detectados por los métodos moleculares. Esto podría explicar el hecho de que *E. faecalis* no fue detectado por el panel molecular para hemocultivos.

## ¿Qué hay de malo con esta imagen? (continuación)

Tabla 2C. *Streptococcus agalactiae* (GBS) (resultados finales)

Agente antimicrobiano <sup>a</sup>	CIM (µg/ml)	Interpretación
Ampicilina	≤0.25	S
Ceftriaxona	≤0.12	S
Penicilina G	≤0.06	S
Vancomicina	0.5	S

Tabla 2D. *Enterococcus faecalis* (resultados finales)

Agente antimicrobiano <sup>a</sup>	CIM (µg/ml)	Interpretación
Ampicilina	≤2	S
Sinergia de gentamicina	Syn-S <sup>a</sup>	S
Vancomicina	1	S

<sup>a</sup> Una Sinergia susceptible

**Caso 3:** Un paciente de sexo masculino de 63 años se sometió a resección transuretral de la próstata. En el día postoperatorio 1, estaba febril y tenía leucocitosis. Se ordenaron hemocultivos y cultivos de orina, y al día siguiente los hemocultivos permanecieron negativos; sin embargo, el cultivo de orina creció >10<sup>5</sup> UFC/ml de *Escherichia coli*. El antibiograma se realizó en una plataforma automatizada y los resultados se muestran en la Tabla 3a. ¿Qué hay de malo en esta imagen?

Tabla 3a. Antibiograma de *Escherichia coli* (resultados no confirmados)

Agente antimicrobiano <sup>a</sup>	CIM (µg/ml)	Interpretación
Amoxicilina-clavulanato	>32/16	R
Ampicilina	>32	R
Cefazolina	>16	R
Cefepime	>16	R
<b>Ceftriaxona<sup>a</sup></b>	<b>2</b>	<b>I</b>
Ciprofloxacina	>4	R
<b>Ertapenem<sup>a</sup></b>	<b>≤0.5</b>	<b>S</b>
Gentamicina	≤1	S
Meropenem	>4	R
Nitrofurantoína	≤16	S
Piperacilina-tazobactam	>128/4	R
Trimetoprim-sulfametoxazol	>4/76	R

La prueba se repitió y reveló resultados resistentes tanto para ceftriaxona como para ertapenem.

**Solución para el caso 3:** Una cepa de *E. coli* de tipo salvaje debería ser susceptible a todos los antibióticos del panel. Aunque esta cepa parece haber adquirido resistencia a múltiples agentes, los resultados sensibles observados para ceftriaxona y ertapenem en el contexto de resistencia a cefepime y meropenem son preocupantes. ¿Cuál podría ser una explicación para este perfil?

1. Resistencia adquirida muy inusual. Sin embargo, los mecanismos de resistencia conocidos hasta la fecha para β-lactámicos y *E. coli* no explican este perfil.
2. Contaminación del panel de antibiograma.
3. Preparación incorrecta del inóculo y/o del panel de antibiograma.

Los resultados NO se informaron. En la tabla 3b se muestran los pasos que se han tomado para solucionar el problema y las observaciones realizadas.

## ¿Qué hay de malo con esta imagen? (continuación)

Tabla 3b. Solución de problemas de resultados de antibiograma inusuales en este caso

Paso	Observación
La placa de esterilidad se examinó detenidamente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El cultivo estaba puro.</li> <li>• La morfología de la colonia era sugestiva de <i>E. coli</i>.</li> <li>• El recuento de colonias se encontraba dentro de un rango aceptable.</li> </ul>
El panel de antibiograma se inspeccionó visualmente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pocillos de control del crecimiento fueron aceptables.</li> <li>• Crecimiento en pocillos de antibióticos se correlacionaban con los resultados de antibiograma reportados.</li> </ul>
Los resultados se discutieron con la persona que preparó el inóculo y montó el panel.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este fue el primer día que este técnico estaba procesando cultivos por su propia cuenta</li> <li>• Puede haber sido un ligero arrastre del inoculador.</li> </ul>
Una muestra de los pocillos de control positivo, cefepima (16 µg/ml) y meropenem (4 µg/ml) se subcultivaron en agar tripticasa de soya con 5% de sangre de cordero para determinar la posible contaminación.	No había contaminación aparente en subcultivos.
La cepa se volvió a probar en paralelo, utilizando el mismo método de antibiograma automatizado y también mediante difusión por disco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>La cepa fue resistente a ceftriaxona y ertapenem por ambos métodos.</b></li> <li>• Todos los resultados restantes fueron idénticos a los resultantes del antibiograma inicial.</li> </ul>

