

Redefinición de las categorías clínicas S, I y R

Traducción del documento original en inglés del EUCAST (autores: Gunnar Kahlmeter y “EUCAST *Steering Committee*”) realizada por miembros del Comité Español del Antibiograma (Coesant)

La versión original del documento en inglés está accesible en
www.eucast.org

Esta presentación describe los cambios en las definiciones de las categorías clínicas S, I y R y las consecuencias que se derivan de los mismos. Los cambios son efectivos en la tabla de puntos de corte clínicos del EUCAST v 9.0 (2019).

El Comité Ejecutivo (*Steering Committee*) del EUCAST ha decidido cambiar las definiciones de las categorías clínicas, pero mantener las abreviaturas S, I y R.

Esta decisión se tomó en junio de 2018, tras tres consultas generales (2015, 2017 y 2018). Los resultados de las consultas están disponibles en la página web de EUCAST (ver “*consultations*”).

Las nuevas definiciones son válidas a partir del 1 de enero de 2019 (tabla de puntos de corte v 9.0).

Definiciones de S, I y R durante 2002 – 2018 “definición antigua”

Desde 2002, el EUCAST ha empleado las siguientes definiciones para categorizar los microorganismos como tratables o no tratables con el agente en cuestión. Los puntos de corte recogidos en las tablas son puntos de corte clínicos, esto es, sirven para predecir la respuesta clínica en el paciente infectado.

S = Sensible
I = Intermedio
R = Resistente

Definiciones del EUCAST de puntos de corte clínicos y valores de corte epidemiológicos

Resistencia clínica y puntos de corte clínicos

Clínicamente Sensible (S)

- Un microorganismo es definido como clínicamente sensible por un nivel de actividad antimicrobiana asociada con una alta probabilidad de éxito terapéutico.
- Un microorganismo se categoriza como sensible (S) aplicando los puntos de corte apropiados en un ensayo fenotípico definido.
- El punto de corte se puede modificar justificadamente en algunas circunstancias.

Definiciones del EUCAST de puntos de corte clínicos y valores de corte epidemiológicos

Resistencia clínica y puntos de corte clínicos

Clínicamente Intermedio (I)

- Un microorganismo es definido como intermedio por un nivel de actividad antimicrobiana asociada con un efecto terapéutico incierto. Ello implica que una infección causada por el microorganismo puede tratarse adecuadamente en localizaciones anatómicas donde los fármacos se concentran fisiológicamente o cuando pueda usarse una alta dosis de fármaco; también indica una zona tampón que debe evitar que pequeños factores técnicos no controlados puedan causar una discrepancia importante en las interpretaciones.
- Un microorganismo se categoriza como intermedio (I) aplicando los puntos de corte apropiados en un ensayo fenotípico definido.
- El punto de corte se puede modificar justificadamente en algunas circunstancias.

Definiciones del EUCAST de puntos de corte clínicos y valores de corte epidemiológicos

Resistencia clínica y puntos de corte clínicos

Clínicamente Resistente (R)

- Un microorganismo es definido como clínicamente resistente por un nivel de actividad antimicrobiana asociada con una alta probabilidad de fracaso terapéutico
- Un microorganismo se categoriza como resistente (R) aplicando los puntos de corte apropiados en un ensayo fenotípico definido
- El punto de corte se puede modificar justificadamente en algunas circunstancias.

Los puntos de corte clínicos se presentan como:

$S \leq x$ mg/L

$I > x, \leq y$ mg/L

$R > y$ mg/L

En la definición antigua no está claro qué parte es válida en un informe individual de resultados de antibiograma

“Un microorganismo es definido como intermedio por un nivel de actividad antimicrobiana asociada con un **efecto terapéutico incierto**. Ello implica que una infección causada por el microorganismo puede tratarse adecuadamente en localizaciones anatómicas **donde los fármacos se concentran fisiológicamente** o cuando **pueda usarse una alta dosis de fármaco**; también indica **una zona tampón que debe evitar que pequeños factores técnicos no controlados** puedan causar una discrepancia importante en las interpretaciones”

La definición antigua de intermedio contiene cuatro definiciones incluidas en una sola

- 1. efecto terapéutico incierto** (farmacología/microbiología)
- 2. donde los fármacos se concentran fisiológicamente**
(farmacocinética)
- 3. cuando pueda usarse una alta dosis de fármaco**
(farmacología/toxicología)
- 4. una zona tampón que debe evitar que pequeños factores técnicos...** (metodología)

De este modo, los resultados intermedios abarcan tanto...

- **Incertidumbre**
 - Efecto terapéutico incierto
 - Resultado de laboratorio incierto

- **Exposición**
 - Agente concentrado fisiológicamente
 - Estrategia de dosificación (dosis, frecuencia, modo de administración)

Incertidumbre y Exposición

- **Incertidumbre**

- Responsabilidad de los comités de puntos de corte

- Debe evitarse que los puntos de corte dividan las distribuciones de CMI frente a la subpoblación salvaje de especies importantes; de otro modo, no se podrá conseguir la reproducibilidad necesaria.

- Responsabilidad del laboratorio

- Los laboratorios son responsables de usar los métodos y criterios de interpretación apropiados, así como del control de calidad de los resultados de los ensayos.

Redefinición de S, I y R 2019

www.eucast.org coesant-seimc.org/

Incertidumbre y Exposición

- **Exposición**
 - Responsabilidad de los comités de puntos de corte
 - Estos comités deben informar a quienes usen los puntos de corte sobre las estrategias de dosificación relevantes para los mismos y en qué otras condiciones dichos puntos de corte son válidos.
 - Responsabilidad del clínico
 - Es posible ajustar el nivel de exposición cambiando la estrategia de dosificación: la dosis individual, la frecuencia de la dosis, pasar de uso oral a intravenoso o de intermitente a infusión continua.

Todos los puntos de corte se relacionan con el nivel de exposición alcanzable para el microorganismo

El nivel de exposición* alcanzable depende de muchos factores. Para el cálculo de los índices farmacocinéticos que se obtienen por simulación de poblaciones, se permite aceptar las diferencias farmacocinéticas individuales. Otros factores, como los que se mencionan más abajo, están determinados por el lugar de la infección o pueden variar durante el tratamiento:

1. Lugar de la infección
 - La concentración en ciertos tejidos y líquidos orgánicos puede ser alta (orina, bilis, tejidos linfáticos).
2. Dosis y frecuencia de administración
3. Modo de administración (oral, intravenoso, infusión i.v., etc.)

*La exposición está en función del modo de administración, la dosis, el intervalo entre dosis, el tiempo de infusión, así como la distribución, el metabolismo y la excreción del antimicrobiano, que pueden influir en el microorganismo en el lugar de la infección.

La dosificación y el modo de administración se incluyen en la tabla de puntos de corte del EUCAST

Los puntos de corte del EUCAST se relacionan con las dosis y los modos de administración que se detallan en los “*rationale documents*” y en la tabla de puntos de corte (apartado “*Dosing*”)

Los puntos de corte pueden ser inválidos con otros regímenes diferentes de los que aparecen en las tablas del EUCAST.

Por esta razón, el EUCAST ha hecho todos los esfuerzos posibles para consultar con todos los países y asegurar que las dosis y los modos de administración que aparecen en los documentos del EUCAST son representativos de las prácticas internacionales.

Nuevas definiciones de S, I y R

- Los cambios en las definiciones de las categorías **S** y **R** son mínimos. Principalmente, hacen énfasis en la relación entre la categoría clínica y el nivel de exposición.
- Los cambios en la categoría **I** tendrán un elevado impacto clínico y técnico y afectarán a la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. También han requerido un cambio en algunos puntos de corte.

Nuevas definiciones de S, I y R

Las nuevas definiciones reflejan la necesidad de una exposición correcta y de que los laboratorios tomen la responsabilidad de las dificultades técnicas y de su solución antes de finalizar los informes de antibiograma.

Las estrategias de dosificación relevantes para los puntos de corte del EUCAST están disponibles en las correspondientes tablas, apartado “*Dosing*”

Estas son las nuevas definiciones:

Sensible, régimen de dosificación estándar (S)

S – Sensible, régimen de dosificación estándar: Un microorganismo se categoriza como *Sensible, régimen de dosificación estándar**, cuando hay una alta probabilidad de éxito terapéutico usando un régimen de dosificación estándar del agente.

