

# Guía provisional para laboratorios sobre el cultivo clínico de Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos del módulo sobre resistencia a los antimicrobianos de la Red de Acción Global en la Atención Médica (GAIHN-AR)

Esta guía está dirigida a los entornos de atención médica global que participen en la GAIHN-AR.

Versión 1, octubre del 2023



**Centers for Disease Control and Prevention**  
National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases

## Índice

Glosario.....	3
Acrónimos.....	5
Introducción.....	6
Consideraciones generales.....	6
Organismos de prioridad y carbapenemasas selectivas.....	7
Estructura de remisiones a laboratorios de la red.....	8
A. Pruebas estándar de la GAIHN-AR para todos los ERC de prioridad.....	8
B. Pruebas estándar de la GAIHN-AR para todos los ERC-PC de prioridad.....	8
C. Caracterización adicional para ERC-PC selectos.....	9
Comunicación de alertas y medidas.....	9
Métodos de realización de pruebas de laboratorio.....	11
A. Identificación de organismos.....	11
B. Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos (AST).....	11
C. Pruebas fenotípicas amplias de producción de carbapenemasas.....	12
D. Métodos de identificación de carbapenemasas.....	13
Consideraciones y sugerencias acerca del flujo de trabajo.....	15
Registro de los resultados de laboratorio.....	16
Notificación de datos de laboratorio.....	17
Retención de datos y cepas aisladas.....	17
Consideraciones sobre la calidad de los laboratorios.....	18
Referencias.....	18
Apéndice A: AST complementarias recomendadas en laboratorios de referencia.....	19
Apéndice B: Explicaciones de la accesibilidad para la Figura 1 y la Figura 2.....	21

## Glosario

**Alerta:** resultados de pruebas de detección de la GAIHN-AR que requieren notificación inmediata al personal de prevención de infecciones. Los criterios de alerta específicos se definen en el documento en la sección "[Comunicación de alertas y medidas](#)".

**Organismos resistentes a los antimicrobianos:** algunos hongos y bacterias son naturalmente (intrínsecamente) resistentes a ciertos antimicrobianos. A efectos de este documento, este término se refiere a bacterias que son resistentes a una o más clases de antimicrobianos, a los cuales son comúnmente sensibles.

**Prueba fenotípica amplia de producción de carbapenemasas:** pruebas de laboratorio que detectan la actividad de carbapenemasas. Los ejemplos de métodos de pruebas fenotípicas de carbapenemasas incluyen el método modificado de inactivación de carbapenémicos (mCIM), Blue Carba y Carba NP. Estos métodos no pueden identificar genes con carbapenemasas y enzimas carbapenemasas específicos, pero podrían ser útiles, en particular en áreas de baja prevalencia de Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos, productores de carbapenemasas (ERC-PC), para reducir la cantidad de cepas aisladas de Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos (ERC) que requieran pruebas de identificación de genes con carbapenemasas o enzimas carbapenemasas, y para fundamentar medidas de prevención y control de infecciones (PCI).

**Organismos resistentes a los carbapenémicos (ORC):** bacterias gramnegativas, tales como Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, que prueban ser resistentes a al menos un carbapenémico contra el cual no son intrínsecamente resistentes.

**Carbapenemasas:** tipos de enzimas beta( $\beta$ )-lactamasas que pueden hidrolizar penicilinas, cefalosporinas y antibióticos carbapenémicos. Las bacterias que producen carbapenemasas pueden causar infecciones difíciles de tratar. Los genes con carbapenemasas, que codifican estas enzimas, a menudo son portados en elementos genéticos móviles, como plásmidos, y tienen el potencial de propagarse rápidamente en los entornos de atención médica.

**Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos, productores de carbapenemasas (ERC-PC):** Enterobacterales que prueban ser resistentes a al menos un agente carbapenémico y que producen o portan genes que codifican al menos una carbapenemasa. Los ERC-PC están asociados a altos niveles de resistencia a los antimicrobianos y a infecciones difíciles de tratar. Para obtener más información sobre los ERC-PC, visite <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/technical-info.html>.

**Organismos productores de carbapenemasas (OPC):** organismos que producen o portan un gen que codifica una carbapenemasa.

**Cultivo clínico:** cultivos clínicos recolectados como parte del cuidado de rutina del paciente (p. ej., cultivo de sangre, cultivo de orina, etc.). Con fines de salud pública, la identificación de organismos resistentes a los antimicrobianos como los ERC-PC permite la implementación de medidas de PCI adecuadas y la detección de carbapenemasas para las cuales se deben aplicar estrategias de contención. En algunos casos, el paciente podría estar asintóticamente colonizado por un organismo resistente a los antimicrobianos (p. ej., encontrar ERC-PC en cultivo de orina obtenido de un paciente asintomático); sin embargo, aún se deberían implementar acciones de control de infecciones, como iniciar precauciones de contacto o contención (si fuera adecuado), debido al riesgo de transmisión a otros pacientes.

**Pruebas de colonización:** el uso de pruebas de laboratorio para determinar si un paciente está asintóticamente colonizado (es decir, es portador) por organismos resistentes a los antimicrobianos tales como ERC-PC para poner en práctica medidas de PCI adecuadas durante el cuidado del paciente con el fin de limitar la transmisión a los demás.

**Carbapenemasas nuevas o no selectivas confirmadas:** una carbapenemasa que no ha sido detectada nunca o que no es una de las carbapenemasas selectivas (carbapenemasa *Klebsiella pneumoniae* (KPC), metalo- $\beta$ -lactamasa tipo Nueva Delhi (NDM), metalo- $\beta$ -lactamasa codificada por el integrón verona (VIM), metalo- $\beta$ -lactamasa tipo imipenemasa (IMP) y oxacilinas (similar a OXA-48) y que es inusual para el establecimiento de atención médica. La identificación de una carbapenemasa nueva requiere el uso de la secuenciación del genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés), y las carbapenemasas no selectivas pueden confirmarse por PCR o WGS. La comprensión epidemiológica de las carbapenemasas nuevas y de algunas carbapenemasas no selectivas no es clara (p. ej., poblaciones en riesgo, modos de transmisión, etc.) y requerirá una respuesta de contención de nivel 1.

**Respuesta de contención:** las actividades descritas en la Guía provisional para actividades de contención de la GAIHN-AR que se implementen en respuesta a la detección de una única amenaza de resistencia a los antimicrobianos. Si bien la contención se puede usar para varios organismos resistentes a los antimicrobianos, la GAIHN-AR actualmente se enfoca en la implementación de una respuesta de contención para ERC-PC que contengan una carbapenemasa nueva, o una carbapenemasa rara selectiva o no selectiva.

**Establecimiento de atención médica (HCF):** en este documento, se refiere al entorno hospitalario.

**Identificación molecular o enzimática de las carbapenemasas:** métodos de pruebas de laboratorio como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o inmunocromatografía que tienen como objetivo identificar cinco genes con carbapenemasas o enzimas carbapenemasas selectivos específicos: KPC, NDM, VIM, IMP y similares a OXA-48.

**Carbapenemasas no selectivas:** carbapenemasas distintas a KPC, NDM, IMP, VIM y a las similares a OXA-48. Los genes con carbapenemasas no selectivas pueden ser detectados por PCR adicional, si está disponible, o podrían requerir WGS.

**Organismos panresistentes:** en estas directrices, un organismo panresistente es resistente a todos los antimicrobianos relevantes que se probaron en el laboratorio clínico que presta servicios al establecimiento de atención médica. Los antimicrobianos relevantes para los ERC-PC son aquellos que son activos contra los Enterobacterales y que están disponibles para el tratamiento en el establecimiento de atención médica. Se recomienda la confirmación de panresistencia y caracterización adicional por un laboratorio de referencia para todos los organismos potencialmente panresistentes.

**Organismos de prioridad:** los organismos ERC de prioridad para la GAIHN-AR incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (anteriormente *Enterobacter*) *aerogenes* y *Enterobacter spp.* (Si no se pueden obtener las especies en algunas de las cepas aisladas, usar el género). Los establecimientos de atención médica podrían actuar de forma selectiva contra organismos resistentes a los carbapenémicos adicionales según lo deseen, de acuerdo con la epidemiología local y los recursos disponibles.

**Carbapenemasas nuevas o no selectivas presuntas:** las cepas aisladas que den positivo para la producción de carbapenemasas usando un método de pruebas fenotípicas (p. ej., mCIM) pero den negativo para TODOS los genes con carbapenemasas selectivas (incluidas al menos KPC, NDM, VIM, IMP y similares a OXA-48) podrían tener un gen con carbapenemasas nuevas o no selectivas. Los genes con carbapenemasas nuevas son detectables solo a través de la WGS.

**Carbapenemasas selectivas:** en este documento, las carbapenemasas de interés para la GAIHN-AR incluyen KPC, NDM, VIM, IMP y similares a OXA-48, para las cuales actualmente se tiene amplia información epidemiológica. Las carbapenemasas selectivas también podrían incluir otras que son de importancia local o nacional.

