



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Cambio de CLSI a EUCAST en la interpretación de la sensibilidad a antimicrobianos: ¿cómo influye en nuestro medio?



Antonia Sánchez-Bautista^a, Javier Coy^a, Patricia García-Shimizu^b y Juan Carlos Rodríguez^{c,*}

^a Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, España

^b Servicio de Medicina Preventiva, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de septiembre de 2016

Aceptado el 24 de marzo de 2017

On-line el 4 de mayo de 2017

Palabras clave:

CLSI
EUCAST
Resistencia antibiótica

R E S U M E N

Introducción: La aplicación de los puntos de corte establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) en comparación con los del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) modifica los criterios de interpretación de la sensibilidad de algunos antimicrobianos y esto conduce a cambios en los informes de sensibilidad antibiótica acumulada.

Métodos: Análisis de la influencia de la aplicación del EUCAST en 10.359 aislados clínicos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp.

Resultados: Al aplicar los puntos de corte del EUCAST, la mayoría de los porcentajes de sensibilidad a antimicrobianos no se alteró o lo hizo de forma muy leve; sin embargo, se observó una disminución de la sensibilidad a los aminoglucósidos en bacilos gramnegativos, especialmente a la amicacina en *Pseudomonas aeruginosa* (23,2%), aunque solo el 5,7% fueron totalmente resistentes; además, disminuyó notablemente el porcentaje de aislados sensibles a aztreonam. Es de destacar el aumento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a clindamicina (51,5%) y a aminoglucósidos (gentamicina 43,1%).

Conclusiones: El cambio de los criterios del CLSI a los de EUCAST en algunos patógenos supone una alteración en los porcentajes de resistencia a algunos antimicrobianos y, por tanto, en la epidemiología local de la resistencia. Estos cambios deben realizarse por un grupo multidisciplinar, que analice la influencia de los nuevos datos en los protocolos de tratamiento empírico de cada centro.

© 2017 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

From CLSI to EUCAST guidelines in the interpretation of antimicrobial susceptibility: What is the effect in our setting?

A B S T R A C T

Keywords:

CLSI
EUCAST
Antimicrobial resistance

Introduction: Implementation of the breakpoints established in the *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) guidelines in comparison with those of the *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) means that the criteria for interpreting the susceptibility of some antimicrobials have been modified, resulting in changes in the reports of accumulated antibiotic susceptibility.

Methods: The effect of applying EUCAST breakpoints in 10,359 clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp. was analysed.

Results: By applying EUCAST breakpoints, most antimicrobial susceptibility percentages did not change or changed very slightly. However, a decrease in aminoglycoside susceptibility was observed in Gram-negative bacilli, mainly for amikacin and *Pseudomonas aeruginosa* (23.2%), although only 5.7% were completely resistant; a notably decrease in the percentage of isolates susceptible to aztreonam was also observed. There was also a marked increase in the number of *Staphylococcus aureus* strains resistant to clindamycin (51.5%) and aminoglycosides (gentamicin 43.1%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodriguez_juadia@gva.es (J.C. Rodríguez).

Conclusions: Switching from CLSI to EUCAST criteria in some pathogens alters the percentages of resistance to several antimicrobials, and therefore the local epidemiology of the resistance. These changes should be implemented by a multidisciplinary group in order to analyse the influence of the new data on the empirical treatment protocols of each centre.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La resistencia antibiótica es un grave problema de salud pública, cuyo abordaje exige un trabajo multidisciplinar. Uno de los pilares básicos es el tratamiento empírico adecuado de los pacientes con base en los datos de la epidemiología local¹. Gracias al trabajo del Comité Español del Antibiograma (COESANT), entre los hospitales españoles hay una clara tendencia a sustituir la normativa del comité norteamericano *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) por la establecida por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) a la hora de interpretar los datos aportados por los estudios de sensibilidad antibacteriana. Nuestro estudio pretende comparar los cambios de las tasas de resistencia que origina esta modificación en nuestro medio.

