RAPID POLYMYXIN NP

Detección de la sensibilidad y resistencia
enterobacterias a polimixinas (colonia y hemocultivo)
10 tests (REF 23000)

Para uso en diagnóstico *in vitro*, sólo para uso profesional

CPB 0405_ES_2018-02

CE

I - FINALIDAD

El test Rapid Polymyxin NP permite detectar la sensibilidad y la resistencia de las enterobacterias frente a las polimixinas (polimixina E o colistina y polimixina B) a partir de un cultivo bacteriano en un medio de agar o un hemocultivo positivo.

2 - INTERÉS

El incremento de las bacterias multirresistentes a varias familias de antibióticos (denominadas bacterias multirresistentes o BMR) representa un desafío para la salud pública, puesto que reduce de forma drástica las opciones terapéuticas y aumenta la tasa de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos. Entre las BMR, las Enterobacterias (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae* u otras especies) representan la principal fuente de infecciones por BMR por bacilos gramnegativos. Son las responsables de la mayoría de infecciones comunitarias (urinarias, pulmonares, intrabdominales, sanguíneas) y nosocomiales. Además, cada vez se informa de más casos de resistencia adquirida a los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos) y al amplio espectro de los aminoglucósidos y las quinolonas en todo el mundo.
Este incremento de las BMR ha reavivado el interés por una antigua clase de antibióticos, las polimixinas (polimixina E o colistina y polimixina B), que en general se consideran moléculas de último recurso.
Sin embargo, el aumento del uso de la colistina conduce en la actualidad a la aparición y la multiplicación de nuevas cepas de Enterobacterias multirresistentes a la colistina y a los fármacos carbapenémicos y constituye una nueva amenaza para la continuidad de un arsenal terapéutico eficaz.
El control de los fracasos terapéuticos y el conocimiento de los riesgos de infección en contextos clínicos necesitan por tanto una evaluación rápida de los perfiles de sensibilidad y resistencia de las cepas resistentes a la colistina.
Los métodos disponibles actualmente para esta determinación de la sensibilidad o la resistencia a la colistina no se adecúan a las necesidades clínicas y hospitalarias. Se consideran tediosas, largas (24 h, CMI en medio líquido) o carentes de fiabilidad, como el caso de los métodos de difusión en agar.
El test Rapid Polymyxin NP permite definir la resistencia de las enterobacterias a la colistina en menos de 3 horas de forma sensible y específica. Este test es rápido, fácil de utilizar y leer y adecuado para todos los laboratorios de análisis. Utiliza un método líquido de detección del conjunto de resistencias fenotípicas que permite la aplicación inmediata de una antibioterapia apropiada o la identificación de los sujetos portadores de cepas resistentes a la colistina a fin de limitar los riesgos de propagación epidémica.

3 - PRINCIPIO

El test Rapid Polymyxin NP se basa en el principio descrito por Nordmann, Jayol y Poirel (1-2-3). Este método en medio líquido se basa en la detección colorimétrica de la metabolización rápida de la glucosa, ligada al crecimiento bacteriano, en presencia de una concentración definida de colistina.
La acidificación del medio de cultivo debido a este crecimiento se hace visible a través del cambio de color del naranja al amarillo del indicador de pH (rojo de fenol).

4 – REACTIVOS

Descripción	Cantidad
RP NaCl: Frasco de 3 ml de medio líquido que contiene 0,85 g/l de NaCl para la preparación del inóculo	12
RP Medium : Frasco de 1,5 ml de medio de cultivo para enterobacterias, a base de caldo Mueller-Hinton (25 g/l) ajustado con cationes, glucosa a 10 g/l y rojo de fenol (50 mg/l) como indicador de pH.	10
RP galeries colistine: Galería con un pocillo de control negativo C-, un pocillo de ensayo con colistina en una concentración de 2 µg/ml y un pocillo de control de crecimiento bacteriano C+. Galería envasada en bolsa de aluminio con desecante integrado**.**	10
RP TC (Turbity Control) : Frasco de 3 ml de solución de sulfato de bario que sirve como muestra de control de la turbidez	1
Closing System: Cubierta de plástico translúcido para la protección de la placa sembrada	10

5 - PRECAUCIONES

Los reactivos de este estuche están destinados exclusivamente al diagnóstico in vitro y deben ser manipulados por personas cualificadas.
Las muestras, cultivos bacterianos y los reactivos sembrados son potencialmente infecciosos, deben manipularse con las precauciones de uso respetando las reglas de higiene y la reglamentación en vigor en el país de uso para este tipo de producto. Se recomienda el uso de una cabina de seguridad microbiológica (CSM).
No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.
Los reactivos deben almacenarse a una temperatura de entre +2 y +8 °C.
No utilizar los reactivos dañados o mal conservados antes de su uso.
No utilizar viales de RP MEDIUM que presenten signos de fugas.