## Acrónimos

Acrónimo	Definición
<b>AST</b>	Prueba de sensibilidad a los antimicrobianos
<b>CDC</b>	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos
<b>CLSI</b>	Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio
<b>ERC-PC</b>	Enterobacteriales resistentes a los carbapenémicos, productores de carbapenemasas
<b>EUCAST</b>	Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
<b>GAIHN-AR</b>	Módulo sobre resistencia a los antimicrobianos de la Red de Acción Global en la Atención Médica
<b>HCF</b>	Establecimiento de atención médica
<b>ICT</b>	Prueba de inmunocromatografía
<b>IFU</b>	Instrucciones para el uso
<b>IMP</b>	Metallo- $\beta$ -lactamasa- tipo imipenemasa
<b>PCI</b>	Prevención y control de infecciones
<b>KPC</b>	Carbapenemasa <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<b>NDM</b>	Metallo- $\beta$ -lactamasa tipo Nueva Delhi
<b>OXA</b>	Oxacilinas
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>POC</b>	Punto de contacto
<b>RT-PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
<b>TAT</b>	Tiempo de entrega de resultados
<b>VIM</b>	Metallo- $\beta$ -lactamasa codificada por el integrón verona
<b>WGS</b>	Secuenciación del genoma completo

## Introducción

Como miembros del módulo sobre resistencia a los antimicrobianos de la Red de Acción Global en la Atención Médica (GAIHN-AR) de los CDC, los laboratorios participantes desde el nivel local hasta el global colaboran para detectar y caracterizar las amenazas de resistencia a los antimicrobianos. Una vez detectadas, estas amenazas de resistencia a los antimicrobianos se comunican rápidamente de las redes de laboratorios clínicos y de referencia al establecimiento de atención médica (HCF) afectado, y a los colaboradores de prevención y control de infecciones (PCI). Esto facilita respuestas adecuadas, como el inicio de medidas de PCI adicionales, desde usar precauciones de contacto hasta desencadenar una respuesta de contención.

**Nota: Se puede encontrar información adicional respecto a las actividades de contención después de identificar ciertos ERC-PC selectivos en la "Guía provisional para actividades de contención del módulo sobre resistencia a los antimicrobianos de la Red de Acción Global en la Atención Médica (GAIHN-AR)".**

Los laboratorios que participan en la GAIHN-AR identifican y caracterizan rápidamente cepas aisladas de Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos (ERC) para detectar ERC productores de carbapenemasas (o positivos para genes con carbapenemasas) selectivos (ERC-PC). Las carbapenemasas son enzimas que pueden descomponer (hidrolizar) una variedad de antimicrobianos, incluidos los carbapenémicos. Los genes con carbapenemasas, los cuales codifican estas enzimas, a menudo se portan en elementos genéticos móviles (como los plásmidos) y pueden propagar rápidamente la resistencia entre las bacterias a través de una transferencia horizontal genética; las bacterias resistentes se pueden propagar entre los pacientes y los establecimientos de atención médica. Desde su descubrimiento en la década de 1990, las carbapenemasas móviles se han propagado en todo el mundo, con prevalencia de esporádica a endémica según la región<sup>[1]</sup>.

Los laboratorios clínicos y de referencia en la GAIHN-AR proporcionan a los establecimientos de atención médica el acceso a pruebas avanzadas para detectar organismos resistentes a los antimicrobianos, cuando sea indicado, e iniciarán un enfoque coordinado para proporcionar pruebas y capacidad de caracterización adicionales cuando sea necesario.

Al usar la toma de decisiones compartida y datos epidemiológicos disponibles, los laboratorios locales, según lo acordado, comparten cepas aisladas, y datos desidentificados a nivel de cepas aisladas asociados, con otros laboratorios de la red a fin de mejorar su comprensión, respuesta y preparación ante amenazas de resistencia a los antimicrobianos nuevas y conocidas.

**Este documento describe las expectativas para la realización de pruebas de los laboratorios de la GAIHN-AR de cepas aisladas de cultivos clínicos, lo cual incluye: prioridades y estrategias para la realización de pruebas, estructura general de la red de laboratorios de referencia, métodos recomendados para la realización de pruebas de laboratorio, consideraciones del flujo de trabajo, comunicación de los resultados, almacenamiento de las cepas aisladas, y manejo, análisis y retención de datos.**

## Consideraciones generales

Al usar este documento, los laboratorios de la GAIHN-AR deberían considerar lo siguiente:

- Este documento recomienda opciones para los métodos de realización de pruebas de laboratorio. Los métodos usados por los laboratorios no se limitan a estas opciones; sin embargo, los métodos de pruebas alternativos deberían identificar y caracterizar los ERC-PC con tiempos de entrega de resultados (TAT, por sus siglas en inglés) y precisión parecidos a los que se recomiendan aquí.
- Cada laboratorio de la Red debería designar un punto de contacto (POC, por sus siglas en inglés) para liderar la coordinación del laboratorio con otros laboratorios de la red GAIHN-AR, así como con los equipos de PCI a nivel nacional y local. Este punto de contacto debería tener conocimientos y experiencia en la detección y diagnóstico clínico de la resistencia a los antimicrobianos. La información de contacto actualizada del punto de contacto debe compartirse con los colaboradores de la GAIHN-AR relevantes.

**Nota: El uso de marcas y de fuentes comerciales en este documento se realiza solo con fines de identificación y no implica el aval del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos.**

## Organismos de prioridad y carbapenemasas selectivas

Los organismos de prioridad para la GAIHN-AR incluyen Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos, productores de carbapenemasas (ERC-PC), específicamente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*<sup>1,2</sup>, *Klebsiella oxytoca*<sup>1</sup>, *Klebsiella (anteriormente Enterobacter) aerogenes*, y *Enterobacter spp.* (Si no se pueden identificar las especies en algunas de las cepas aisladas, categorizar por género.) Las carbapenemasas seleccionadas para la detección por la GAIHN-AR son KPC, NDM, VIM, IMP, similares a OXA-48. Sin embargo, la GAIHN-AR también tiene como objetivo detectar carbapenemasas no selectivas adicionales, con enfoque especial en carbapenemasas nuevas<sup>3</sup> presuntas y confirmadas. Si las prioridades de un país incluyen organismos resistentes a los antimicrobianos o carbapenemasas adicionales a los seleccionados por la GAIHN-AR, estas prioridades podrían ser incluidas en los protocolos de la GAIHN-AR específicos para ese país.

Los laboratorios de la GAIHN-AR detectarán amenazas de resistencia a los antimicrobianos priorizadas a partir de dos fuentes: cultivos clínicos y pruebas de colonización. Esta guía se enfoca en la detección de ERC-PC a partir de cultivos clínicos recolectados de pacientes internados y ambulatorios<sup>4</sup> durante el curso de cuidados de rutina. Para las directrices sobre pruebas de colonización, remitirse a la "Guía provisional para laboratorios sobre las pruebas de colonización por organismos resistentes a los carbapenémicos del módulo sobre resistencia a los antimicrobianos de la Red de Acción Global en la Atención Médica (GAIHN-AR)".

En el caso de los cultivos clínicos diagnósticos, se deberían incluir para la GAIHN-AR solo los organismos de prioridad identificados como patógenos potenciales por el personal de bacteriología que realice las pruebas de cultivo de rutina. Para estos organismos se deberían hacer pruebas estándar de la GAIHN-AR. Un subgrupo podría requerir pruebas complementarias, como se indica en las siguientes secciones.

Notas técnicas:

- Los laboratorios deberían concentrarse en Enterobacterales que prueben ser **resistentes** a por lo menos un carbapenémico usando los valores críticos para los carbapenémicos del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) o del Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST).
- Detección inicial de ERC-PC: Si se detectan primero los mismos ERC-PC de múltiples fuentes en un paciente el mismo día, realizar pruebas estándar de la GAIHN-AR en la fuente de las cepas aisladas más invasivas.
- Detección subsiguiente de ERC-PC: Una vez que se haya identificado una cepa aislada de ERC-PC en un paciente, las cepas aisladas de ERC-PC subsiguientes de la misma especie en los cultivos clínicos durante la misma admisión de ese paciente **no** requieren pruebas fenotípicas o genotípicas de detección de carbapenemasas, a menos que cambios en el patrón de resistencia indiquen la realización de pruebas completas de la GAIHN-AR. Sin embargo, si los patrones de resistencia cambian en cepas aisladas subsiguientes, entonces se recomienda realizar pruebas fenotípicas o genotípicas de detección de carbapenemasas. Si el mismo ERC-PC de un cultivo subsiguiente adquiere un gen adicional con carbapenemasas o presenta panresistencia al panel de pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos (AST) clínico de rutina, entonces el equipo de PCI del establecimiento de atención médica debería ser notificado (mediante una nueva alerta) para determinar la respuesta adecuada. Podría justificarse realizar pruebas de laboratorio complementarias, según la situación.
- Las recomendaciones de la GAIHN-AR sobre la realización de pruebas no deberían quitarle mérito a cualquier prueba adicional realizada como parte de la práctica de rutina de un establecimiento.

<sup>1</sup> Los laboratorios clínicos que no puedan identificar *Klebsiella* deberían realizar pruebas estándar de la GAIHN-AR y fundamentar medidas de PCI para todas las cepas aisladas del género *Klebsiella*.

<sup>2</sup> Para los usuarios de MALDI, la identificación a nivel de *Klebsiella pneumoniae* complex es suficiente.

<sup>3</sup> Las cepas aisladas que den positivo para la producción de carbapenemasas usando un método de prueba fenotípica (p. ej., mCIM) pero den negativo para TODAS las carbapenemasas selectivas podrían tener un gen con carbapenemasas nuevas o no selectivas.

<sup>4</sup> El alcance de las pruebas de laboratorio puede adaptarse a las metas de PCI y la disponibilidad de recursos para las pruebas de detección de ERC-PC más allá de las unidades de prevención selectivas (TPU, por sus siglas en inglés) en los sitios.

## Estructura de remisiones a laboratorios de la red

La GAIHN-AR cuenta con una red de laboratorios, incluidos los laboratorios clínicos en hospitales participantes y laboratorios de apoyo de referencia a nivel subnacional, de país, regional y global para detectar y caracterizar ERC-PC. Para obtener detección y caracterización rápidas a fin de tomar medidas de PCI inmediatas, los laboratorios de la GAIHN-AR deberían coordinar un sistema de pruebas y remisiones con base en las capacidades disponibles en cada laboratorio en su red de remisiones. Como mínimo, se deberían completar pruebas estándar de la GAIHN-AR para todos los organismos ERC de prioridad para la GAIHN-AR recuperados de un cultivo clínico. Si se detecta la producción de carbapenemasas, se deberían hacer pruebas adicionales a los ERC-PC para determinar los tipos de carbapenemasas presentes. Los ERC-PC selectos podrían requerir la realización de pruebas adicionales, en particular si se sospecha que hay una carbapenemasa nueva o no selectiva (ver la Sección C más abajo "Caracterización adicional para ERC-PC selectos"). Todos los flujos de trabajo para las pruebas de detección se deberían realizar de modo que se optimicen los tiempos de entrega de los resultados de laboratorio, a fin de mejorar la atención al paciente y permitir una respuesta rápida de medidas de PCI.

