



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

## Del CLSI al EUCAST, una transición necesaria en los laboratorios españoles



María Nieves Larrosa<sup>a,\*</sup>, Natividad Benito<sup>b</sup>, Rafael Cantón<sup>c</sup>, Andrés Canut<sup>d</sup>, Emilia Cercenado<sup>e</sup>, Felipe Fernández-Cuenca<sup>f</sup>, Jesús Guinea<sup>e</sup>, Antonio López-Navas<sup>g</sup>, Miguel Ángel Moreno<sup>h</sup>, Antonio Oliver<sup>i</sup> y Luis Martínez-Martínez<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Institut d'Investigació Biomèdica de Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Álava, Instituto de Investigación de Álava (BIOARABA), Vitoria-Gasteiz, España

<sup>e</sup> Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>f</sup> Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen Macarena, Universidad de Sevilla, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España

<sup>g</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, España

<sup>h</sup> Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>i</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, España

<sup>j</sup> Unidad de Gestión Clínica de Microbiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Departamento de Microbiología, Universidad de Córdoba, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 25 de septiembre de 2018

Aceptado el 28 de septiembre de 2018

On-line el 5 de noviembre de 2018

#### Palabras clave:

Antibiograma

European Committee on Antimicrobial

Susceptibility Testing

Punto de corte

CMI

Comité Español del Antibiograma

Clinical and Laboratory Standards Institute

EUCAST

CLSI

#### Keywords:

Antimicrobial susceptibility testing

European Committee on Antimicrobial

Susceptibility Testing

Zone diameter breakpoints

MIC

Spanish Antibiogram Committee

Clinical and Laboratory Standards Institute

EUCAST

CLSI

### R E S U M E N

El Comité Español del Antibiograma (COESANT) presenta en este documento una sencilla «hoja de ruta» en forma de decálogo de recomendaciones cuya finalidad es facilitar la transición de la normativa del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) a la del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) en los Servicios y Unidades de Microbiología Clínica que aún emplean los criterios del CLSI. Su objetivo es adaptar las directrices europeas, más próximas a la realidad clínico-epidemiológica española, y conseguir una implantación de los criterios del EUCAST en la totalidad de los laboratorios de Microbiología en España.

© 2018 Elsevier España, S.L.U.

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

### From CLSI to EUCAST, a necessary step in Spanish laboratories

#### A B S T R A C T

The Spanish Antibiogram Committee (Comité Español del Antibiograma, COESANT) presents in this document a simple “roadmap” or decalogue of recommendations, with a view to facilitating the transition from the *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) to the *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) antimicrobial susceptibility testing regulations to the *Clinical Microbiology Spanish laboratories* that still use the CLSI guidelines. The objectives are to adapt the closer European regulations to the Spanish clinical and epidemiological reality and to fully implement the EUCAST recommendations in all microbiology laboratories in Spain.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mnlarrosa@vhebron.net](mailto:mnlarrosa@vhebron.net) (M.N. Larrosa).

## Introducción

Desde hace casi cincuenta años los estudios de sensibilidad a los antimicrobianos en los laboratorios españoles se han guiado fundamentalmente por los estándares recomendados desde el *Clinical and Laboratory Standards Institute*, o CLSI (antiguamente conocido como *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, o NCCLS). En 1991 se creó la Mesa Española de la Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos (MENSURA), que se centró en aspectos técnicos concretos relacionados con el antibiograma, a imagen de otros comités nacionales europeos como el *Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie* (CA-SFM) o el *Susceptibility Testing Standing Committee* de la *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC). Ambos comités, junto con los de otros países del norte de Europa, fueron el germen del actual *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), que se organizó en 1997 bajo el auspicio del *European Centre for Diseases Prevention and Control* (ECDC, [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)) y de la *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID, <https://www.escmid.org>). Actualmente el EUCAST está aceptado como el comité de puntos de corte de la *European Medicines Agency* (EMA) (<http://www.ema.europa.eu>) y del ECDC, garantizando este hecho la independencia de criterios respecto a la industria farmacéutica y del diagnóstico, que solo actúan de forma consultiva.

