

### DESCARGO DE RESPONSABILIDAD

Estas reglas y pies de nota se presentan a manera de SUGERENCIAS, realizadas con base en la literatura científica disponible, la práctica clínica en América Latina y el caribe, y la experiencia de los autores. Estas sugerencias deben ser analizadas al interior de cada comité de PROA y otros tomadores de decisiones institucionales antes de su implementación. Comuníquese con su proveedor de tecnología bioMérieux para la configuración de los instrumentos y la aplicación de estas reglas en los informes clínicos, garantizando que las supresiones no afecten la epidemiología local ni los reportes a entidades de vigilancia en salud pública.

Se autoriza el uso de este documento para usuarios de sistemas VITEK® en Bolivia, Costa Rica, El Salvador, Ecuador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela.

El contenido de estas reglas fue realizado por los autores y refleja sus opiniones, no las de bioMérieux o de sus filiales.

Este documento fue realizado con un grant de educación de bioMérieux.

### **SOBRE LOS AUTORES**



Germán Esparza Bogotá -Colombia

Es profesor de microbiología clínica y agentes antimicrobianos en la Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá y de los programas de especialización en Infectología de la Pontificia Universidad Javeriana y la Universidad del Rosario en Bogotá Colombia.

Actualmente dirige el programa de control externo de PROASECAL QUALITY , es consultor del Centro Internacional en Soluciones en Resistencia Antimicrobiana ICARS y es miembro del subcomité de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana del CLSI de los Estados Unidos.



Maria Virginia Villegas MD, MSc Cali -Colombia

Es Médica e Internista de la Universidad del Valle, Infectóloga de la Universidad de Miami, con una maestría en Microbiologia de la Universidad del Valle y un Research Fellow en Resistencia bacteriana de la Universidad de Miami y Chicago.

Es la Líder científica del Área de Investigación de Resistencia Bacteriana y Epidemiologia Hospitalaria de la Universidad El Bosque en Bogotá, Colombia Asesora de Comités de Infecciones de varios hospitales / Clínicas en Colombia Presidenta del Comité de Resistencia Bacteriana y Uso Prudente de Antibióticos (PROA) de la Asociación Panamericana de Infectología y de la Asociación Colombiana de Infectología ACIN.

La Dra. Villegas cuenta con varias menciones honoríficas, entre las cuales está ser nombrado Miembro de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América otorgado por el IDSA y la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas ESCMID.

### INTRODUCCIÓN

En mayo de 2024, la Organización Mundial de la Salud OMS, actualizó la lista de patógenos prioritarios de importancia en salud pública para guiar la investigación y el desarrollo de estrategias para prevenir y controlar la resistencia antimicrobiana.

Con base en esta clasificación, presentamos un suplemento con reglas de experto para el tamizaje *in vitro* y el reporte adecuado del antibiograma, adaptando las guías internacionales a la realidad de América Latina y el Caribe.

### INSTRUCCIONES DE USO

En la tabla de reglas, encontrará los fenotipos de interés, las especies implicadas para las cuales aplica la regla, los antibióticos a suprimir o informar como resistentes y los antibióticos a tamizar e informar. Tenga en cuenta que los superíndices lo llevarán a la explicación de la regla que incluye comentarios y sugerencias terapéuticas y microbiológicas. Adicionalmente encontrará un pie de nota sugerido para incluir en el informe.

Las abreviaciones utilizadas y las definiciones de algunos términos incluidos en el documento pueden ser consultadas en el glosario.

Teniendo en cuenta que las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana para *Mycobacterium spp*, no se realizan de rutina en laboratorios clínicos a nivel hospitalario, este microorganismo se encuentra fuera del alcance de este documento.

### LISTA OMS DE PATÓGENOS PRIORITARIOS DE IMPORTANCIA EN SALUD PÚBLICA PARA GUIAR LA INVESTIGACIÓN Y EL DESARROLLO DE ESTRATEGIAS PARA PREVENIR Y CONTROLAR LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

GRUPO DE PRIORIDAD CRÍTICA	GRUPO DE PRIORIDAD ALTA	GRUPO DE PRIORIDAD MEDIA	
Enterobacterales resistentes a: cefalosporinas de 3ra generación	<i>Salmonella Typhi</i> resistente a: fluoroquinolonas	<i>Streptococcus</i> del grupo A resistente a: Macrólidos	
Enterobacterales resistentes a: carbapenémicos	Shigella spp resistente a: fluoroquinolonas	Streptococcus pneumoniae resistente a: Macrólidos	
Acinetobacter baumannii complex resistente a: carbapenémicos	Enterococcus faecium resistente a: vancomicina	<i>Haemophilus influenzae</i> resistente a: Ampicilina	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente a: rifampicina.	Pseudomonas aeruginosa resistente a: carbapenémicos	<i>Streptococcus</i> del grupo B resistente a: Penicilina	
	Salmonella -no tifoidea resistente a: fluoroquinolonas		
	Neisseria gonorrhoeae resistente a: cefalosporinas de 3ra generación y fluoroquinolonas		
	Staphylococcus aureus complex resistente a: Meticilina		

La lista de patógenos prioritarios OMS, incluye los fenotipos de resistencia antimicrobiana más relevantes desde el punto de vista clínico y epidemiológico, y motiva a los países para el diseño e implementación de estrategias encaminadas a su diagnóstico y control.

### RECOMENDACIONES GENERALES



**Utilizar** metodologías estandarizadas y actualizadas para la aplicación de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, con base en lineamientos internacionales como el documento estándar vigente M100 del CLSI.



**Disponer** de un sistema de gestión de calidad que incluya controles internos y externos para pruebas de identificación y susceptibilidad antimicrobiana, así como para las pruebas fenotípicas y moleculares realizadas para detectar mecanismos de resistencia.