Los resultados obtenidos con el test Rapid Polymyxin NP traducen la sensibilidad o la resistencia a la colistina de las cepas de Enterobacterias presentes en la muestra, pero no pueden servir, por sí solos, para efectuar un diagnóstico clínico. Este debe ser establecido por un médico en función de los resultados biológicos y los signos clínicos.

6 - RECOGIDA DE MUESTRAS

Los microrganismos que se van a analizar deben haberse aislado preferentemente en medios de cultivo no ácidos, tipo Luria Bertani, Mueller Hinton, Columbia agar 5 % con sangre de cordero, agar chocolate-Poly-Vitex, agar eosina azul de metileno o agares cromógenos. Se excluyen de esta lista de medios, por ejemplo, los agares de tipo Drigalski. El test debe realizarse a partir de colonias obtenidas de manera reciente (entre 15 y 24 h de incubación). Las enterobacterias de muestras de sangre se pueden analizar directamente a partir de hemocultivos monomicrobianos incubados en condiciones aerobias o anaerobias.

7 - PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN DE LOS REACTIVOS

Todos los reactivos suministrados están listos para su uso. El kit y los reactivos conservados entre +2 y +8 °C en su embalaje original son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el estuche.
Los reactivos RP Medium y RP NaCl son de un solo uso.
Si el reactivo RPTC se utiliza para la calibración de inóculos de colonias aisladas, debe almacenarse hasta que se utilice el último medio reactivo RP del kit.
El reactivo RP TC debe conservarse entre +2 y +8 °C y protegido de a luz

8 -REACTIVO Y MATERIAL NECESARIO QUE NO SE SUMINISTRA

Contenedores para los desechos contaminados
Densitómetro
Pipeta y conos
Autoclave autorizado a +36 °C+/-2 °C

9 - MÉTODO DE TRABAJO

9.1 - TEST A PARTIR DE COLONIAS AISLADAS SOBRE MEDIO DE GELOSA

El fenotipo de bacteria GRAMnegativo debe verificarse mediante la realización de una tinción de GRAM.
El test solo debe realizarse a partir de colonias identificadas como enterobacterias, excluidas especialmente *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

Dejar los reactivos a temperatura ambiente durante 10 minutos.
Preincubar el RP Medium durante 10 minutos a 37 °C.
Retirar el adhesivo que recubre la parte inferior de la placa (pocillos 1, 2 y 3).

• **Preparación del control negativo**:
Distribuir en el pocillo C- n° 1:
- 75 µl de RP Medium sin sembrar
- 25 µl de RP NaCl sin sembrar

• **Preparación de la suspensión bacteriana en el frasco de RP NaCl**:
Tomar tres o cuatro colonias aisladas idénticas con ayuda de un asa de 10 µl o de una pipeta de Pasteur taponada.
Depositarlas en un frasco de RP NaCl y mezclar bien

• **Estandarización del inóculo:**
Se recomienda estandarizar el inóculo utilizando un densitómetro. Sin embargo, un frasco de RP TC está disponible en condiciones de buenas prácticas de uso (ver párrafo frasco de RP TC).

- Con ayuda de un densitómetro

Comprobar, con ayuda de un densitómetro, que la turbidez del medio sembrado esté entre 3 y 3,5 en la escala de Mac Farland (Mc F). En caso necesario, actuar como se ha indicado anteriormente para ajustar la turbidez. Conviene tener en cuenta el valor más bajo obtenido al hacer girar el frasco en el aparato.
Si el Mc F es menor que 3 (inóculo insuficiente), vuelva a sembrar el frasco hasta que se obtenga un McF comprendido entre 3 y 3,5. Si el Mc F es mayor que 3,5 (inóculo demasiado rico), diluir con un nuevo frasco de RP NaCl hasta que la opacidad sea la correcta. Se incluyen 2 frascos adicionales de RP NaCl para este propósito en el estuche y deben descartarse después de su uso.
En caso de incompatibilidad entre el frasco de RP NaCl proporcionado y el densitómetro, se recomienda:
- trasvasar el contenido a un tubo compatible con el aparato
- obtener un valor de 0 Mc F
- añadir las colonias hasta la obtención de un Mc F a 3-3,5