Material y métodos

Se analizan los patrones de sensibilidad de 10.359 aislados clínicos (primer aislado de cada paciente) de *Escherichia coli* (n=4.987), *Klebsiella pneumoniae* (n=1.324), *Pseudomonas aeruginosa* (n=1.159), *Staphylococcus aureus* (n=1.066), *Enterococcus faecalis* (n=1.522) y *Enterococcus faecium* (n=301), aislados durante un período de 17 meses en el Hospital General Universitario de Alicante (pacientes hospitalizados y atención primaria) mediante ambos criterios. Los valores de concentración mínima inhibitoria se estudiaron por el método de microdilución comercial (MicroScan WalkAway 96 Plus, Siemens, Alemania) y se compararon los porcentajes de sensibilidad obtenidos según los puntos de corte del CLSI y el EUCAST (2017) mediante el sistema informático Micro Dynamic (Soria Melguizo, España).

Para comparar los resultados se utilizó el índice *kappa*.

Resultados

Los criterios de interpretación para la mayoría de las combinaciones microorganismo-antibiótico fueron iguales por ambos criterios. En las enterobacterias, el cambio de criterio no supuso un cambio en los datos de sensibilidad para varios antimicrobianos. Así, para *Escherichia coli*/*Klebsiella pneumoniae* los porcentajes de sensibilidad por ambos criterios fueron: ampicilina (43,3-0%), cefotaxima (87,8-77,9%) y trimetoprim-sulfametoxazol (68,3-86,5%); en *Pseudomonas aeruginosa* fueron: cefepima (82,3%), ceftazidima (86,8%), meropenem (78,9%), piperacilina (70,9%), piperacilina/tazobactam (84,5%), ticarcilina (43,9%) y tobramicina (88,7%); en *Staphylococcus aureus* los porcentajes de sensibilidad fueron: ciprofloxacino (90,8%), daptomicina (100%), levofloxacino (91,9%), linezolid (100%), oxacilina (84,9%), trimetoprim-sulfametoxazol (99,1%) y vancomicina (100%), y en *Enterococcus* spp., el cambio no produjo variaciones en el porcentaje de sensibilidad a la vancomicina (100%). No fue posible evaluar la actividad de amoxicilina/ácido clavulánico ya que la concentración de ácido clavulánico recomendada por los 2 comités es diferente. En otras combinaciones antibiótico-microorganismo se observaron algunas diferencias que pueden tener trascendencia clínica. La comparación de estos datos se detalla en la [tabla 1](#).

El fenómeno más destacado es que la aplicación del EUCAST originó una disminución importante de la sensibilidad a los aminoglucósidos (gentamicina y ampicacina), tanto en enterobacterias (3,7 puntos en *Escherichia coli* y 5,3 puntos en *Klebsiella pneumoniae* para ampicacina) como en *Pseudomonas aeruginosa* (23,2 puntos para el mismo antibiótico). No obstante, la gran mayoría de estos aislados no llegaron a ser completamente resistentes, ya que los porcentajes de resistencia a ampicacina se elevaron mucho menos: *Escherichia coli* (0,4%), *Klebsiella pneumoniae* (1,6%) y *Pseudomonas aeruginosa* (5,7%).

En relación con la actividad de la fosfomicina, la aplicación del EUCAST originó un incremento de la resistencia en *Escherichia coli* (2,1%) y en *Klebsiella pneumoniae* (10,9%).

El porcentaje de cepas sensibles a las fluoroquinolonas en enterobacterias presentó una escasa variación, pero en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, la aplicación del EUCAST supuso una disminución de la sensibilidad a estos antimicrobianos de forma importante (8,2%). El porcentaje de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* sensibles a aztreonam también disminuyó notablemente (64,1%).

En *Staphylococcus aureus* es muy destacable la disminución de la sensibilidad a la gentamicina (43,1%) y a la tobramicina (37,9%), fenómeno que también se observó para la clindamicina (51,5%). En cuanto a la sensibilidad de *Enterococcus* spp., se observaron cambios mucho menos marcados excepto para ciprofloxacino, que supuso un 100% de sensibilidad al aplicar los criterios del EUCAST.