**Implementar** soluciones de diagnóstico rápido para la identificación de microorganismos y la detección de mecanismos de resistencia antimicrobiana de importancia clínica y epidemiológica, particularmente para las infecciones más relevantes como neumonías y bacteriemias. Estas pruebas deberán estar enmarcadas en un protocolo para garantizar su implementación bajo los criterios de costo/efectividad y sostenibilidad. Este protocolo deberá ser construido en consenso con el comité de PRDA (Programa de Optimización de Antimicrobianos), laboratorio de microbiología y especialidades pertinentes, tomando en cuenta las necesidades institucionales.



**Apoyar** el PROA, a través del reporte de la epidemiología local en forma periódica, el cual es el sustrato más importante para la adopción y actualización de las guías de terapia antimicrobiana, así como para la vigilancia epidemiológica y la implementación de medidas de control y prevención de infecciones. Un sistema de gestión de datos microbiológicos soportado por tecnologías de la información (Ej. WHONET®, REAL, CLARION™, MAESTRIA™) facilita la generación de estadísticas e informes que apoyan el trabajo interdisciplinario entre las áreas de la institución.



**Establecer** un canal de comunicación eficiente, entre el laboratorio de microbiología y las áreas de cuidado intensivo, infectología adultos y pediátrica, así como con el comité de control y prevención de infecciones.



**Integrar** adecuadamente las reglas de experto en los flujos de información y la interconexión entre plataformas, para que estas sugerencias se apliquen en informes clínicos individuales y no tengan impacto en el establecimiento de la epidemiología local o en el reporte a las entidades de vigilancia en salud pública locales y nacionales.

### **REGLAS DE EXPERTO SUGERIDAS**

FENOTIPO DE INTERÉS	GRUPO DE PRIORIDAD	PRINCIPALES ESPECIES IMPLICADAS	PRUEBA CONFIRMATORIA DE MECANISMOS DE RESISTENCIA	ANTIBIÓTICOS PARA SUPRIMIR O INFORMAR COMO RESISTENTE	ANTIBIÓTICOS PARA TAMIZAR E INFORMAR	PIE DE NOTA SUGERIDO
Enterobacterales resistentes a: cefalosporinas de 3º generación	CRÍTICA	E. coli, K. pneumoniae complex K. oxytoca P. mirabilis	Detección fenotípica de BLEEs con ácido clavulánico¹ Detección del gen CTX-M mediante PCR multiplex¹ o inmunoensayo de flujo lateral.	Ampicilina, Amoxicilina, Ampicilina/sulbactam, Amoxicilina/clavulánico, Cefalosporinas de 1°, Cefalosporinas de 3°, Cefalosporinas de 3°, Cefepima, aztreonam, Piperacilina/tazobactam³ Ceftolozano/tazobactam⁴	Ertapenem, imipenem, Meropenem, Ceftazidima/avibactam <sup>e</sup> Ciprofloxacina <sup>s</sup> Tigeciclina <sup>6</sup> Amikacina, gentamicina Trimetoprim/sulfa, Nitrofurantoína <sup>7</sup> Fosfomicina <sup>8</sup>	Bacteria productora de BLEEs. Se sugiere interconsulta con infectología y PROA para definir conducta terapéutica, y con el comité de infecciones para precauciones de contacto. Considerar los carbapenémicos como tratamiento de primera elección en bacteriemias y neumonías.
		E. cloacae complex C. freundii complex K. aerogenes	No requiere prueba confirmatoria. Son especies con riesgo moderado (40 %) de desrepresión de AmpC que se considera clínicamente significativa.	Ampicilina, Amoxicilina, Ampicilina/sulbactam, Amoxicilina/clavulánico, Cefalosporinas de 1°, Cefalosporinas de 2°, Cefamicinas, Cefalosporinas de 3°, Aztreonam, Piperacilina/tazobactam Ceftolozano/tazobactam	Ertapenem, imipenem, Meropenem, cefepima <sup>9</sup> Ceftazidima/avibactam <sup>10</sup> Ciprofloxacina <sup>5</sup> Tigeciclina <sup>6</sup> Amikacina, gentamicina Trimetoprim/sulfa, Nitrofurantoína <sup>7</sup> Fosfomicina <sup>8</sup>	Bacteria productora de AmpC. No se recomienda el uso de Cefalosporínas de 3º, aztreonam o piperacilina/ tazobactam. Se sugiere interconsulta con infectología y PROA para definir conducta terapéutica, y con el comité de infecciones para precauciones de contacto.
Enterobacterales resistentes a: carbapenémicos		Enterobacterales NOTA: Proteus, Morganella y Providencia son intrínsecamente resistentes a imipenem y no requieren confirmación.	Detección fenotípica o molecular de carbapenemasas KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48"	Ampicilina, Amoxicilina, Ampicilina/sulbactam, Amoxicilina/slavulánico, Cefalosporinas de 1°, Cefalosporinas de 2°, Cefamicinas, Cefalosporinas de 3°, Piperacilina/tazobactam Ceftolozano/tazobactam Ertapenem.	PARA KPC  Ceftazidima/avibactamia Imipenem/relebactam,  PARA DXA-4B:  Ceftazidima/avibactam  PARA VIM, IMP Y NDM:  Aztreonamia y  Aztreonamia y  Aztreonamia y  Aztreonamia y  Aztreonamia y  AISLAMIENTOS  Meropenemia Tiogcictina Amikacina, Colistina Gentamicina, Ciprofloxacina Cefiderocolia	Bacteria productora de carbapenemasa (incluya el tipo específico de enzima detectada) Se sugiere interconsulta con infectología y PRDA para definir conducta terapéutica, y con el comité de prevención y control de infecciones para precauciones de contacto.
Acinetobacter baumannii complex resistente a: carbapenémicos		A . baumannii A . nosocomialis A . pitti A . seifertii A . lacticae	Detección fenotípica o molecular de carbapenemasas OXA-23, OXA-24, OXA-58, KPC, NDM.	Ampicilina, Amoxicilina, Amoxicilina, Amoxicilina/clavulánico, Cefalosporinas de 2º, cefalosporinas de 3º, Aztreonam, piperacilina/ tazobactam, Ceftalozano/tazobactam, Ceftazidima/ avibactam, ertapenem, Fosfomicina.	Ampicilina/ sulbactam <sup>16</sup> , durlobactam <sup>16</sup> , cefepima, imipenem, Meropenem, Cefiderocol <sup>19</sup> Ciprofloxacina <sup>5</sup> Tigeciclina <sup>6</sup> , Colistina <sup>20</sup> Trimetoprim/sulfa, Amikacina, gentamicina.	Se sugiere interconsulta con infectologia y PRDA para definir conducta terapéutica, y con el
Pseudomonas aeruginosa resistente a: carbapenémicos	ALTA	Pseudomonas aeruginosa	Detección fenotípica o molecular de carbapenemasas KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48 <sup>21</sup>	Ampicilina, Amoxicilina, Ampicilina/sulbactam, Ampicilina/sulbactam, Amoxicilina/clavulánico, Cefalosporinas de 1°, cefalosporinas de 2°, ceftriaxona, cefotaxima, Ertapenem, tetraciclinas, tigeciclina, Trimetoprim/sulfa, gentamicina 51 HAY DETECCIÓN DECARBAPENEMASAS: Suprimir Ceftolozano/tazobactam²²²	Piperacilina/tazobactam, Cefepima, ceftazidima, Aztreonam, imipenem, Meropenem, cefiderocol <sup>19</sup> ,amikacina, Tobramicina, Ciproftoxacina <sup>5</sup> Ceftazidima/avibactam, Ceftolozano/ tazobactam <sup>22</sup> Imipenem/ relebactam <sup>23</sup> Colistina <sup>24</sup> Fosfomicina <sup>25</sup>	comité de control y prevención de infecciones para precauciones de contacto.
Salmonella spp, Shigella spp resistente a: fluoroquinolonas		Salmonella Typhi Salmonella Paratyphi Salmonellas no tifoideas, Shigella sonnei, Shigella flexneri, Shigella dysenteriae, Shigella boydii	El tamizaje de ciprofloxacina debe hacerse utilizando puntos de corte vigentes CLSI.	Amoxicilina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulánico, Piperacilina/tazobactam, Cefalosporinas de 1°, cefalosporinas de 2°, cefamicinas, ceftazidima, Cefepima, aztreonam, amikacina, Gentamicina, tobramicina, tigeciclina	Ampicilina, cefotaxime o ceftriaxona, trimethoprim/sulfa, ciprofloxacina <sup>s</sup> azitromicina <sup>26</sup>	