*La exposición está en función del modo de administración, la dosis, el intervalo entre dosis, el tiempo de infusión, así como la distribución, el metabolismo y la excreción del antimicrobiano, que pueden influir en el microorganismo infectante en el lugar de la infección.

Sensible, cuando se incrementa la exposición (I)

I – Sensible, cuando se incrementa la exposición: Un microorganismo se categoriza como *Sensible, cuando se incrementa la exposición**, cuando hay una alta probabilidad de éxito terapéutico porque la exposición al agente está incrementada por ajuste del régimen de dosificación o por su concentración en el lugar de la infección.

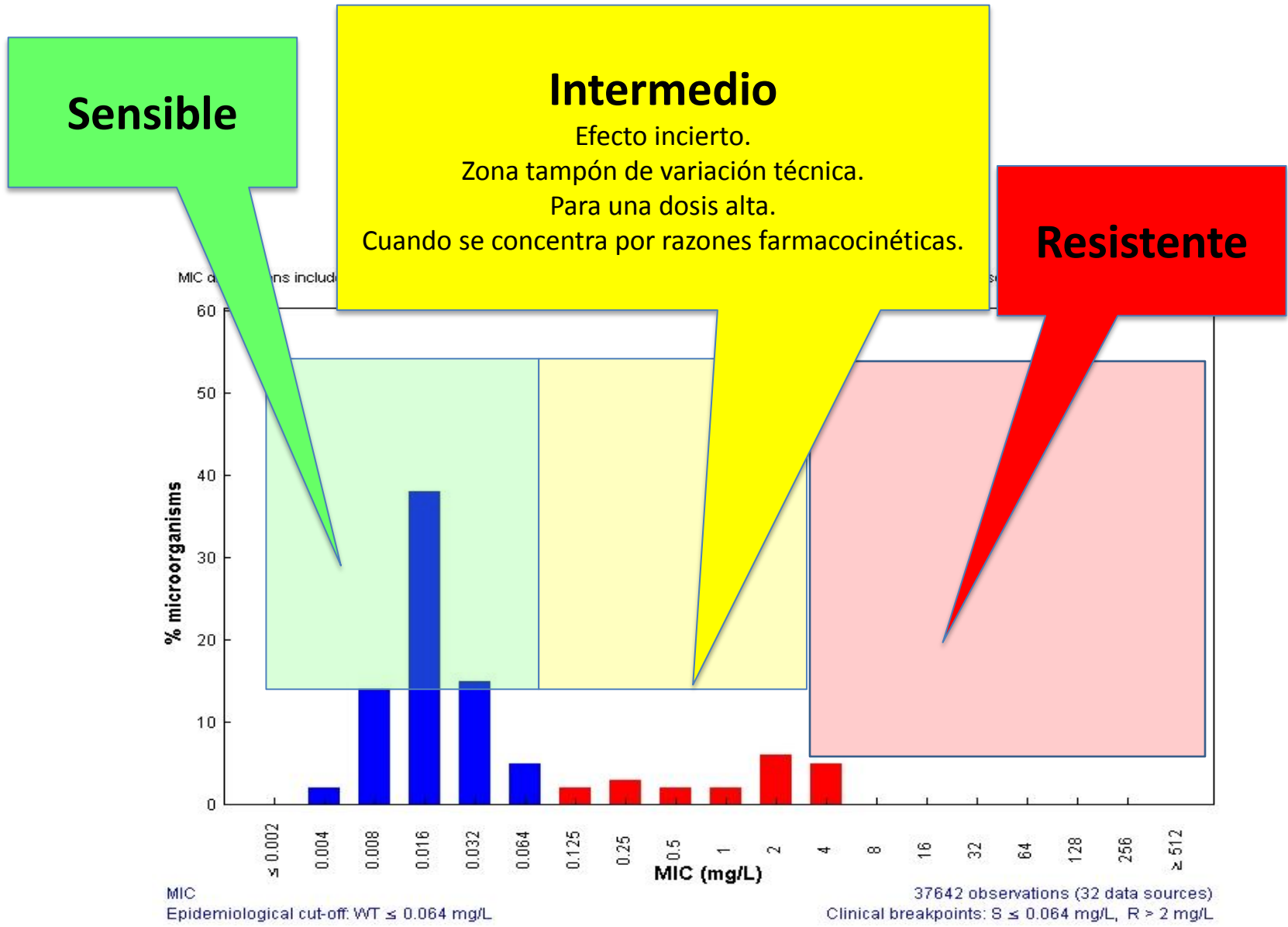
*La exposición está en función del modo de administración, la dosis, el intervalo entre dosis, el tiempo de infusión, así como la distribución, el metabolismo y la excreción del antimicrobiano, que pueden influir en el microorganismo infectante en el lugar de la infección.

Resistente (R)

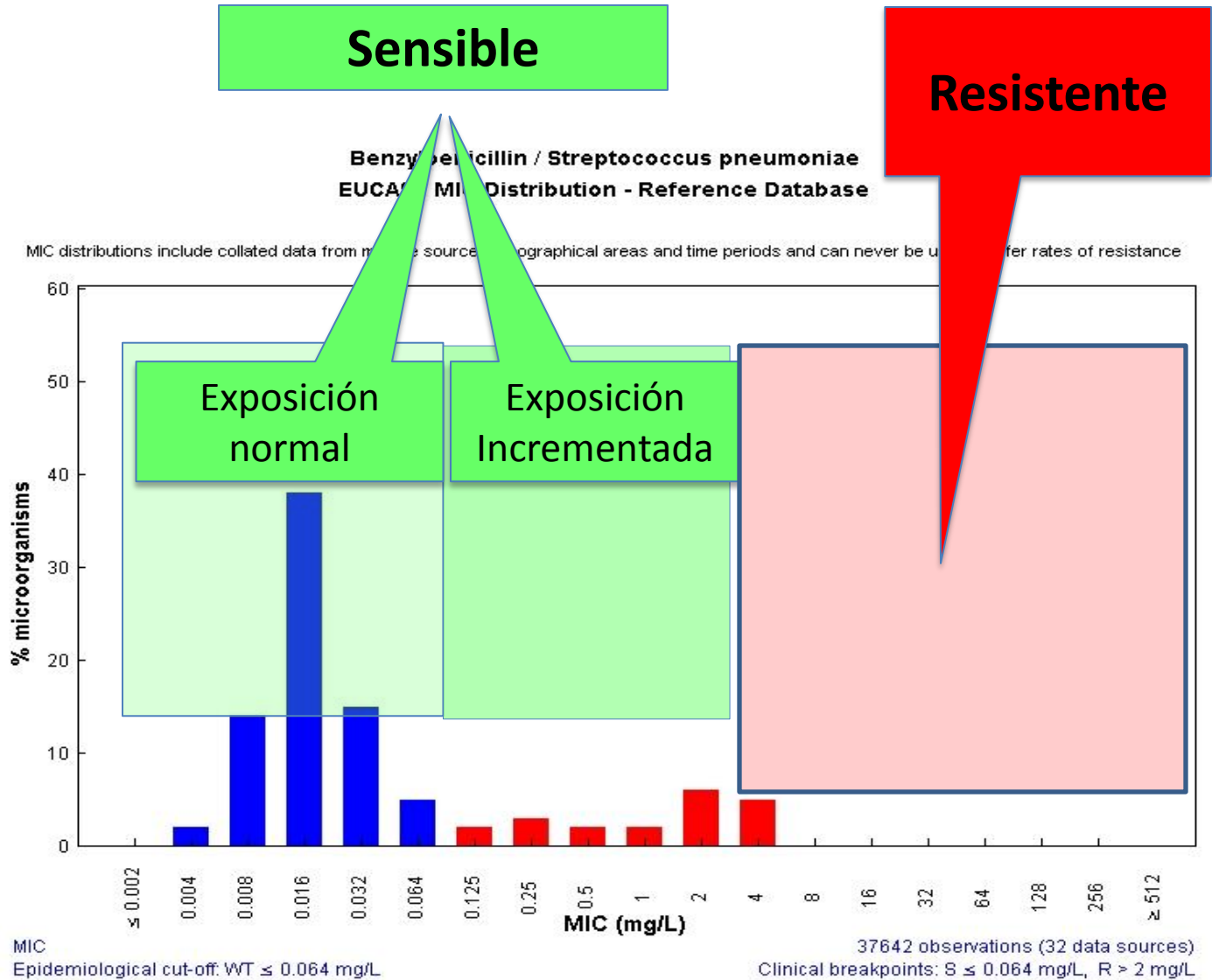
R – Resistente: Un microorganismo se categoriza como *Resistente*, cuando hay una alta probabilidad de fracaso terapéutico incluso cuando hay un incremento de la exposición*.