### A. Pruebas estándar de la GAIHN-AR para todos los ERC de prioridad

Para todos los organismos de prioridad para la GAIHN-AR recuperados de cultivos clínicos se deberían hacer pruebas estándar de la GAIHN-AR en el laboratorio clínico que apoya al establecimiento de atención médica. Las pruebas estándar de la GAIHN-AR incluyen:

- Identificación de organismos, incluida la especie según esté disponible
- Prueba de sensibilidad a los antimicrobianos (AST), (ver [Tabla 2](#))
- Pruebas fenotípicas amplias para detectar la producción de carbapenemasas (p. ej., mCIM, CarbaNP) realizadas junto con pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos o dentro de las 24 horas de la detección de ERC.

Los métodos de pruebas fenotípicas de carbapenemasas basados en inhibidores, incluidos aquellos que diferencian entre carbapenemasas de serinas y metalo- $\beta$ -lactamasas, tales como las pruebas basadas en ácido borónico y ácido etilendiaminotetracético (EDTA), se podrían incluir en el flujo de trabajo del laboratorio, pero no se deberían remplazar por un método fenotípico amplio y no se deberían usar en lugar de la identificación de genes o enzimas.

### B. Pruebas estándar de la GAIHN-AR para todos los ERC-PC de prioridad

Se deberían realizar pruebas a todos los organismos ERC-PC de prioridad para la GAIHN-AR recuperados de cultivos clínicos para detectar todas las carbapenemasas selectivas, incluidas al menos KPC, NDM, VIM, IMP y similares a OXA-48. (Se podrían incluir carbapenemasas adicionales según las prioridades y capacidades locales o del país). Las pruebas estándar de la GAIHN-AR de detección de ERC-PC incluyen:

- Pruebas moleculares (se prefiere la RT-PCR) para identificar genes con carbapenemasas
- Prueba de inmunocromatografía (ICT) para identificar enzimas carbapenemasas selectivas (p. ej., Carba-5)

Se prefiere que el laboratorio clínico realice pruebas estándar de la GAIHN-AR de ERC-PC en el sitio. Los laboratorios que no puedan completar pruebas estándar de la GAIHN-AR de detección de ERC-PC en el sitio podrían remitir las cepas aisladas a un laboratorio de referencia de la GAIHN-AR; sin embargo, el tiempo de entrega de resultados de forma rápida es esencial para facilitar una respuesta de PCI contundente. Idealmente, los procesos y procedimientos deberían ya existir para garantizar que el envío al laboratorio de referencia se haga dentro de las 24 horas, y que este laboratorio pueda enviar los resultados de vuelta al laboratorio que envió las muestras dentro de los 3 días hábiles después de recibir la cepa aislada.



## C. Caracterización adicional para ERC-PC selectos

Las cepas aisladas de ERC-PC que se sospeche que tengan panresistencia<sup>5</sup> o se sospeche que tengan genes con carbapenemasas nuevas o no selectivas podrían necesitar una caracterización adicional, por ejemplo:

- Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos para los que no se hacen pruebas de manera rutinaria en el laboratorio clínico que envía la muestra (ver [Apéndice A](#)).
- PCR para carbapenemasas adicionales conocidas pero no selectivas, si está disponible.
- Secuenciación del genoma completo (WGS) para detectar e identificar carbapenemasas nuevas.

Si se realiza una caracterización adicional en un laboratorio de referencia, los laboratorios de referencia deberían al menos confirmar la identificación del organismo del laboratorio de envío antes de realizar pruebas. Podría ser necesaria la confirmación adicional de otros resultados del laboratorio que envió la muestra con base en las pruebas solicitadas, y esto queda a discreción del laboratorio de referencia. Idealmente, las pruebas confirmatorias se realizan usando métodos alternativos a los del laboratorio que envió la muestra, siempre que sea posible. Por ejemplo, si el laboratorio que envió la muestra usó un instrumento automatizado para hacer pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos, el laboratorio de referencia debería confirmar con un método de referencia para estas pruebas, como la microdilución en caldo.

Como laboratorio de referencia global de la GAIHN-AR, los CDC podrían solicitar que se les envíen algunas cepas aisladas para realizar una caracterización adicional, incluidas las cepas aisladas que se haya confirmado que tienen un mecanismo de resistencia nuevo o inusual. Con el permiso del país, se podría depositar un subgrupo de estas cepas aisladas en el Banco de Cepas Aisladas Resistentes a los Antimicrobianos de los CDC y de la FDA (<https://www.cdc.gov/drugresistance/resistance-bank/index.html>).

## Comunicación de alertas y medidas

Los resultados de pruebas de la GAIHN-AR que deberían desencadenar una revisión inmediata por parte del personal de prevención de infecciones se conocen como **alertas**. Para las cepas aisladas que cumplan con los criterios de alerta (ver [Tabla 1](#)), los laboratorios deberían notificar de inmediato a los equipos de PCI de los establecimientos de atención médica para que faciliten medidas de PCI inmediatas, como la implementación de precauciones de contacto y el posible inicio de actividades de contención. Para las cepas aisladas que cumplan con los criterios de alerta, se elaboró un sistema de niveles (nivel 1, nivel 2 y ni de nivel 1 ni de nivel 2) para ayudar a los establecimientos a priorizar para cuál alerta se debe considerar una respuesta de contención. Este sistema de niveles se describe en detalle en el documento "Guía provisional para actividades de contención del módulo sobre resistencia a los antimicrobianos de la Red de Acción Global en la Atención Médica (GAIHN-AR)".

Los hospitales y los laboratorios de referencia pueden usar o adaptar sus propios sistemas de datos establecidos para comunicar alertas dentro de su hospital y a nivel nacional (si se indica), de acuerdo con sus protocolos locales. Los hospitales o los países que no tengan un laboratorio, datos de PCI ni un sistema de comunicación integrados deberían trabajar internamente con su colaborador a cargo de la implementación según sea necesario para crear un sistema para la comunicación de alertas. Idealmente, los sistemas de datos locales notificarían automáticamente a los equipos de PCI cuando se ingresen a la base de datos de notificaciones ERC-PC que cumplan con los criterios de alerta.

<sup>5</sup> Consultar el glosario para ver la definición de [organismo panresistente](#).

**Tabla 1. Criterios y medidas para alertas de pruebas de cultivos clínicos**

Las notas de pie de página siguen inmediatamente después de la tabla.

Criterios de alerta	Criterios de inclusión	Organismos <sup>1</sup>	Medidas
<b>Producción de carbapenemasas detectada</b>	Las cepas aisladas dan positivo por método fenotípico para la producción de carbapenemasas	Como mínimo: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> o <i>Enterobacter</i> spp.	Dentro de las 24 horas <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Notificar al equipo de PCI</li> <li>■ Registrar la fecha y la hora de la notificación al equipo de PCI</li> </ul> Lo antes posible: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Realizar pruebas de genes o enzimas, si están disponibles</li> <li>■ Si no hay pruebas de genes o enzimas disponibles, enviar las cepas aisladas a un laboratorio de referencia a nivel de país</li> </ul>
<b>Genes con carbapenemasas o enzimas carbapenemasas selectivos<sup>2</sup> detectados (al menos: IMP, KPC, NDM, VIM, o similares a OXA-48)<sup>3</sup> (nivel 2)</b>	Las cepas aisladas dan positivo para genes con carbapenemasas o enzimas carbapenemasas selectivos usando pruebas de PCR o ICT	Como mínimo: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>Enterobacter</i> spp.	Dentro de las 24 horas <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Notificar al equipo de PCI</li> <li>■ Registrar la fecha y la hora de la notificación al equipo de PCI</li> </ul> Si el organismo contiene una carbapenemasa selectiva que es de nivel 2 según el establecimiento de atención médica: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Se recomiendan pruebas de colonización de contactos y se deberían iniciar si hay capacidad disponible<sup>4</sup></li> </ul>
<b>Carbapenemasas nuevas o no selectivas presuntas (nivel 1 presunto)</b>	Prueba fenotípica amplia positiva para la producción de carbapenemasas (p. ej., mCIM) pero negativa para TODOS los genes con carbapenemasas o enzimas carbapenemasas selectivos <sup>2</sup> para los que se hicieron pruebas	Como mínimo: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>Enterobacter</i> spp. <sup>5</sup>	Dentro de las 24 horas <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Notificar al equipo de PCI</li> <li>■ Registrar la fecha y la hora de la notificación al equipo de PCI</li> <li>■ Enviar las cepas aisladas a un laboratorio de referencia a nivel de país u otro laboratorio a nivel de red para realizar pruebas confirmatorias o complementarias aplicables y, si se justifica, WGS.</li> </ul> Si los equipos de laboratorio y PCI determinan que hay una gran preocupación de que estas cepas aisladas representen una carbapenemasa de nivel 1 antes de los resultados de la WGS: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Se recomiendan pruebas de colonización de contactos y se deberían iniciar si hay capacidad disponible<sup>4</sup></li> </ul>
<b>Carbapenemasas nuevas o no selectivas confirmadas (nivel 1)</b>	Carbapenemasas nuevas o no selectivas confirmadas por PCR o WGS complementarias	Como mínimo: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>Enterobacter</i> spp.	Dentro de las 24 horas <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Notificar al equipo de PCI y a todas las autoridades de administración del hospital y de salud pública correspondientes</li> <li>■ Registrar la fecha y la hora de la notificación al equipo de PCI</li> <li>■ Notificar a los CDC Compartir datos de las cepas aisladas y de la WGS, según lo permitan las reglamentaciones locales.</li> </ul> Si el organismo contiene un gen con carbapenemasas que están definidas como de nivel 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Se recomiendan pruebas de colonización a contactos y probablemente se iniciarán si hay capacidad disponible<sup>4</sup></li> </ul>

<sup>1</sup> Las actividades de la GAIHN-AR actualmente están enfocadas en los Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos, productores de carbapenemasas (ERC-PC), pero un establecimiento podría decidir ampliar las alertas para incluir otros organismos productores de carbapenemasas. Además, según la prevalencia y los

Notas de pie de página, continuación

recursos, algunos establecimientos podrían decidir emitir alertas sobre ERC a los cuales todavía no se les haya hecho pruebas para detectar la producción o el mecanismo de resistencia de carbapenemasas, o que no sean productores de carbapenemasas.