FENOTIPO DE INTERÉS	GRUPO DE PRIORIDAD	PRINCIPALES ESPECIES IMPLICADAS	PRUEBA CONFIRMATORIA DE MECANISMOS DE RESISTENCIA	ANTIBIÓTICOS PARA SUPRIMIR O INFORMAR COMO RESISTENTE	ANTIBIÓTICOS PARA TAMIZAR E INFORMAR	PIE DE NOTA SUGERIDO
Staphylococcus aureus complex resistente a: meticilina	ALTA	S. aureus S. schweitzeri S. argenteus S. roterodami S. singaporensis	Detección fenotípica de resistencia a oxacilina y screening de cefoxítina con métodos automatizados de microdilución. Detección de resistencia con disco de cefoxitina. Crecimiento en agar salado con oxacilina Detección de genes mecA/mecC²/ con inmunoensayo o PCR.	Todos los betalactámicos excepto ceftarolina y ceftobiprol.	Oxacilina, clindamicina, Eritromicina, Trimetoprim/Sulfa, Linezolid <sup>28</sup> , Daptomicina <sup>28,29</sup> Ceftarolina <sup>28</sup> , Ceftobiprol <sup>28</sup> , Vancomicina <sup>28</sup> , Tetraciclina, Ciprofloxacina <sup>30</sup> , Rifampicina <sup>31</sup>	S. aureus resistente a la meticilina. Esta resistencia predice la resistencia a B-lactámicos, excepto ceftarolina y ceftobiprol. Se sugiere interconsulta con infectología y PROA para definir conducta terapéutica, y con el comité de control y prevención de infecciones para precauciones de contacto.
Enterococcus faecium resistente a: vancomicina		Enterococcus faecium	Detección molecular de genes VanA/VanB <sup>32</sup>	Cefalosporinas, aztreonam, clindamicina, Trimetoprim/sulfa, gentamicina, amikacina.	Penicilina, Ampicilina <sup>33</sup> , Gentamicina de alta carga <sup>34</sup> , Estreptomicina de altacarga <sup>34</sup> , Vancomicina, Daptomicina <sup>28</sup> , Linezolid <sup>28</sup> , Ciprofloxacina, Tigeciclina <sup>6</sup>	Se sugiere interconsulta con infectología y PROA para definir conducta terapéutica, y con el
Streptococcus pneumoniae resistente a: macrólidos	MEDIA	Streptococcus pneumoniae.	Aislamientos resistentes a eritromicina y sensibles a	Azitromicina, Claritromicina, Ceftazidima, aztreonam SI EL TEST D ES	Penicilina , Lettriaxona prevenciór	comité de control y prevención de infecciones para precauciones de contacto.
Streptococcus del grupo A resistente a: macrólidos		Streptococcus pyogenes	senialues a clindamicina requieren un test 0 <sup>35-36</sup>	POSITIVO, clindamicina debe ser informado como resistente.	Tetraciclina, Vancomicina <sup>28</sup> , linezolid , Daptomicina <sup>28-29</sup> , Ceftarolina Levofloxacina	
Streptococcus del grupo B resistente a: penicilina		Streptococcus agalactiae	Se requiere confirmación de la identificación y susceptibilidad <sup>38</sup>	Ceftazidima, aztreonam Ampicilina Amoxicilina Ampicilina/ sulbactam Amoxicilina/ clavulánico.	Ceftriaxona o cefotaxima, Ceftarolina, Meropenem, Tetraciclina, Vancomicina <sup>39</sup> , Linezolid <sup>28</sup> , Daptomicina <sup>28-29</sup> , Levofloxacina	Se sugiere interconsulta con infectología y PROA para definir conducta terapéutica, y con el comité de control y prevención de infecciones para precauciones de contacto.
Haemophilus influenzae resistente a: ampicilina		Haemophilus influenzae	Puede realizarse prueba de nitrocefina (cefinasa), sin embargo, existen otros mecanismos de resistencia no mediados por betalactamasas que no tienen pruebas confirmatorias disponibles 40-41	Amoxicilina	Ampicilina/sulbactam, Amoxicilina/clavulánico, Cefuroxima, cefotaxima o Ceftriaxona, ciprofloxacina o levofloxacina o Moxifloxacina, Trimetoprim/sulfa, Claritromicina.	

