MANUAL DE VIGILANCIA DEL CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS (CRN-RAM)

2019

Iquique N° 14-285 y Yaguachi
Teléfono: 022568041 - 022552715 - 022565858
www.investigacionsalud.gob.ec

ÍNDICE

1. OBJETIVOS 3
2. ALCANCE 3
3. ABREVIATURAS 3
4. ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA 4
Tabla 1.- Enterobacterales - Enterobacteriaceae del ámbito hospitalario (no incluyen *Salmonella* spp. y *Shigella* spp.) 4
Tabla 2.- Recomendaciones para infección urinaria no complicada por *Enterobactericeae* 6
Tabla 3.- Antibióticos recomendados para *Salmonella* spp. 7
Tabla 4.- Antibióticos recomendados para *Shigella* spp. 8
Tabla 5.- Antibióticos recomendados en *Pseudomonas aeruginosa* 9
Tabla 6.- Antibióticos recomendados en *Acinetobacter* spp. 10
Tabla 7.- Antibióticos recomendados en *Stenotrophomonas maltophilia* 12
Tabla 8.- Antibióticos recomendados para *Staphylococcus* spp. 12
Tabla 9.- Antibióticos recomendados en *Enterococcus* spp. 14
Tabla 10.- Antibióticos recomendados en *Streptococcus pneumoniae* 16
Tabla 11.- Antibióticos recomendados *Streptococcus β-hemolíticos* 18
Tabla 12.- Antibióticos recomendados en *Haemophilus* spp. 19
Tabla 13.- Antibióticos recomendados en *Neisseria gonorrhoeae* 19
Tabla 14.- Antibióticos recomendados en *Neisseria meningitidis* 20
5. LINEAMIENTOS DE DERIVACIÓN DE MICROORGANISMOS SUJETOS A VIGILANCIA DEL CRN-RAM INSPI WHONET – ECUADOR 22

1. OBJETIVOS

1.1. Objetivo General

Estandarizar la metodología de trabajo en los laboratorios de microbiología, que conforman la red de vigilancia de resistencia antimicrobiana, para garantizar la calidad de los resultados y la detección oportuna de mecanismos de resistencia emergentes y reemergentes en patógenos de vigilancia obligatoria en salud pública.

1.2. Objetivos Específicos

- Unificar los procedimientos de laboratorio para la identificación de mecanismos de resistencia bacteriana, basado en los procedimientos, normativas vigentes y acuerdos nacionales.
- Desarrollar competencias en los profesionales de laboratorio clínico de microbiología en la identificación de mecanismos de resistencia bacteriana bajo el sistema de vigilancia.
- Fortalecer el sistema de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos contribuyendo a la contención de mecanismos de resistencia de interés en salud pública.

2. ALCANCE

Este documento contiene directrices y lineamientos de derivación, emitidas por el Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos aplicable en los laboratorios de microbiología clínica, para la determinación de susceptibilidad antibiótica e identificación de mecanismos de resistencia en patógenos de importancia en salud pública.

3. ABREVIATURAS

DD: Difusión de Disco

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria.

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CRN: Centro de Referencia Nacional

EUCAST: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ITU: Infecciones de Tracto Urinario

MBLs: Metalo β-lactamasas

ReLAVRA: Red Latinoamericana de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana

4. ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA

Tabla 1.- Enterobacterales - Enterobacteriaceae del ámbito hospitalario (no incluyen *Salmonella* spp. y *Shigella* spp.)

Metodología:

Halos de inhibición:

- Difusión de disco en agar Mueller Hinton.

Concentración mínima inhibitoria:

- Microdilución metodología automatizada/semiautomatizada.
- Microdilución en caldo.
- Tirillas de gradiente (E–test, MICE).

Condiciones: Incubación a 35°C ±2 de 16 a 18 horas

Antibiótico	Metodología	Referencia para puntos de corte	Comentarios
Ampicilina	DD - CMI	CLSI	Se extrapola resultados para la amoxicilina
Cefazolina	DD – CMI	CLSI	Consultar puntos de corte para manejo de infecciones sistémicas **(Cephems Parenteral).**
Cefotaxima o Ceftriaxona	DD – CMI	CLSI	---
Ceftazidima	DD – CMI	CLSI	---
Cefepime	DD – CMI	CLSI	---
Ampicilina sulbactam	DD – CMI	CLSI	La sensibilidad a Ampicilina/Sulbactam permite predecir la susceptibilidad a Amoxicilina/ácido Clavulánico.
Piperacilina/ Tazobactam	DD – CMI	CLSI	---
Ciprofloxacina	DD – CMI	CLSI	Puntos de corte diferentes a los recomendados para *Salmonella spp.* Puede ser reportado en niños por solicitud de médico tratante.
Gentamicina	DD – CMI	CLSI	---
Amikacina	DD – CMI	CLSI	---
Trimetoprim/ sulfametoxazol	DD – CMI	CLSI	---
Imipenem	DD – CMI	CLSI	*Proteus* spp. *Morganella* spp. y *Providencia*

			spp**.** Pueden presentar CMI superior por mecanismos distintos a la producción de Carbapenemasas, verificar con otro carbapenémico, idealmente Meropenem o Ertapenem. **Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia.**
Meropenem	DD – CMI	CLSI	**Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia**
Ertapenem	DD – CMI	CLSI	**Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia**
Colistín	CMI	EUCAST CLSI	• El método ideal para evaluar la susceptibilidad de colistina es microdilución en caldo. **(Revisar recomendaciones para la determinación de susceptibilidad de Colistin).** • Puntos de corte CIM ○ Sensible: ≤2ug/ml ○ Resistente: ≥ 4 µg/ml • Indicar en el pie de nota su uso como parte de terapia combinada, en casos que el microorganismo presente un mecanismo de resistencia asociado. • **Resistencia natural**: *Proteus spp., Providencia spp., Morganella spp., Serratia spp., Edwardisella spp., Aeromona spp. Hafnia alvei, Vibrio spp., y Burkholderia spp.* **Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia**
Tigecilina	CMI	FDA ReLAVRA EUCAST	• Reporte obligatorio por dilución en caldo. • No realizar dilución por gradiente (E-test). • No reportar en aislamientos de tracto urinario y sistema nervioso central. • Indicar en el pie de nota su uso como parte de terapia combinada, en casos que el microorganismo presente un mecanismo de resistencia asociado. • **Resistencia natural:** *Proteus* spp, *Providencia* spp., *Morganella* spp y *Pseudomonas spp.*
Fosfomicina	CMI - DD	CLSI	• Sólo para tratamiento endovenoso:

		EUCAST RelaVRA	• Determinar por dilución en agar suplementado con 25ug/ml de glucosa-6-fosfato. Ignorar las colonias intra-halos después de descartar contaminación. • Puntos de corte CIM (EUCAST) • Puntos de corte DD (RelaVRA)
Ceftazidime-avibactam	CMI-DD	CLSI	Los resultados por disco difusión 18-20mm deben ser confirmadas por otra técnica.

Tabla 2.- Recomendaciones para infección urinaria no complicada por *Enterobactericeae*

Metodología:

Halos de inhibición:
Difusión de disco en agar Mueller Hinton.

Concentración mínima inhibitoria:
Microdilución metodología automatizada/semiautomatizada.
Microdilución en caldo.
Tirillas de gradiente (E–test, MICE).

Condiciones: Incubación a 35°C ±2 de 16 a 18 horas

Antibiótico	Metodología	Referencia para puntos de corte	Comentarios
Ampicilina	DD – CMI	CLSI	Se pueden utilizar los resultados para predecir la susceptibilidad de amoxicilina
Cefazolin	DD – CMI	CLSI	• Verificar puntos de corte para aislados urinarios **(Cephems oral).** • Los resultados predicen susceptibilidad a cefalosporinas orales, cefaclor, cefalexina y cefuroxima para ITU causado por *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*. • Reportar como sensible o resistente a cefalosporinas orales. Cefuroxima se deben investigar de forma independiente en cepas resistentes a cefazolina.
Cefotaxima	DD – CMI	CLSI	----
Ceftazidima	DD – CMI	CLSI	----
Cefepime	DD – CMI	CLSI	----
Ampicilina sulbactam	DD – CMI	CLSI	El resultado de Ampicilina/Sulbactam permite predecir Amoxicilina/Clavulánico.

Ciprofloxacina	DD – CMI	CLSI	• Puntos de corte diferentes a los recomendados para *Salmonella spp.* • Puede ser reportado en niños por solicitud de médico tratante.
Gentamicina	DD – CMI	CLSI	----
Amikacina	DD – CMI	CLSI	----
Trimetoprim/ sulfametoxazol	DD – CMI	CLSI	----
Fosfomicina	DD - CMI	CLSI EUCAST	• Para *E. coli*, se contemplan puntos de corte para discos de 200ug CLSI • Para otras *Enterobacteriaceae* distintas a *E. coli*, realizar CMI, puntos corte EUCAST.
Nitrofurantoína	DD-CMI	CLSI	• Reportar únicamente en ITU baja no complicada. • **Resistencia natural:** *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp. y *Serratia spp.*
Ácido nalidíxico	DD – CMI	CLSI	Reportar en niños, según criterio del médico tratante.
En caso de presentar resistencia, ampliar con antibióticos de la tabla anterior.			

Tabla 3.- Antibióticos recomendados para *Salmonella* spp.

Nota: Derivar al CRN para serotipificación de los aislamientos de *Salmonella* con el fin de diferenciar especies tifoideas de no tifoideas.

Metodología:

Halos de inhibición:

Difusión de disco en agar Mueller Hinton.

Concentración mínima inhibitoria:

Microdilución metodología automatizada/semiautomatizada.
Microdilución en caldo.
Tirillas de gradiente (E–test, MICE).

Condiciones: Incubación a 35°C ±2 de 16 a 18 horas

Antibiótico	Metodología	Referencia para puntos de corte	Comentarios
Para infecciones intestinales			
Ampicilina	DD – CMI	CLSI	----
Trimetoprim/ sulfametoxazol	DD – CMI	CLSI	----
Cloranfenicol	DD - CMI	CLSI	Puede reportarse si el médico lo solicita.

Ciprofloxacina	DD – CMI	CLSI	• Punto de corte ○ **CMI** Sensible ≤ 0.06ug/ml Resistente ≥ 1 ug/ml ○ **Disco** Sensible >31mm Resistente ≤ 20 mm • Si el método automatizado no alcanza los puntos de corte recomendados, utilizar método gravimétrico (E-test o MICE) • El disco de ciprofloxacina puede generar falsos resistentes en aproximadamente 10% de las cepas investigadas, por lo tanto, resultados con un halo <=30mm deben ser verificados por otra metodología. • Puede ser reportado en niños por solicitud de médico tratante
Para infecciones extraintestinales			
Cefotaxima	DD – CMI	CLSI	• Detección de BLEE. • El resultado de Cefotaxime se puede extrapolar con Ceftriaxona.
Ceftazidima	DD – CMI	CLSI	Detección de BLEE
Cefepime	DD – CMI	CLSI	---
Ampicilina sulbactam	DD – CMI	CLSI	El resultado de Ampicilina/sulbactam permite predecir Amoxicilina/clavulánico.
Imipenem	DD – CMI	CLSI	Realizar reporte selectivo.
Meropenem	DD – CMI	CLSI	Realizar reporte selectivo.
Azitromicina	DD – CMI	CLSI	Sólo en *Salmonella typhi*.

Tabla 4.- Antibióticos recomendados para *Shigella* spp.

Metodología:

Halos de inhibición:

Difusión de disco en agar Mueller Hinton.

Concentración mínima inhibitoria:

Microdilución metodología automatizada/semiautomatizada.
Microdilución en caldo.
Tirillas de gradiente (E–test, MICE).