Discusión

Una de las principales aportaciones de la Microbiología Clínica a la mejora del tratamiento de los procesos infecciosos, además del diagnóstico rápido y correcto de los mismos, es el estudio de la epidemiología local de la resistencia antibiótica, pieza angular de los protocolos locales de terapia empírica². Estos datos han cobrado mucha más importancia con el incremento de la multiresistencia, lo que exige un análisis riguroso y exhaustivo de los mismos^{3,4}.

La incorporación paulatina de los criterios del EUCAST en los hospitales europeos está obligando a evaluar la repercusión clínica de este cambio en cada entorno geográfico^{5,6}. En general, los cambios en las tasas de resistencia aplicando los 2 criterios son pequeños en nuestro medio, por lo que el cambio de normas no tiene por qué alterar de forma significativa la política de antibióticos del hospital. Estos cambios reflejan la complejidad de la resistencia antibiótica, en especial de los mecanismos que originan bajos niveles de resistencia a los antimicrobianos⁷.

Sin embargo, el cambio que puede tener un mayor impacto clínico al aplicar los criterios del EUCAST es la reducción de las tasas de sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a la ampicacina, que podría obligar a replantear la asociación de este antibiótico a los carbapenémicos como tratamiento empírico de infecciones graves con sospecha de este patógeno. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mayor parte de los aislados no llegan a encuadrarse en la categoría de resistentes, por lo que habrá que evaluar la terapia más adecuada cuando estén implicadas cepas con estas características⁸. En relación con los carbapenémicos, las diferencias de puntos de corte al aplicar ambos criterios no varían

Tabla 1

Comparación de los porcentajes de sensibilidad a antimicrobianos de microorganismos gramnegativos y de los porcentajes de sensibilidad antibiótica en bacterias grampositivas según criterios del CLSI y del EUCAST