# COMENTARIOS Y ALERTAS DE PRESCRIPCIÓN

- 1. Algunas referencias de tarjetas AST VITEK®2 para Gram negativos contienen la prueba de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) y su reporte es automático en E. coli, K. pneumoniae y K. oxytoca. Si se requiere el uso de tarjetas AST VITEK®2 para Gram negativos que no contienen la prueba de BLEEs, puede programarse una alerta en el software en aquellos aislamientos que tengan una concentración inhibitoria mínima (CIM) ceftriaxona y/o ceftazidima ≥ 2 μg/mL y aplicar reglas de experto de BLEEs para el reporte final del resultado en estas especies. También puede utilizarse el método CLSI de doble disco combinado con ácido clavulánico o tirillas de E-test® ESBL de acuerdo con la disponibilidad. Tenga en cuenta que las pruebas fenotípicas para la detección de BLEEs son imperfectas y que las carbapenemasas KPC pueden arrojar un falso positivo en esta prueba. De la misma forma, métodos moleculares de PCR multiplex (Ej. FilmArray® BCID-2, Pneumonia y Joint Infection) y algunos inmunoensayo de flujo lateral incluyen la detección del gen CTX-M. Su positividad indica la producción de BLEEs y aplican las mismas reglas interpretativas. No obstante, tenga en cuenta que las CTX-M, no son las únicas BLEEs circulantes, y que resultados negativos para CTX-M no excluyen la producción de otras BLEEs y la sensibilidad a cefalosporinas de 3º y 4º generación no puede asumirse. Algunos aislamientos de *E. coli, K. pneumoniae complex* y K. oxytoca y Proteus mirabilis, pueden arrojar resultados positivos para la prueba de BLEEs con CIMs de cefalosporinas en el rango de sensibilidad. Nuestra recomendación es que aislamientos con una CIM ≤ 1µg/mL para ceftriaxona y/o ceftazidima con sensibilidad a carbapenémicos, sean informados como BLEEs negativo, porque de acuerdo con la evidencia disponible, las fallas terapéuticas ocurren en aislamientos resistentes a ceftriaxona v/o ceftazidima. Recomendamos un estricto control de la homogenización y densidad del inóculo bacteriano. Para aislamientos de Salmonella spp y Shigella spp. resistentes a ceftriaxona y/o cefotaxime incluya ertapenem y meropenem en el informe del antibiograma.
- 2. Enterobacterales resistentes a cefalosporinas de 3º generación y resistentes a ceftazidima/avibactam, requieren una confirmación del resultado del antibiograma y descartar la presencia de metalocarbapenemasas (MBLs) con pruebas fenotípicas o moleculares. Algunas mutantes de carbapenemasas KPC y cefalosporinasas como PER, CMY, o PAC pueden ser resistentes a ceftazidima/avibactam. Siga el lineamiento para el envío de aislamientos a su laboratorio de salud pública local.
- 3. No se recomienda el uso de piperacilina/tazobactam para el manejo de Enterobacterales productores de BLEEs debido a falta de garantía de éxito terapéutico. Un estudio clínico aleatorizado encontró mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia tratados con piperacilina / tazobactam comparativamente con meropenem. Adicionalmente, se han reportado Enterobacterales resistentes a ceftriaxona que presentan falsa sensibilidad a piperacilina/tazobactam utilizando sistemas automatizados de microbiología, difusión en gradiente y difusión con discos. El uso de este antibiótico para Enterobacterales productores de BLEEs debe realizarse idealmente bajo el concepto de infectología.
- 4. Ceftolozano/tazobactam es estable en Enterobacterales resistentes a cefalosporinas de 3º generación productores de BLEEs y productores de AmpC con moderado riesgo de desrepresión, sin embargo, no debe considerarse una opción terapéutica de primera línea e idealmente debe dejarse reservado para P. aeruginosa difícil de tratar (DTR).
- La resistencia a ciprofloxacina indica resistencia cruzada a otras fluoroquinolonas. Se recomienda informar como resistente