Condiciones: Incubación a 35°C ±2 de 16 a 18 horas

Antibiótico	Metodología	Referencia para puntos de corte	Comentarios
Ampicilina	DD - CMI	CLSI	---
Trimetoprim/ sulfametoxazol	DD – CMI	CLSI	---
Cloramfenicol	DD - CMI	CLSI	Puede reportarse si el médico lo solicita
Ciprofloxacina	DD - CMI	CLSI	---
Azitromicina	DD – CMI	CLSI	Sólo para *S. sonnei* y *S. flexneri*.
Ceftriaxona	DD – CMI	CLSI	• Detección de BLEE. • El resultado de Cefotaxime se puede extrapolar con Ceftriaxona.
Ceftazidima	DD – CMI	CLSI	Detección de BLEE
Ampicilina-sulbactam	DD – CMI	CLSI	El resultado de Ampicilina/Sulbactam permite predecir Amoxicilina/Clavulánico.

Tabla 5.- Antibióticos recomendados en *Pseudomonas aeruginosa*

Metodología:

Halos de inhibición:
Difusión de disco en agar Mueller Hinton.

Concentración mínima inhibitoria:
Microdilución metodología automatizada/semiautomatizada.
Microdilución en caldo.
Tirillas de gradiente (E–test, MICE).

Condiciones: Incubación a 35°C ±2 de 16 a 18 horas

Antibiótico	Metodología	Referencia para puntos de corte	Comentarios
Piperacilina-tazobactam	DD- CMI	CLSI	---
Aztreonam	DD- CMI	CLSI	Indicador de la presencia de MBLs en aislamientos resistentes a carbapenémicos.
Ceftazidima	DD - CMI	CLSI	---
Cefepime	DD- CMI	CLSI	---
Meropenem	DD-CMI	CLSI	**Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia**
Imipenem	DD -CMI	CLSI	**Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al**

			laboratorio de referencia
Colistina	CMI	CLSI	• Los resultados de susceptibilidad deben ser reportados por CMI. • Indicar en el pie de nota su uso como parte de terapia combinada, en casos que el microorganismo presente un mecanismo de resistencia asociado. **Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia.**
Ciprofloxacina	DD-CMI	CLSI	• Generación de resistencia durante el tratamiento. • Indicar en el pie de nota su uso como parte de terapia combinada en infecciones graves y a las dosis máximas.
Fosfomicina	CMI	EUCAST	En *Pseudomonas* multi-resistentes puede usarse Fosfomicina IV como parte de la terapia combinada si la CIM es ≤128µg/mL.
Amikacina	DD-CMI	CLSI	-----
Gentamicina	DD- CMI	CLSI	-----
Ceftazidime-avibactam	CMI-DD	CLSI	-----.

Tabla 6.- Antibióticos recomendados en *Acinetobacter* spp.

Metodología:

Halos de inhibición:
Difusión de disco en agar Mueller Hinton.

Concentración mínima inhibitoria:
Microdilución metodología automatizada/semiautomatizada.
Microdilución en caldo.
Tirillas de gradiente (E–test, MICE).

Condiciones: Incubación a 35°C ±2 de 16 a 18 horas

Antibiótico	Metodología	Referencia para puntos de corte	Comentarios
Ampicilina/ Sulbactam	DD- CMI	CLSI	-----
Ceftazidima	DD - CMI	CLSI	-----
Cefepime	DD - CMI	CLSI	-----
Piperacilina/	DD - CMI	CLSI	-----

Tazobactam			
Meropenem	DD - CMI	CLSI	**Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia**
Imipenem	DD - CMI	CLSI	**Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia**
Colistín	CMI	CLSI	• Los resultados de susceptibilidad deben ser reportados por microdilución en caldo. • Indicar en el pie de nota su uso como parte de terapia combinada, en casos que el microorganismo presente un mecanismo de resistencia asociado. **Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia.**
Ciprofloxacina	DD - CMI	CLSI	• Puede seleccionarse cepas resistentes durante el tratamiento. • Incluir una nota indicando que debe usarse como parte de la terapia combinada en infecciones graves y a las dosis máximas.
Amikacina	DD-CMI	CLSI	----
Gentamicin	DD- CMI	CLSI	----
Sulfametoxazol/ trimetoprim	DD- CMI	CLSI	----
Tigeciclina	DD-CMI	EUCAST	• Reporte obligatorio por dilución en caldo, no realizar dilución por gradiente (E-test o MICE). Revisar recomendaciones para la determinación de susceptibilidad. • Utilizar puntos de corte definidos por EUCAST para Enterobacteriaceae • Indicar en el pie de nota su uso como parte de terapia combinada, en casos que el microorganismo presente un mecanismo de resistencia asociado.

			• No reportar en aislamientos con origen de tracto urinario y sistema nervioso central.

Tabla 7.- Antibióticos recomendados en *Stenotrophomonas maltophilia*

Metodología:

Halos de inhibición:
Difusión de disco en agar Mueller Hinton.

Concentración mínima inhibitoria:
Microdilución metodología automatizada/semiautomatizada.
Microdilución en caldo.
Tirillas de gradiente (E–test, MICE).

Condiciones: Incubación a 35°C ±2 de 16 a 18 horas

Antibiótico	Metodología	Referencia para puntos de corte	Comentarios
Trimetoprim/ sulfametoxazol	DD - CMI	CLSI	**Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia.**
Ceftazidima	CMI	CLSI	----
Levofloxacina	DD - CMI	CLSI	----
Minociclina	DD-CMI	CLSI	----

Tabla 8.- Antibióticos recomendados para *Staphylococcus* spp.

Metodología:

Halos de inhibición:
Difusión de disco en agar Mueller Hinton.

Concentración mínima inhibitoria:
Microdilución metodología automatizada/semiautomatizada.
Microdilución en caldo.
Tirillas de gradiente (E–test, MICE).