Tras examinar cada una de las medidas adoptadas para abordar el problema, se determinó que los resultados inusuales se debían probablemente a la inoculación incorrecta del panel o tarjeta. Afortunadamente, los resultados iniciales del antibiograma fueron marcados por el técnico como altamente inusuales, ya que la cepa tenía susceptibilidad intermedia a una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona) pero era resistente a una cefalosporina de cuarta generación (cefepima), y susceptible a ertapenem pero resistente al meropenem los que tienen una actividad antibacteriana similar contra cepas de Enterobacterales.

El enfoque adoptado por el laboratorio para investigar la causa raíz del perfil inusual de antibiograma fue exhaustivo y diseñado para resolver el problema rápidamente. En algunos casos de resultados de antibiograma inusuales, se podría adoptar un enfoque alternativo. Por ejemplo, si la cepa es susceptible a todos los agentes del panel, excepto a la ceftriaxona, la acción a tomar podría ser repetir el antibiograma utilizando sólo el método original. Sin embargo, en el caso de un perfil de antibiograma más complicado en un paciente post-quirúrgico que puede estar infectado con un microorganismo multirresistente como Enterobacterales resistentes a carbapenems (CRE), el tiempo es esencial. Precisa y rápida identificación de CRE no sólo es importante para determinar la terapia apropiada, sino también para tomar las medidas apropiadas de control de infecciones.<sup>11</sup> Al confirmar en paralelo el perfil de antibiograma utilizando el método original y un segundo método, el laboratorio pudo determinar si había un problema técnico (humano o del instrumento) asociado con el panel de antibiograma automatizado, o si la cepa de *E. coli* mostraba un perfil inusual de susceptibilidad antimicrobiana. Aunque este último escenario sería muy improbable, pero si fuera cierto, el paso posterior sería enviar la cepa a un laboratorio de referencia para su análisis mediante un método de microdilución de caldo de referencia. Si se confirma, se debe informar al laboratorio local de salud pública.

## ¿Qué hay de malo con esta imagen? (continuación)

## Referencias

- 1 Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18–e55.
- 2 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002 Jul 5;51(26):565-7.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC reminds clinical laboratories and healthcare infection preventionists of their role in the search and containment of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA). [https://www.cdc.gov/hai/settings/lab/vrsa\\_lab\\_search\\_containment.html](https://www.cdc.gov/hai/settings/lab/vrsa_lab_search_containment.html). Accessed April 7, 2021.
- 4 Zhu W, Clark N, Patel JB. pSK41-like plasmid is necessary for Inc18-like *vanA* plasmid transfer from *Enterococcus faecalis* to *Staphylococcus aureus* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(1):212-219.
- 5 Walters MS, Eggers P, Albrecht V, et al. Notes from the field: vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*—Delaware, 2015 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64(37);1056.
- 6 Cong Y, Yang S and Rao C. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. *J Adv Res*. 2020; 21:169-176.
- 7 CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
- 8 Kasahara K, Baltus AJ, Lee SH, et al. Prevalence of non-penicillin-susceptible Group B *Streptococcus* in Philadelphia and specificity of penicillin resistance screening methods. *J Clin Microbiol*. 2010;48(4):1468-1469.
- 9 Weinstein MP. Comparative evaluation of penicillin, ampicillin, and imipenem MICs and susceptibility breakpoints for vancomycin-susceptible and vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol*. 2001;39(7):2729–2731.
- 10 Bush K, Bradford PA.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(8):a025547.
- 11 Banerjee R, Humphries R. Clinical and laboratory considerations for the rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017;8(4):427-439.