	Antimicrobianos				Microorganismos gramnegativos							
	<i>Escherichia coli</i>				<i>Klebsiella pneumoniae</i>				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
	(N° de cepas = 4.987)				(N° de cepas = 1.324)				(N° de cepas = 1.159)			
	CLSI	EUCAST	κ	IC ₉₅	CLSI	EUCAST	κ	IC ₉₅	CLSI	EUCAST	κ	IC ₉₅
Amicacina	(≤ 16) 99,3	(≤ 8) 95,6	0,27	0,20-0,34	(≤ 16) 98,2	(≤ 8) 92,9	0,38	0,27-0,49	(≤ 16) 90,4	(≤ 8) 67,2	0,36	0,30-0,41
Aztreonam									(≤ 8) 72,7	(≤ 1) 8,6	0,07	0,05-0,08
Ceftazidima	(≤ 4) 97,7	(≤ 1) 95,8	0,70	0,64-0,75	(≤ 4) 96,6	(≤ 1) 94,1	0,72	0,63-0,81				
Ciprofloxacino	(≤ 1) 72,7	(≤ 0,25) 70,4	0,93	0,92-0,94	(≤ 1) 88,7	(≤ 0,25) 86,5	0,91	0,88-0,95	(≤ 1) 75,6	(≤ 0,5) 67,4	0,80	0,76-0,84
Colistina									(≤ 2) 97,2	(≤ 4) 98,5	0,80	0,71-0,91
Fosfomicina	(≤ 64) 87,8	(≤ 32) 85,7	0,91	0,89-0,93	(≤ 64) 78,2	(≤ 32) 67,3	0,73	0,69-0,77				
Gentamicina	(≤ 4) 89,0	(≤ 2) 84,5	0,80	0,78-0,82	(≤ 4) 93,1	(≤ 2) 91,8	0,90	0,86-0,95				
Imipenem	(≤ 1) 99,8	(≤ 2) 99,9	0,67	0,39-0,94	(≤ 1) 97,2	(≤ 2) 97,5	0,93	0,86-0,99	(≤ 2) 81,0	(≤ 4) 85,6	0,84	0,80-0,88
Levofloxacino	(≤ 2) 67,8	(≤ 0,5) 67,3	0,99	0,98-0,99	(≤ 2) 79,5	(≤ 0,5) 76,5	0,91	0,89-0,94	(≤ 2) 73,0	(≤ 1) 63,5	0,78	0,75-0,82
Meropenem	(≤ 1) 99,4	(≤ 2) 99,6	0,53	0,39-0,67	(≤ 1) 85,6	(≤ 2) 86,2	0,98	0,96-0,99				
Norfloxacino	(≤ 4) 74,2	(≤ 0,5) 54,7	0,58	0,56-0,60	(≤ 4) 89,7	(≤ 0,5) 69,8	0,42	0,37-0,46				
Piperacilina	(≤ 16) 40,4	(≤ 8) 37,8	0,95	0,94-0,95	(≤ 16) 30,7	(≤ 8) 22,1	0,78	0,74-0,82				
Piperacilina/tazobactam	(≤ 16) 94,7	(≤ 8) 92,4	0,81	0,78-0,84	(≤ 16) 91,0	(≤ 8) 87,6	0,82	0,77-0,87				
Tobramicina	(≤ 4) 88,7	(≤ 2) 83,6	0,79	0,76-0,81	(≤ 4) 92,9	(≤ 2) 91,5	0,90	0,86-0,94				
	Antibiótico				Microorganismos grampositivos							
	<i>Staphylococcus aureus</i>				<i>Enterococcus faecium</i>				<i>Enterococcus faecalis</i>			
	(N° de cepas = 1.066)				(N° de cepas = 301)				(N° de cepas = 1.522)			
	CLSI	EUCAST	κ	IC ₉₅	CLSI	EUCAST	κ	IC ₉₅	CLSI	EUCAST	κ	IC ₉₅
Ampicilina					(≤ 8) 14,4	(≤ 4) 11,2	0,866	0,78-0,95	(≤ 8) 100	(≤ 4) 99,7	0	0,00-0,00
Ciprofloxacino							0,00	0,00-0,00	(≤ 1) 58,3	(≤ 4) 100	0	0,00-0,00
Clindamicina	(≤ 0,5) 95,9	(≤ 0,25) 44,4	0,07	0,05-0,09								
Eritromicina	(≤ 0,5) 76,9	(≤ 1) 77,7	0,98	0,96-0,99								
Gentamicina	(≤ 4) 94,6	(≤ 1) 51,5	0,12	0,09-0,14								
Levofloxacino					(≤ 2) 15,3	(≤ 4) 23,4	0,75	0,65-0,84	(≤ 2) 65,4	(≤ 4) 66,6	0,97	0,96-0,98
Linezolid					(≤ 2) 100	(≤ 4) 100			(≤ 2) 100	(≤ 4) 100		
Teicoplanina	(≤ 8) 100	(≤ 2) 99,0	0	0,00-0,00	(≤ 8) 100	(≤ 2) 100			(≤ 8) 100	(≤ 2) 100		
Tetraciclinas	(≤ 4) 94,0	(≤ 1) 86,2	0,57	0,49-0,65								
Tobramicina	(≤ 4) 90,9	(≤ 1) 53,0	0,20	0,17-0,24								

IC₉₅: intervalo de confianza del 95%; κ: índice kappa.

Se señala entre paréntesis el valor de la concentración mínima inhibitoria considerado como sensible por los diferentes criterios.

Para los microorganismos gramnegativos, CLSI solo admite el punto de corte de fosfomicina para aislados urinarios y en infecciones urinarias no complicadas para enterobacterias. No hay punto de corte para *Pseudomonas* spp. en ninguno de los comités.

Para los microorganismos grampositivos, los puntos de corte para las 2 quinolonas en *Enterococcus* spp. son solo para aislados urinarios.

Entre paréntesis se indican los puntos de corte de sensibilidad establecidos por el CLSI y por el EUCAST.

y no suponen una trascendencia clínica en nuestro medio ni en el caso de enterobacterias ni en *Pseudomonas aeruginosa*^{9,10}.