En un momento en el que España está plenamente integrada en Europa, no parece lógico que, en una de las actividades centrales de los Servicios y Unidades de Microbiología, como es el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos, existan aún laboratorios en los que los documentos de referencia sigan siendo estadounidenses (documentos del CLSI), sobre todo cuando la realidad epidemiológica que nos rodea presenta importantes diferencias. Actualmente, ambos comités establecen puntos de corte clínicos basándose en aspectos microbiológicos, incluido el análisis poblacional de las concentraciones mínimas inhibitorias, o CMI, en parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y en resultados clínicos ([http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/eucast\\_setting\\_breakpoints](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/eucast_setting_breakpoints)). Además, el EUCAST aporta puntos de corte epidemiológicos, o ECOFF, que permiten clasificar al microorganismo en función de si presenta o no algún mecanismo de resistencia adquirida para un mayor número de combinaciones microorganismo-antimicrobiano que el CLSI. Con independencia de las recomendaciones de la EMA y del ECDC, otras diferencias que apoyarían la definitiva implementación de la normativa del EUCAST en España es la ya mencionada independencia de la industria farmacéutica por parte del EUCAST, así como el hecho de que todas las guías y la documentación técnica de este comité sean de acceso libre en su página web (<http://www.eucast.org/>). En el caso del estudio de la sensibilidad a antifúngicos con el método de referencia EUCAST, cabe destacar que la aplicación de una lectura espectrofotométrica de la CMI elimina la variabilidad derivada de la lectura visual. Aunque el EUCAST no dispone a día de hoy de puntos de corte para todos los antimicrobianos comercializados en España necesarios para abarcar por completo la tarea asistencial (a expensas sobre todo de algunas carencias que afectan a microorganismos poco frecuentes), sí se dan recomendaciones sobre cómo proceder cuando ocurre esta circunstancia<sup>1</sup>. Además, esta deficiencia implica una repercusión mínima en el día a día que se solventa conforme se dispone de suficiente información como para establecer con garantía estos puntos de corte.

El Comité Español del Antibiograma (COESANT, <http://coesant-seimc.org>), auspiciado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), tiene como eje central la promoción de la implementación de la normativa del EUCAST en los Servicios y Unidades de Microbiología Clínica en

## Tabla 1

Diez pasos fundamentales para adoptar la normativa del EUCAST como referencia en la lectura de antibiogramas

1. Revisar el manual de puntos de corte y las reglas de interpretación del EUCAST
2. Comunicar a los proveedores de los sistemas de soporte comercial para planificar los cambios de los programas informáticos necesarios
3. Prestar atención a las recomendaciones específicas para la técnica de disco-difusión
4. Prever el cambio de carga de algunos discos y de medio de cultivo para algunos microorganismos
5. Decidir qué puntos de corte se adoptarán en los casos en que el EUCAST no ha establecido criterios específicos
6. Verificar que se dispone de las cepas control adecuadas
7. Adaptar la información documental y el sistema de soporte informático del laboratorio
8. Informar a los facultativos responsables del paciente y a las Comisiones pertinentes de las posibles variaciones de interpretación de la sensibilidad
9. Tener en cuenta las diferencias en el análisis de los informes de sensibilidad acumulada
10. Consultar al COESANT todas aquellas dudas que puedan surgir

España colaborando en todos aquellos requerimientos que puedan facilitar la tarea de cambiar de referente en cuanto a las pruebas de sensibilidad antibiótica se refiere<sup>2</sup>. Cabe destacar, además, que uno de los objetivos del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) es promover e implementar de forma homogénea el uso de pruebas de sensibilidad con criterios EUCAST. Este Comité se encarga, entre otras funciones, de revisar los documentos y propuestas del EUCAST, así como de canalizar y gestionar las consultas específicas en el campo del estudio de la sensibilidad antimicrobiana entre los microbiólogos expertos en esta tarea y el comité europeo. De esta forma, se detectan necesidades y se establecen tareas prioritarias, como es el caso del documento que se expone a continuación. El objeto de esta sencilla «hoja de ruta» no es más que, desde la experiencia de haber superado el proceso, solventar las dudas iniciales que surgen al plantearse migrar del CLSI al EUCAST y tratar de simplificar las acciones a realizar con el único fin de facilitar en la medida de lo posible esta transición.