## Imipenem-Relebactam y Aztreonam-Avibactam: ¿Qué necesitan saber los microbiólogos clínicos y de salud pública?

Paula Snippes Vagnone, Departamento de salud de Minnesota, St. Paul, MN

Priyanka Uprety, Escuela de medicina Robert Wood Johnson New Brunswick, NJ

Arryn Craney, Weill Cornell Medicine, New York, NY

Recientemente se han añadido nuevos agentes antimicrobianos como imipenem-relebactam (IMR), aztreonam-avibactam (AZT-AVI) y cefiderocol al arsenal antimicrobiano para combatir infecciones por gram-negativos multirresistentes. Las directrices para los laboratorios de microbiología clínica en relación al cefiderocol se trataron en la actualización de noticias de CLSI AST de julio de 2020 e incluyeron preguntas que un laboratorio debería considerar al decidir cómo abordar las pruebas de estos nuevos agentes. Este número actual proporciona una actualización de IMR y AZT-AVI. AZT-AVI se discutirá en términos de pruebas *in vitro* y su uso en investigación para microorganismos multirresistentes específicos (MDRO), ya que actualmente no está aprobado para uso clínico por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

**Tabla 1. Características básicas de Imipenem-relebactam y Aztreonam-avibactam**

	Imipenem-relebactam <sup>1,2,3</sup>	Aztreonam-avibactam <sup>4,5,6</sup>
<b>Nombre comercial</b>	Recarbrio™	No disponible
<b>Fabricante</b>	Merck & Co., Inc	Pfizer
<b>Clase de medicamento</b>	Agente betalactámico combinado	Agente betalactámico combinado
<b>Ruta de Administración</b>	Intravenoso	Intravenoso
<b>Fecha de aprobación de la FDA</b>	Julio de 2019 (cUTI/ciAI) Junio de 2020 (NBIH/NBAV/VABP)	Actualmente no está aprobado por la FDA, en ensayos clínicos de Fase III
<b>Aprobado por la FDA para el tratamiento de infecciones</b>	ITU complicada, incluyendo pielonefritis e IIA complicada en pacientes de 18 años y mayores con opciones de tratamiento limitadas o sin alternativas. NBIH/NBAV en pacientes mayores de 18 años.	No aprobado actualmente por la FDA, en espera de ensayos clínicos de Fase III para evaluar el tratamiento de infecciones debidas a bacterias gram-negativas productoras de metalo-β-lactamasa (MBL) en adultos hospitalizados con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA complicada</li> <li>• NBIH/NBAV/ ITU complicada</li> <li>• Infección del torrente sanguíneo</li> </ul>

## Imipenem-Relebactam y Aztreonam-Avibactam: ¿Qué necesitan saber los microbiólogos clínicos y de salud pública? (continuación)

Table 1. (continuación)

	Imipenem-relebactam <sup>1,2,3</sup>	Aztreonam-avibactam <sup>4,5,6</sup>
<b>Microorganismos para los que se ha demostrado eficacia clínica como se indica en la etiqueta de medicamentos de la FDA</b>	<p>ITU complicada, incluyendo pielonefritis:</p> <p><i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>IIA complicada:</p> <p><i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Bacterias anaeróbicas gram-negativas:</p> <p><i>Bacteroides</i> spp.* <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Parabacteroides distasonis</i></p> <p>HABP/VABP:</p> <p><i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i></p>	<p>No aprobado actualmente por la FDA, en espera de estudios clínicos de Fase III</p> <p>Demuestra eficacia in vitro contra Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos (CRE), incluidos aquellos que producen <math>\beta</math>-lactamasas de clase A (ej. KPC), clase B MBL (ej NDM), clase C (ej AmpC) y clase D (ej OXA-48)</p>
<b>Microorganismos adicionales para los que se ha demostrado actividad in vitro, tal y como se enumeran en la etiqueta de medicamentos de la FDA</b>	<p><b>Bacterias aerobias gram-positivas:</b> <i>Enterococcus faecalis</i>, methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus anginosus</i>, <i>Streptococcus constellatus</i></p> <p><b>Bacterias aeróbicas gram-negativas:</b> <i>Citrobacter koseri</i>, <i>Enterobacter asburiae</i></p> <p><b>Bacterias anaeróbicas gram-positivas:</b> <i>Eggerthella lenta</i>, <i>Parvimonas micra</i>, <i>Peptoniphilus harei</i>, <i>Peptostreptococcus anaerobius</i></p> <p><b>Bacterias anaeróbicas gram-negativas:</b> <i>Fusobacterium necrophorum</i>, <i>Fusobacterium varium</i>, <i>Parabacteroides goldsteinii</i></p>	<p>Not currently FDA approved, pending Phase III clinical trials</p>
<b>Inactivo contra</b>	<p><i>Staphylococcus aureus</i> metilicilino resistente, <i>Enterococcus faecium</i>, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, algunas cepas de <i>Burkholderia cepacia</i></p>	<p>No aprobado actualmente por la FDA, en espera de estudios clínicos de Fase III</p>
<b>Estrategia de tratamiento</b>	<p>Bacterias gram-negativas multirresistentes, incluidas algunas cepas resistentes a los carbapenémicos y bacilos gram-negativos no fermentadores</p>	<p>No aprobado actualmente por la FDA, en espera de estudios clínicos de Fase III; tratar infecciones debidas a bacterias gram-negativas que producen MBL</p>