- levofloxacina, moxifloxacina y norfloxacina. Utilice los puntos de corte vigentes del CLSI M100 para *Salmonella spp.*
- 6. Tigeciclina se informa principalmente para aislamientos de tejidos blandos e intraabdominales o bajo solicitud de infectología en muestras diferentes a orina y LCR. Los géneros Proteus, Morganella y Providencia se consideran intrínsecamente resistentes a tigeciclina.
- Sólo se informa en aislamientos urinarios Los géneros: Proteus, Morganella, Providencia, Serratia y Pseudomonas se consideran intrínsecamente resistentes a nitrofurantoína.
- 8. El método de referencia para el tamizaje de fosfomicina es agar dilución y como alternativas pueden utilizarse disco-difusión o E-test®. Los puntos de corte para fosfomicina se encuentran configurados en sistemas VITEK®2 para Escherichia coli únicamente de acuerdo con CLSI. Para otras especies revise el consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes de la OPS/OMS.
- Tener en cuenta la CIM de cefepima. Idealmente informar cuando el resultado obtenido sea ≤ 2 µg/mL.
- 10. Reportar en productores de AmpC cuando exista resistencia a carbapenémicos y/o la detección de una carbapenemasa de clase A o D. La resistencia a ceftazidima/avibactam se debe principalmente a la producción de MBLs. Aislamientos negativos para MBLs con resistencia a ceftazidima/avibactam deben confirmarse. Siga el lineamiento para el envío de aislamientos a su laboratorio de salud pública local.
- 11. Enterobacterales resistentes a cualquier carbapenémico ensayado (ertapenem, imipenem o meropenem) deben ser tamizados para carbapenemasas utilizando métodos fenotípicos y/o moleculares. Una excepción a esta recomendación es: Proteus, Morganella y Providencia, que únicamente muestren resistencia a imipenem. Estas pruebas deben identificar e idealmente diferenciar la presencia de tipos específicos de carbapenemasas (Ej. KPC, VIM, NDM, OXA-48, IMP). Tenga en cuenta que nuevas variantes de estas enzimas o la presencia de carbapenemasas de otros grupos, pueden no ser detectadas con pruebas fenotípicas basadas en inhibidores, sistemas comerciales de inmunoensayo o de multiplex PCR, y pueden requerir pruebas suplementarias. Siga los lineamientos locales para el envío de cepas al laboratorio de referencia en salud pública.
- 12. La primera causa de resistencia a ceftazidima/avibactam, es la presencia de una MBL. Se han reportado enzimas KPC mutantes resistentes a ceftazidima/avibactam. las cuales pueden presentar un fenotipo similar a una BLEEs con sensibilidad a carbapenémicos y resistencia cefalosporinas de 3º generación. De la misma forma, la presencia de otras cefalosporinasas como PER, CMY o PAC, pueden conferir a ceftazidima/avibactam conservando resistencia sensibilidad carbapenémicos. Se recomienda а reconfirmación de la resistencia a ceftazidima/avibactam en aislamientos negativos para MBLs con una metodología alternativa validada (ej.E-test®) y de acuerdo con la disponibilidad institucional, tamizar e informar cefiderocol e imipenem/relebactam.

Tenga en cuenta que imipenem/relebactam no es activo en productores de MBLs. Siga el lineamiento para el envío deaislamientos a su laboratorio de salud pública local.

- 13. La sensibilidad in vitro del aztreonam en productores de MBLs (NDM, VIM, IMP) predice la sensibilidad de la combinación de ceftazidima/avibactam + aztreonam y/o de aztreonam/avibactam y su tamizaje es innecesario.
  - En Enterobacterales productores de MBLs, la terapia combinada de ceftazidima/avibactam + aztreonam ha demostrado eficacia clínica, aún cuando estos 2 antibióticos tamizados por separado muestren resistencia.
- 14. Utilizar E-test® para tamizar aztreonam/avibactam. Una CIM ≤4μg/mL indica sensibilidad y su resultado puede extrapolarse para la combinación ceftazidima/avibactam + aztreonam.
- 15. Informar meropenem con la CIM, pero advertir la producción de carbapenemasas con un pie de nota. Tenga en cuenta que la terapia combinada con meropenem ha demostrado ser inferior al tratamiento con inhibidores como ceftazidima/avibactam, y la combinación de aztreonam + ceftazidima/avibactam.
- 16. Tamizar e informar fosfomicina en Enterobacterales productores de carbapenemasas bajo solicitud del PROA, e incluir un pie de nota para utilizar fosfomicina disódica como parte de la terapia combinada. El método de referencia para el tamizaje de fosfomicina es agar dilución y como alternativas pueden utilizarse disco-difusión o E-test®. Los puntos de corte para fosfomicina se encuentran configurados en sistemas VITEK®2 para Escherichia coli únicamente de acuerdo con CLSI. Para otras especies revise el consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes de la OPS/OMS.
- 17. El tamizaje de colistina en Enterobacterales productores de carbapenemasas, debe limitarse a situaciones de resistencia o no disponibilidad de alternativas terapéuticas ceftazidima/avibactam, aztreonam/avibactam o aztreonam en combinación con ceftazidima/avibactam, imipenem/relebactam y cefiderocol o en indicaciones específicas bajo solicitud del PROA. Utilizar un agar suplementado con colistina, elución de discos o microdilución en caldo. El resultado in vitro de colistina predice el resultado de polimixina B. Incluir un pie de nota indicando que este antibiótico debe ser utilizado como parte de la terapia combinada de acuerdo con el lineamiento del PROA. Tenga en cuenta que la terapia combinada con colistina ha demostrado ser inferior al uso de inhibidores de última generación y cefiderocol.
- 18. Ampicilina/sulbactam es un antibiótico prioritario en el abordaje terapéutico de A. baumannii complex y debe ser informado sin supresiones. La producción de carbapenemasas como OXA-23/24/58 y MBLs, limita la actividad de ampicilina/sulbactam. El uso de sulbactam/durlobactam de acuerdo con la disponibilidad institucional requiere combinación con un carbapenémico y descartar la presencia de una MBL.
- 19. El tamizaje de cefiderocol requiere el uso de microdilución en caldo Mueller Hinton ajustado de cationes y pre-reducido de hierro. Siga las recomendaciones del CLSI para el tamizaje y reporte de este antibiótico. El desempeño de disco-difusión y difusión en gradiente para este antibiótico es subóptimo. Metodologías rápidas como