*La exposición está en función del modo de administración, la dosis, el intervalo entre dosis, el tiempo de infusión, así como la distribución, el metabolismo y la excreción del antimicrobiano que pueden influir en el microorganismo infectante en el lugar de la infección.

SIR – Definiciones antiguas



SIR – Nuevas definiciones 2019



EUCAST, decisión de 2018

- Cambiar las definiciones de **S, I y R**
- Mantener las abreviaturas **S, I y R**
- Enfatizar la relación entre exposición del microorganismo en el lugar de la infección y el punto de corte, y pedir a los Comités Nacionales de Antibiograma que informen a las partes implicadas de la relación entre las prácticas de dosificación y los puntos de corte.
- Pedir a los laboratorios que contemplen y asuman la responsabilidad de “las variaciones técnicas y los errores”.

Con la definición modificada de la “categoría-I”...

...la única diferencia entre “S” e “I” es la cantidad de fármaco que es necesario en el lugar de la infección para alcanzar una respuesta clínica adecuada

El término “Intermedio” se cambia por la expresión “Sensible, cuando se incrementa la exposición”, pero la abreviatura en los informes aún sigue siendo “I”

Se mantienen las abreviaturas S, I y R

- Hay buenas razones, tanto a favor como en contra, para cambiar las abreviaturas. Sin embargo, durante el proceso de consulta, la opinión de una clara mayoría fue la de no cambiarlas en este momento.

Sin embargo, el EUCAST no ha excluido el cambio en un futuro. Se insta a los responsables de los sistemas de información de los laboratorios y a los fabricantes de equipos de antibiograma a que valoren cómo afectaría a sus sistemas un cambio en la abreviatura para designar la categoría I y a que informen de ello al EUCAST.

Se revisarán unos pocos puntos de corte para que encajen en las nuevas definiciones de S, I y R

Espece, grupo	Agente	Punto de corte 2018 mg/L	Punto de corte 2019 mg/L
<i>Pseudomonas</i>	Aztreonam	1 / 16	16 / 16
<i>Enterococcus</i>	Trimetoprim	Salvaje categoría-I	Nota+ECOFF
<i>Enterococcus</i>	Trimetoprim-sulfametoxazol	Salvaje categoría-I	Nota+ECOFF
<i>N. meningitidis</i>	Cloranfenicol	2 / 4	2 / 2
<i>H. influenzae</i>	Cefpodoxima	0.25 / 0.5	0.25 / 0.25
<i>Proteus</i> <i>Morganella</i> <i>Providencia</i>	Imipenem	2 / 4	0.12 / 4
<i>Acinetobacter</i>	Ciprofloxacino	1 / 1	0.06 / 1

Inconsistencias en los puntos de corte, 2019

Hay algunas inconsistencias con el nuevo sistema que necesitan corregirse, probablemente en 2020.

- El tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas* spp. requiere una exposición incrementada para casi todos los antimicrobianos activos (incluyendo imipenem, pero exceptuando posiblemente meropenem); por tanto, los fenotipos salvajes de *Pseudomonas* debieran haber sido incluidos en la categoría clínica de “Sensible, cuando se incrementa la exposición” para todos los antimicrobianos relevantes. El comité ha decidido que se necesita más tiempo para explicar que, solo por esa razón, el meropenem no debe preferirse a los otros antimicrobianos disponibles.
- El tratamiento de los *Enterobacterales* con aminopenicilinas y cefuroxima, el de *S. aureus* con ciprofloxacino y el de *S. pneumoniae* con levofloxacino requieren exposición incrementada y debieran haber sido incluidos en la categoría de “Sensible, cuando se incrementa la exposición”.
- Es necesaria una consulta general sobre estos aspectos antes de tomar una decisión final durante 2019. Mientras tanto, las situaciones anteriores se informarán como “Sensible” con una nota para resaltar la necesidad de “exposición incrementada”.

Inconsistencias en los puntos de corte, 2019

Para las situaciones indicadas en la diapositiva anterior, los laboratorios pueden considerar añadir una nota sobre la necesidad de una alta exposición, en particular con:

- *Pseudomonas* y piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, imipenem, aztreonam, fluoroquinolonas, aminoglucósidos.
- *Enterobacterales* y aminopeniclinas (con o sin inhibidor) y cefuroxima.

Nueva terminología

- Todavía puede informarse un organismo como “Sensible (**S**)” y “Resistente (**R**)”, pero a partir de ahora no es posible informarlo empleando el término “intermedio” a un agente. En su lugar, debe informarse empleando los términos “Sensible, cuando se incrementa la exposición”, pero conservando aún la abreviatura “I”.

El EUCAST sugiere que durante 2019 los informes de laboratorio incluyan uno de estos textos (más largo o más breve):

- Un microorganismo se categoriza como *Sensible, cuando se incrementa la exposición* (abreviado “I”) cuando existe una alta probabilidad de éxito terapéutico porque la exposición al agente pueda incrementarse en el lugar de la infección, ya sea ajustando el régimen de dosificación o el modo de administración, o porque la concentración es fisiológicamente alta en el lugar de la infección (ver http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).
- Un aislado puede categorizarse como *Sensible, cuando se incrementa la exposición* (abreviado “I”) al agente, siempre que pueda conseguirse una mayor exposición del microorganismo (dosis, frecuencia, modo de administración).

Nueva terminología

Tras el cambio en las definiciones, son apropiadas las siguientes expresiones:

- El aislado pertenece a la categoría **S, I o R**.
- El aislado pertenece a la categoría clínica **S, I o R**.
- El aislado es sensible (lo que incluye **S e I**)
- El aislado es sensible a la dosificación estándar (lo que incluye **S**)
- El aislado es sensible solo cuando se incrementa la exposición (lo que incluye **I**)
- El aislado es resistente (lo que incluye **R**)

- Informes de antibiograma: Informar aislados como **S, I o R**.

Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos

Al informar las tasas de resistencia a los antimicrobianos, ha venido siendo una práctica habitual combinar las categorías clínicas “Resistente” e “Intermedio” como no-sensible. A partir de 2019, esto ya no es adecuado.

- En relación con la vigilancia, debe evitarse combinar las categorías, y presentar de forma separada **S**, **I** y **R**.
- Si es necesario hacer una combinación de las categorías, entonces se combinan **S** e **I** y se presenta **R** de forma separada.

Variaciones técnicas de laboratorio y resultados inciertos

- La antigua definición de I incluye un grado de incertidumbre y/o una variación técnica no controlada. No está definido en qué casos y hasta qué grado ocurre esta situación.
- Esta parte de la definición se ha eliminado y el EUCAST ha identificado situaciones obvias en las que los laboratorios deben llevar a cabo acciones específicas para evitar que se informen resultados altamente inciertos.
- Hay situaciones en las que se puede predecir la pobre reproducibilidad de los resultados.

Los comités de puntos de corte deben encargarse de minimizar los problemas técnicos del antibiograma

Los problemas técnicos aparecen típicamente cuando:

1. Un punto de corte **divide la población con fenotipo salvaje.**
2. Un punto de corte **divide una población resistente.**
3. Hay una **variación no controlada del ensayo:**
 - Pobre calidad del material de antibiograma (caldo, agar, discos dispositivos, etc.).
 - Pobre calibración/validación de los procedimientos de antibiograma.
 - Pobres prácticas de control de calidad en el laboratorio.