\**Bacteroides* spp. include *B. caccae*, *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. stercoris*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*

Abbreviations: BSI, bloodstream infection; cIAI, complicated intra-abdominal infection; cUTI, complicated urinary tract infection; HABP, hospital acquired bacterial pneumonia; VABP, ventilator acquired bacterial pneumonia.

## Imipenem-Relebactam y Aztreonam-Avibactam: ¿Qué necesitan saber los microbiólogos clínicos y de salud pública? (continuación)

### Imipenem-relebactam

#### 1. ¿Qué es imipenem-relebactam? ¿Es como cualquier otro agente antimicrobiano actualmente probado?

Imipenem-relebactam es una combinación de imipenem, el inhibidor de la renal deshidropeptidasa-1 cilastatina y el nuevo inhibidor de  $\beta$ -lactamasas relebactam.<sup>2,3</sup>

El imipenem se une a las proteínas de unión a la penicilina (PBP), interrumpiendo así la síntesis de la pared celular bacteriana. La actividad del imipenem es baja para *Proteus*, *Providencia* y *Morganella* spp., la cual está relacionada con una permeabilidad deficiente y no con la presencia de una  $\beta$ -lactamasa. La cilastatina no tiene actividad antibacteriana y se administra conjuntamente con imipenem para prevenir el metabolismo renal del imipenem. El relebactam es un diazobicyclooctano que inhibe las  $\beta$ -lactamasas de clase A (CTX-M, TEM, SHV, KPC) y las  $\beta$  lactamasas de clase C (AmpC). No inhibe las  $\beta$ -lactamasas de clase D (como OXA-48) ni las  $\beta$ -lactamasas de clase B (MBLs, VIM, IMP, NDM).

#### 2. ¿Debería probarse de forma rutinaria el imipenem-relebactam? ¿Cuándo podría pedirse a un laboratorio que pruebe imipenem-relebactam?

Según la guía más reciente de la Sociedad americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) sobre el tratamiento de infecciones por gram-negativos resistentes a los antimicrobianos, nuevos agentes  $\beta$ -lactámicos combinados como ceftazidima-avibactam (CZA), meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam (IMR) son las opciones de tratamiento preferidas para las infecciones por Enterobacterales resistentes a los carbapenems (CRE) cuando no se dispone de información adicional sobre el perfil fenotípico/genotípico de la carbapenemasa. 8 No se recomienda el uso de imipenem-relebactam para el tratamiento de infecciones por CRE debido a producción de  $\beta$ -lactamasa MBL (Clase B)- o similares a OXA-48 (Clase D) o por miembros de la familia *Morganellaceae* (es decir *Proteus*, *Providencia* y *Morganella*).

La IDSA también recomienda considerar la IMR como una opción de tratamiento preferida para las infecciones por *P. aeruginosa* difíciles de tratar (definidas como no susceptibles a piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem, ciprofloxacina y levofloxacina). Otros agentes de primera línea para *P. aeruginosa* difícil de tratar incluyen ceftazidime/avibactam o ceftolozano-tazobactam, para infecciones fuera del tracto urinario. Cefiderocol y una dosis de aminoglucósido son también opciones de primera línea para las infecciones del tracto urinario.