En estos momentos, y según datos de una encuesta sobre la situación de los Servicios y Unidades de Microbiología en España (datos no publicados), del Control de Calidad de la SEIMC y de estudios multicéntricos<sup>3</sup>, en torno al 50-65% de los Servicios/Unidades de Microbiología en España ya han implementado la normativa del EUCAST como referencia única o complementada con algunos criterios del CLSI.

El documento guía que se presenta se ha simplificado en forma de decálogo (tabla 1), intentando que realmente sea un documento más práctico que teórico, y citando las fuentes de origen para que quienes quieran profundizar en el tema puedan hacerlo a partir de la bibliografía proporcionada.

## Recomendaciones a tener en cuenta

1. *Revisión del manual de puntos de corte y las reglas de interpretación del EUCAST*<sup>4-6</sup>.

En este primer paso se deben tener en cuenta algunos aspectos como los que, a modo de ejemplo, se refieren a continuación:

- Para el EUCAST la categoría resistente (R) se define como un valor «mayor de» (>), mientras que el CLSI lo define como «mayor o igual a» (≥).
- EUCAST no refiere de forma individualizada la categoría de sensibilidad intermedia (I) simplemente por simplificar las tablas. Obviamente, esta categoría existe y se refiere a la zona que queda entre las concentraciones mínimas inhibitorias o los diámetros de halos de inhibición comprendidos entre los puntos de corte de sensible (S) y resistente (R). Recientemente, el EUCAST ha propuesto una redefinición de la categoría «intermedia» (*Susceptible*,

increased exposure) que refleja únicamente los aspectos relacionados con la exposición del microorganismo al antibiótico (por ajuste del régimen de dosificación o por concentración en el sitio de la infección), y no los técnicos derivados del propio estudio de sensibilidad en el laboratorio<sup>7</sup>. Se propone la interpretación de la categoría I como «Sensible, cuando se incrementa la exposición».

- Un punto de corte de  $S \geq 50$  mm es una escala arbitraria para aquellas situaciones en las que las cepas salvajes se categorizan como intermedias; por ejemplo, trimetoprim-sulfametoxazol y *Enterococcus* spp.
- Para la evaluación de la CMI de las combinaciones de amoxicilina-ácido clavulánico y de ampicilina-sulbactam, la concentración del inhibidor está fijada para el ácido clavulánico en 2 mg/l y para el sulbactam en 4 mg/l y no es una proporción (2:1) como en el caso del CLSI. Para piperacilina-tazobactam, ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam la concentración es fija en ambos comités (2 mg/l en el primer caso y 4 mg/l en el resto de combinaciones)<sup>8</sup>. Este hecho implica un mayor porcentaje de resistencia, pero una mejor correlación clínica. Debe tenerse asimismo en cuenta que los puntos de corte del EUCAST para amoxicilina-ácido clavulánico son diferentes en la infección urinaria y en la infección sistémica.
- En cuanto a las quinolonas, los puntos de corte del EUCAST son más restrictivos que los definidos por el CLSI. En *Salmonella enterica* se debe determinar la CMI de ciprofloxacino, levofloxacino u ofloxacino para detectar la presencia de cepas con bajo nivel de resistencia a quinolonas, incluidas las cepas que producen proteínas Qnr o con la variante de la enzima bifuncional AAC(6′)-Ib-cr<sup>8,9</sup>. El COESANT considera que esta recomendación debería extenderse al resto de enterobacterias, al menos cuando producen infecciones invasivas. En los Servicios/Unidades que utilizan mayoritariamente el método de disco-difusión, el estudio de la sensibilidad al ácido nalidíxico ayuda al reconocimiento fenotípico de parte de estos mecanismos de resistencia frente a quinolonas.
- Los puntos de corte del imipenem y del meropenem del EUCAST en enterobacterias son menos restrictivos en cuanto a su traducción en la categoría clínica; no así el punto de corte de cribado de carbapenemasas, que pretende aumentar la sensibilidad en la detección de las mismas<sup>10-12</sup>. Si se confirma la presencia de este mecanismo de resistencia, es obligado dar el resultado de la CMI de los carbapenémicos dada la posibilidad de usarlos en combinación (menor tasa de fracaso que otras alternativas) siempre que la CMI sea  $\leq 8$  mg/l según modelos Pk/Pd y resultados clínicos<sup>13,14</sup>.
- Para trimetoprim-sulfametoxazol en proporción 1:19, los valores de CMI se expresan como concentración de trimetoprim.
- Existen grandes variaciones en cuanto a los puntos de corte establecidos por el EUCAST y el CLSI para antibióticos como el aztreonam<sup>15</sup> o la fosfomicina.
- Los puntos de corte de los azoles y las equinocandinas son específicos de especie y dependen de las diferentes combinaciones de antifúngico y especie de *Candida/Aspergillus*<sup>16-18</sup>. El EUCAST no recomienda por el momento el estudio de la sensibilidad antifúngica a caspofungina frente a aislados de *Candida* spp. debido a la elevada variabilidad que existe en los resultados obtenidos entre diferentes laboratorios. La sensibilidad a caspofungina frente a *Candida* spp. se puede extrapolar de los resultados del estudio de anidulafungina y micafungina, recomendándose evaluar ambas equinocandinas para detectar fenotipos infrecuentes de cepas resistentes solo a una u otra de forma individual.