<sup>2</sup> Los genes o las enzimas selectivos DEBEN incluir KPC, NDM, VIM, IMP y similares a OXA-48. También podrían incluir otras carbapenemasas que son de importancia local o nacional.

<sup>3</sup> Los establecimientos podrían tomar decisiones con base en la epidemiología para excluir alertas para ciertas carbapenemasas selectivas de la GAIHN-AR detectadas, según la prevalencia de esas carbapenemasas presentes.

<sup>4</sup> Para ver las directrices para laboratorios sobre pruebas de colonización, consultar "Guía provisional para pruebas de colonización por Enterobacteriales resistentes a los carbapenémicos del módulo sobre resistencia a los antimicrobianos de la Red de Acción Global en la Atención Médica (GAIHN-AR)". Para ver más directrices sobre los niveles de respuesta a las alertas, consultar "Guía provisional para actividades de contención del módulo sobre resistencia a los antimicrobianos de la Red de Acción Global en la Atención Médica (GAIHN-AR)".

<sup>5</sup> Excluir cepas aisladas de *Enterobacter* spp. que tengan resistencia intermedia a los carbapenémicos, la cefotaxima, la ceftriaxona y la ceftazidima, pero que sean sensibles a la cefepima. Este perfil de AST es indicativo de altos niveles de  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC combinadas con una mutación de las porinas, y se asocia con resultados falsos positivos de pruebas fenotípicas de producción de carbapenemasas. Incluir cepas aisladas que sean resistentes a los carbapenémicos, pero sensibles a la cefotaxima, la ceftriaxona y la ceftazidima. Este perfil de AST es indicativo de una posible presencia de carbapenemasas IMI o NMC.

## Métodos de realización de pruebas de laboratorio

Esta guía recomienda opciones para los métodos de realización de pruebas de laboratorio. Los métodos usados por los laboratorios de la GAIHN-AR no se limitan a estas opciones; sin embargo, los métodos de realización de pruebas alternativos deberían producir resultados, tiempos de entrega de resultados y precisión comparables a los que se recomiendan aquí. Todos los métodos seleccionados deberían ser adecuadamente verificados y validados<sup>6</sup> para el uso en cada laboratorio. El proceso de verificación y validación proporciona evidencia objetiva de que el método cumplirá con los criterios de aceptación y el uso previsto del laboratorio. Los laboratorios son responsables de entender las limitaciones asociadas a los métodos de realización de pruebas seleccionados, y siempre deberían remitirse a las instrucciones actuales del fabricante para el uso (IFU, por sus siglas en inglés) a fin de tener la información más actualizada.

### A. Identificación de organismos

Se deberían determinar el género y la especie usando uno de los métodos enumerados a continuación:

- Espectrometría de masas MALDI-TOF
- Instrumentos para realizar pruebas automatizados (p. ej., VITEK 2, MicroScan, Phoenix, MIDI, etc.)
- Pruebas bioquímicas (p. ej., tiras API, métodos de tubo, reactivos de mancha)

### B. Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos (AST)

Se deberían hacer pruebas en los organismos para detectar la sensibilidad a los antimicrobianos usando uno de los siguientes métodos:

- Difusión de disco
- Instrumentos para realizar pruebas automatizados (p. ej., VITEK 2, MicroScan y Phoenix)
- Difusión de gradiente (p. ej., Etest, tiras de análisis MIC [MTS])
- Microdilución de caldo (p. ej., Sensititre)

Se insta a todos los laboratorios de la red a incorporar los antimicrobianos enumerados en la **Tabla 2** a sus paneles de AST de rutina para los organismos de prioridad para la GAIHN-AR.

**Tabla 2. Antimicrobianos estándar recomendados para la prueba de sensibilidad**

Las notas de pie de página siguen inmediatamente después de la tabla.

Clase de medicamentos	Antimicrobianos
Carbapenémicos	ertapenem <b>Y al menos 1</b> carbapenémico adicional
Cefalosporinas <sup>1</sup>	cefepima, ceftazidima, y cefotaxima o ceftriaxona <sup>2</sup>
Monobactámicos	aztreonam

<sup>1</sup> La realización de pruebas podría ayudar a identificar carbapenemasas menos comunes (SME, IMI, NMC) u otros mecanismos que otorguen resistencia a los carbapenémicos (hiperproducción de AmpC en ciertas especies).

<sup>2</sup> U otra cefalosporina de tercera generación.

<sup>6</sup> Las validaciones y verificaciones son procesos usados para confirmar la validez y precisión de las pruebas y técnicas de laboratorio. Para apoyar las validaciones y verificaciones, las siguientes plantillas están disponibles en el disco duro externo SharePoint de la GAIHN-AR: verificación Gene Xpert de Cepheid, validación de mCIM, verificación de NG-Test Carba 5, validación de RT-PCR. Además, las cepas aisladas bien caracterizadas del [Banco de Cepas Aisladas Resistentes a los Antibióticos de los CDC y de la FDA](#) que corresponden a las plantillas están disponibles para los colaboradores de la GAIHN-AR.

Los laboratorios deberían enfocarse en Enterobacterales que prueben ser **resistentes** a al menos un carbapenémico usando valores críticos para los carbapenémicos del CLSI o el EUCAST.

Además de realizar AST confirmatorias, se insta a los **laboratorios de referencia** a ofrecer AST adicionales con fines epidemiológicos, clínicos y de salud pública, y a notificar los resultados a los CDC. Los resultados de AST adicionales se pueden usar para investigar fenotipos de ERC-PC a fin de fundamentar las prioridades de la GAIHN-AR para la contención y la caracterización fenotípica complementaria (incluida la WGS), investigar la panresistencia presunta y monitorear la resistencia emergente a nuevos agentes antimicrobianos disponibles en el país para el tratamiento de pacientes infectados por ERC-PC. Las recomendaciones para AST adicionales se pueden encontrar en el [Apéndice A](#).

**Tener en cuenta:** los antimicrobianos enumerados en el [Appendix A](#) están incluidos solo con fines epidemiológicos y de salud pública. No tienen como objetivo reemplazar la lista de antimicrobianos usados o probados por laboratorios para preparar informes clínicos ni contribuir a la toma de decisiones terapéuticas, sino facilitar la detección, notificación y vigilancia de amenazas de resistencia selectivas a los antimicrobianos para la GAIHN-AR.

### C. Pruebas fenotípicas amplias de producción de carbapenemasas

Estas pruebas se pueden usar para determinar si existe la producción de carbapenemasas, pero no pueden identificar las enzimas o genes específicos responsables. Los métodos de pruebas fenotípicas de carbapenemasas basados en inhibidores, incluidos aquellos que diferencian entre carbapenemasas de serinas y metalo- $\beta$ -lactamasas, tales como las pruebas basadas en ácido borónico y EDTA, se podrían incluir en el flujo de trabajo del laboratorio, pero no se deberían reemplazar por un método recomendado y no se deberían usar en lugar de la identificación de genes o enzimas.

Los métodos de realización de pruebas recomendados están enumerados en la **Tabla 3** (más abajo)

**Tabla 3. Características de funcionamiento de métodos de realización de pruebas fenotípicas amplias para detectar la producción de carbapenemasas<sup>1</sup>**

Las notas de pie de página siguen inmediatamente después de la tabla.

#### Recomendado

Nombre de la prueba	Organismos	Tiempo de entrega de resultados	Funcionamiento [ ,6]	Limitaciones [ ,6]
<b>Método de inactivación de carbapenémicos modificado (mCIM)</b>	Enterobacterales <i>Pseudomonas</i>	18-24 horas	Sensibilidad: 97-98 % Especificidad: 95-99 %	Pueden ocurrir falsos positivos con <i>E. cloacae</i> complex Amp-C positivas <sup>2</sup> . El procedimiento para Enterobacterales y <i>P. aeruginosa</i> varía ligeramente.

#### Alternativas recomendadas:

Nombre de la prueba	Organismos	Tiempo de entrega de resultados	Funcionamiento [ ,6]	Limitaciones [ ,6]
<b>CarbaNP (incluso las disponibles comercialmente, p. ej., Rosco, Rapidec)</b>	Enterobacterales <i>Pseudomonas</i>	30 minutos a 2 horas	Sensibilidad: 84-98 % Especificidad: 98-100 %	Se reportaron falsos negativos con cepas mucoides (por ejemplo, algunas cepas de <i>Klebsiella</i> o <i>Pseudomonas</i> ) o carbapenemasas débiles (p. ej., SME, GES, similares a OXA-48). Escasa sensibilidad diagnóstica (38 % - 86 %) para detectar la producción de carbapenemasas de las similares a OXA-48.

Continuación

Nombre de la prueba	Organismos	Tiempo de entrega de resultados	Funcionamiento [ ,6]	Limitaciones [ ,6]
<b>Prueba Blue Carba (BCT), incluidas las pruebas BCT comercialmente disponibles.</b>	Enterobacterales <i>Pseudomonas</i> <i>Acinetobacter</i>	<2 horas	Sensibilidad: 97 % Especificidad: 96 %	Escasa sensibilidad diagnóstica (40 % - 80 %) para detectar la producción de carbapenemasas similares a OXA-48.