Después de discutirlo con el equipo de optimización de antimicrobianos, los laboratorios pueden optar por probar la IMR de manera rutinaria, por solicitud especial o desarrollando un algoritmo para bacterias gram-negativas específicas resistentes a los carbapenems.

#### 3. ¿Cómo se debe probar imipenem-relebactam (Tabla 2)? ¿Hay alguna consideración única para la prueba?

Los métodos rutinarios de referencia por difusión por disco de la CLSI (sólo aerobios) y de CIM de microdilución en caldo se pueden utilizar para probar la IMR. Los sistemas comerciales aprobados por la FDA (a la fecha de esta publicación) para IMR, incluidos los discos, se enumeran en la Tabla 2. Consulte con el fabricante para conocer las aplicaciones específicas aprobadas por la FDA.

**Tabla 2. Opciones de prueba para imipenem-relebactam y aztreonam-avibactam**

Antibiótico	Fabricante del disco (contenido del disco)	Difusión en gradiente	Microdilución en caldo	Sistemas automatizados
Imipenem-relebactam	Hardy Diagnostics (10/25 $\mu$ g) Mast Group (10/25 $\mu$ g)	Liofilchem bioMerieux	Thermo Scientific™ Sensititre™	Not available
Aztreonam-avibactam	No disponible	No disponible	AR Lab Network in-house prepared broth microdilution panels	Not available

<sup>a</sup>Sólo para uso en investigación; disponible en Europa.

#### 4. ¿Cómo deben interpretarse los resultados de imipenem-relebactam?

Los puntos de corte clínicos para IMR proporcionados hasta la fecha por la FDA, CLSI y EUCAST se enumeran en la Tabla 3.

## Imipenem-Relebactam y Aztreonam-Avibactam: ¿Qué necesitan saber los microbiólogos clínicos y de salud pública? (continuación)

### 5. ¿Cuáles son los resultados de antibiograma esperados para imipenem-relebactam?

Según el programa de vigilancia SMART, las cepas de Enterobacterales probados del 2015-2018 muestran un buen rendimiento general para IMR con ~95% de susceptibilidad en todas las cepas. El relebactam restableció la susceptibilidad al imipenem en los siguientes porcentajes al analizar aislamientos no susceptibles al imipenem de: *E. coli* (48,8%), *K. pneumoniae* (74,9%), *E. cloacae* (46,1%), *K. aerogenes* (90,8%), *K. oxytoca* (37,5%) y *C. freundii* (65,2%).

IMR no ofrece ventajas adicionales para cepas resistentes al imipenem por mecanismos distintos de las β-lactamasas de clases A y C. Debido a que *Morganella* spp., *Proteus* spp. y *Providencia* spp. demuestran CIMs elevadas al imipenem debido a un mecanismo independiente de β-lactamasas, la IMR no es útil para estas especies.

La actividad de IMR en *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos (n=1.445) depende del gen individual de la carbapenemasa presente. Los resultados de un estudio reciente demostraron que el 97,3% de las cepas sometidas a pruebas son susceptibles a IMR, en comparación al 94,6% y el 94,2% al ceftolozano-tazobactam y CZA, respectivamente.

Imipenem-relebactam ofrece un beneficio limitado para las infecciones por *Acinetobacter baumannii* debido a la presencia de β-lactamasas de clase D que se encuentran comúnmente en esta especie y no tiene actividad contra *S. maltophilia*, que es intrínsecamente resistente al imipenem.