Condiciones: Incubación a 35°C ±2 de 16 a 18 horas

Antibiótico	Metodología	Referencia para puntos de corte	Comentarios
Oxacilina	DD-CMI	CLSI	• Tomar en cuenta los puntos de corte para *S. aureus*, *S. lugdunencis*. • Tomar en cuenta los puntos de corte para *S. pseudointermedius*, *S. schleiferi*. • Tomar en cuenta los puntos de corte para CoNs.
Cefoxitin	DD - CMI	CLSI	Resultado predictivo de MRSA. Dato con fines epidemiológicos, no incluir en reporte clínico. **Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia**
Vancomicina	CMI	CLSI	• Los resultados de susceptibilidad deben ser reportados solo CIM. • Tomar en cuenta los distintos puntos de corte para *S. aureus* y CoNs. • Se han descrito los siguientes fenotipos: Intermedio (VISA) CMI 4-8ug/ml y Resistente (VRSA) CMI ≥16ug/ml. • Estos deben ser reconfirmados con una metodología diferente. • Cuando se utilice métodos gravimétricos (E-test o MICE) se debe inferir el valor obtenido a una dilución superior a las que se obtendrían por microdilución. • Se sugiere que en todo aislamiento de bacteriemia y neumonía con una CMI ≥2ug/ml lleve un pie de nota que advierta la posibilidad de falla terapéutica. • Ante el hallazgo de *S. aureus* con MIC ≥4 ug/ml, confirmar nuevamente género y especie. • Resultado debe interpretarse a las 24h. **Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia**
Eritromicina	DD - CMI	CLSI	• Utilizado para tamizaje del fenotipo *erm* inducible.

			• No reportar en cepas aisladas de tracto urinario.
Clindamicina	DD - CMI	CLSI	• Para el reporte clínico tomar en cuenta el Test "D" cuando se observe susceptibilidad a Clindamicina y resistente o intermedio a Eritromicina. • No reportar en cepas aisladas de tracto urinario.
Sulfametoxazol/ trimetoprim	DD - CMI	CLSI	---
Gentamicina	DD - CMI	CLSI	Indicar en el pie de nota su uso como parte de terapia combinada.
Ciprofloxacina	DD - CMI	CLSI	El tratamiento prolongado puede inducir resistencia a las quinolonas.
Rifampicina	DD- CMI	CLSI	Indicar en el pie de nota su uso como parte de terapia combinada.
Linezolid	DD- CMI	CLSI	• Los halos deben ser revisados con luz transmitida. • Una cepa resistente por DD debe ser confirmada por otra metodología. **Revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia**
Fosfomicina	CMI	EUCAST CLSI	• Uso exclusivo para aislados urinarios. • Una CIM ≤32ug/ml puede interpretarse como sensible para: *Staphylococcus* spp. diferentes a *S. saprophyticus* que se considera intrínsecamente resistente.
Nitrofurantoina	DD- CMI	CLSI	Uso exclusivo para aislados urinarios.
Ceftarolina	DD-CMI	CLSI	Solo para MRSA.

Tabla 9.- Antibióticos recomendados en *Enterococcus* spp.

Metodología:

Halos de inhibición:

Difusión de disco en agar Mueller Hinton.

Concentración mínima inhibitoria:

Microdilución metodología automatizada/semiautomatizada.
Microdilución en caldo.
Tirillas de gradiente (E–test, MICE).

Condiciones: Incubación a 35°C ±2 de 16 a 18 horas

Antibiótico	Metodología	Referencia para puntos de corte	Comentarios
Ampicilina	DD - CMI	CLSI	• Utilizado para predecir susceptibilidad a Amoxicilina, Amoxicilina/Clavulánico, Ampicilina/Sulbactam y Piperacilina/ Tazobactam e Imipenem para *E. faecalis* únicamente. • En *E. faecalis*, se sugiere realizar prueba de β-lactamasa con disco de Nitrocefin en todos los aislados resistentes a Ampicilina. • En *E. faecium.* suprimir Ampicilina del reporte cuando sea Sensible. **Revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia.**
Vancomicina	DD – CMI	CLSI	• La lectura será con luz transmitida y luego de 24 horas de incubación. • En caso de observar colonias intrahalo, confirmar el dato de sensibilidad por otra metodología. • Resistencia intrínseca: *E. gallinarum* y *E. casseliflavus.* **Revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia**
Teicoplanina	DD – CMI	CLSI	---
Gentamicina de alta carga 120mg	DD – CMI	CLSI	• La sensibilidad se utiliza para predecir sinergia con betalactámicos o glucopeptidos en infecciones invasivas por *Enterococcus spp.* • No predicen éxito en monoterapia con aminoglucósidos. **Revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia.**
Estreptomicina de alta carga 300mg.	DD – CMI	CLSI	• La sensibilidad se utiliza para predecir sinergia con betalactámicos o glucopéptidos en infecciones invasoras por *Enterococcus* spp.

			• No predicen éxito en monoterapia con aminoglucósidos. **Revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia.**
Ampicilina/ sulbactam	DD-CIM	RelaVra	Para *E. faecalis*, la evaluación del halo de inhibición de SAM comparado con el de AMP (δ ≥5mm) nos alerta sobre la presencia de una β-lactamasa, la cual debe ser confirmada con Nitrocefin.
Penicilina	DD- CMI	CLSI	• Sólo investigar en el caso que requiera el clínico. • Ampicilina no predice susceptibilidad a penicilina.
Nitrofurantoína	DD	CLSI	Uso exclusivo para aislados urinarios.
Fosfomicina	DD	CLSI	Uso exclusivo para aislados urinarios.
Ciprofloxacina	DD-MIC	CLSI	Puede ser reportado en niños por solicitud de médico tratante
Investigación en cepas resistente a la Vancomicina			
Linezolid	DD- CMI	CLSI	**Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia**
Tigeciclina	DD- CMI	EUCAST	• Se debe ensayar e informar en todos los aislamientos de *Enterococcus spp.* vancomicina resistente • No recomendado para aislamientos provenientes de tracto urinario y sistema nervioso central. **Cepas resistentes revisar recomendaciones de derivación al laboratorio de referencia**

Tabla 10.- Antibióticos recomendados en *Streptococcus pneumoniae*

Metodología:

Halos de inhibición:

Difusión de disco en agar Mueller Hinton.