2. Comunicación de la intención de implementar la normativa del EUCAST a los proveedores de los sistemas comerciales de antibiograma para planificar los cambios de programas informáticos necesarios.

Si se dispone de un sistema comercial para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos, se recomienda comunicar con

**Tabla 2**

Diferencias en la carga de los discos entre el EUCAST y el CLSI

Agente antimicrobiano	Carga del disco	
	EUCAST	CLSI
Benzilpenicilina	1 unidad	10 unidades
Ampicilina	2 y 10 $\mu\text{g}^a$	10 $\mu\text{g}$
Amoxicilina-ácido clavulánico	2-1 y 20-10 $\mu\text{g}^b$	20-10 $\mu\text{g}$
Piperacilina	30 $\mu\text{g}$	100 $\mu\text{g}$
Piperacilina-tazobactam	30-6 $\mu\text{g}$	100-10 $\mu\text{g}$
Cefotaxima	5 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
Ceftarolina	5 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
Ceftazidima	10 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
Gentamicina de alta carga	30 $\mu\text{g}$	120 $\mu\text{g}$
Vancomicina	5 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
Linezolid	10 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
Mupirocina	200 $\mu\text{g}$	10 $\mu\text{g}$
Nitrofurantoína	100 $\mu\text{g}$	300 $\mu\text{g}$

<sup>a</sup> 2  $\mu\text{g}$  para *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus saprophyticus* y estreptococos.

<sup>b</sup> 2-1  $\mu\text{g}$  para *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Pasteurella multocida*.

antelación al proveedor la intención de adoptar los criterios del EUCAST para programar la adaptación del programa informático y la configuración de los paneles (actualmente en revisión)<sup>19</sup>. Si se utiliza un lector semiautomático de pruebas de disco-difusión debe comunicarse igualmente al proveedor la necesidad de que adapte los sistemas expertos y los puntos de corte a los criterios del EUCAST.

3. Revisar las recomendaciones específicas para la técnica de disco-difusión.

Se han de tener en cuenta las recomendaciones específicas del EUCAST para la técnica de disco-difusión<sup>20,21</sup> (por ejemplo, no incubar las placas ni menos de 16 h ni más de 20 h, salvo excepciones concretas, como es el caso de *Corynebacterium* spp.).

4. Prever el cambio de carga de algunos discos y de medio de cultivo para algunos microorganismos.

En la técnica de disco-difusión se ha de tener presente que cambia la carga del antibiótico en algunos discos (tabla 2). Además, en el caso de los estreptococos y otras especies bacterianas, como *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Corynebacterium* spp., *Aerococcus sanguinicola* y *Aerococcus urinae*, así como *Kingella kingae*, se recomienda utilizar agar Mueller-Hinton suplementado con un 5% de sangre de caballo desfibrinada y 20 mg/l de  $\beta$ -nicotinamida adenina dinucleótido (NAD)<sup>22</sup>.