Algunos ejemplos en los que se recomienda un aviso frente a resultados inciertos y poco reproducibles

- **Amoxicilina-ácido clavulánico vs. *Enterobacterales*:**

La distribución salvaje de la mayoría de los *Enterobacterales* termina en 8 mg/L.

Los valores de PK/PD de la amoxicilina indican un punto de corte máximo de 8 mg/L, y eso solamente cuando se consigue una alta exposición. Para las infecciones urinarias, la dosis estándar permitirá un punto de corte de 32 mg/L. Desgraciadamente, cuando se determina la CMI o se obtienen resultados con el método de difusión con disco hay poca reproducibilidad en el área crítica de 16 mg/L.

- **Piperacilina-tazobactam vs. *Enterobacterales*:**

La distribución salvaje de la mayoría de los *Enterobacterales* termina en 8 mg/L.

Los valores de PK/PD de piperacilina indican un punto de corte de 8 ó 16 mg/L con la máxima exposición posible para los microorganismos de la categoría clínica I. Desgraciadamente, cuando se determina la CMI o se obtienen resultados con el método de difusión con disco hay poca reproducibilidad en el área crítica de 16 mg/L.

El EUCAST aconsejará a los laboratorios sobre como manejar los resultados de antibiograma inciertos

Las siguientes diapositivas están dirigidas principalmente al personal de los laboratorios de microbiología

Redefinición de las categorías clínicas S, I y R - Consecuencias para los laboratorios.



Gunnar Kahlmeter y el Comité de Dirección del EUCAST

ATU: Area of technical uncertainty **(Area de Incertidumbre Técnica)**

Ha mejorado la capacidad del EUCAST para detectar áreas en las que la incertidumbre técnica afecta de forma importante el valor predictivo del antibiograma.

En 2019 se introduce el término “ATU” (*Area of technical uncertainty*; Area de Incertidumbre Técnica) en los estudios de sensibilidad cuando se necesita un **aviso** para alertar al laboratorio sobre la incertidumbre en los resultados de antibiograma.

El aviso afecta al laboratorio, no al clínico responsable directo del paciente, y el laboratorio necesita una estrategia para (1) asegurar la exactitud y (2) informar de la incertidumbre del resultado.

Para cerciorarse de la exactitud o de la incertidumbre de los resultados de antibiograma

Los avisos típicamente se hacen en forma de un intervalo de CMIs o de diámetro de halo (superposición de organismos sensibles y resistentes) para el que la interpretación es incierta. El aviso lo realiza el sistema de antibiograma al laboratorio y este último necesita decidir como actuar frente a la advertencia.

En las siguientes gráficas se presentan algunos ejemplos típicos en los que es recomendable un aviso al laboratorio.

Algunos ejemplos en los que se recomienda un aviso frente a resultados inciertos y poco reproducibles

- **Amoxicilina-ácido clavulánico vs. *Enterobacterales*:**

La distribución salvaje de la mayoría de los *Enterobacterales* termina en 8 mg/L.

Los valores de PK/PD de la amoxicilina indican un punto de corte máximo de 8 mg/L, y eso solamente cuando se consigue una alta exposición. Para las infecciones urinarias, la dosis estándar permitirá un punto de corte de 32 mg/L. Desgraciadamente, cuando se determina la CMI o se obtienen resultados con el método de difusión con disco hay poca reproducibilidad en el área crítica de 16 mg/L.

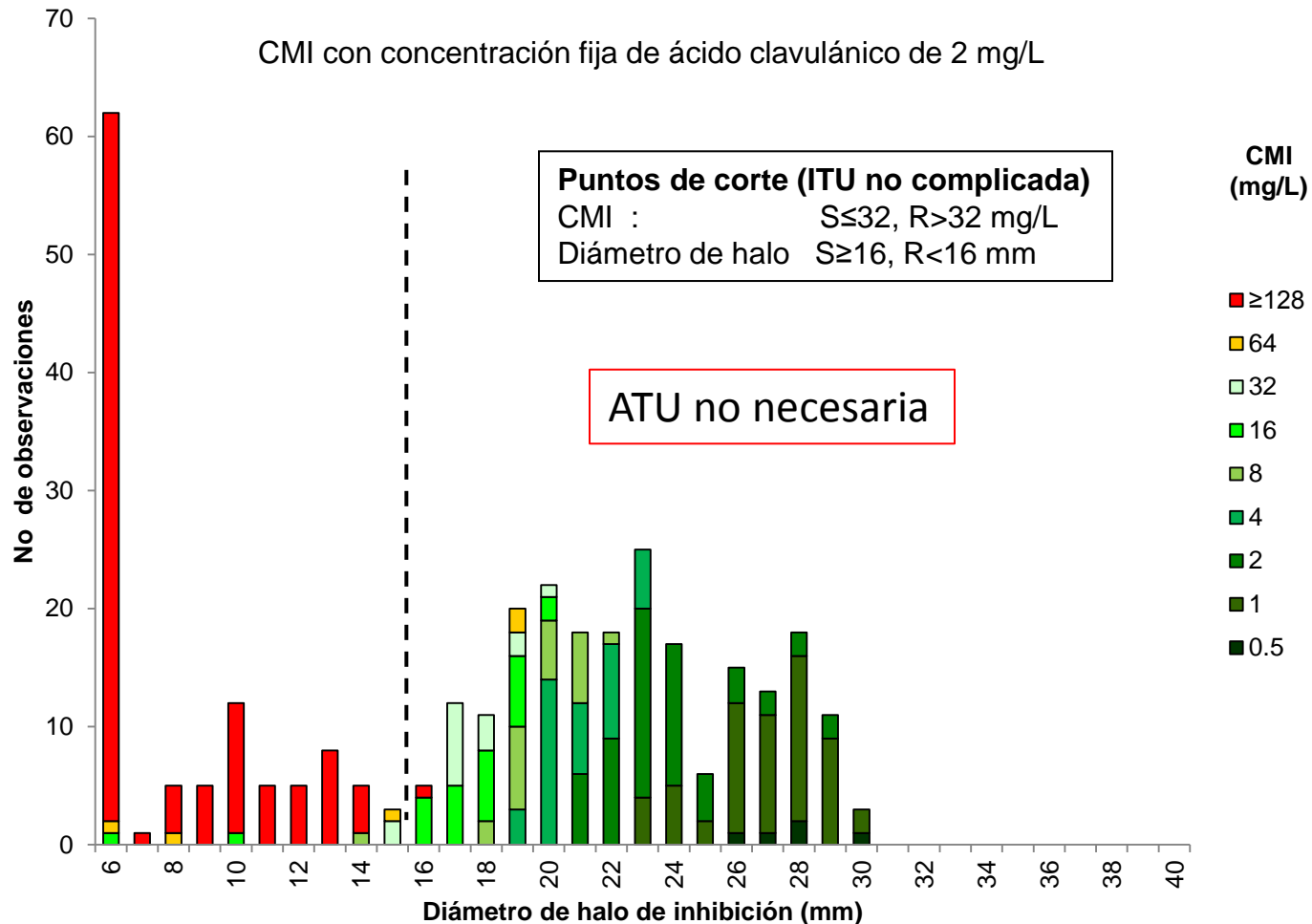
- **Piperacilina-tazobactam vs. *Enterobacterales*:**

La distribución salvaje de la mayoría de los *Enterobacterales* termina en 8 mg/L.

Los valores de PK/PD de piperacilina indican un punto de corte de 8 ó 16 mg/L con la máxima exposición posible para los microorganismos de la categoría clínica I. Desgraciadamente, cuando se determina la CMI o se obtienen resultados con el método de difusión con disco hay poca reproducibilidad en el área crítica de 16 mg/L.