## No recomendada

Nombre de la prueba	Organismos	Tiempo de entrega de resultados	Funcionamiento [ ,6]	Limitaciones [ ,6]
<b>Prueba de Hodge modificada (MHT)</b>	Enterobacterales	18-24 horas	Sensibilidad: 95 % Especificidad: 91 %	<b>No recomendada para el uso por CLSI ni EUCAST</b> debido a baja especificidad cuando se aplica a <i>Enterobacter</i> spp.; interpretación difícil y sensibilidad subóptima en algunos casos <sup>3</sup> . Pueden ocurrir falsos positivos con ESBL o cepas aisladas que dan positivo para Amp-C. Falsos negativos con metalo-β-lactamasas (MBL) ( <b>la sensibilidad es del 11 % para MBL</b> ).

<sup>1</sup> La tabla no tiene una lista completa de todas las pruebas fenotípicas amplias disponibles para la detección de carbapenemasas. Los laboratorios no están limitados a estas opciones; sin embargo, los métodos alternativos deberían producir sensibilidad, especificidad y tiempos de entrega de resultados comparables a los que se recomiendan aquí. Cualquier sistema de realización de pruebas seleccionado para el uso debería ser validado a cabalidad antes de la implementación, a fines de entender las limitaciones asociadas a las variantes de los genes, en particular aquellas que se sabe que están circulando en su región local.

<sup>2</sup> Excluir cepas aisladas de *Enterobacter* spp. que tengan resistencia intermedia a los carbapenémicos, la cefotaxima, la ceftriaxona y la ceftazidima, pero que sean sensibles a la cefepima. Este perfil de AST es indicativo de altos niveles de β-lactamasas tipo AmpC combinadas con una mutación de las porinas, y se asocia con resultados falsos positivos de pruebas fenotípicas de producción de carbapenemasas. Incluir cepas aisladas que sean resistentes a los carbapenémicos, pero sensibles a la cefotaxima, la ceftriaxona y la ceftazidima. Este perfil de AST es indicativo de una posible presencia de carbapenemasas IMI o NMC.

<sup>3</sup> La realización de pruebas podría ayudar a identificar carbapenemasas menos comunes (SME, IMI, NMC) u otros mecanismos que otorguen resistencia a los carbapenémicos (hiperproducción de AmpC en ciertas especies).

## D. Métodos de identificación de carbapenemasas

Deben hacerse pruebas en todas las cepas aisladas de ERC-PC para detectar todas las carbapenemasas selectivas, que deberían incluir al menos KPC, NDM, VIM, IMP y similares a OXA-48. Se podrían incluir carbapenemasas adicionales para pruebas de rutina o referencia, según las prioridades locales o del país. Los métodos de identificación de carbapenemasas recomendados están enumerados en la [Tabla 4](#).

Todos los métodos seleccionados deberían ser adecuadamente verificados y validados<sup>7</sup> para el uso en cada laboratorio. Para los métodos de identificación de carbapenemasas, esto incluye la verificación de que las variantes que circulen regionalmente sean detectables usando el método elegido. La desviación de las instrucciones para el uso del fabricante (IFU) requeriría la validación, un proceso más completo que la verificación.

<sup>7</sup> Las validaciones y verificaciones son procesos usados para confirmar la validez y precisión de las pruebas y técnicas de laboratorio. Para apoyar las validaciones y verificaciones, las siguientes plantillas están disponibles en el disco duro externo SharePoint de la GAIHN-AR: verificación Gene Xpert de Cepheid, validación de mCIM, verificación de NG-Test Carba 5, validación de RT-PCR. Además, las cepas aisladas bien caracterizadas del [Banco de Cepas Aisladas Resistentes a los Antimicrobianos de los CDC y de la FDA](#) que corresponden a las plantillas están disponibles para los colaboradores de la GAIHN-AR.

**Tabla 4. Métodos recomendados de identificación de genes con carbapenemasas y enzimas carbapenemasas<sup>1</sup>**

Las notas de pie de página siguen inmediatamente después de la tabla.

Fabricante	Instrumento	Nombre de la prueba	Método	Tipo de prueba	Tipo de muestra	Genes con carbapenemasas o enzimas carbapenemasas detectados <sup>2</sup>
<b>Elaborado internamente o en laboratorio</b>		PCR	PCR	Molecular	Cepas aisladas	bla <sub>KPC</sub> , bla <sub>NDM</sub> , bla <sub>VIM</sub> , bla <sub>IMP</sub> bla <sub>similares a OXA-48</sub>
<b>Streck</b>	ABI 7500 Fast ABI 7500 Fast Dx ABI QuantStudio 7 Bio-Rad CFX96 Touch™ QIAGEN Rotor-Gene® Q	Kit ARM-D, β-lactamasa (CE-IVD)	PCR	Molecular	Cepas aisladas	bla <sub>KPC</sub> , bla <sub>NDM</sub> , bla <sub>VIM</sub> , bla <sub>IMP</sub> bla <sub>similares a OXA-48</sub>
<b>Cepheid</b>	GeneXpert®	Xpert Carba-R	PCR	Molecular	Cepas aisladas o hisopado rectal	bla <sub>KPC</sub> , bla <sub>NDM</sub> , bla <sub>VIM</sub> , bla <sub>IMP</sub> bla <sub>similares a OXA-48</sub>
<b>Coris Bioconcept</b>	<i>No corresponde</i>	Serie RESIST y varios K-Sets	ICT	Enzimática	Cepas aisladas	KPC, NDM, VIM, IMP y similares a OXA-48
<b>Hardy Diagnostics</b>	<i>No corresponde</i>	NG-Test Carba 5	ICT	Enzimática	Cepas aisladas	KPC, NDM, VIM, IMP y similares a OXA-48

<sup>1</sup> Esta tabla no tiene una lista completa de todas las pruebas disponibles de detección de genes con carbapenemasas o enzimas carbapenemasas. Los laboratorios no están limitados a estas opciones; sin embargo, los métodos alternativos deberían producir sensibilidad, especificidad y tiempos de entrega de resultados comparables a los que se recomiendan aquí. Cualquier sistema de realización de pruebas seleccionado para el uso debería ser validado a cabalidad antes de la implementación, a fines de entender las limitaciones asociadas a las variantes de los genes, en particular aquellas que se sabe que están circulando en su región local.

<sup>2</sup> Consultar las instrucciones del fabricante para el uso (IFU) y la literatura científica publicada para obtener información acerca de las variantes específicas detectables por un método de pruebas particular. Las predicciones *In silico* no deberían servir como una base para el uso y requerirían una validación adicional según las regulaciones aplicables. Los laboratorios deben conocer las limitaciones específicas al seleccionar un sistema de realización de pruebas.

## Consideraciones y sugerencias acerca del flujo de trabajo

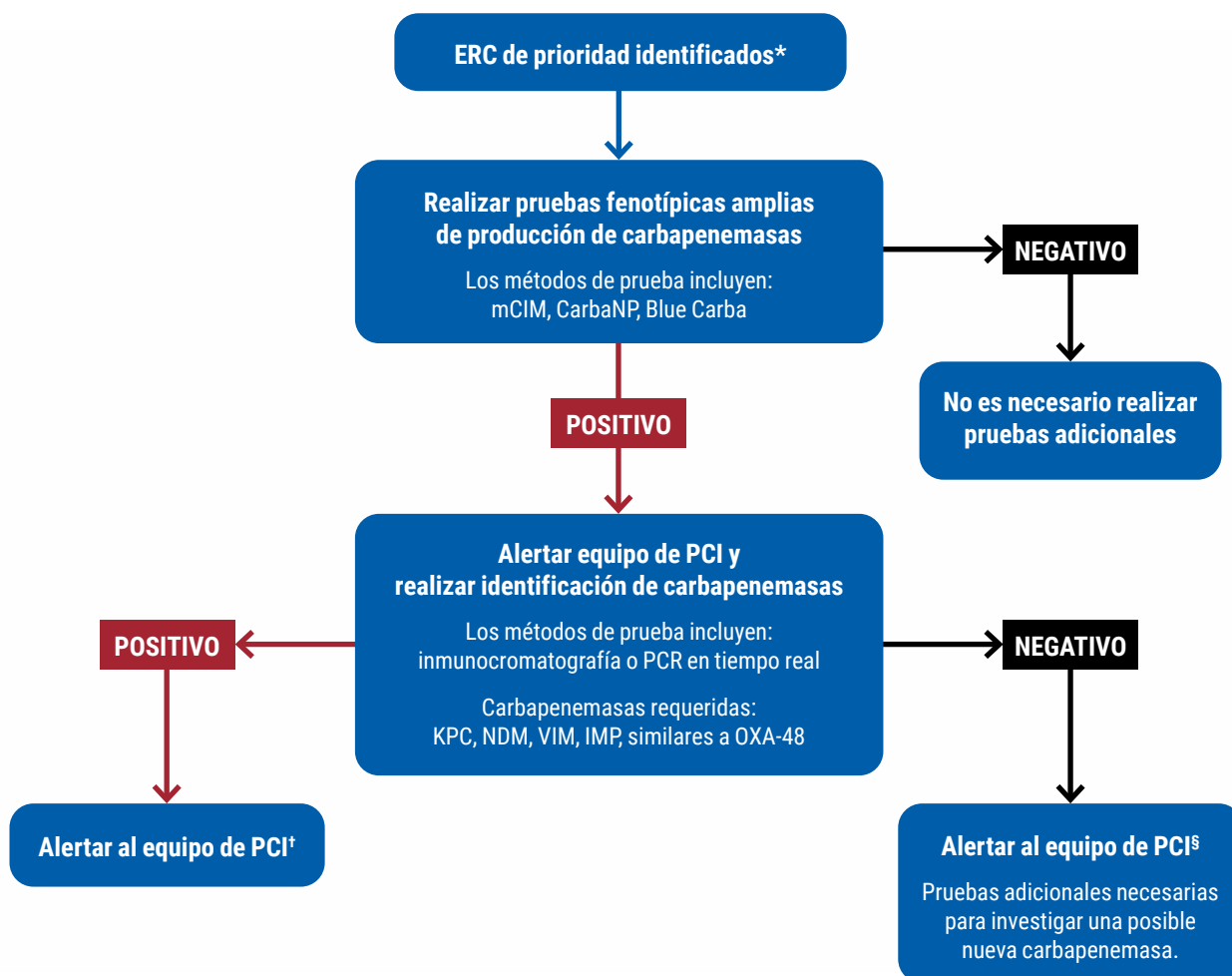
Los métodos de realización de pruebas específicos seleccionados para el uso en un laboratorio, así como los flujos de trabajo usados para realizar pruebas de cepas aisladas, dependerán de múltiples factores. Los factores podrían incluir:

- Volumen de pruebas anticipado
- Costo de las pruebas
- TAT
- Disponibilidad y conocimientos del personal
- Prevalencia de ERC-PC
- Distribución de genes con carbapenemasas
- Disponibilidad de equipos y suministros
- Disponibilidad de mantenimiento y apoyo

A continuación se proporcionan sugerencias sobre los flujos de trabajo para realizar pruebas de cepas aisladas en cultivos a partir de muestras clínicas con ERC selectivos identificados. En las áreas donde la prevalencia de ERC-PC sea baja, el flujo de trabajo en la **Figura 1** (más abajo) podría ser favorable para ahorrar costos en la detección e identificación de carbapenemasas. En las áreas donde la prevalencia de ERC-PC sea alta, el flujo de trabajo en la **Figura 2** podría ser favorable para conseguir TAT rápidos. Los CDC también pueden proporcionar recomendaciones individualizadas para la selección de pruebas y flujo de trabajo.

### Figura 1. Flujo de trabajo sugerido para la identificación de ERC-PC en áreas de baja prevalencia

Las notas de pie de página para este diagrama de flujo siguen inmediatamente después. Para ver la explicación accesible con notas de pie de página ir al [Apéndice B en la página 21](#).



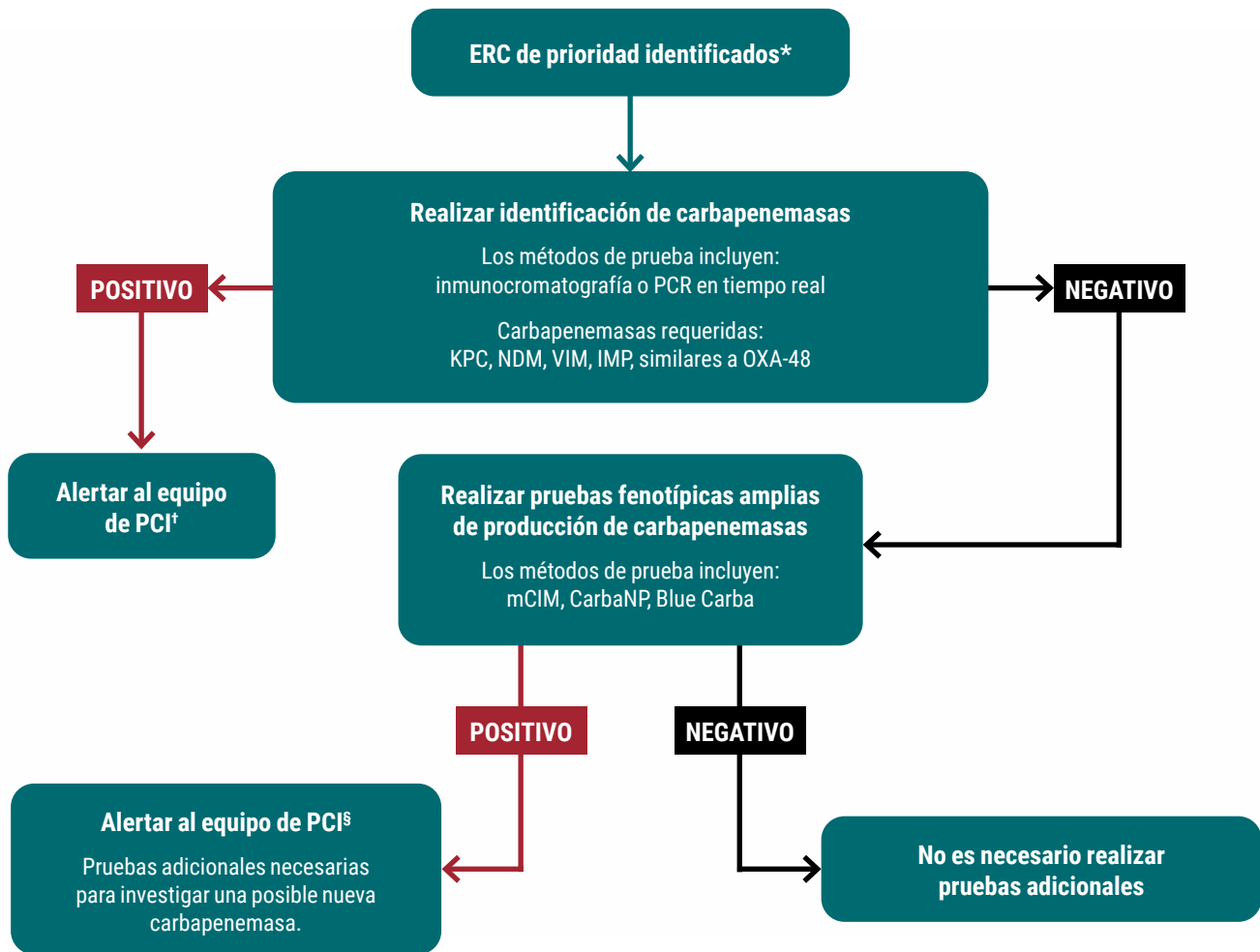
\* Según la prevalencia y los recursos, algunos establecimientos podrían decidir emitir alertas sobre ERC a los cuales todavía no se les haya hecho pruebas para detectar la producción o el mecanismo de resistencia de carbapenemasas, o que no sean productores de carbapenemasas.

† Las carbapenemasas que desencadenen alertas podrían variar, según la epidemiología dentro del establecimiento.

§ Al alertar al equipo de PCI sobre *Enterobacter* spp. que den positivo para la producción de carbapenemasas, pero negativo para genes con carbapenemasas o enzimas carbapenemasas, excluir cepas aisladas que tengan resistencia intermedia a los carbapenémicos, la cefotaxima, la ceftriaxona y la ceftazidima, pero sensibles a la cefepima. Este perfil de AST para *Enterobacter* es indicativo de altos niveles de  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC combinadas con una mutación de las porinas, y se ha asociado con resultados falsos positivos de pruebas fenotípicas de producción de carbapenemasas. Incluir cepas aisladas que sean resistentes a los carbapenémicos, pero sensibles a la cefotaxima, la ceftriaxona y la ceftazidima. Este perfil de AST es indicativo de una posible presencia de carbapenemasas IMI o NMC.

**Figura 2.** Flujo de trabajo sugerido para la identificación de ERC-PC en áreas de **alta** prevalencia

Las notas de pie de página para este diagrama de flujo siguen inmediatamente después. Para ver la explicación accesible con notas de pie de página ir al [Apéndice B en la página 21](#).



\* Según la prevalencia y los recursos, algunos establecimientos podrían decidir emitir alertas sobre ERC a los cuales todavía no se les haya hecho pruebas para detectar la producción o el mecanismo de resistencia de carbapenemasas, o que no sean productores de carbapenemasas.

† Las carbapenemasas que desencadenen alertas podrían variar, según la epidemiología dentro del establecimiento.

‡ Al alertar al equipo de PCI sobre *Enterobacter* spp. que den positivo para la producción de carbapenemasas, pero negativo para genes con carbapenemasas o enzimas carbapenemasas, excluir cepas aisladas que tengan resistencia intermedia a los carbapenémicos, la cefotaxima, la ceftriaxona y la ceftazidima, pero sensibles a la cefepima. Este perfil de AST para *Enterobacter* es indicativo de altos niveles de  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC combinadas con una mutación de las porinas, y se ha asociado con resultados falsos positivos de pruebas fenotípicas de producción de carbapenemasas. Incluir cepas aisladas que sean resistentes a los carbapenémicos, pero sensibles a la cefotaxima, la ceftriaxona y la ceftazidima. Este perfil de AST es indicativo de una posible presencia de carbapenemasas IMI o NMC.

## Registro de los resultados de laboratorio

Los laboratorios deberían registrar los resultados de las pruebas para todas las cepas aisladas de ERC de prioridad a las que se les hayan hecho pruebas para la GAIHN-AR, incluso las que sean ERC-PC y las que no sean ERC-PC. Idealmente, los laboratorios incorporarán todos los resultados de las pruebas estándar y complementarias de la GAIHN-AR a su actual sistema electrónico de información de laboratorio (LIS, por sus siglas en inglés) usado para los cultivos clínicos de diagnóstico o las pruebas de cepas aisladas remitidas. Hacer esto minimizará la entrada duplicada de datos, permitirá el uso de datos en tiempo real y facilitará la extracción, el análisis y la notificación de datos en el futuro. Si no fuera posible adaptar el LIS para ajustarse a los métodos de realización de pruebas de la GAIHN-AR, se recomienda enfáticamente tener un sistema electrónico alternativo que cree una lista tabulada a nivel de cepas aisladas e incluya todos los resultados de pruebas estándar y complementarias. Si se hacen pruebas a antimicrobianos adicionales, los laboratorios también deberían incluir estos resultados cuando comuniquen los resultados de las pruebas a quien envió las muestras y a los CDC.