- cefiderocol NP, pueden considerarse de acuerdo con la disponibilidad. Recomendamos que el uso clínico de cefiderocol sea idealmente guiado por un médico especialista en enfermedades infecciosas.
- 20. El tamizaje de colistina en A. baumannii complex debe quedar limitado para aislamientos que sean resistentes a carbapenémicos y ampicilina/sulbactam o para aquellos en los cuales se hayan detectado carbapenemasas con pruebas fenotípicas o moleculares. Utilizar un agar suplementado con colistina o microdilución en caldo. El resultado in vitro de colistina predice el resultado de polimixina B. Incluir un pie de nota indicando que este antibiótico debe ser utilizado como parte de la terapia combinada de acuerdo con el lineamiento del PROA.
- 21. En P. aeruginosa se sugiere realizar pruebas para detectar carbapenemasas en aislamientos resistentes a ceftazidima, imipenem y meropenem. Tenga en cuenta que existen otros mecanismos como cierre de porinas, bombas de eflujo y mutaciones en PDC (AmpC), que pueden conferir resistencia a carbapenémicos en esta especie, así como betalactamasas que circulan en regiones geográficas específicas (Ej .SPM, GES, etc.).
- 22. Para el uso clínico de ceftolozano/tazobactam en el tratamiento de *P. aeruginosa* difícil de tratar (DTR), se requiere un antibiograma que muestre sensibilidad *in vitro* y descartar producción de carbapenemasas con pruebas rápidas de amplio espectro por ejemplo Rapidec® CarbaNP. Si se detecta la presencia de una carbapenemasa con pruebas fenotípicas o moleculares, el resultado de ceftolozano/tazobactam debe ser suprimido o informado como resistente.
- 23. Informar imipenem/relebactam en P. aeruginosa difícil de tratar (DTR) bajo solicitud del PROA. Para su tamizaje puede utilizar microdilución automatizada, disco-difusión o E-test®. Imipenem/relebactam es inactivo frente a metalocarbapenemasas ( Ej. NDM, VIM, IMP ) y carbapenemasas de clase D ( Ej . OXA-48 ).
- 24. El tamizaje de colistina en P. aeruginosa DTR, debe limitarse a situaciones de resistencia o no disponibilidad de inhibidores de última generación como ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, imipenem/relebactam y cefalosporinas sideróforo como cefiderocol. Utilice un agar suplementado con colistina, elución de discos o microdilución en caldo. El resultado in vitro de colistina predice el resultado de polimixina B. Incluir un pie de nota indicando que este antibiótico debe ser utilizado como parte de la terapia combinada de acuerdo con el lineamiento del PROA.
- 25. Tamizar e informar fosfomicina en P. aeruginosa difícil de tratar (DTR) bajo solicitud del PROA, e incluir un pie de nota que el uso de fosfomicina disódica cuando presente un valor de CIM ≤ 256 µg/mL, debe hacerse como parte de la terapia combinada. El método de referencia para el tamizaje de fosfomicina es agar dilución y como alternativa puede utilizarse disco-difusión.
- 26. El tamizaje de azitromicina se realiza principalmente cuando no existan alternativas orales de tratamiento, y debe ponerse su uso en una balanza riesgo-beneficio, teniendo en cuenta sus efectos adversos. Utilizar para el tamizaje E-test® o disco-difusión.

- 27. Se han reportado aislamientos con baja expresión de genes mecA/mecC, lo que conlleva a resultados falsamente sensibles a oxacilina y cefoxitina con métodos manuales o automatizados. Siempre que se detecten estos genes, el resultado de oxacilina debe ser informado como resistente.
- 28. La resistencia a estos antibióticos se considera inusual y debe ser reconfirmada. Siga el lineamiento para el envío de aislamientos resistentes a su laboratorio de salud pública local.
- Daptomicina no debe ser informado en aislamientos provenientes del tracto respiratorio inferior.
- 30. Informar ciprofloxacina únicamente en aislamientos de piel, tejido blando, osteoarticulares y próstata. La resistencia a ciprofloxacina indica resistencia cruzada a otras fluoroguinolonas.
- 31. Informar rifampicina únicamente en aislamientos de infecciones relacionadas con prótesis valvulares y articulares. Incluir un pie de nota que su uso debe hacer parte de la terapia combinada.
- 32. Se han reportado Enterococcus spp variables a vancomicina (VVE) con CIM desde el rango sensible hasta resistente aún con detección molecular de genes VanA/VanB. Siempre que sean detectados estos genes con pruebas multiplex PCR como FilmArray®, el resultado de vancomicina debe ser informado como resistente, y deben implementarse medidas de control y prevención de infecciones.
- 33. Para reportar la sensibilidad de Enterococcus faecalis a la ampicilina, verifique igualmente que sean sensibles a penicilina, pues se han reportado mutaciones en PBPs que pueden llevar a fallas terapéuticas con penicilinas y a la combinación de ampicilina + ceftriaxona.