5. Decidir los puntos de corte a adoptar en los supuestos en que el EUCAST no se ha pronunciado.

Cada Servicio/Unidad de Microbiología debe decidir qué puntos de corte se aplican en aquellos casos en los que el EUCAST aún no tenga criterios. Para ello, debe tenerse en cuenta el documento del EUCAST antes referido<sup>1</sup>.

- Puntos de corte Pk/Pd no relacionados con la especie microbiana.
- En ausencia de puntos de corte Pk/Pd, interpretar el resultado en función de su pertenencia a la población salvaje (sensible) o a la población que pueda tener un mecanismo de resistencia (resistente).
- Para dudas concretas, recurrir al COESANT.

6. Verificar que se dispone de las cepas control adecuadas.

Verificar que se dispone de las principales cepas control adecuadas en el laboratorio tanto para los controles rutinarios (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, *Haemophilus influenzae* ATCC 49766, *Campylobacter jejuni* ATCC 33560, *Candida krusei* ATCC 6258; *Candida parapsilosis* ATCC

22019) como para la detección de los principales mecanismos de resistencia<sup>6</sup>.

- Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y resistencia de algunas combinaciones de betalactámico-inhibidor de betalactamasas como ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam y piperacilina-tazobactam: *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 productora de SHV-18.
- Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (gen *mecA*): *Staphylococcus aureus* NCTC 12493.
- Enterococo resistente a vancomicina (fenotipo VanB): *Enterococcus faecalis* ATCC 51299.
- Enterococo con resistencia de alto nivel a la gentamicina: *Enterococcus faecalis* ATCC 51299.
- Haemophilus influenzae* con disminución de la sensibilidad a la ampicilina debida a mutaciones en las PBP: *Haemophilus influenzae* ATCC 49247.
- Resistencia a colistina: *Escherichia coli* NCTC 13846 (*mcr-1*).

#### 7. Adaptar la información documental y el sistema de soporte informático del laboratorio.

Realizar todos los cambios necesarios en los documentos o procedimientos de trabajo disponibles en el laboratorio (documentación técnica y manuales de calidad) así como en el sistema de soporte informático del laboratorio y en los resultados que se envíen en su caso a la historia clínica del paciente.

#### 8. Información de los diferentes niveles de las posibles variaciones de interpretación de la sensibilidad.

Informar a los facultativos responsables del paciente y a las Comisiones de Infecciones y/o Política de Antimicrobianos y de Farmacia de las posibles variaciones de interpretación de la sensibilidad<sup>23</sup>. Comunicar también si se decide dejar de informar el antibiograma interpretado en el caso de determinados mecanismos de resistencia como las cepas que expresan BLEE; en estos casos, añadir un comentario al respecto en el informe del laboratorio tal y como recomienda el EUCAST en sus documentos.

#### 9. Considerar las diferencias en el análisis de los informes de sensibilidad acumulada.

Este dato se debe tener presente al analizar los resultados de los informes acumulados de sensibilidad, que pueden variar en algunos aspectos respecto a los de otros años (disminución de la sensibilidad en las combinaciones especie-antimicrobiano en las que existe variación en los puntos de corte) y elaborar estos según las directrices del EUCAST<sup>23-27</sup> y las recomendadas en los Procedimientos en Microbiología Clínica de la SEIMC<sup>28</sup>.

#### 10. Consultar dudas o dificultades al COESANT.

Consultar cualquier cuestión derivada del proceso de transición del CLSI al EUCAST con el COESANT (<http://coesant-seimc.org/>).