## Notificación de datos de laboratorio

Como una red global cuyo objetivo es estar al frente de la detección de la resistencia emergente a los antimicrobianos en la atención médica, el intercambio y el análisis de datos a nivel de cepas aisladas y muestras, de datos de WGS y de cepas aisladas son esenciales.

Los CDC solicitan que los sitios compartan:

- Datos de cepas aisladas y de WGS de las respuestas de nivel 1. También se podrían solicitar cepas aisladas selectas de las respuestas de nivel 2. Recomendamos el intercambio de datos de la WGS por medio de un repositorio accesible (p. ej., el proyecto BioProject de la GAIHN-AR: [ID 962934 - BioProject - NCBI \(nih.gov\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/962934)), un componente del [Proyecto Rector Internacional del NCBI sobre la Secuenciación en HAI/AR de los CDC](#)).
- Datos desidentificados a nivel de cepas aisladas para todos los organismos ERC de prioridad para la GAIHN-AR a los que se realizaron pruebas, al menos cada seis meses, incluso resultados generados de la siguiente manera:
  - Identificación de organismos
  - AST
  - Prueba fenotípica de producción de carbapenemasas
  - Identificación de carbapenemasas
  - WGS, si se hace

Los CDC reconocen que algunos sitios podrían tener barreras al intercambio de cepas aisladas y de ciertos datos a nivel de cepas aisladas. Los CDC trabajarán con colaboradores y países para establecer cualquier tipo de acuerdo necesario sobre uso de datos y para adaptar procesos según sea factible para ayudarlos a cumplir con estos requisitos.

También se requerirá que los sitios de la GAIHN-AR notifiquen los indicadores de la GAIHN-AR a los colaboradores a cargo de la implementación y a los CDC cada 6 meses. Algunos de los datos de indicadores solicitados se basan en resultados de pruebas de laboratorio resumidos. Los datos de los indicadores se usarán para lo siguiente:

- Monitorear el progreso y el impacto de las actividades de la GAIHN-AR a lo largo del tiempo.
- Prestar apoyo a los esfuerzos de mejora de la calidad de laboratorios, PCI y comunicación.
- Identificar recursos de la red y promoverlos.
- Proporcionar informes sobre observaciones y recomendaciones a cada sitio.

En el documento "Principios básicos del módulo sobre resistencia a los antimicrobianos de la Red de Acción Global en la Atención Médica (GAIHN-AR)" se puede encontrar más información sobre los requisitos y el uso para los datos y las cepas aisladas que se compartan con los CDC.

## Retención de datos y cepas aisladas

Los laboratorios deberían mantener una base de datos de los resultados de las pruebas. Los resultados de las pruebas se deberían retener por un mínimo de 2 años o según los requisitos nacionales, el tiempo que sea mayor.

Todas las cepas aisladas de ERC-PC deberían ser retenidas por el laboratorio clínico o el de referencia a una temperatura de 70 °C bajo cero, por un mínimo de 2 años. Si la capacidad de almacenamiento a 70 °C bajo cero es limitada, priorizar la retención de la siguiente manera:

1. Cepas aisladas con carbapenemasas nuevas o no selectivas confirmadas
2. ERC-PC que no sean sensibles a los antimicrobianos más nuevos<sup>8</sup> para el tratamiento de infecciones causadas por ERC-PC
3. ERC-PC panresistentes
4. Cepas aisladas con >1 carbapenemasa selectiva
5. Otras cepas aisladas productoras de carbapenemasas o que den positivo para carbapenemasas. Los criterios de retención adicionales basados en genes o combinaciones de genes y organismos específicos dependerán de la epidemiología local y nacional. Si fuese necesario, comunicarse con los CDC para obtener ayuda para determinar las prioridades de retención.

<sup>8</sup> Variarán por país con base en la disponibilidad; los ejemplos incluyen, entre otros: ceftazidima con avibactam, ceftolozano con tazobactam, meropenem con vaborbactam, imipenem con relebactam, aztreonam con avibactam, cefiderocol, etc.

Si van a enviar una cepa aislada a su laboratorio de referencia, los laboratorios clínicos deberían almacenar las cepas aisladas de ERC-PC a 20 °C o 70 °C bajo cero, al menos hasta que el laboratorio de referencia haya completado la realización de pruebas, haya resuelto cualquier discrepancia y haya confirmado que las cepas aisladas serán retenidas por un mínimo de 2 años.

Los laboratorios que realicen la WGS deberían tener copias a nivel local de los datos de la WGS y depositar los datos que cumplan con los estándares de calidad requeridos en un repositorio accesible recomendado (p. ej., el proyecto BioProject de la GAIHN-AR: [ID 962934 - BioProject - NCBI \(nih.gov\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/962934)), un componente del [Proyecto Rector Internacional del NCBI sobre la Secuenciación en HAI/AR de los CDC](#)), con niveles mínimos de metadatos para proteger la privacidad del paciente.

## Consideraciones sobre la calidad de los laboratorios

- **Control de calidad:** El control de calidad para la identificación de organismos, las AST, las pruebas fenotípicas de producción de carbapenemasas, y la identificación molecular o enzimática de carbapenemasas y la WGS deberían realizarse de acuerdo con las recomendaciones del fabricante o en cumplimiento con los estándares reglamentarios a nivel nacional. Los datos generados por la WGS deberían cumplir con los estándares de calidad según las directrices de los CDC para las cepas aisladas de HAI/AR.
- **Verificación o validación de ensayos:** Cuando se solicita, los CDC pueden brindar ayuda a los laboratorios con la implementación de métodos selectos de realización de pruebas proporcionando cepas aisladas del [Banco de Cepas Aisladas Resistentes a los Antimicrobianos de los CDC y de la FDA](#), plantillas de verificación y validación, y conocimientos y experiencia en métodos e interpretación de resultados.
- **Pruebas de competencia (PT):** Todos los laboratorios de la Red deberían participar en pruebas de competencia bacteriológica de rutina para la identificación de organismos, las AST, las pruebas fenotípicas de producción de carbapenemasas y la identificación molecular o enzimática de carbapenemasas, según sea aplicable para su lista específica de pruebas. Los laboratorios deberían trabajar con su colaborador a cargo de la implementación y otros laboratorios en el país o de la Red, según sea necesario para crear un plan de PT.
- **Evaluación externa de calidad (EQA):** La GAIHN-AR prestará apoyo a la EQA para GeneXpert CARBA-R de Cepheid para los laboratorios de referencia de la Red.

## Referencias

1. Logan LK, Weinstein RA. *The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace*. J Infect Dis. 2017;215(suppl\_1):S28-S36. doi:[10.1093/jiw282](https://doi.org/10.1093/jiw282). PMID: [28375512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375512/)
2. CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 33rd ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023.
3. CLSI. *CLSI Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing CLSI AST News Update*. Vol 2, Issue 1. Clinical and Laboratory Standards Institute; Jun 2017.
4. EUCAST. *EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance*. Version 2.0. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing. Jul 2017.
5. Pasteran F, Veliz O, Ceriana P, et al. ReLAVRA Network Group. *Evaluation of the Blue-Carba test for rapid detection of carbapenemases in gram-negative bacilli*. J Clin Microbiol. 2015 Jun;53(6):1996-8. doi: [10.1128/JCM.03026-14](https://doi.org/10.1128/JCM.03026-14). PMID: [25809971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25809971/)
6. Tamma PD, Simner PJ. *Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates*. J Clin Microbiol. 2018 Oct 25;56(11):e01140-18. doi: [10.1128/JCM.01140-18](https://doi.org/10.1128/JCM.01140-18). PMID: [30158194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158194/)

## Apéndice A: AST complementarias recomendadas en laboratorios de referencia

Se insta a los laboratorios de referencia a ofrecer AST complementarias para los antimicrobianos que vayan más allá de las pruebas confirmatorias de medicamentos probados por el laboratorio clínico que envió las muestras, y que notifiquen los resultados de estas pruebas a la GAIHN-AR. Los resultados de AST se pueden usar para investigar fenotipos de ERC-PC a fin de fundamentar las actividades y prioridades tanto locales como globales, establecer prioridades para la contención y la caracterización genotípica complementaria (incluida la WGS), investigar la panresistencia presunta y monitorear la resistencia emergente a los agentes antimicrobianos más nuevos para el tratamiento contra ERC-PC que estén disponibles para el tratamiento de pacientes en el país. **Los países con protocolos existentes para proporcionar AST de ERC-PC complementarias no necesitan cambiar esos protocolos** para ajustarse a las recomendaciones de la GAIHN-AR, pero se les solicita que notifiquen todos los resultados de las AST a la GAIHN-AR. Los países sin protocolos existentes de AST de ERC-PC pueden encontrar las recomendaciones en la [Tabla 4](#) útiles para elaborar protocolos relevantes para sus prioridades, pero deberían hacer modificaciones según sea necesario.

**Tener en cuenta:** los antimicrobianos a los que se recomienda que se les hagan pruebas de la GAIHN-AR en el Apéndice A solo tienen fines epidemiológicos y de salud pública. No tienen como objetivo reemplazar la lista de antimicrobianos usados o probados por laboratorios

para preparar informes clínicos ni contribuir a la toma de decisiones terapéuticas, sino facilitar la detección, notificación y monitoreo de amenazas selectivas de resistencia a los antimicrobianos.

### Recomendaciones para AST de ERC-PC complementarias<sup>1</sup>

Las notas de pie de página siguen inmediatamente después de la tabla en la próxima página. Las casillas en blanco o vacías equivalen a "no corresponde".