Amoxicilina-ácido clavulánico vs. *Enterobacterales* con puntos de corte para ITU no complicada

Amoxicilina-ácido clavulánico 20-10 µg vs. CMI *Enterobacterales*, 325 aislados



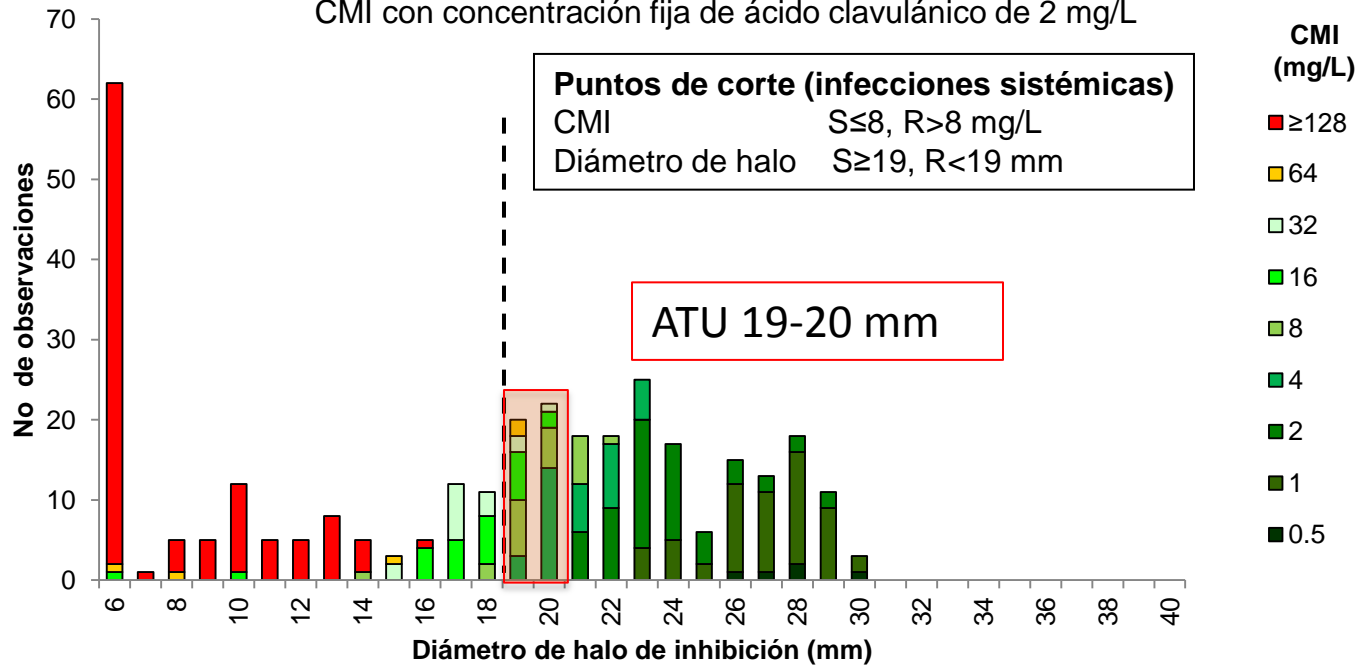
Redefinición de S, I y R 2019

www.eucast.org coesant-seimc.org/

Amoxicilina-ácido clavulánico vs. *Enterobacterales* con puntos de corte para infecciones sistémicas

Amoxicilina-ácido clavulánico 20-10 µg vs. CMI *Enterobacterales*, 325 aislados

CMI con concentración fija de ácido clavulánico de 2 mg/L

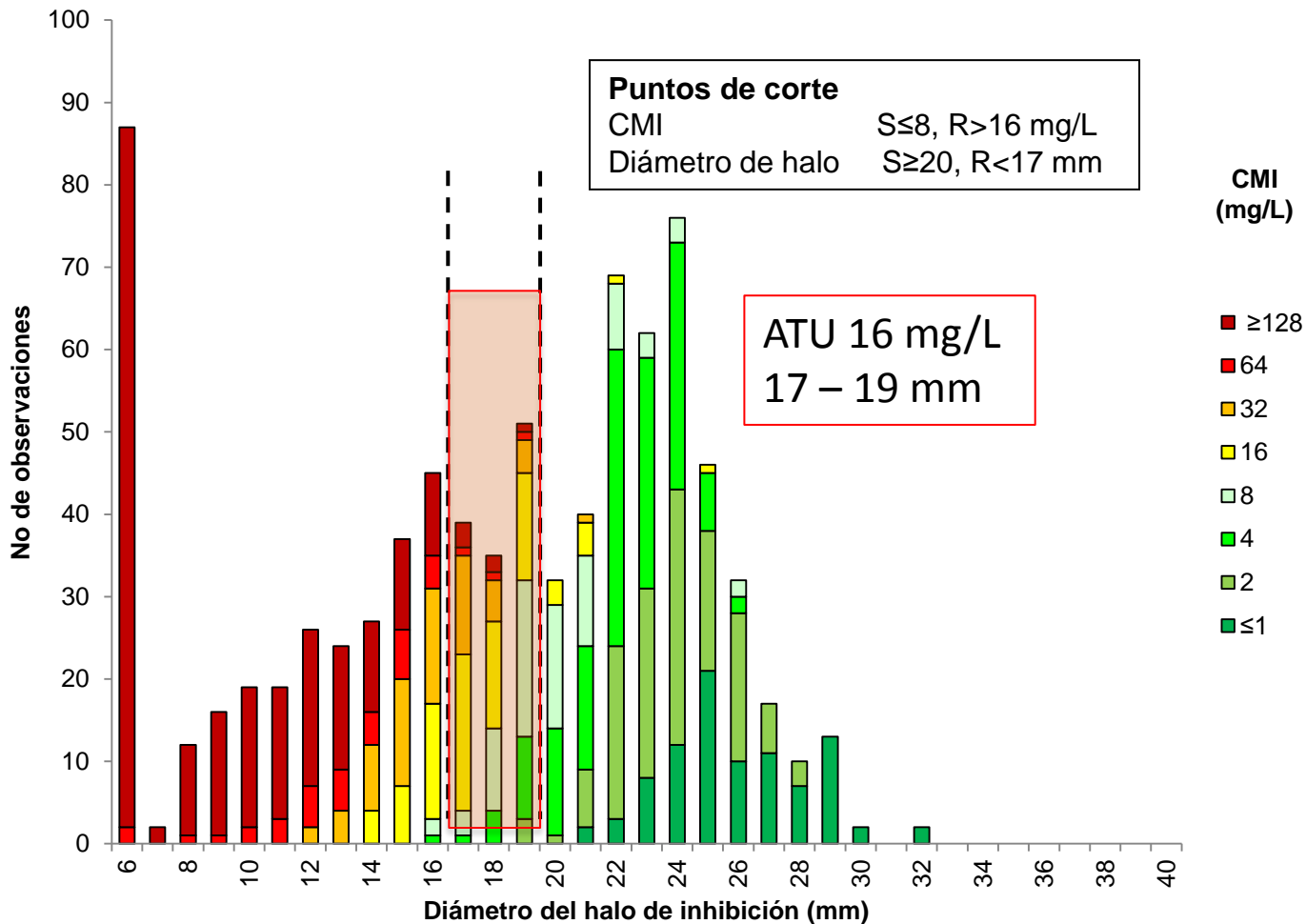


Redefinición de S, I y R 2019

www.eucast.org coesant-seimc.org/

Piperacilina-tazobactam vs. *Enterobacterales*

Piperacilina-tazobactam 30-6 µg vs. CMI Enterobacterales, 531 aislados (840 correlaciones)