Tabla 3. Puntos de corte del FDA, CLSI y EUCAST para Imipenem-relebactam

Bacterias	Puntos de corte de la FDA						Puntos de corte de CLSI <sup>a</sup>						Puntos de corte de EUCAST <sup>b</sup>			
	CIM (µg/ml)			DD (mm) <sup>c</sup>			CIM (µg/ml)			DD (mm) <sup>c</sup>			CIM (µg/ml)		DD (mm) <sup>c</sup>	
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	R	S	R
Enterobacterales	≤1/4	2/4	≥4/4	≥25	21-24	≤20	≤1/4	2/4	≥4/4	≥25	21-24	≤20	≤2	>2	≥22	<22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤2/4	4/4	≥8/4	≥23	20-22	≤19	≤2/4	4/4	≥8/4	≥23	20-22	≤19	≤2	>2	≥22	<22
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤2/4	4/4	≥8/4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≤2	>2	≥24	<24
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤4/4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IE	IE	-	-
Anaerobes	≤4/4	8/4	≥16/4	-	-	-	≤4/4	8/4	≥16/4	-	-	-	≤2	>2	-	-

Abreviaturas: DD, difusión en disco; I, intermedio; IE, Pruebas insuficientes para establecer puntos de corte clínicos; CIM, concentración inhibitoria mínima; R, resistente; S, susceptible.

<sup>a</sup> Puntos de corte de CLSI publicados en CLSI M100 31st Edición. Los puntos de corte para Enterobacterales no se aplican a la familia *Morganellaceae*, que incluye, pero no se limita a los géneros *Morganella*, *Proteus* y *Providencia*.

<sup>b</sup> El punto de corte clínico de EUCAST se aplica a todas las Enterobacterales excepto *Morganella* spp.; la concentración de relebactam es fija a 4 µg/ml. Los puntos de corte para los anaerobios son para los anaerobios gram-negativos y los anaerobios gram-positivos, excepto *Clostridioides difficile*.

<sup>c</sup> El contenido del disco para imipenem-relebactam es de 10/25 µg.

## Aztreonam-avibactam

### 1. ¿Qué es aztreonam-avibactam? ¿Es como cualquier otro agente antimicrobiano actualmente probado?

El aztreonam-avibactam (ATM-AVI) aún no ha sido aprobado por la FDA, pero está pendiente de estudios clínicos de Fase III. El aztreonam es el único miembro clínicamente disponible de la clase de antimicrobianos monobactámicos y, de manera única, no es hidrolizado por MBL. Sin embargo, el aztreonam es hidrolizado por otras β-lactamasas como las de la clase C de Ambler Clase C (AmpC) y Clase A (por ejemplo, KPC) que a menudo se encuentran en cepas de Enterobacterales. Avibactam es un inhibidor diazobicyclooctano no β-lactámico que tiene una actividad de amplio alcance contra β-lactamasas de clases Clase A y C de Ambler, y algunas β-lactamasas de clase D como OXA-48. Estudios *in vitro* han demostrado que el avibactam restaura la actividad del aztreonam (ATM) contra Enterobacterales que producen β-lactamasas de clase B (por ejemplo, NDM, VIM, IMP).

### 2. ¿Se debe probar el aztreonam-avibactam de forma rutinaria? ¿Cuándo podría pedirse a un laboratorio que pruebe el aztreonam-avibactam?

El aztreonam-avibactam no está aprobado por la FDA; sin embargo, tanto ATM como ceftazidime-avibactam (CZA) están disponibles clínicamente. De acuerdo con las recomendaciones más recientes de IDSA, la combinación de CZA con ATM es una opción de tratamiento preferida para las infecciones debidas a CRE productoras de MBL (por ejemplo, NDM, IMP, VIM).

## Imipenem-Relebactam y Aztreonam-Avibactam: ¿Qué necesitan saber los microbiólogos clínicos y de salud pública? (continuación)

Es posible que las pruebas de ATM y CZA individualmente no proporcionen información adecuada para sugerir un tratamiento clínico con ATM-AVI. Sin embargo, la Red de Laboratorio de Resistencia Antibiótica (AR) del CDC ofrece pruebas para cepas de pacientes contra ATM-AVI mediante microdilución en caldo. El panel incluye ATM, CZA y ATM-AVI, y se puede realizar en cepas confirmadas de Enterobacterales productores de MBL sin costo.

Las CIM y las interpretaciones están basadas en los puntos de corte actuales de CLSI M100 y se informan para ATM y CZA. Dado que no hay puntos de corte establecidos para ATM-AVI, los resultados de CIM se informan sin interpretación. Consulte [el sitio web del CDC sobre pruebas de sensibilidad antimicrobiana ampliadas para infecciones difíciles de tratar \(Ex AST\)](#) para obtener detalles sobre los criterios de envío de cepas, ubicaciones de las pruebas disponibles e información adicional.

