

CAM-ALAM 2016 – 26-30/09 ROSARIO, STA FE

JU-1056

Terapia combinada meropenem/daptomicina para tratamiento de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* (Kpn) productora de KPC.

P Gagetti, F Pasteran, MP Martinez, M Fatouraei, J Gu, R Fernandez, L Paz, W Rose, A Corso, AE Rosato

K. pneumoniae (Kpn) productora de KPC se diseminó por el mundo, representando un importante problema para la Salud Pública. Es responsable de infecciones severas en pacientes inmunocomprometidos, internación prolongada y alta mortalidad. La resistencia que presentan estas cepas a β -lactámicos y otros antibióticos, limita las opciones de tto. Daptomicina (DAP) lipopéptido usado para tratar infecciones por *S. aureus*, es inactivo contra bacterias Gram-negativas, porque el tamaño de su molécula le impide atravesar la membrana externa.

El objetivo de este trabajo fue evaluar in vitro e in vivo la eficacia de la combinación meropenem (MER)/DAP como modo de infecciones producidas por Kpn-productora de KPC.

Se estudiaron 3 aislamientos clínicos de Kpn-productora de KPC-2, dos sensibles a carbapenemes (CIM MER 0,25 mg/l) y uno resistente (CIM MER 32 mg/l), y una cepa control KPC-negativa. Se hizo curva de muerte a DAP, MER y su combinación, usando caldo MH, con agregado de 50 mg/l Ca₂ para DAP. Se usó un modelo de PK/PD de un compartimiento que simula exposición antibiótica a MER solo y combinación MER/DAP durante 48 h, usando MER 1000 mg cada 8 h ([fC_{max}], 110 mg/L; vida-media, 1 h) y DAP 10 mg/kg cada 24 h ([fC_{max}], 11,3 mg/L; vida-media, 8 h). Se realizaron análisis poblacionales (PAP) para determinar heteroresistencia. Por microscopía de alta resolución (SEM y AFM) se observaron cambios morfológicos en las bacterias sometidas al tratamiento. Se evaluó la combinación en *Galleria mellonella*; las larvas se infectaron con las cepas en estudio ($1,5 \times 10^6$ UFC), se trataron a las 2, 24 y 48 h post-inoculación con dosis humanizadas de DAP (10 mg/kg) y/o MER (10 mg/kg), y se evaluó sobrevida por 10 días.

Las curvas de muerte no mostraron bactericidia en ninguna de las cepas al tratar con MER o DAP solos, pero la combinación mostró muerte celular $\geq 3 \log$ UFC a las 24 h. En el modelo PK/PD el MER fue muy activo en las primeras 24 h (3 dosis), pero a las 48 h no inhibió el desarrollo bacteriano. El aislamiento recuperado a las 48 h tratado con MER solo fue 64 veces menos sensible (MER CIM 32 mg/l versus 0,5 mg/l). DAP sola no mostró actividad. La combinación MER/DAP presentó tiempo de muerte menor al índice de detección (6 hvs 24 h), y menor carga bacteriana al final del tratamiento ($2,5 \pm 0,4$ vs $6,3 \pm 0,2 \log$ UFC/ml, respectivamente; $p = 0,007$). Por PAP las 3 cepas mostraron heteroresistencia a MER, con subpoblaciones capaces de crecer en altas concentraciones de antibiótico (16-64 mg/l) que no se observó en la cepa control. La microscopía de alta resolución mostró diferencias estructurales en las bacterias tratadas con MER y/o DAP. En modelo de *Galleria* las larvas inoculadas con Kpn-productora de KPC, no tratadas, o tratadas con una sola droga mostraron baja supervivencia (≤ 20 -10%, días 11-14), a diferencia de las tratadas con MER/DAP (90-80%, días 8-9).

La combinación MER/DAP demostró ser efectiva por todas las metodologías utilizadas y podría representar una nueva estrategia terapéutica para infecciones producidas por Kpn-productora de KPC.