- En relación con el frasco de RP TC

Este método de lectura visual puede ser subjetivo y requiere buenas prácticas de laboratorio para garantizar la fiabilidad de la obtención de un Mc F comprendido entre 3 y 3,5 en el frasco de NaCl RP inoculado. Con el fin de garantizar que se obtenga la densidad óptica esperada del frasco de RP NaCl inoculado en comparación con la turbidez del RP TC suministrado, es necesario validar el método para producir la turbidez del inóculo.

Metodología
Ajustar la opacidad del medio sembrado a la del control de turbidez RP TC con la ayuda de las líneas negras de la etiqueta del vial. Si necesario ajustar la turbidez, trabajar como se ha mencionado anteriormente.

• Preparación del inóculo en el RP Medium y distribución en la galería:
- Transferir 500 µl de RP NaCl sembrado en el frasco RP MEDIUM.
- Homogeneizar bien y distribuir el RP Medium sembrado:
- 100 µl en el pocillo de ensayo n° 2 (que contiene colistina)
- 100 µl en el pocillo n° 3 de control de crecimiento bacteriano C+ (sin colistina)
Volver a cubrir la galería poniendo en marcha la cubierta «closing system».
Identificar la placa con las referencias de la muestra analizada.
Incubar la galería a +36 +/- 2 °C entre 2 y 3 horas.
Puede realizarse una primera observación al cabo de 2 horas de incubación (consulte condición de lectura e interpretación del resultado final párrafo 10 – Lectura e interpretación).

9.2 - TEST A PARTIR DE TERRENO FERTIL DE HEMOCULTIVO POSITIVO

El test debe llevarse a cabo solo sobre la base de un hemocultivo monomicrobiano positivo que contenga una Enterobactera (y, en particular, excluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*) identificada por MALDI TOF.
Llevar los reactivos a temperatura ambiente (+18 +25 ° C) durante 10 min. Preincubar el medio RP durante 10 minutos a 37ºC.
Retire el adhesivo que cubre la parte inferior de la galería (pocillos 1,2 y 3).
Preparación del control negativo:
Distribuir en el pozo C-1:
- 75 µL de RP medio sin semillas
- 25 µL de RP NaCl no inoculado
Preparación de la suspensión bacteriana en el frasco de NaCl RP:
Transfiera 300 µL de hemocultivo positivo monomicrobiano a RP NaCl flacon
Mezclar bien
Preparación del inóculo en el medio RP y distribución en la galería:
Transferir 500 µL de NaCl RP inoculado en el vial RP Medium
Completamente homogeneizar y dispensar el medio RP inoculado:
- 100 µL en el pozo Test 2 (incluida colistina)
- 100 µL en el pozo 3 de control de crecimiento bacteriano C + (sin colistina)
Cubra la galería con la tapa de "cierre del sistema". Identifica la galería con la muestra probada.
Incubar el túnel a +36 +/- 2 °C **durante 2 a 4 horas**. Se puede hacer una primera observación después de 2 horas de incubación (ver condición de interpretación del resultado final, párrafo 10 - Lectura e interpretación).

10 - LECTURA E INTERPRETACIÓN

La lectura de los resultados se basa en la identificación y la comparación del color del pocillo de ensayo con el de los pocillos C+ y C-.

Control negativo de lectura (pocillo de control negativo C- nº 1):
El pocillo de control negativo nº 1 (C-) presenta el color original (naranja) del medio. La valoración de un cambio de color en el pocillo de ensayo se realiza en comparación con este control.
Si el pocillo C- presenta una coloración amarilla, no es válido. En ese caso, no interprete el resultado y repita el test.
Validación (pocillo de control positivo C+ nº 3):
Comprobar que el medio correspondiente al control de crecimiento bacteriano (C+) haya cambiado a amarillo.
Lectura e interpretación del pocillo de ensayo nº 2:
Un cambio de color del medio, inicialmente naranja, a amarillo/naranja o amarillo, indica la capacidad de la cepa de desarrollarse en una concentración de 2 µg/ml de colistina.
Por el contrario, la ausencia de cambio de color del medio indica que el desarrollo de la cepa se ha inhibido en una concentración de 2 mg/L de colistina.