### 3. ¿Cuáles son los resultados de antibiograma esperados para el aztreonam-avibactam?

Aunque todavía no se han establecido puntos de corte para ATM-AVI, varios *estudios in vitro* en Enterobacterales productores de MBL han demostrado que las CIMs suelen ser  $\leq 2/4$   $\mu\text{g/ml}$ , con un rango de  $\leq 0.015/4$  a  $8/4$   $\mu\text{g/ml}$ .<sup>5</sup> Un estudio reciente en Enterobacterales productores de NDM encontraron algunas *E. coli* con CIMs dentro de un rango de  $\leq 0.03/4$  a  $32/4$   $\mu\text{g/ml}$ .<sup>15</sup> Para algunas cepas de Enterobacterales no productores de MBL, las CIMs para ATM-AVI fueron  $>128/4$   $\mu\text{g/ml}$ . Estos microorganismos pueden albergar otros mecanismos de resistencia, como las  $\beta$ -lactamasas tipo CMY.

### Referencias

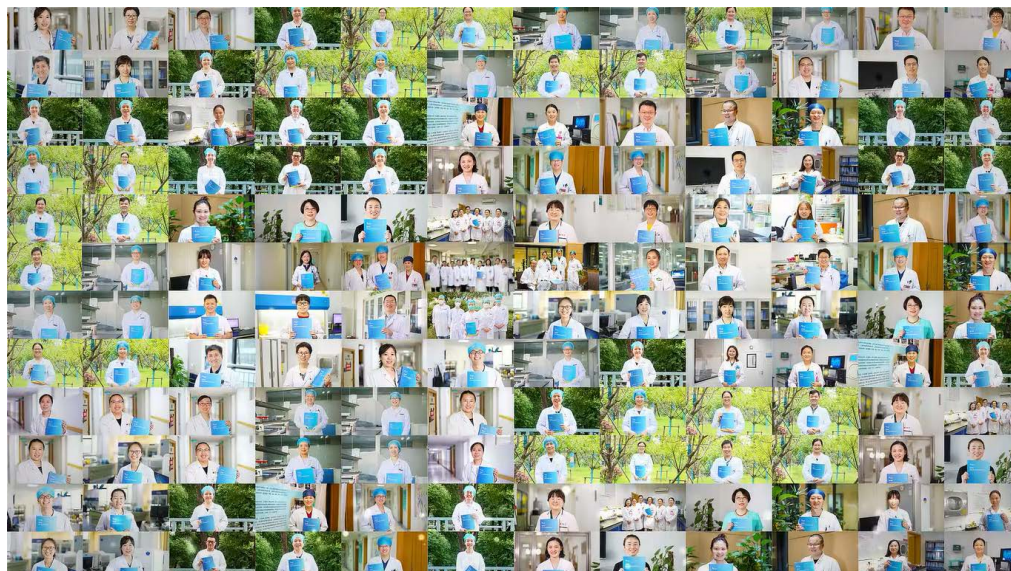
- 1 US Food and Drug Administration. Imipenem-Relebactam (RECARBRIO). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212819Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212819Orig1s000TOC.cfm). Accessed April 7, 2021.
- 2 US FOOD and Drug Administration. HABP/VABP indication for imipenem-relebactam. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-antibiotic-treat-hospital-acquired-bacterial-pneumonia-and-ventilator-associated>. Accessed April 7, 2021.
- 3 Merck. Recarbrio – Highlights of prescribing information. [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/r/recarbrio/recarbrio\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/recarbrio/recarbrio_pi.pdf). Accessed April 7, 2021.
- 4 Sader HS, Mendes RE, Pfaller MA, et al. Antimicrobial activities of aztreonam-avibactam and comparator agents against contemporary (2016) clinical Enterobacteriaceae isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(1):e01856-17.
- 5 Karlowsky JA, Kazmierczak KM, de Jonge BLM, et al. *In vitro* activity of aztreonam-avibactam against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolated by clinical laboratories in 40 countries from 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9):e00472-17.
- 6 NIH U.S. Efficacy, safety, and tolerability of ATM-AVI in the treatment of serious infection due to MBL-producing gram-negative bacteria. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03580044?term=ATM-AVI&draw=2&rank=1>. Accessed April 7, 2021.
- 7 Yahav D, Giske CG, Grāmatniece A, et al. New  $\beta$ -Lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev*. 2020;34(1):e00115-20. Erratum in: *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(2):e00021-21.
- 8 Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2020;27:ciaa1478. doi: 10.1093/cid/ciaa1478.
- 9 CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. 13th ed. CLSI standard M02. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
- 10 CLSI. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*. 11th ed. CLSI standard M07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020
- 11 CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 31st ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021.
- 12 Yang Q, Zhang H, Yu Y, et al. *In vitro* activity of imipenem/relebactam against Enterobacteriaceae isolates obtained from intra-abdominal, respiratory tract, and urinary tract infections in China: study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART), 2015-2018. *Clin Infect Dis*. 2020;71(Supplement\_4):S427-S435.

