

**Nuevas combinaciones sinérgicas para *Acinetobacter* resistente a carbapenem:
Cefiderocol (CFDC) con Avibactam (AVI) o Relebactam (REL)**

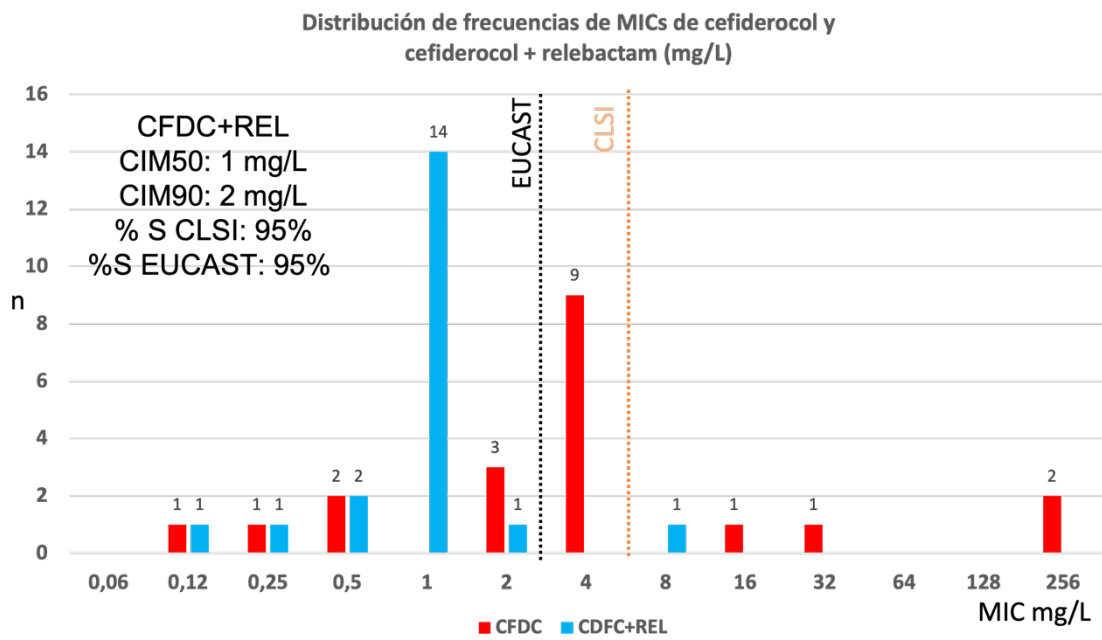
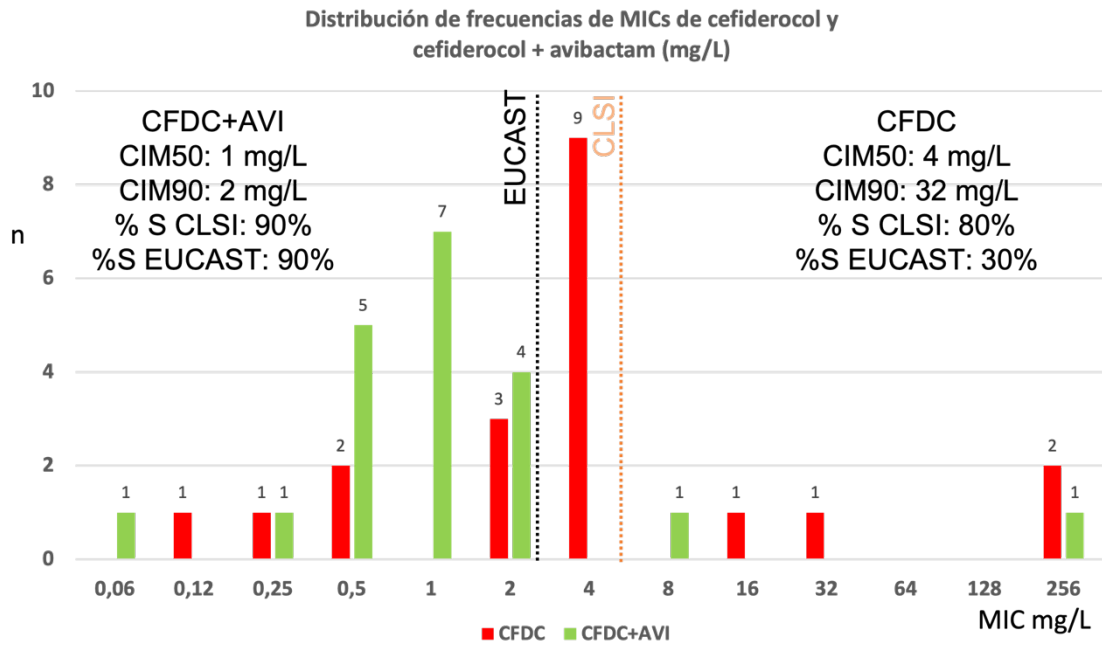
Vyanka Mezcord, Olivia Wong, Fernando Pasteran, Alejandra Corso, Marcelo E. Tolmasky, Robert A. Bonomo, María Soledad Ramirez.