Concentración mínima inhibitoria:

Microdilución metodología automatizada/semiautomatizada.
Microdilución en caldo.
Tirillas de gradiente (E–test, MICE).

Condiciones:

- Medio de cultivo requerido*:* Mueller Hinton con 5% de sangre de cordero.
- Caldo MH ajustado de Cationes con Sangre lisada de caballo.
- Incubación 16–18 horas en CO2 al 5%.

Antibiótico	Metodología	Referencia para puntos de corte	Comentarios
Oxacilina	DD	CLSI EUCAST	• Halos de inhibición ≥20mm predicen sensibilidad a la penicilina, Amoxicilina y Cefalosporinas en aislamientos no meníngeos. • Halos ≤19mm determinar CMI de Penicilina o Cefotaxima
Penicilina	CMI	CLSI	Revisar puntos de corte meníngeos y no meníngeos
Cefotaxima	CMI	CLSI	Revisar puntos de corte meníngeos y no meníngeos
Ceftriaxona	CMI	CLSI	Revisar puntos de corte meníngeos y no meníngeos.
Meropenem	CMI	CLSI	Resultado debe ser reportado por CMI
Clindamicina	DD – CMI	CLSI	• Para el reporte clínico tomar en cuenta la prueba "D" cuando se obtenga resultado sensible a Clindamicina y resistente o intermedio a Eritromicina. • No reportar en aislamientos meníngeos.
Eritromicina	DD – CMI	CLSI	No reportar en aislamientos meníngeos.
Levofloxacina	DD – CMI	CLSI	• En caso de resistencia, reportar resistente a todas las quinolonas. • No reportar en aislamientos meníngeos.
Trimetoprim/ sulfametoxazol	DD – CMI	CLSI	----
Vancomicina	DD – CMI	CLSI	Reporte de susceptibilidad por métodos cuantitativos, en caso de presentar resistencia a PEN y Cefalosporinas de 3°Generación.
Tetraciclina.	DD – CMI	CLSI	No reportar en aislamientos meníngeos**.**
Cloranfenicol	DD – CMI	CLSI	Tamizar solo en cepas resistentes a la Penicilina y/o bajo solicitud del Médico

			tratante.

Tabla 11.- Antibióticos recomendados *Streptococcus β-hemolíticos*

Metodología:

Halos de inhibición:
Difusión de disco en agar Mueller Hinton.

Concentración mínima inhibitoria:
Microdilución metodología automatizada/semiautomatizada.
Microdilución en caldo.
Tirillas de gradiente (E–test, MICE).

Condiciones:

- Medio de cultivo requerido*:* Mueller Hinton con 5% de sangre de cordero.
- Caldo MH ajustado de Cationes con Sangre lisada de caballo.
- Incubación 16–18 horas en CO2 al 5%.

En los *Streptococcus* β-hemolíticos (*S. pyogenes, S. agalactiae, S. dysagalactiae*) no se requiere antibiograma para betalactámicos (Penicilina G y Ampicilina) que constituyen el tratamiento de elección. En casos de alergia, debe realizarse antibiograma para otras alternativas terapéuticas como Clindamicina o Vancomicina.

Antibiótico	**Metodología**	**Referencia para puntos de corte**	**Comentarios**
Penicilina	DD - CMI	CLSI	Predice sensibilidad de Ampicilina y Amoxacilina.
Clindamicina	DD – CMI	CLSI	• Para el reporte clínico tomar en cuenta la prueba “D”. • No reportar en aislamientos meníngeos.
Eritromicina	DD – CMI	CLSI	• Para el reporte clínico tomar en cuenta la prueba “D”. • No reportar en aislamientos meníngeos.
Vancomicina	DD – CMI	CLSI	----

Tabla 12.- Antibióticos recomendados en *Haemophilus* spp.

Metodología

Halos de inhibición:

Difusión de disco en agar Mueller Hinton.

Concentración mínima inhibitoria:

Microdilución metodología automatizada/semiautomatizada.
Microdilución en caldo.
Tirillas de gradiente (E–test, MICE).

Condiciones:

- Medio de cultivo requerido*:* Medio para ensayos de *Haemophilus* (HTM de sus siglas en inglés)
- Incubación 20 – 24 horas en CO2 al 5%.

Antibiótico	Metodología	Referencia para puntos de corte	Comentarios
Ampicilina	DD – CMI	CLSI EUCAST	• Predice susceptibilidad a amoxicilina. Realizar prueba de β-lactamasa, en caso de presentar resistencia. • Reportar en aislados de LCR
Cefotaxima	DD – CMI	CLSI	• Revisar puntos de corte meníngeo y no meníngeo. • Reportar en aislados de LCR
Meropenem	DD – CMI	CLSI	• Antibiótico recomendado para Meningitis, el cual debe ser reportado en CMI. • Reportar en aislados de LCR
Trimetoprim/ sulfametoxazol	DD – CMI	CLSI	----
Cloranfenicol	DD – CMI	CLSI	Reportar en aislados de LCR
Azitromicina	DD – CMI	CLSI	**Usado como terapia empírica para Infecciones de tracto respiratorio.**
Claritromicina	DD – CMI	CLSI	**Usado como terapia empírica para Infecciones de tracto respiratorio.**
Ampicilina/ sulbactam	DD – CMI	CLSI	En aislamientos resistentes a AMP sin producción de B-lactamasas, reportar SAM como resistente.
Ciprofloxacina	DD – CMI	CLSI	----

Tabla 13.- Antibióticos recomendados en *Neisseria gonorrhoeae*

Iquique N° 14-285 y Yaguachi
Teléfono: 022568041 - 022552715 - 022565858
www.investigacionsalud.gob.ec

Metodología:

Halos de inhibición:

Difusión de disco en agar Mueller Hinton.

Concentración mínima inhibitoria:

Microdilución metodología automatizada/semiautomatizada.
Microdilución en caldo.
Tirillas de gradiente (E–test, MICE).