Otro hecho destacable es la disminución de los porcentajes de sensibilidad a fosfomicina en enterobacterias y en *Pseudomonas aeruginosa*. Este hecho puede ser más importante en el futuro porque cada vez aumenta más la necesidad de utilizar este antimicrobiano en tratamientos empíricos de infecciones producidas por cepas multirresistentes^{11,12}.

En relación con la disminución de los porcentajes de sensibilidad a clindamicina en *Staphylococcus aureus* también puede obligar a revisar algunas terapias empíricas, especialmente en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, en las que este fármaco es uno de los considerados como de elección.

Es recomendable el cambio a los criterios del EUCAST, pero las modificaciones en los porcentajes de sensibilidad que origina deben ser analizadas de forma conjunta por todos los especialistas implicados en el manejo de la enfermedad infecciosa, ya que las variaciones que pueden aparecer en la epidemiología local de la resistencia pueden tener repercusiones clínicas en la práctica asistencial¹³⁻¹⁵.

Financiación

Este trabajo ha sido realizado gracias a la ayuda de la Fundación Soria Melguizo y a la Fundación FISABIO (UGP-14-270).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Machuca J, Briales A, Díaz-de-Alba P, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Martínez JM, Pascual AA. Comparison of clinical categories for *Escherichia coli* harboring specific qnr and chromosomal-mediated fluoroquinolone resistance determinants according to CLSI and EUCAST. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:188–90.
- Kuehn BM. IDSA: Better, faster diagnostics for infectious diseases need to curb overtreatment, antibiotic resistance. *JAMA.* 2013;310:2385–6.
- Cicolini M, Spoorenberg V, Geerlings SE, Prins JM, Grundmann H. Using an index-based approach to assess the population-level appropriateness of empirical antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:286–93.
- Chatterjee M, Anju CP, Biswas L, Anil Kumar V, Gopi Mohan C, Biswas R. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. *Int J Med Microbiol.* 2016;306:48–58.
- Wolfensberger A, Sax H, Weber R, Zbinden R, Kuster SP, Hombach M. Change of antibiotic susceptibility testing guidelines from CLSI to EUCAST: Influence on cumulative hospital antibiograms. *PLoS One.* 2013;8:e79130.
- Hombach M, Wolfensberger A, Kuster SP, Böttger EC. Influence of clinical breakpoint changes from CLSI 2009 to EUCAST 2011 antimicrobial susceptibility testing guidelines on multidrug resistance rates of Gram-negative rods. *J Clin Microbiol.* 2013;51:2385–7.
- Hombach M, Böttger EC, Roos M. The critical influence of the intermediate category on interpretation errors in revised EUCAST and CLSI antimicrobial susceptibility testing guidelines. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:E59–71.

8. Monogue ML, Kuti JL, Nicolau DP. Optimizing antibiotic dosing strategies for the treatment of Gram-negative infections in the era of resistance. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9:459–76.
9. Cantón R, Canut A, Morosini MI, Oliver A. Breakpoints for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Is the problem solved? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32 Suppl 4:33–40.
10. O'Donnell JN, Miglis CM, Lee JY, Tuvell M, Lertharakul T, Scheetz MH. Carbapenem susceptibility breakpoints, clinical implications with the moving target. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14:389–401.
11. Perdigão-Neto LV, Oliveira MS, Rizek CF, Carrilho CM, Costa SF, Levin AS. Susceptibility of multiresistant gram-negative bacteria to fosfomicin and performance of different susceptibility testing methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:1763–7.
12. Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: A key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:5873–84.
13. Heil EL, Johnson JK. Impact of CLSI breakpoint changes on microbiology laboratories and antimicrobial stewardship programs. *J Clin Microbiol.* 2016;54:840–4.
14. Canut-Blasco A, Calvo J, Rodríguez-Díaz JC, Martínez-Martínez L. Antimicrobial susceptibility cumulative reports. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:524–30.
15. Desmet S, Verhaegen J, Glupczynski Y, van Eldere J, Melin P, Goossens H, et al. Development of a national EUCAST challenge panel for antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:704–10.