Acinetobacter resistente a carbapenem (ACR) es responsable de infecciones graves adquiridas en el hospital. CFDC, una molécula híbrida que consta de un componente de cefalosporina unido al componente de catecol de los sideróforos bacterianos, es el único agente nuevo contra infecciones severas por ACR. Sin embargo, varias beta-lactamasas podrían contribuir a la resistencia a CDFC en ACR, como PER y en menor medida NDM.

Evaluar el rol de inhibidores diazo-biciclo-octanos (DBO), como AVI y REL, en la potenciación de la actividad de CFDC frente a un panel de ACR.

Se incluyeron 20 cepas, 13 *A. baumannii*-CR y 7 *A. non-baumannii*-CR (2 *A. pittii*, 2 *A. nosocomialis*, 1 *A. lwoffii*, 1 *A. junni* y 1 *A. haemolyticus*) identificadas por MALDI-TOF. Se caracterizaron por PCR los genes más frecuentes: blaKPC, blaNDM, blaOXA, blaVIM, blaIMP, blaOXA-23, blaOXA-58 y blaPER. Los amplicones obtenidos se secuenciaron por Sanger. La sensibilidad a CFDC se realizó utilizando tiras de gradiente según recomendaciones del fabricante. Se incubaron placas de agar Mueller-Hinton con o sin 4 mg/L de AVI o REL, a 37 °C durante 18 h. Las CIMes se interpretaron con sendos puntos de corte del CLSI ($S \leq 4$, $R \geq 16$ mg/L) o EUCAST ($S \leq 2$, $R > 2$ mg/L), considerando para la lectura aquellas colonias dentro de la zona de inhibición hasta una distancia de 3 mm desde la tira.

19/20 ACR portaron NDM-1, mientras que el restante, OXA-23. Todas las cepas positivas de NDM-1 fueron co-productoras de PER-7. La MIC_{50/90} fue 4/32 mg/L para CFDC (4/256 mg/L *A. baumannii* vs 4/4 mg/L *A. non-baumannii*) mientras que la MIC₅₀/MIC₉₀ fue 1/2 mg/L para combinaciones de DBOs. Un 45% de las cepas del panel presentó una CIM a CDFC de 4 mg/L, provocando discrepancias en la interpretación con sendos puntos de corte (CLSI/EUCAST). Para *A. baumannii*, se observó una disminución promedio de la CIM a CDFC de 2.5 diluciones-dils- con AVI y 2 dils con REL ($p < 0.05$) (Fig 1). La disminución de la CIM de CFDC con DBOs no fue significativo para los *A. non-baumannii* (AVI 0,5 dils, REL 1 dil) ($p > .05$), con un efecto antagónico observado con AVI (pero no REL) en 1 *A. nosocomialis*.



Se desafió al CDFC con un panel de ACR portadores de una combinación novedosa de mecanismos de resistencia como PER-7 más NDM-1, dos enzimas con posibles efectos nocivos sobre este agente. Se observó una clara potenciación de CFDC para *A. baumannii*-CR cuando se combinó con DBOs, logrando la re-sensibilización de 4 y 10 cepas categorizadas como no-sensibles por CLSI y EUCAST, respectivamente. Sorprendentemente, no hubo diferencias significativas entre AVI y REL en la potenciación de la CIM de CFDC. Para *A. non-baumannii*-CR, el efecto sinérgico fue menor. Esta diferencia entre especies podría deberse a la posible unión de los agentes a diferentes PBP.