Condiciones:

- Medio de cultivo requerido: agar base GC con 1% de suplemento
- Incubación a 36°C ± 1°C (No exceder los 37°C)
- CO2 al 5% durante 20 o 24 horas

Antibióticos	Metodología	Referencia para puntos de corte	Comentarios
Penicilina	DD- CMI	CLSI EUCAST	Realizar prueba de β-lactamasa, en caso de presentar resistencia.
Ceftriaxone	DD - CMI	CLSI	----
Ciprofloxacina	DD - CMI	CLSI	• Determinar CMI por otra metodología. • En cepas resistentes, reportar resistencia a todas las fluoroquinolonas
Tetraciclina	DD – CMI	CLSI	Cepas susceptibles, también presentan susceptibilidad a doxiciclina y minociclina.
Gentamicina	CMI		** En revisión
Azitromicina	CMI	CLSI / EUCAST	** En revisión

Tabla 14.- Antibióticos recomendados en *Neisseria meningitidis*

****MICROORGANISMO DE ALTO RIESGO BIOLÓGICO. MANTENER MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD DE ACUERDO A PROTOCOLOS ESTABLECIDOS.**

Antibiótico	Metodología	Referencia para puntos de corte	Comentarios
Penicilina	CMI	CLSI EUCAST	----
Ceftriaxone	DD - CMI	CLSI	----
Meropenem	DD - CMI	CLSI	----
Ciprofloxacina	DD - CMI	CLSI	Solo para profilaxis.
Azitromicina	DD – CMI	CLSI	Solo para profilaxis.
Trimetoprim/ sulfametoxazol	DD - CMI	CLSI	Solo para profilaxis.

Iquique N° 14-285 y Yaguachi
Teléfono: 022568041 - 022552715 - 022565858
www.investigacionsalud.gob.ec

5. LINEAMIENTOS DE DERIVACIÓN DE MICROORGANISMOS SUJETOS A VIGILANCIA DEL CRN-RAM INSPI WHONET – ECUADOR

Fenotipo	Acciones a tomar para la vigilancia
Enterobacterales - Enterobacteriaceae	
Carbapenémicos resistentes Sinergia Borónico – Carbapenémico: **Positivo.** Inactivación del carbapenémico: **Positivo** Carba NP: **Positivo**	**Recomendación 1: *Klebsiella pneumoniae*** 1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS"***, de acuerdo a las siguientes instrucciones: - Se receptarán SOLO aislamientos de: SANGRE, ASP. TRAQUEAL (recuento significativo), LAV. BRONQUIAL y FLUIDOS ESTÉRILES. **UN SOLO AISLAMIENTO POR PACIENTE**. - *Se recibirán otros aislados salvo que el comité de infecciones lo solicite.* - **NO ENVIAR HISOPADOS RECTALES a menos que se solicite la evaluación de la pertinencia al CRN-RAM.** 3. Ingresar al sistema Whonet los siguientes campos de manera obligatoria: - Sinergia borónico – Carbapenémico - Carba NP - Inactivación del carbapenémico 4. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado. **Recomendación 2: otras *Enterobacteriaceae*** 1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones. 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS"***. 3. Ingresar al sistema Whonet los siguientes campos de manera obligatoria: - Sinergia borónico – Carbapenémico - Carba NP - Inactivación del carbapenémico

	4. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
Carbapenémicos resistentes Sinergia EDTA – Carbapenémico: **Positivo** Inactivación del carbapenémico: **Positivo** Carba NP: **Positivo**	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones. 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS"***. 3. Ingresar al sistema Whonet los siguientes campos de manera obligatoria: - Sinergia EDTA – Carbapenémico - Carba NP - Inactivación del carbapenémico 4. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado. Nota: Utilizar el disco de Aztreonam como indicador de la presencia de una enzima tipo MBL.
Baja actividad sobre al menos uno de los carbapenémicos. Sinergia APB ó EDTA – Carbapenémicos: **Negativo o resultados de difícil interpretación.**	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS"***. 3. Ingresar al sistema Whonet. 4. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado. **Nota:** Utilizar los discos ETP y TPZ como indicadores de la presencia de enzimas de la familia tipo OXA-48.
Colistín CMI > 4 µg/ml	1. Determinar la CMI de Colistín, en los laboratorios con capacidad de realizar métodos cuantitativos, automatizados o técnicas semiautomatizadas. 2. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones 3. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS"***. **Una muestra por paciente** 4. Ingresar al sistema Whonet. 5. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado. Nota: No enviar cepas con resistencia natural.

Salmonella spp. _y Shigella_ spp.	
Todos los aislados	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS"***. 3. Ingresar al sistema Whonet. 4. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
Pseudomonas spp.	
Carbapenémicos resistentes sospecha de Metalo-β-lactamasas: Sinergia EDTA–Carbapenémicos: **Positivo** eCIM-mCIM: **Positivo** Carba NP: **Positivo**	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS"***. 5. Ingresar al sistema Whonet los siguientes campos de manera obligatoria: - Sinergia EDTA-Carbapenémico 3. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado. **Nota:** Utilizar el disco de Aztreonam como predictor de la presencia de una enzima tipo MBL.
Baja actividad sobre al menos uno de los carbapenémicos.	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS"***, sólo los aislados de sangre y fluidos normalmente estériles. Una muestra por paciente. 3. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado. **Nota:** Baja actividad sobre al menos uno de los carbapenémicos, puede deberse a mecanismos de impermeabilidad o mecanismos propios de la bacteria.
Sinergia CAZ-IPM**:** **Positivo**	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***".

Iquique N° 14-285 y Yaguachi
Teléfono: 022568041 - 022552715 - 022565858
www.investigacionsalud.gob.ec

	3. Ingresar al sistema Whonet los siguientes campos de manera obligatoria: - Sinergia CAZ-IPM 4. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
Colistín: >4ug/ml	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 3. Ingresar al sistema Whonet. 4. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
Acinetobacter spp.	
Carbapenémicos resistentes Sinergia EDTA – Carbapenémico: **Positivo**	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones. 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS"***. 3. Ingresar al sistema Whonet los siguientes campos de manera obligatoria: - Sinergia EDTA-Carbapenémico. 4. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
Carbapenémicos resistentes	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones. 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS"***, sólo los aislados de sangre y fluidos normalmente estériles. Una muestra por paciente. 3. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado. **Nota:** Baja actividad sobre al menos uno de los carbapenémicos, puede deberse a la presencia de Oxacilinasas intrínsecas en la bacteria, las cuales solo se investigan con fines epidemiológicos.
Colistín: >4ug/ml	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones. 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***".