- 34. Informar gentamicina y estreptomicina de alta carga con un pie de nota, que su uso debe realizarse como parte de la terapia combinada de acuerdo con el lineamiento del PROA.
- **35.** Cuando se obtengan resultados resistentes a eritromicina puede encontrarse resistencia cruzada a azitromicina y claritromicina.
- 36. Para realizar el test D, siga las recomendaciones del estándar CLSI M100. El test D en S. pneumoniae se realiza bajo solicitud del PROA y/o ante la ausencia de otras alternativas terapéuticas.
- 37. En América Latina se han reportado, aislamientos de S. pneumoniae con susceptibilidad disminuida (resultados intermedios o resistentes) a penicilina y otros betalactámicos. Revise el control de calidad interno y externo. del instrumento y verifique con un segundo método. Siga el lineamiento para el envío de aislamientos a su laboratorio de Salud Pública local.
- **38.** La detección de *S. agalactiae* resistente a penicilina es inusual. Debe reconfirmarse la identificación del microorganismo, idealmente con MALDI TOF, y repetir el antibiograma completo, teniendo en cuenta controles de calidad internos y externos.
- **39.** Aislamientos resistentes a vancomicina en *S. agalactiae* son inusuales, sin embargo, se han reportado en algunas localizaciones geográficas. Se recomienda que el uso de vancomicina, sea guiado con un antibiograma que muestre sensibilidad *in vitro*.
- 40. Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana para Haemophilus influenzae deben realizarse siguiendo los estándares CLSI para microdilución y disco-difusión. Utilice los medios HTM o MHF de acuerdo con la disponibilidad local.
- 41. Utilice las recomendaciones del estándar CLSI M100 para el informe del antibiograma en aislamientos provenientes de líquido cefalorraquídeo. Siga el lineamiento para el envío de aislamientos a su laboratorio de Salud Pública local.

### SOPORTE BIBLIOGRÁFICO

WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Pranita D Tamma, Emily L Heil, Julie Ann Justo, Amy J Mathers, Michael J Satlin, Robert A Bonomo, Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections, Clinical Infectious Diseases, 2024;, ciae403, https://doi.org/1 0.1 093/cid/ciae40.

C.A. Álvarez-Moreno, et al. Consenso de expertos para el tratamiento antimicrobiano de las infecciones causadas por bacilos gram negativos multirresistentes en pacientes adultos. Infectio 2023; 27(2): 1 02-113.

Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 201 8;320(1 0):984–994. doi:1 0.1 001 /j ama.201 8.1 21 63.

CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 34 ed. CLSI Supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2024.

Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, Leonildi A, Tagliaferri E, Barnini S, Sani S, Farcomeni A, Ghiadoni L, Menichetti F. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo-À.

Falcone M, Giordano C, Leonildi A, Galfo V, Lepore A, Suardi LR, Riccardi N, Barnini S, Tiseo G. Clinical Features and Outcomes of Infections Caused by Metalloß-Lactamase-Producing Enterobacterales: A 3-Year Prospective Study From an Endemic Area. Clin Infect Dis. 2024 May 1 5;78(5):1 1 1 1 -1 1 9.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing. Expected resistant and susceptible phenotypes. <a href="https://www.eucast.org">www.eucast.org</a>

De la Cadena E, Mojica MF, Rojas LJ, Castro BE, García-Betancur JC, Marshall SH, Restrepo N, Castro-Caro NP, Fonseca-Carrillo M, Pallares C, Bonomo RA, Villegas MV. First report of KPC variants conferring ceftazidime-avibactam resistance in Colombia: introducing KPC-1 97. Microbiol Spectr. 2024 Jun 4;1 2(6):e041 0523. doi: 1 0.1 1 28/spectrum.041 05-23.

Van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayj ian RC, Watkins RR, Doi Y, Kaye KS, Fowler VG Jr, Paterson DL, Bonomo RA, Evans S; Antibacterial Resistance Leadership Group. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 201 8 Jan 6;66(2):1 63-1 71.

O'Donnell JN, Lodise TP. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Imipenem-Relebactam. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Jul 19;66(7):e0025622.

Bour M, Fournier D, Jové T, Pouzol A, Miltgen G, Janvier F, Jeannot K, Plésiat P. Acquisition of class C β-lactamase PAC-1 by ST664 strains of Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Sep 9:63(12):e01375-19.

Mojica MF, De La Cadena E, Hernández-Gómez C, Correa A, Appel TM, Pallares CJ, Villegas MV. Performance of disk diffusion and broth microdilution for fosfomycin susceptibility testing of multidrug-resistant clinical isolates of Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Jun;21:391-395.

Gargis AS, Yoo BB, Lonsway DR, Anderson K, Campbell D, Ewing TO, Lawsin A, Machado MJ, Yamamoto N, Halpin AL, Lutgring JD, Karlsson M, Rasheed JK, Elkins CA. Difficult-To-Detect Staphylococcus aureus: mecA-Positive Isolates Associated with Oxacillin andCefoxitin False-Susceptible Results. J Clin Microbiol. 2020 Mar 25;58(4):e02038-19.

Downing MA, Xiong J, Eshaghi A, McGeer A, Patel SN, Johnstone J. Vancomycin-Variable Enterococcal Bacteremia. J Clin Microbiol. 201 5 Dec;53(1 2):3951 -3.

Thaker MN, Kalan L, Waglechner N, Eshaghi A, Patel SN, Poutanen S, Willey B, Coburn B, McGeer A, Low DE, Wright GD. Vancomycinvariable enterococci can give rise to constitutive resistance during antibiotic therapy. Antimicrob Agents Chemother. 201 5 Mar;59(3):1 405-1 0.

Shields RK, Paterson DL, Tamma PD. Navigating Available Treatment Options for Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii calcoaceticus Complex Infections. Clin Infect Dis. 2023 May 1;76(Suppl 2):S1 79-S1 93.

Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodríguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher HW, Kaye KS, Losada MC, Du J, Tipping R, Rizk ML, Patel M, Brown ML, Young K, Kartsonis NA, Butterton JR, Paschke A, Chen LF. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing

Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). Clin Infect Dis. 2021 Dec 6;73 (1 1):e4539-e4548.

Gallagher JC, Satlin MJ, Elabor A, Saraiya N, McCreary EK, Molnar E, El-Beyrouty C, Jones BM, Dixit D, Heil EL, Claeys KC, Hiles J, Vyas NM, Bland CM, Suh J, Biason K, McCoy D, King MA, Richards L, Harrington N, Guo Y, Chaudhry S, Lu X, Yu D. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infections: A Multicenter Study. Open Forum Infect Dis. 201 8 Oct 31;5(1 1).

Conceição N, da Silva LE, Darini AL, Pitondo-Silva A, de Oliveira AG. Penicillin-resistant, ampicillin-susceptible Enterococcus faecalis of hospital origin: pbp4 gene polymorphism and genetic diversity. Infect Genet Evol. 201 4 Dec;28:289-95.

Goer A, Blanchard LS, Van Belkum A, Loftus KJ, Armstrong TP, Gatermann SG, Shortridge D, Olson BJ, Meece JK, Fritsche TR, Pompilio M, Halimi D, Franceschi C. Multicenter Evaluation of the Novel ETEST Fosfomycin for Antimicro-bial Susceptibility Testing of Enterobacterales, Enterococcus faecalis, and Staphylococcus Species. J Clin Microbiol. 2022 Jul 20;60(7):e00021 22.

Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresis-tentes. Rev Panam Salud Publica.

### **GLOSARIO**

**AMPC:** Betalactamasa de clase C resistente a la ampicilina. Es una cefalosporinasa con capacidad de hidrolizar penicilinas, aztreonam y cefalosporinas excluyendo cefepime. No se inhibe con ácido clavulánico.

AST: Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

BLEEs: Betalactamasas de espectro extendido.

BCID-2: Prueba comercial de PCR multiplex FilmArray® para la detección de patógenos y genes de resistencia en botellas de hemocultivo positivo.

CLSI: Instituto de Estándares Clínicos y de laboratorio.

CLSI M100: Estándares de desempeño para pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos.

CTX-M: Cefotaximasa de Múnich. Es un tipo de betalactamasa de espectro extendido.

CMY: Cefalosporinasa resistente a cefamicina derivada de Citrobacter freundii.

CIM: Concentración Inhibitoria Mínima.

E-TEST®: Prueba de susceptibilidad antimicrobiana cuantitativa basada en difusión en gradiente.

FILMARRAY®: Sistema comercial de PCR multiplex para el diagnóstico de patógenos y genes de resistencia en muestras como hemocultivo positivo, secreciones respiratorias y líquido articular.

GES: Betalactamasa de espectro extendido de Guyana.

HTM: Haemophilus Test Medium.

IMP: Imipenemasa. Es una metalo-betalactamasa con actividad sobre imipenem.

KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemasa

**MALDI-TOF:** Desorción /lonización láser, asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo. Es un método de identificación microbiana basado en proteómica.

MBL: Metalo-betalactamasa. Son metaloenzimas (dependientes de Zinc) con actividad hidrolítica sobre betalactámicos excepto aztreonam.

**MEC/A-MEC/C:** Genes que confieren resistencia a la meticilina en *Staphylococcus spp*, codificando una PBP-2 de baja afinidad por los betalactámicos, exceptuando a ceftarolina y ceftobiprol.

MHF: Mueller Hinton para bacterias fastidiosas

NDM: Nueva Delhi-metalo-betalactamasa.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

OXA-48: Oxacilinasa. Es un grupo de carbapenemasas de serina de clase D de Ambler que no se inhibe con ácido borónico.

PAC: Cefalosporinasa de clase C (AmpC) plasmídica con origen en P. aeruginosa.

PBP: Proteína de unión a la penicilina.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PDC: Cefalosporinasa derivada de Pseudomonas aeruginosa.

PER: Betalactamasa de espectro extendido de P. aeruginosa.

PROA: Programas de optimización del uso de antimicrobianos.

P. aeruginosa DTR (difícil de tratar): Aislamientos con resultados "no-susceptibles" que incluye intermedios y resistentes a: piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem, ciprofloxacina y levofloxacina.

RAPIDEC® CARBA NP: Método comercial acidométrico y colorimétrico de amplio espectro para la detección de carbapenemasas en bacilos Gram negativos.

SPM: Sao Paulo metalobetalactamasa.

TEST D: Prueba fenotípica para la detección de resistencia inducible a la clindamicina en Staphylococcus spp y Streptococcus spp.

VAN/A-VAN/B: Genes que codifican resistencia a vancomicina y teicoplanina en aislamientos de Enterococcus spp principalmente.

VIM: Verona Integron Encoded metalo-betalactamasa.

Klebsiella pneumoniae complex, incluye las siguientes especies K. pneumoniae subsp. pneumoniae, K. quasipneumoniae subsp. quasipneumoniae, K. quas

Enterobacter cloacae complex, incluye las siguientes especies: E. cloacae, E. ludwigii, E. kobei, E. asburiae, E. hormaechei.

Citrobacter freundii complex, incluye las siguientes especies: C. freundii, C. braakii, C. gillenii, C. murliniae, C. sedlakii, C. youngae, C. portucalensis.

Acinetobacter baumannii complex, incluye las siguientes especies: A. baumannii A. nosocomialis, A. pitti, A. seifertii, A. lacticae (dijkshoorniae).





SEPTIEMBRE DE 2025