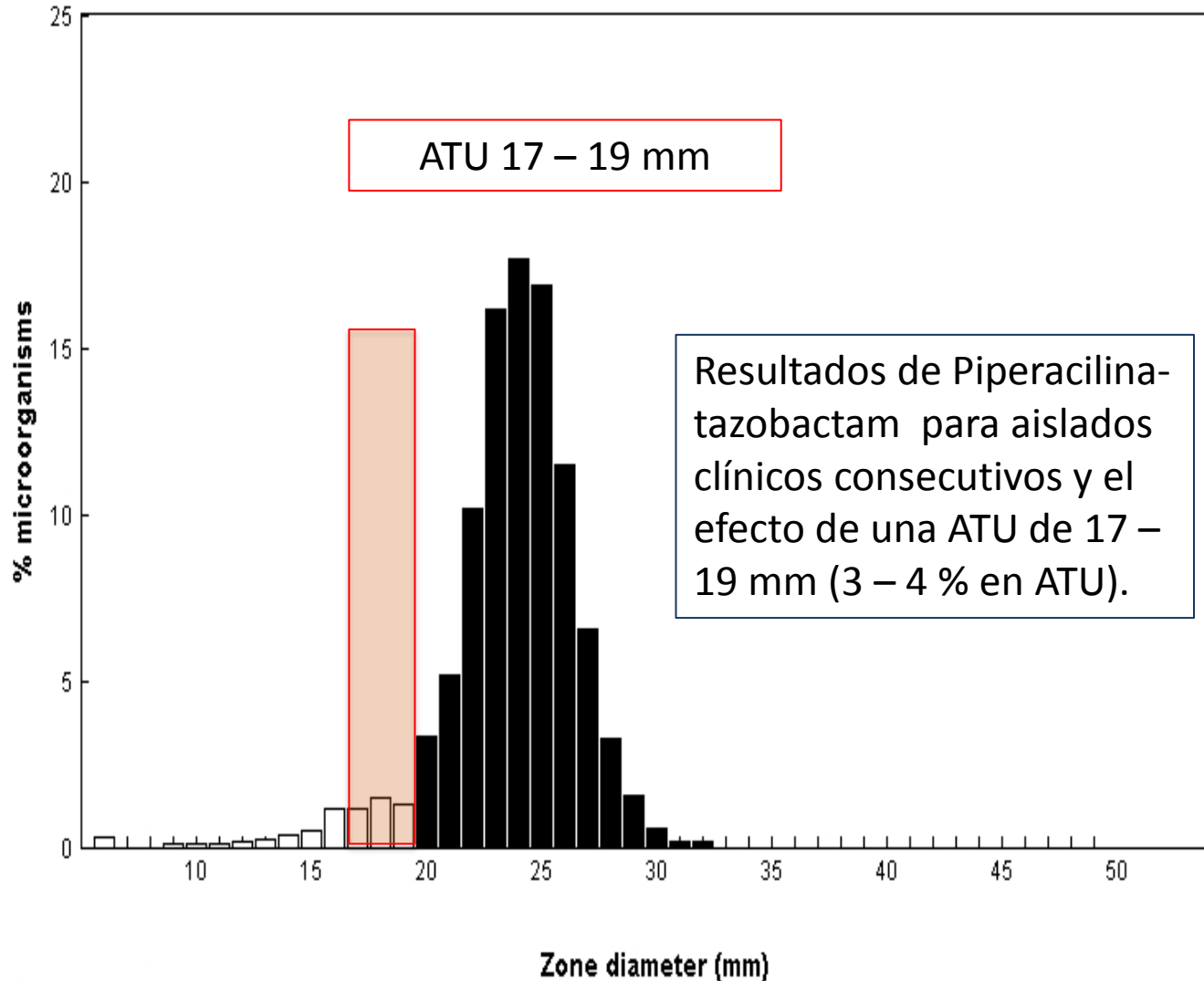


Redefinición de S, I y R 2019

www.eucast.org coesant-seimc.org/

Piperacillin-tazobactam / Escherichia coli
International wild type zone diameter distribution - Reference database 2017-04-21
EUCAST disk diffusion method

Distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



Disk content: 36

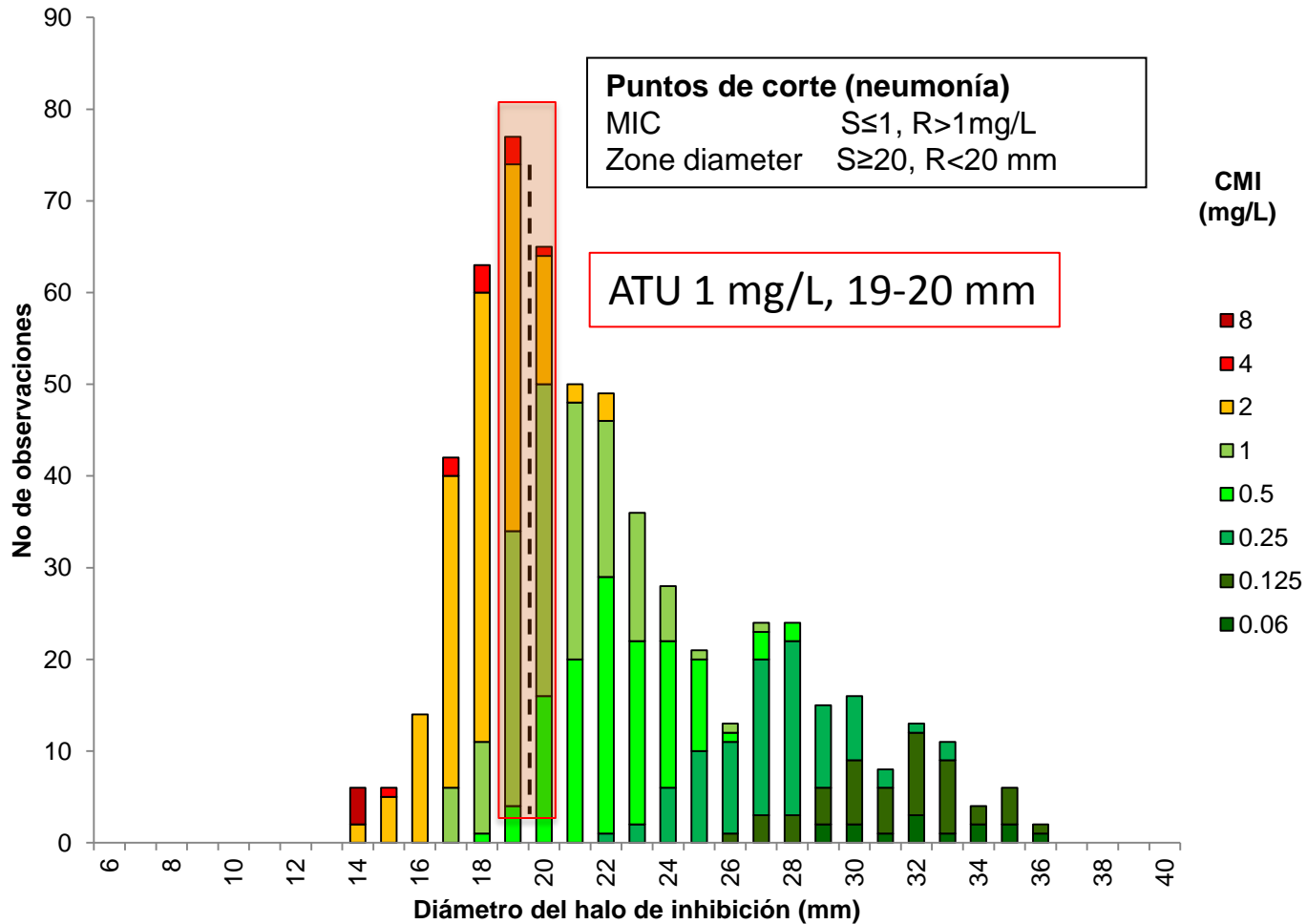
Epidemiological cut-off (ECOFF): 20 mm (MIC = 8 mg/L)

Wildtype (WT) organisms: ≥ 20 mm (MIC = 8 mg/L)

6033 observations (9 data sources)

Ceftarolina vs. *S. aureus*

Ceftarolina 5 µg vs. CMI *S. aureus*, 216 aislados (593 correlaciones)