Clase de antimicrobianos	Objetivo de las pruebas: Pruebas confirmatorias A qué cepas aisladas hacer pruebas: Todos los ERC-PC recibidos de laboratorios clínicos	Objetivo de las pruebas: Definir fenotipo para otros ERC-PC no selectivos y nuevos A qué cepas aisladas hacer pruebas: Todos los ERC-PC recibidos de laboratorios clínicos	Objetivo de las pruebas: Presuntos ERC-PC panresistentes o universalmente no sensibles <sup>2</sup> A qué cepas aisladas hacer pruebas: ERC-PC que prueben ser resistentes o no sensibles a todos los antimicrobianos probados en la columna "Definir fenotipo para otros ERC-PC no selectivos y nuevos"	Objetivo de las pruebas: Otros agentes <sup>3</sup> para tratar ERC-PC altamente resistentes A qué cepas aisladas hacer pruebas: ERC-PC que prueben ser resistentes o no sensibles a todos los antimicrobianos en la columna "Presuntos ERC-PC panresistentes o universalmente no sensibles"
<b>Cefalosporinas de espectro ampliado</b>	Ceftazidima <b>y</b> cefepima <b>y</b> ceftriaxona <b>o</b> cefotaxima	Ceftazidima <b>y</b> cefepima <b>y</b> ceftriaxona <b>o</b> cefotaxima	Ceftazidima <b>y</b> cefepima <b>y</b> ceftriaxona <b>o</b> cefotaxima	
<b>Cefamicinas</b>		Cefoxitina <b>o</b> cefotetán	Cefoxitina <b>y</b> cefotetán	
<b>Penicilinas + inhibidores de β-lactamasas</b>		Amoxicilina con ácido clavulánico <b>o</b> ampicilina con sulbactam	Amoxicilina con ácido clavulánico <b>y</b> ampicilina con sulbactam	
<b>Penicilinas antipseudomónicas + inhibidores de β-lactamasas</b>		Piperacilina con tazobactam <b>o</b> ticarcilina con ácido clavulánico	Piperacilina con tazobactam <b>y</b> ticarcilina con ácido clavulánico	
<b>Carbapenémicos</b>	Ertapenem <b>y</b> meropenem, imipenem <b>o</b> doripenem	Ertapenem <b>y</b> meropenem, imipenem <b>o</b> doripenem	Ertapenem, meropenem, imipenem <b>y</b> doripenem	
<b>Monobactámicos</b>	Aztreonam	Aztreonam	Aztreonam	

Tabla, continuación

<b>Clase de antimicrobianos</b>	<b>Objetivo de las pruebas: Pruebas confirmatorias A qué cepas aisladas hacer pruebas: Todos los ERC-PC recibidos de laboratorios clínicos</b>	<b>Objetivo de las pruebas: Definir fenotipo para otros ERC-PC no selectivos y nuevos A qué cepas aisladas hacer pruebas: Todos los ERC-PC recibidos de laboratorios clínicos</b>	<b>Objetivo de las pruebas: Presuntos ERC-PC panresistentes o universalmente no sensibles<sup>2</sup> A qué cepas aisladas hacer pruebas: ERC-PC que prueben ser resistentes o no sensibles a todos los antimicrobianos probados en la columna "Definir fenotipo para otros ERC-PC no selectivos y nuevos"</b>	<b>Objetivo de las pruebas: Otros agentes<sup>3</sup> para tratar ERC-PC altamente resistentes A qué cepas aisladas hacer pruebas: ERC-PC que prueben ser resistentes o no sensibles a todos los antimicrobianos en la columna "Presuntos ERC-PC panresistentes o universalmente no sensibles"</b>
<b>Agentes combinados β-lactámicos más nuevos</b>				Estos ejemplos incluyen, entre otros: eftazidima con avibactam, ceftolozano con tazobactam, meropenem con vaborbactam, imipenem con relebactam
<b>Sideróforo</b>				Cefiderocol
<b>Aminoglucósido</b>		Gentamicina <b>o</b> tobramicina, amikacina	Gentamicina <b>y</b> tobramicina, amikacina	Plazomicina <sup>4</sup>
<b>Tetraciclinas</b>		Tetraciclina	Tetraciclina, doxiciclina <b>y</b> minociclina	Eravaciclina <sup>4</sup> , omadaciclina <sup>4</sup>
<b>Glicilciclina</b>			Tigeciclina <sup>4</sup>	
<b>Fluoroquinolonas</b>		Ciprofloxacina <b>o</b> levofloxacina	Ciprofloxacina	Moxifloxacina <sup>4</sup>
<b>Inhibidores de las vías del folato</b>		Trimetoprima con sulfametoxazol	Trimetoprima con sulfametoxazol	
<b>Fenicoles</b>		Cloranfenicol	Cloranfenicol	
<b>Lipopéptidos</b>			Colistina <sup>5</sup> , polimixina B <sup>6</sup>	
<b>Fosfomicinas</b>			Fosfomicina <sup>7,8</sup>	

<sup>1</sup> Los antimicrobianos presentados tienen fines de salud pública y epidemiológicos. No tienen como objetivo reemplazar la lista de antimicrobianos usados por laboratorios para preparar informes clínicos ni contribuir a la toma de decisiones terapéuticas, sino facilitar la detección, notificación y monitoreo de amenazas selectivas de resistencia a los antimicrobianos. Todas las listas se deberían adaptar según sea necesario para que correspondan a las listas de medicamentos locales. Puede que estos antimicrobianos no sean adecuados para el tratamiento de pacientes individuales y no se deberían interpretar como tales.

<sup>2</sup> El uso de una definición estricta de "resistente" (solo categoría R) en comparación con "no sensible" (categoría R más categoría intermedia [I]) debería ser determinado por las autoridades a nivel de país.

<sup>3</sup> No se deberían hacer pruebas con antimicrobianos que no estén disponibles para el uso clínico en el país.

<sup>4</sup> Requiere el uso de valores críticos de la FDA o del EUCAST, si corresponde.

<sup>5</sup> Para la colistina, solo son aceptables los métodos de microdilución en caldo, elución de discos de colistina en caldo y prueba de CIM de la colistina en agar; no se deberían usar los métodos de difusión de disco y de gradiente.

<sup>6</sup> Para la polimixina B, el método de microdilución en caldo es el único aprobado; no se deberían usar los métodos de difusión de disco y de gradiente.

<sup>7</sup> El único método de CIM aprobado por el CLSI para la prueba es dilución en agar usando medios de agar complementados con 25µg/mL de glucosa-6- fosfato. EUCAST brinda directrices para el método de difusión de gradiente.

<sup>8</sup> Los valores críticos solo se aplican a cepas aisladas de *E. coli* en las vías urinarias y no deberían extrapolarse a otras especies de Enterobacterales.

## Apéndice B: Explicaciones de la accesibilidad para la Figura 1 y la Figura 2

Las notas de pie de página para este apéndice siguen inmediatamente después de las descripciones de las figuras.

### Figura 1. Flujo de trabajo sugerido para la identificación de ERC-PC en áreas de baja prevalencia:

Un diagrama de flujo en color azul que describe sugerencias de flujo de trabajo para realizar pruebas en cepas aisladas de cultivos clínicos con ERC de prioridad identificados. Si se identifican ERC de prioridad<sup>9</sup>, realizar pruebas fenotípicas amplias de producción de carbapenemasas usando métodos mCIM, CarbaNP o Blue Carba. Si los resultados son negativos, no es necesario realizar pruebas adicionales. Si los resultados son positivos, alertar al equipo de PCI y realizar la identificación de carbapenemasas usando inmunocromatografía o PCR en tiempo real. Si se identifican carbapenemasas KPC, NDM, VIM, IMP o similares a OXA-48, alertar al equipo de PCI<sup>10</sup>. Si no se identifican estos genes o enzimas, alertar al equipo de PCI<sup>11</sup> y realizar las pruebas adicionales necesarias para investigar una posible nueva carbapenemasa. (volver a la [Figura 1](#))

### Figura 2. Flujo de trabajo sugerido para la identificación de ERC-PC en áreas de alta prevalencia:

Un diagrama de flujo en color verde que describe sugerencias de flujo de trabajo para realizar pruebas en cepas aisladas de cultivos clínicos con ERC de prioridad identificados. Si se identifican ERC de prioridad<sup>9</sup>, realizar la identificación de carbapenemasas usando inmunocromatografía o PCR en tiempo real. Si se identifican carbapenemasas KPC, NDM, VIM, IMP o similares a OXA-48, alertar al equipo de PCI<sup>10</sup>. De lo contrario, realizar pruebas fenotípicas amplias de producción de carbapenemasas usando métodos mCIM, CarbaNP o Blue Carba. Si los resultados son positivos, alertar al equipo de PCI<sup>11</sup> y realizar las pruebas adicionales necesarias para investigar una posible nueva carbapenemasa. Si los resultados son negativos, no es necesario realizar pruebas adicionales. (volver a la [Figura 2](#))

<sup>9</sup> Según la prevalencia y los recursos, algunos establecimientos podrían decidir emitir alertas sobre ERC a los cuales todavía no se les haya hecho pruebas para detectar la producción o el mecanismo de resistencia de carbapenemasas, o que no sean productores de carbapenemasas.

<sup>10</sup> Las carbapenemasas que desencadenen alertas podrían variar, según la epidemiología dentro del establecimiento.

<sup>11</sup> Al alertar al equipo de PCI sobre *Enterobacter spp.* que den positivo para la producción de carbapenemasas, pero negativo para genes con carbapenemasas o enzimas carbapenemasas, excluir cepas aisladas que tengan resistencia intermedia a los carbapenémicos, la cefotaxima, la ceftriaxona y la ceftazidima, pero sensibles a la cefepima. Este perfil de AST para *Enterobacter* es indicativo de altos niveles de  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC combinadas con una mutación de las porinas, y se ha asociado con resultados falsos positivos de pruebas fenotípicas de producción de carbapenemasas. Incluir cepas aisladas que sean resistentes a los carbapenémicos, pero sensibles a la cefotaxima, la ceftriaxona y la ceftazidima. Este perfil de AST es indicativo de una posible carbapenemasa IMI o NMC.



**Centers for Disease  
Control and Prevention**  
National Center for Emerging and  
Zoonotic Infectious Diseases