Inóculo procedente de colonias aisladas
Efectuar una primera observación tras 2 horas de incubación.
Si el pocillo de control positivo C+ (pocillo nº 3, control de crecimiento bacteriano) presenta un cambio hacia el amarillo, realizar una lectura del pocillo de ensayo (pocillo nº 2):
1/ Si el pocillo de ENSAYO está amarillo (o amarillo/naranja) y tiene una coloración más clara que el control negativo C- (pocillo nº 1), la cepa es resistente a la colistina.
2/ Si el pocillo de ENSAYO es naranja (de coloración naranja con una intensidad igual a la del pocillo C- nº 1), volver a incubar la placa durante 1 hora para realizar una nueva lectura.
El resultado definitivo se obtiene a las 3 horas de incubación.

Inóculo de hemocultivos positivos
Hacer una primera observación después de 2 horas de incubación
Si el pozo de control positivo C + (pozo # 3, control de crecimiento bacteriano) muestra un giro amarillo, entonces realice una lectura de la Prueba de Pozo (pozo # 2):
1 / Si el pozo TEST es amarillo (o amarillo / naranja) y de color más claro que el pozo control C-negativo (pozo # 1), entonces la cepa es resistente a colistina
2 / si el pozo de PRUEBA es naranja (de intensidad de color naranja igual al pozo C-n ° 1), vuelva a incubar la galería durante 2 horas para realizar una nueva lectura. El resultado final se realiza a las 4 h de incubación.
Actualmente no está disponible ninguna concentración crítica según el método de referencia del CLSI (3-4) para las Enterobacterias. Las cepas se califican pues como sensibles o resistentes frente a la colistina según los criterios de interpretación recomendados por el sistema de referencia EUCAST (5):
- una cepa de Enterobacterias de CMI en colistina ≤ 2 µg/ml se define como sensible (inhibición del crecimiento bacteriano; coloración naranja del medio).
- una cepa de Enterobacterias de CMI en colistina > 2 µg/ml se clasifica como resistente (inhibición del crecimiento bacteriano; coloración amarillo/naranja o amarillo del medio).

11 - CONTROL DE CALIDAD

Puede hacerse un control del test con cepas de colección:
- *Escherichia coli* ATCC 25922, cepa **sensible** a la colistina tras 2 h de incubación (pocillo C negativa naranja, **pocillo de ENSAYO naranja,** pocillo C positivo amarillo)
- *Proteus mirabilis* ATCC 25933, cepa **resistente** a la colistina tras 2 h de incubación (pocillo C negativa naranja, **pocillo de ENSAYO amarillo,** pocillo C positivo amarillo).
- *Escherichiacoli* NCTC 13846 (mcr1 positivo), cepa **resistente** a la colistina después de 2 h de incubación (pocillo C-naranja, **pocillo de ENSAYO amarillo**, pocillo C+ amarillo).

12 - CAUSAS DE ERRORES - CASOS CONCRETOS

La siembra de los pocillos debe hacerse dentro de 60 minutos después de la creación de la suspensión bacteriana con una turbidez según la escala Mc F de 3-3,5 en el reactivo RP NaCl.
El cambio de color del control positivo (pocillo nº 3) de la galería antes de las 2 horas de incubación no significa que los resultados de los pocillos del test sean interpretables.
Una lectura prematura, antes de las 2 horas de incubación recomendadas, puede conllevar un resultado erróneo: una falsa sensibilidad a la colistina por una cepa resistente.
Si el control positivo de la placa no presenta el cambio de color previsto (amarillo), no se puede interpretar ningún pocillo. Debe realizarse un nuevo test.

Es obligatorio no sobrepasar el tiempo de incubacion para la lectura de los resultados finales: **3 horas para los tests realizados a partir de inoculo procedente de colonias aisladas y 4 h para los realizados a partir de hemocultivos positivos**, respectivamente.
Para los hemocultivos, es imprescindible respetar el tiempo de incubación recomendado de 2 a 4 h.
La presencia simultánea de una cepa sensible y una cepa resistente de una misma especie de enterobacterias en el caldo de hemocultivo no oculta la detección de la cepa resistente.
La presencia de una cepa de enterobacterias sensibles a la colistina puede enmascarar la detección de la resistencia de otras especies de enterobacterias naturalmente resistentes y presentes simultáneamente en el caldo de hemocultivo.
Las muestras de sangre deben analizarse a partir de hemocultivos monomicrobianos.