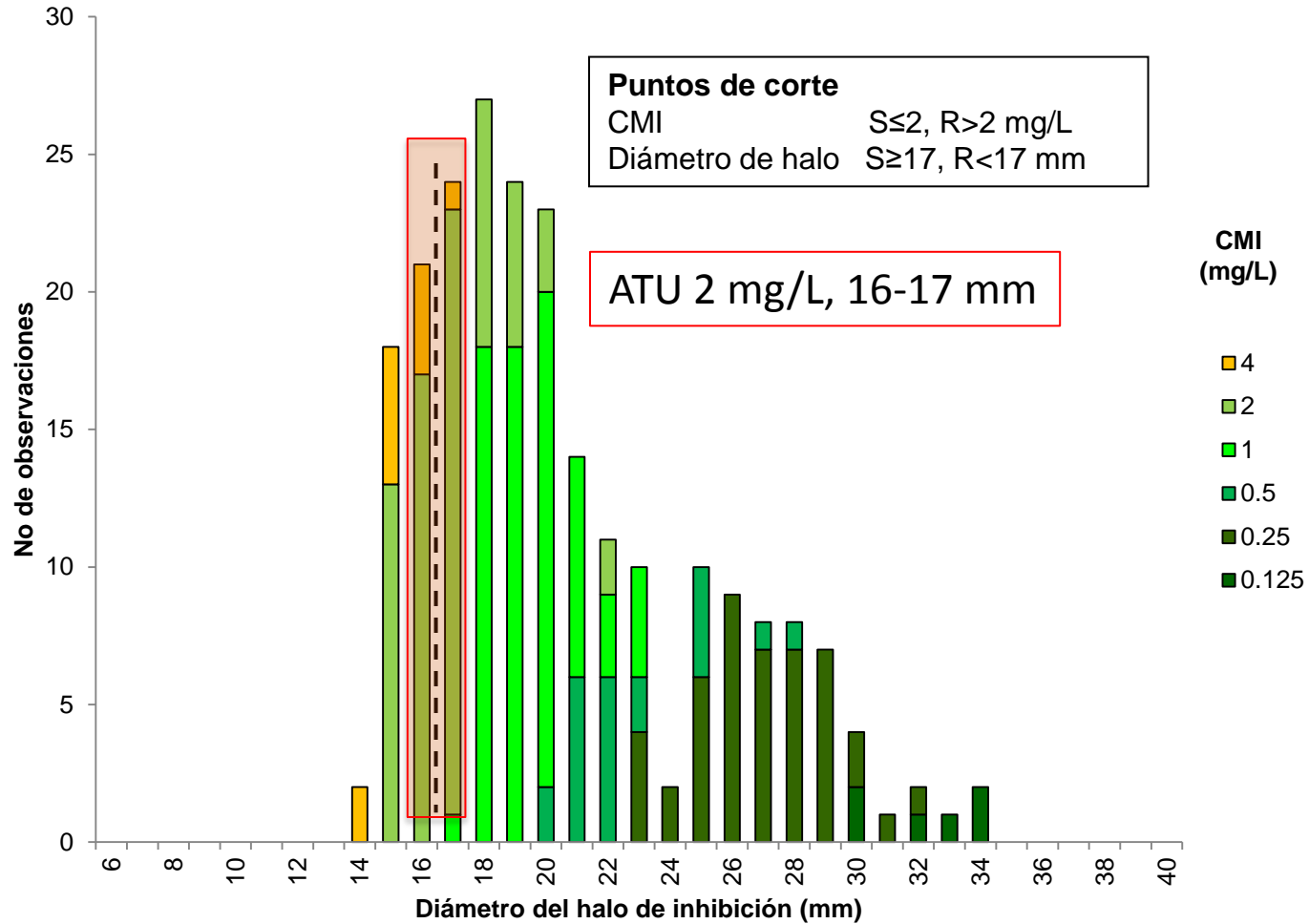


Redefinición de S, I y R 2019

www.eucast.org coesant-seimc.org/

Ceftobiprol vs. *S. aureus*

Ceftobiprol 5 µg vs. CMI *S. aureus*, 114 isolates (228 correlaciones)

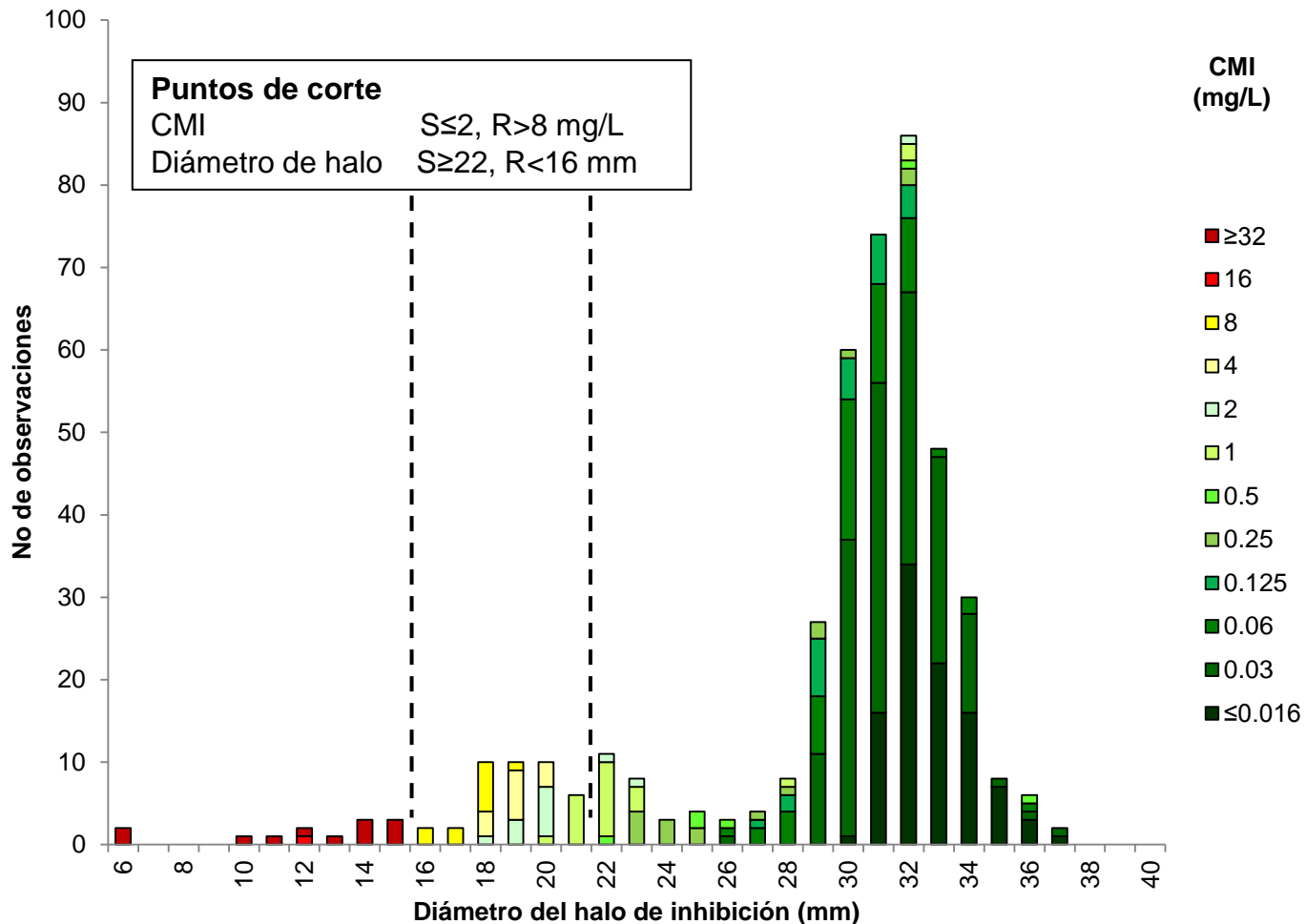


Redefinición de S, I y R 2019

www.eucast.org coesant-seimc.org/

Meropenem y *Enterobacterales* – Uno de los muchos ejemplos en los que no se necesita una ATU

Meropenem 10 µg vs. CMI *Enterobacterales*, 378 aislados (435 correlaciones)



Redefinición de S, I y R 2019

www.eucast.org coesant-seimc.org/

Tabla de puntos de corte del EUCAST v 9.0 (2019) con columnas de avisos de ATU para CMI y/o el método de difusión con disco

