

ACTIVIDAD IN VITRO DE CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM FRENTE A ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE ESPECTRO EXTENDIDO CONTEMPORÁNEAS DE ARGENTINA.

F. PASTERAN¹, M. RAPOPORT¹, E. ALBORNOZ¹, A. CARENA², W. VASEN³, P. PESSACQ⁴, P. SCAPELLATO⁵, F. HERRERA², GRUPO C/T⁶, A. CORSO¹

1. Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos, INEI-ANLIS “Dr. Carlos Malbrán”

2. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, CEMIC

3. Hospital de Gastroenterología “Dr. B.Udaondo”

4. Hospital Rodolfo Rossi

5. Hospital Donación “F.Santojanni”

6. Grupo de trabajo de ceftolozane/tazobactam

INTRODUCCION

El aumento global de la prevalencia de patógenos resistentes a múltiples fármacos, como las Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de espectro extendido (CEE), resultan un desafío para los sistemas de salud. Las infecciones causadas por estos patógenos están asociadas con incremento de la morbilidad-mortalidad y en los costos de atención de la salud. Recientemente, un nuevo antimicrobiano para tratar infecciones causadas por bacilos gram negativos multi- resistentes, ceftolozane/tazobactam-C/T- (Zerbaxa), ha sido aprobado por el FDA para el tratamiento de pacientes adultos con infecciones intra-abdominales (IIA) complicadas e infecciones complicadas del tracto urinario (ITU), incluida pielonefritis.

OBJETIVOS

Evaluar la actividad *in vitro* de C/T frente a una colección de Enterobacterias resistentes a CEE representativa de 20 Centros de Argentina. Comparar la actividad *in vitro* de C/T con la de piperacilina/tazobactam (PTZ).

MATERIALES Y METODOS

Se incluyeron Enterobacterias con resistencia a CEE (n= 62) proveniente de: 1) episodios en pacientes adultos con diagnóstico de IIA sometidos a procedimiento quirúrgico de control de foco (12 *E. coli*-ECO, 10 *K. pneumoniae*-KPN, 2 *E.cloacae*-ECL y 1 *K. oxytoca*-KOX de 1 Centro, 1/2014 al 6/2015). 2) ITU en adultos (14 ECO de 12 Centros, 1/2016 al 7/2016). 3) bacteriemia en pacientes adultos con cáncer y trasplante de células madre hematopoyéticas (8 ECO, 14 KPN y 1 ECL de 10 Centros, 5/2014 al 6/2016). 3) Se determinó la CIM de C/T mediante tiras de gradiente (Liofilchem). La sensibilidad a PTZ se determinó mediante microdilución (Sensititre) y/o difusión. Los resultados se interpretaron de acuerdo con criterios CLSI. La caracterización molecular de genes codificantes para β-lactamasas se realizó mediante PCR y secuenciación. La identificación bacteriana se confirmó con MALDI-TOF (Bruker).

RESULTADOS

Tabla. Solo 1/62 (1.6%) aislamientos presentó resistencia a C/T (CIM 24 mg/L; KPN productor de CTX-M-2 de IIA). Adicionalmente, 5/62 (8.1%) aislamientos mostraron sensibilidad intermedia a C/T (CIM 3-4 mg/L) (3 KPN, 1 ECL, 1 KOX, 2 de IIA y 3 de bacteriemia, 3 CTX-M-1/15, 1 CTX-M-2+PER-1/8 y 1 DHA). C/T presentó en toda la muestra una mayor sensibilidad *in vitro* que el comparador PTZ (p<.05).

CONCLUSIONES

Se observó una uniforme sensibilidad de C/T frente a Enterobacterias resistentes a CEE, aunque se evidenció diferencias por especie bacteriana pero no por el tipo de CTX-M producida. C/T podría ser una alternativa potencial, ahorradora de carbapenemes, para el tratamiento de infecciones en pacientes adultos como las causadas por Enterobacterias productoras de β-lactamasa de espectro extendido circulantes en Argentina.

ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CEE	PIPERACILINA +TAZOBACTAM	CEFTOLOZANE +TAZOBACTAM			
	% de Sensibilidad	% de Sensibilidad	CIM ₅₀ (mg/L)	CIM ₉₀ (mg/L)	RANGO (mg/L)
Por sitio de infección:					
Abdominal (25)	58	88	0.5	3	0.38 - 24
Sangre (23)	62	86	0.75	3	0.38 - 4
Orina (14)	92	100	0.5	1	0.38 - 2
Por especie bacteriana:					
<i>E. coli</i> (33)	87	100	0.5	1	0.38 - 2
<i>K. pneumoniae</i> (25)	42	80	1	3	0.5 - 24
Otras (4) ¹	50	50	-	-	0.5 - 4
Por mecanismo de resistencia:					
BLEE: ²					
CTX-M-1/15 (25)	58	88	0.75	3	0.25 - 4
CTX-M-2 (15)	77	93	0.75	2	0.25 - 24
CTX-M-9/14 (5)	100	100	-	-	0.38 - 0.75
OTRAS (15) ³	78	89	1	1	0.38 - 3
AmpC pls DHA (2) ⁴	0	50	-	-	1 - 3
TOTAL (62)	68	90	0.75	2	0.25 - 24

¹ *E. cloacae* (3), *K. oxytoca* (1). ² Beta-lactamasa de espectro extendido. ³ CTX-M-8/24 (1), CTX-M-11/25 (1), CTX-M-1/15+CTX-M-9/14 (1), CTX-M-2+PER-1/8 (1), PER-1/8 (2), PER-2 (1), SHV (2), variante no asignada de CTX-M (6). ⁴ Cefalosporinas tipo AmpC de naturaleza plasmidica