13 - LÍMITES DEL MÉTODO

Las colonias bacterianas que se van a analizar no se deben haber aislado en agares cuyo principio sea la revelación de la acidificación del medio (ej.: Drigalski, bromocresol purple (BCP) y MacConkey) que no sea adecuado para la realización del test RAPID POLYMYXIN NP.
Es indispensable realizar previamente una transferencia al medio adecuado (véase el párrafo 6 – Recogida de muestras).
En el caso de inoculación de hemocultivos positivos, la sedimentación de glóbulos rojos en el fondo de los pocillos no interfiere con la lectura e interpretación del cambio de color.

Para los tests de colonias aisladas, respetar el sembrado del test a partir de un inóculo estandarizado con una turbidez comprendida entre 3 y 3,5 en la escala Mc F garantiza la eficacia del test.

El límite de detección (o sensibilidad analítica) es 10^7 CFU / ml; esto corresponde a la carga bacteriana mínima requerida para detectar cepas resistentes a la colistina en una muestra de sangre. Una densidad bacteriana de menos de 10^7 CFU / ml en el caldo de hemocultivo puede presentar resultados negativos falsos.

14 - RENDIMIENTOS

14.1 - EFICACIA DEL TEST A PARTIR DE COLONIAS AISLADAS

La evaluación del rendimiento del test RAPID POLYMYXIN NP se ha realizado en la Unidad de Nuevas Resistencias a los Antibióticos (INSERM, Facultad de Ciencias de la Universidad de Friburgo, en Suiza), en comparación con el método de determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) en medio líquido (microdilución en caldo Mueller-Hinton ajustado con cationes utilizado como se describe en la directriz del Clinical Laboratory Standard Institute (3,4), considerada el método de referencia.

Las bacterias del estudio provienen de diferentes muestras clínicas de origen internacional y se distribuyen según las especies siguientes:

Especies	Número probado	Especies	Número probado	Especies	Número probado
Klebsiella pneumoniae	113	*Enterobacter absuriae*	2	*Proteus stuartii*	1
Escherichia coli	40	Morganella morganii	2	*Proteus vulgaris*	1
Enterobacter cloacae	16	*Proteus mirabilis*	2	*Salmonella concord*	1
Citrobacter freundii	8	*Proteus rettgeri*	2	*Salmonella isangi*	1
Citrobacter koseri	8	*Salmonella enterica*	2		
Enterobacter aerogenes	8	*Serratia marcescens*	2		
Klebsiella oxytoca	8	*Salmonella sp.*	2		

Se seleccionaron 219 cepas de Enterobacterias entre las especies más representativas de enterobacterias que comprenden 78 cepas sensibles y 141 cepas resistentes a la colistina.

Entre las cepas resistentes se observan diversos mecanismos moleculares a las polimixinas (cromosómico, plasmídico, intrínseco o indeterminado).

Las CMI de las cepas y su mecanismo de resistencia se distribuyen de la siguiente manera:

CMI (µg/mL)	0,125	0,25	0,5	<1	1	2	4	8	16	>16	32	64	128	>128
Cantidad de cepas	9	1	1	60	3	4	8	18	19	10	21	33	20	12

Mecanismo de resistencia			Cantidad de cepas
Resistencia intrínseco (natural)			10
Resistencia adquirido	*chromosómico*	heterorresistencia	2
		mutation gène MgrB	70
		mutación del gen PhoP ou Q	2
		mutación del gen PmrA ou B	10
	plasmídico	mutación del gen mcr -1	30
Mecanismo indeterminado			17

Las cepas bacterianas se volvieron a aislar en agar (Luria Bertani, Mueller Hinton, Columbia 5 % en sangre) durante 18 - 24 horas para analizar el RAPID POLYMYXIN NP de forma paralela a la determinación de las CMI mediante la técnica en microdilución líquida del CLSI.

El test RAPID POLYMYXIN NP se interpretó tras entre 2 y 3 horas de incubación.
El porcentaje de concordancia clínica del test RAPID POLYMYXIN NP es del 97,7 % en comparación con el método de CMI en medio líquido.
La sensibilidad del test es del 99,3 % y su especificidad del 94,9 %.
Se observan cuatro discordancias importantes (CMI incluidas entre 1 y 2 µg/ml) y una discordancia muy importante (cepa Klebsiella pneumoniae con una CMI de 8 µg/ml, cuyo mecanismo de resistencia se desconoce).
El porcentaje de concordancia clínica, en 1 dilución, es del 99,1 %. Se mantienen una discordancia importante y una discordancia muy importante.