	3. Ingresar al sistema Whonet. 4. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
Stenotrophomonas maltophilia	
Trimethoprim-sulfamethoxazole: **Intermedio/Resistente**	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 3. Ingresar al sistema Whonet. 4. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
Staphylococcus aureus	
Meticilino Resistente: Cefoxitin por DD o CMI y Oxacilina por CMI:	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones. 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***", únicamente aislamientos de sangre y/o líquidos estériles (articular, pleural, abdominal, cefalorraquídeo). 3. Ingresar al sistema Whonet. 4. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
Vancomicina CMI > 4 µg/ml	1. Realizar una nueva identificación de género y especie desde cultivo puro. 2. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones. 3. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 4. Ingresar al sistema Whonet. 5. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
CMI Linezolid **Intermedio ó Resistente**	1. Confirmar identificación de género y especie desde cultivo puro. 2. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones 3. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 4. Ingresar al sistema Whonet. 5. Validar la información Whonet una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.

Staphylococcus spp. Coagulasa negativa	
CMI Vancomicina > 8 µg/ml	1. Confirmar identificación de género y especie desde cultivo puro. 2. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones 3. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 4. Ingresar al sistema Whonet. 5. Validar la información Whonet, una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
CMI Linezolid > 8 µg/ml	1. Confirmar identificación de género y especie desde cultivo puro. 2. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones 3. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 4. Ingresar al sistema Whonet. 5. Validar la información Whonet, una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
***Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium* y *Enterococcus spp*.**	
E. faecalis Ampicilina: **Resistente**	1. Confirmar identificación de género y especie desde cultivo puro. 2. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones 3. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 4. Ingresar al sistema Whonet llenar el campo de betalactamasa basados en el resultado de NITROCEFIN. 5. De forma alternativa se puede realizar la diferencia de halos entre AMP y Ampicilina/sulbactam, (δ>5mm induce a pensar en producción de β-lactamasas). 6. Validar la información Whonet, una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
Vancomicina resistente I: 8-16ug/ml R: >32ug/ml	1. Confirmar identificación de género y especie desde cultivo puro. 2. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones

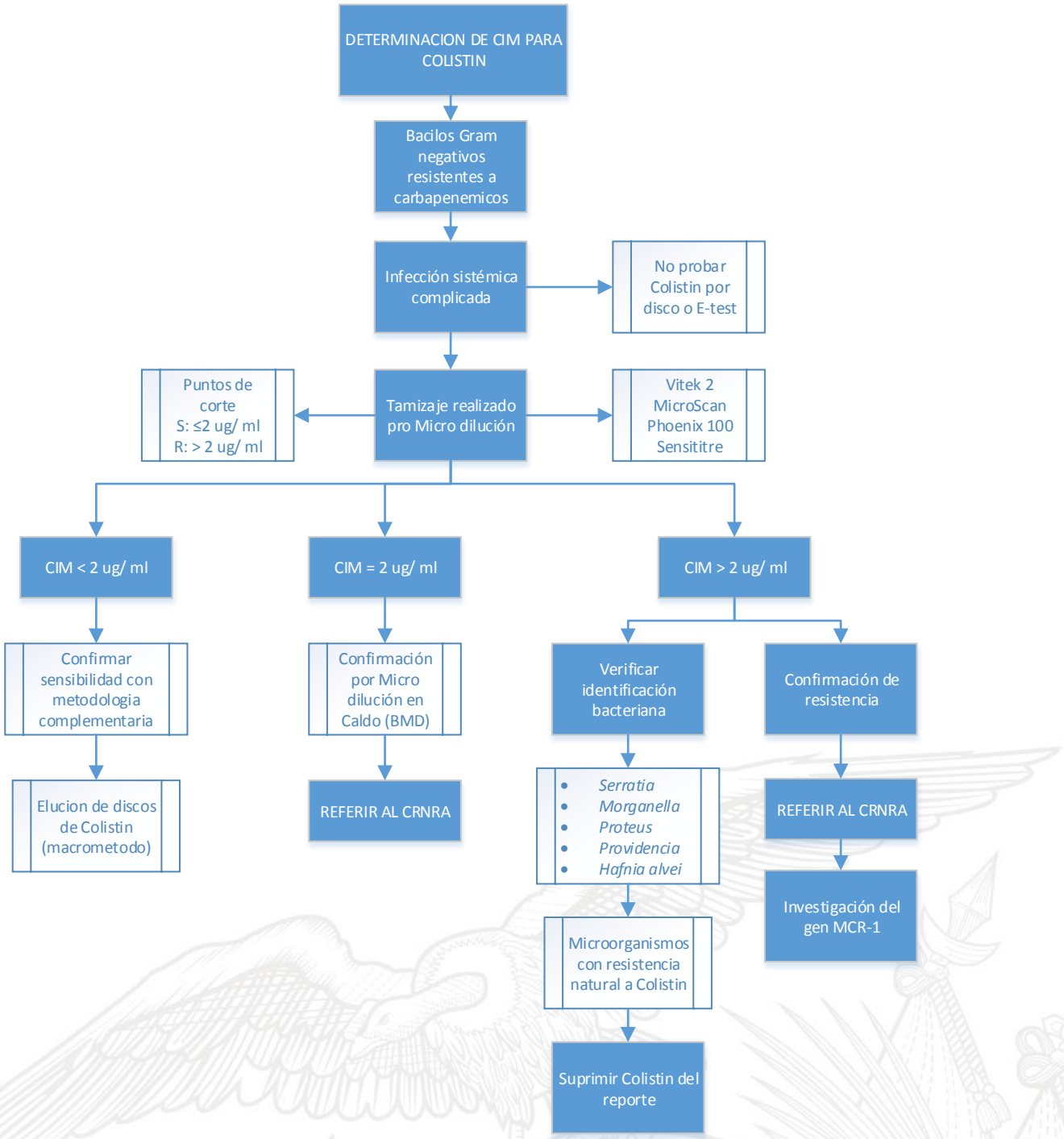
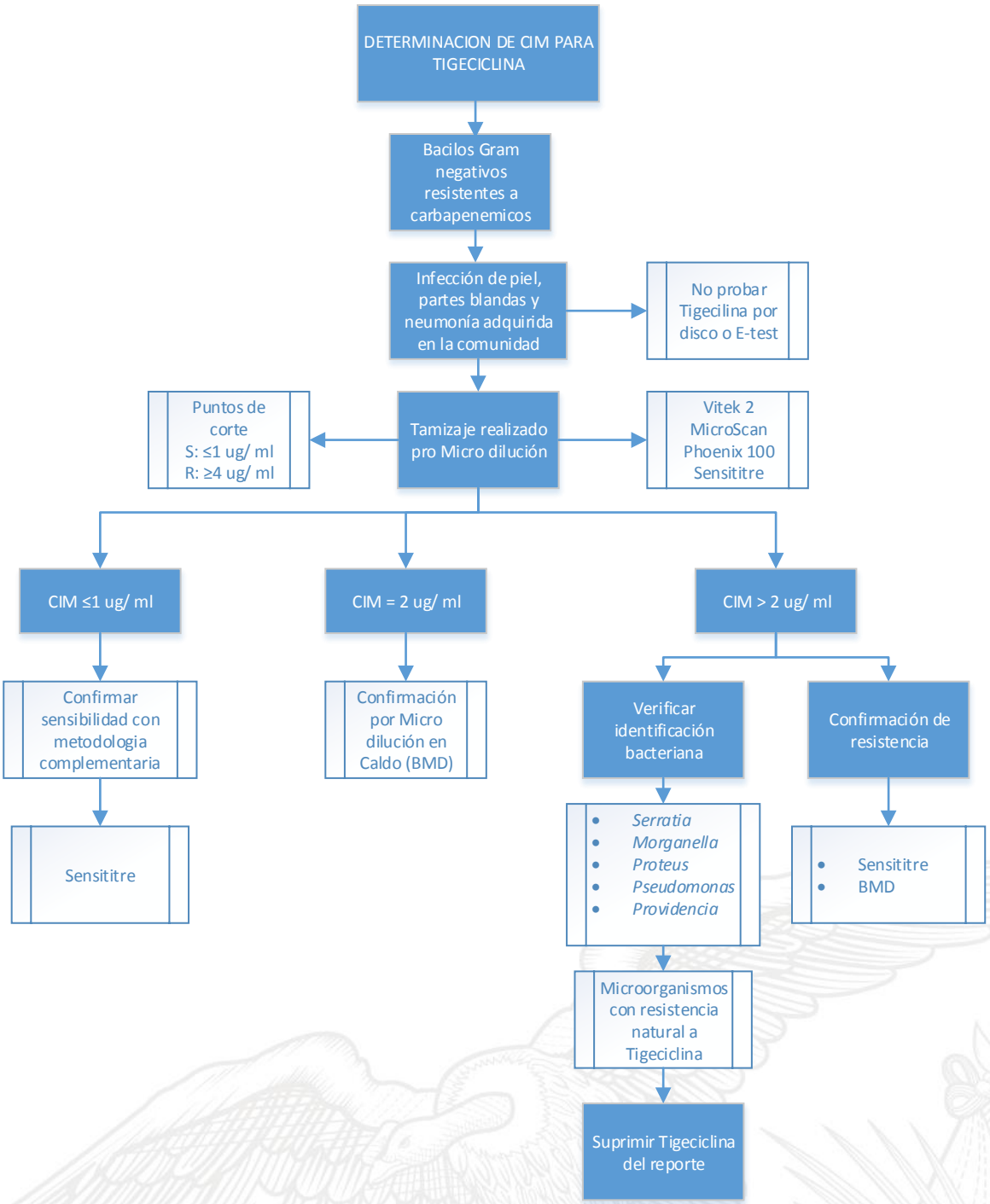
	3. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 4. Ingresar al sistema Whonet. 5. Validar la información Whonet, una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
Linezolid resistente I: 4ug/ml R: >8ug/ml	1. Confirmar la resistencia por métodos cuantitativos. 2. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones. 3. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 4. Ingresar al sistema Whonet. 5. Validar la información Whonet, una vez que el CRN-RAM envíe el resultado
Aminoglucósidos de alta carga **(CN_{120}/S_{300}) resistentes**	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones. 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 3. Ingresar al sistema Whonet. 4. Validar la información Whonet, una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
Streptococcus pneumoniae	
Todos los aislados	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones. 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 3. Ingresar al sistema Whonet. 4. Validar la información Whonet, una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
Haemophilus influenzae	
Todos los aislados	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones. 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 3. Ingresar al sistema Whonet. 4. Validar la información Whonet, una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.

Neisseria gonorrhoeae	
Todos los aislados	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones. 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 3. Ingresar al sistema Whonet. 4. Validar la información Whonet, una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.
Neisseria meningitidis	
Todos los aislados	1. Notificar al departamento de epidemiología y control de infecciones. 2. Enviar el aislamiento al CRN-RAM, con el ***"FORMULARIO DE ENVÍO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS***". 3. Ingresar al sistema Whonet. 4. Validar la información Whonet, una vez que el CRN-RAM envíe el resultado.

NOTA: Para el ingreso de datos puede revisar el Manual Whonet, *disponible en: http://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2016/09/Instructivo-de-An%C3%A1lisis-Acumulado-de-Susceptibilidad-Antimicrobiana-AASA.pdf*

ANEXOS

Anexo 1: Recomendaciones para la determinación de susceptibilidad a Colistín.



Anexo 2: Recomendaciones para la determinación de susceptibilidad a Tigeciclina.