Penicillins ¹	MIC breakpoint (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	
Benzylpenicillin	-	-			-	-		<p>Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method.</p> <p>1/A. Wild type Enterobacterales are categorised as susceptible to aminopenicillins. Some countries prefer to categorise wild type isolates of <i>E. coli</i> and <i>P. mirabilis</i> as "Susceptible, increased exposure". When this is the case, use the MIC breakpoint S ≤ 0.5 mg/L and the corresponding zone diameter breakpoint S ≥ 50 mm.</p> <p>2. For susceptibility testing purposes, the concentration of sulbactam is fixed at 4 mg/L.</p> <p>3. For susceptibility testing purposes, the concentration of clavulanic acid is fixed at 2 mg/L.</p> <p>4. For susceptibility testing purposes, the concentration of tazobactam is fixed at 4 mg/L.</p> <p>5. Breakpoints still under consideration.</p> <p>6. Agar dilution is the reference method for mecillinam MIC determination.</p> <p>B. Ignore growth that may appear as a thin inner zone on some batches of Mueller-Hinton agars.</p> <p>C. Susceptibility inferred from ampicillin.</p> <p>D. Ignore isolated colonies within the inhibition zone for <i>E. coli</i>.</p>
Ampicillin	8 ¹	8		10	14 ^{A,B}	14 ^B		
Ampicillin-sulbactam	8 ^{1,2}	8 ²		10-10	14 ^{A,B}	14 ^B		
Amoxicillin	8 ¹	8		-	Note ^C	Note ^C		
Amoxicillin-clavulanic acid	8 ^{1,3}	8 ³		20-10	19 ^{A,B}	19 ^B	19-20	
Amoxicillin-clavulanic acid (uncomplicated UTI only)	32 ^{1,3}	32 ³		20-10	16 ^{A,B}	16 ^B		
Piperacillin	8	16		30	20	17		
Piperacillin-tazobactam	8 ⁴	16 ⁴	16	30-6	20	17	17-19	
Ticarcillin	8	16		75	23	20		
Ticarcillin-clavulanic acid	8 ³	16 ³		75-10	23	20		
Temocillin	Note ⁵	Note ⁵			Note ⁵	Note ⁵		
Phenoxymethylpenicillin	-	-			-	-		
Oxacillin	-	-			-	-		
Cloxacillin	-	-			-	-		
Dicloxacillin	-	-			-	-		
Flucloxacillin	-	-			-	-		
Mecillinam (uncomplicated UTI only) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i>	8 ⁶	8 ⁶		10	15 ^D	15 ^D		

Solo hay unas pocas ATU propuestas

Todas se listan en las tablas de puntos de corte del EUCAST de 2019

- | | |
|------------------------------|-----------|
| • <i>Enterobacterales</i> | 4 agentes |
| • <i>Pseudomonas</i> spp. | 3 agentes |
| • <i>Staphylococcus</i> spp. | 3 agentes |
| • <i>H. influenzae</i> | 8 agentes |
| • Otras especies | 0 agentes |

ATUs preliminares en *Enterobacterales*, *Pseudomonas* y *Staphylococcus*

Especies	Agente	CMI (mg/L, ATU)	Diámetro de halo (mm, ATU)
<i>Enterobacterales</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico	-	19-20
	Piperacilina-tazobactam	16	17-19
	Ceftarolina	-	22-23
	Ciprofloxacino	0.5	22-24
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacilina-tazobactam	-	18-19
	Ceftazidima-avibactam	-	16-17
	Colistina	4	-
<i>S. aureus</i>	Ceftarolina	1	19-20
	Ceftobiprol	16	16-17
	Amikacina	16	15-19
<i>S. epidermidis</i>	Cefoxitina	-	25-27

ATUs
preliminares

ATUs preliminares en *H. influenzae*

Especie	Agente	CMI (mg/L, ATU)	Diámetro de halo (mm, ATU)
<i>H. influenzae</i>	Ampicilina		16-19
	Amoxicilina-ácido clavulánico		14-16
	Piperacilina-tazobactam	0.5	24-27
	Cefotaxima		25-27
	Ceftriaxona		31-33
	Cefuroxima (iv y oral)	2	25-27
	Cefepima, Cefpodoxima e Imipenem		Ver diagrama

ATUs preliminares

¿Cómo pueden implementarse las ATUs en la actividad del laboratorio?

- Los laboratorios sin soporte informático (categorización manual de S, I y R a partir de resultados de CMI o de difusión con discos):
 - Listado manual de especies/agentes con ATUs y propuestas sobre como manejar cada combinación
- Laboratorios con soporte informático (la categorización de S, I y R se realiza automáticamente al introducir los resultados de CMI o de difusión con discos)
 - Desarrollar el software para incluir algoritmos “SI/ENTONCES” tales como:
 - SI *S. aureus* y ceftarolina y CMI 1 mg/L (o diámetro de halo 19-20 mm), ENTONCES realizar la ACCION*...
 - SI *E. coli* y piperacilina-tazobactam y CMI 16 mg/L (o diámetro de halo 18-19 mm), ENTONCES realizar la ACCION*...

El principio básico es el mismo, con independencia de qué método se use, pero puede existir una ATU solo con uno de los métodos:

- Difusión con disco
- Determinación de la CMI
- Dispositivos semi-automáticos

*La acción puede variar – ¡ver las siguientes diapositivas para las acciones propuestas!

Difusión con disco (ATU)

- Si se dispone de una interfaz computarizada donde se registran (manual o automáticamente) los diámetros de halos para la interpretación de la categoría clínica:
 - Introducir ATU (especie, agente, intervalo) para generar
 - Una "señal de aviso" (sonido, luz, asterisco en el informe)
 - Bloquear la interpretación automática y forzar decisiones manuales
- Si existe una interfaz manual, imprimir una lista manual de ATUs o usar una copia impresa de la tabla de puntos de corte del EUCAST.

Determinación de la CMI (ATU)

- Lectura automática con interpretación computarizada de la escala completa de valores de CMI:
 - Introducir ATU (especie, agente, intervalo) para generar
 - Una "señal de aviso" (sonido, luz, asterisco en el informe)
 - Bloquear la interpretación automática y forzar decisiones manuales
- Lectura manual de la escala completa de valores de CMI:
 - Imprimir una lista manual de ATUs o usar una copia impresa de la tabla de puntos de corte del EUCAST.

Sistemas semiautomáticos de antibiograma (ATU)

- Comenzar comprobando qué ATUs pueden detectarse en relación con la frecuentemente limitada serie de diluciones (2-4 diluciones)
- Si las ATUs están fuera de la serie de diluciones, es imposible el control
- Si las ATUs se encuentran dentro de la serie de diluciones, emplear las ATUs como en el caso de la determinación de la CMI (diapositiva previa)

ATU – Acciones alternativas para el laboratorio

- **Repetir la prueba** – solo aplicable si hay alguna razón para sospechar un error técnico
- **Realizar un método alternativo** (otro ensayo de CMI, una PCR, una prueba para determinar el mecanismo de resistencia) – esto es relevante si el método alternativo es concluyente (PCR para detección de los genes *vanA* o *vanB* en enterococos, una prueba de detección de betalactamasa en *H. influenzae*).
- **Informar los resultados en la ATU como “inciertos”** – Ello puede conseguirse dejando la interpretación en blanco y añadiendo un comentario. O desarrollando una herramienta en el SIL para crear un asterisco (en vez de S, I o R) que se referirá a un comentario explicando la incertidumbre.
- **Informar los resultados en la ATU como “R”** – Esta puede ser la opción más sencilla y segura si hay varias buenas alternativas en el informe de antibiograma,.
- Considerar la oportunidad de **discutir los resultados con el clínico responsable directo del paciente.**

ATU – La acción apropiada puede variar según las **circunstancias**

- **SI** hay pocos antibióticos disponibles para el tratamiento, **ENTONCES** intentar lograr una categorización fiable.
- **SI** se trata de un hemocultivo, **ENTONCES** intentar lograr una categorización fiable.
- **SI** puede resolverse por otro método sin demora, **ENTONCES** intentar lograr una categorización fiable.
- **SI** hay muchas alternativas de antimicrobianos disponibles, **ENTONCES** informar “R” (con o sin un comentario).
- **SI** es necesario informar el resultado, **ENTONCES** incluir un comentario para discutir la incertidumbre.

FIN

Las preguntas y comentarios pueden dirigirse a:
gunnar.kahlmeter@eucast.org

O a:

luis.martinez.martinez.sspa@juntadeandalucia.es
antonio.oliver@ssib.es