En lo que respecta al tiempo de incubación, todas las cepas ofrecieron un resultado interpretable en 2 horas. Además, el perfil de las cepas sensibles es estable incluso tras 3 horas de incubación.

14.2 - EFICACIA DEL TEST A PARTIR DE HEMOCULTIVOS POSITIVOS

Resultados generales obtenidos al combinar los dos tipos de proctocitos de hemocultivo:

Rendimiento	Hemocultivos clínicos	Hemocultivos enriquecido*	General
Sensibilidad	66,7%	98%	**96,3%**
Especificidad	100%	100%	**100%**

* enriquecido: hemocultivos suplementados con cepas de enterobacterias sensibles o resistentes a la colistina

• Rendimientos de pruebas llevadas a cabo sobre la base de hemocultivos clínicos positivos
27 cultivos de sangre clínicos positivos contenidos en botellas de cultivos aerobios y anaerobios (BD BACTEC ™ Más aeróbico / F y Plus anaeróbico / F) originaria de la muestra del paciente no duplicado fueron detectados por un autómata Becton Dickinson FX PLC y analizados por el CHUV Lausana, Suiza, Pr. G. Greub.
La distribución de las especies ensayadas fue de 19 *Escherichia coli*, 2 *Klebsiella pneumoniae*, 2 *Klebsiella oxytoca*, 2 *Enterobacter aerogenes*, 1 *Proteus mirabilis* y 1 *Serratia marcescens*.
Dos cepas de resistencia natural a la colistina (*Proteus mirabilis*, Serratia marcescens) dieron resultados concordantes positivos dentor de las 4 horas de incubación para cada condición de cultivo aeróbico y anaeróbico.
Una cepa de Klebsiella pneumoniae resistente a la colistina (MIC = 8 mg / L) no se detectó (resultado falso negativo) dentro de las 4 horas de incubación de la prueba.
Para hemocultivos clínicos, la sensibilidad de la prueba es del 66,7% y la especificidad es del 100%.
La densidad bacteriana de todos los caldos de cultivo de sangre analizadas (ou evaluados) en este estudio fue ≥ 10^7 CFU / ml con la excepción de dos botellas anaerobias 10^6UFC / ml.

• Rendimientos de las pruebas llevadas a cabo sobre sobre la base de culturas de sangre enriquecido :
Para probar cepas más resistentes, el CHUV realizó un protocolo de cultivo de sangre enriquecido.
De las 72 cepas analizadas, 51 cepas resistentes contenían diferentes genotipos de resistencia a colistina y 21 cepas fueron sensibles. Para cada cepa, se probaron botellas aeróbicas y anaeróbicas.
De las 51 cepas resistentes, se observó una sola discordancia con la cepa MCR-1 de E. coli (resultado falso negativo).
Para hemocultivos enriquecidos, la sensibilidad de la prueba es del 98% y la especificidad es del 100%.

15 - ELIMINACIÓN DE RESIDUOS

Los residuos deben eliminarse respetando las reglas de higiene y la reglamentación en vigor correspondiente a este tipo de reactivos en el país de uso.

16 - BIBLIOGRAFÍA

1 - Nordmann P, Jayol A, Poirel L . 2016. Rapid detection of polymyxyin resistance in Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 22:1038-1043

2 - Nordmann P, Jayol A, Poire Ll, EP15305409.3: «Test for determining susceptibility to resistance to polymyxins in Enterobacteriaceae», 20th March 2015

3 - Jayol A, Dubois V, Poirel L, Nordmann P. 2016 Rapid detection of polymyin-resistant Enterobacteriaceae from blood cultures. J Clin Microbiol 54:2273-2277.

4 - Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution of antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard. 10th ed. Document M07–A10 Wayne (PA): The Institute; January 2015

5 - Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 28th edition. Document M100–28. Wayne (PA): The Institute; 2018.

6 - Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2017 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, V1.0 mars 2017.

Los cambios desde la revisión anterior, están resaltados en gris.

ELITech MICROBIO
Parc d'activités du Plateau
19, allée d'Athènes
83870 SIGNES - FRANCE
Tél. : 33 (0)4 94 88 55 00
Fax. : 33 (0)4 94 32 82 61
http://www.elitechgroup.com