## Imipenem-Relebactam y Aztreonam-Avibactam: ¿Qué necesitan saber los microbiólogos clínicos y de salud pública? (continuación)

- 13 Fraile-Ribot PA, Zamorano L, Orellana R, et al. GEMARA-SEIMC/REIPI *Pseudomonas* Study Group. Activity of imipenem-relebactam against a large collection of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates and isogenic  $\beta$ -lactam-resistant mutants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(2):e02165-19.
- 14 Vasoo S, Cunningham SA, Cole NC, Kohner PC, et al. *In vitro* activities of ceftazidime-avibactam, aztreonam-avibactam, and a panel of older and contemporary antimicrobial agents against carbapenemase-producing gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(12):1835–1846.
- 15 Lutgring JD, Balbuena R, Reese N, et al. Antibiotic susceptibility of NDM-producing Enterobacterales collected in the United States in 2017 and 2018. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(9): e00499-20.

Más noticias!

## CLSI M100 en China



A través de un acuerdo con CLSI, se desarrolló un programa para traducir el M100 al chino por el Sistema de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana de China que incluye 1.500 laboratorios clínicos miembros. El profesor Wang Hui, asesor del subcomité AST de CLSI, y el profesor Hu Fupin han estado liderando este esfuerzo junto con un grupo de jóvenes voluntarios que completaron la traducción en sólo tres meses. Cuarenta y seis personas participaron y el proyecto fue patrocinado por bioMerieux. La versión en chino del M100, tanto en formato impreso como en formato electrónico, se proporciona de forma gratuita. También se ha desarrollado un programa de capacitación integral para microbiólogos y clínicos para explicar cómo utilizar de manera óptima el M100.

**Miembros del Grupo de Trabajo de divulgación (ORWG):**

**Janet Hindler (Co-Chairholder)**, Los Angeles County Department of Health, Los Angeles, CA, USA

**Audrey Schuetz (Co-Chairholder)**, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

**April Abbott**, Deaconess Health System, Evansville, IN, USA

**Stella Antonara**, OhioHealth, Columbus, OH, USA

**April Bobenchik**, Lifespan Academic Medical Center, Providence, RI, USA

**Andrea Farrell**, Becton Dickinson, Sparks, MD, USA

**Graeme Forrest**, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA

**Romney Humphries**, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA

**Shawn Lockhart**, Centers for Disease Control & Prevention, Atlanta, GA, USA

**Rianna Malherbe**, Hardy Diagnostics, Santa Maria, CA, USA

**Nicole Scangarella-Oman**, GlaxoSmithKline, Collegeville, PA, USA

**Paula Snippes Vagnone**, Minnesota Department of Health, St. Paul, MN, USA

**Priyanka Uprety**, Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, USA

**Lars Westblade**, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA



PO Box 633, Annapolis Junction, MD 20701 USA | [www.clsi.org](http://www.clsi.org)

Número gratuito (EE.UU.): 877.447.1888 | P: +1.610.688.0100 | E: [customerservice@clsi.org](mailto:customerservice@clsi.org)