## Financiación

Para la realización de este documento no se ha contado con financiación específica. Las actividades del COESANT están parcialmente financiadas por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La investigación de MNL, RC, FFC, AO y LMM está financiada por el Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016 y el Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD16/0016/0003; RD16/0016/0011; RD16/0016/0001; RD16/0016/0004; RD16/0016/0008) cofinanciadas por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa», Programa Operativo Crecimiento Inteligente 2014-2020.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial susceptibility tests on groups of organisms or agents for which there are no EUCAST breakpoints. 2016. Disponible en: <http://www.eucast.org>.
- Martínez-Martínez L, Pascual A, Cantón R. El Comité Español del Antibiograma (COESANT), en sintonía con EUCAST. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:639–40.
- Díez-Aguilar M, Conejo MC, Morosini MI, Tormo Palop N, Gimeno C, Cantón R, et al. Susceptibility testing and detection of  $\beta$ -lactam resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae*: A multicentre national proficiency study. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51:612–9.
- Leclercq R, Cantón R, Brown DFJ, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:141–60.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST intrinsic resistance and exceptional phenotypes, Expert Rules version 3.1. 2016. Disponible en: [http://www.eucast.org/expert\\_rules](http://www.eucast.org/expert_rules).
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST. V8.0. 2018. Disponible en: <http://www.eucast.org>.
- Kahlmeter G. EUCAST proposes to change the definition and usefulness of the susceptibility category 'Intermediate.'. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:894–5.
- Rodríguez-Martínez JM, Machuca J, Calvo J, Díaz-de-Alba P, Rodríguez-Miróns C, Gimeno C, et al. Challenges to accurate susceptibility testing and interpretation of quinolone resistance in *Enterobacteriaceae*: Results of a Spanish multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2038–47.
- Skov R, Matuschek E, Sjölund-Karlsson M, Åhman J, Petersen A, Stegger M, et al. Development of a pefloxacin disk diffusion method for detection of fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica*. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3411–7.
- Cantón R, Canut A, Morosini MI, Oliver A. Breakpoints for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: Is the problem solved? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:33–40.
- Fattouh R, Tijet N, McGeer A, Poutanen SM, Melano RG, Patel SN. What is the appropriate meropenem MIC for screening of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in low-prevalence settings? *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:1556–9.
- EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2.0. 2017. Disponible en: <http://www.eucast.org>.
- Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: An evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:682–707.
- Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:e00079-17.
- Juan C, Conejo MC, Tormo N, Gimeno C, Pascual A, Oliver A. Challenges for accurate susceptibility testing, detection and interpretation of -lactam resistance phenotypes in *Pseudomonas aeruginosa*: Results from a Spanish multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:619–30.
- Cuenca-Estrella M, Alastruey-Izquierdo A, Gómez-López A, Monzón A. Antifungal susceptibility testing in yeasts. Update and novelties. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31 Suppl 1:53–8.
- Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Jones RN. Comparison of EUCAST and CLSI broth microdilution methods for the susceptibility testing of 10 systemically active antifungal agents when tested against *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79:198–204.
- Chowdhary A, Singh PK, Kathuria S, Hagen F, Meis JF. Comparison of the EUCAST and CLSI broth microdilution methods for testing isavuconazole, posaconazole, and amphotericin B against molecularly identified mucorales species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:7882–7.
- Cantón R, Alós JI, Baquero F, Calvo J, Campos J, Castillo J, et al. Recomendaciones para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad in vitro con sistemas automáticos y semiautomáticos *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:394–400.
- Matuschek E, Brown DFJ, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O255–66.
- Check list to facilitate implementation of antimicrobial susceptibility testing with EUCAST breakpoints. v1.0 valid from 2010-05-28. Disponible en: [http://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/disk\\_diffusion\\_implementation/](http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/disk_diffusion_implementation/).
- EUCAST disk diffusion method for antimicrobial susceptibility testing. Version 6.0. 2017. Disponible en: [www.eucast.org](http://www.eucast.org).
- Sánchez-Bautista A, Coy J, García-Shimizu P, Rodríguez JC. Cambio de CLSI a EUCAST en la interpretación de la sensibilidad a antimicrobianos: ¿cómo influye en nuestro medio? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:229–32.

24. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L, et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:349–83.
25. 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.
26. Hombach M, Mouttet B, Bloemberg GV. Consequences of revised CLSI and EUCAST guidelines for antibiotic susceptibility patterns of ESBL- and AmpC-lactamase-producing clinical *Enterobacteriaceae* isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2092–8.
27. Hombach M, Wolfensberger A, Kuster SP, Bottger 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.
28. Calvo Montes J, Canut Blasco A, Martínez-Martínez L, Rodríguez Díaz JC. Preparación de informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos. 51. Martínez-Martínez L (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica.* Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), 2014.