

XXIII CONGRESO SADI 2023, 13-15 SEPTIEMBRE 2023, BUENOS AIRES

ACTIVIDAD DE NITROXOLINA FRENTE A ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS (EPC): RESULTADOS DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO Y MULTICÉNTRICO EN ARGENTINA.

Mariano Echegorry, Ezequiel Albornoz, Diego Faccone, Celeste Lucero, Melina Rapoport, Paola Ceriana, Alejandra Menocal, Juan De Mendieta, Grupo RECAPT-AR, Alejandra Corso, Fernando Pasteran

Introducción: Los aislamientos de EPC han alcanzado endemicidad en Argentina, con brotes a nivel nacional debido principalmente a productores de KPC y/o NDM. Esta continua expansión de la resistencia antimicrobiana ha obligado a revisar el uso de antibióticos antiguos para el tratamiento de microorganismos multirresistentes. La nitroxolina (5-nitro-8-hidroxiquinolina) se descubrió en 1954 y se usó principalmente para el tratamiento de infecciones del tracto urinario inferior en pacientes adultos y pediátricos.

Objetivo: evaluar la actividad in vitro de la nitroxolina y otros antimicrobianos comúnmente utilizados para tratar uropatógenos frente a EPC recuperados del tracto urinario, en un estudio prospectivo y multicéntrico.

Métodos: Durante el mes de noviembre de 2021, 183 hospitales del Programa Nac. de Control de Calidad en Bacteriología remitieron al LNR todos los aislamientos de Enterobacteriales (uno por paciente) que cumplieron con los criterios de inclusión: 1) CIM a ertapenem $> 0,5$ mg/L o halo ≤ 22 mm o 2) PCR o cromatografía positiva para una carbapenemasa. Se caracterizaron por PCR multiplex blaKPC, blaNDM, blaOXA, blaVIM y blaIMP. Se determinó: 1) la CIM por dilución en agar a nitroxolina, ceftazidima/avibactam (CZA) y aztreonam/avibactam (AZA) (DBO 4mg/L), 2) la sensibilidad a colistina por métodos aprobados por el LNR (predifusión, drop-test, COLTEST o elución de discos) y 3) la sensibilidad a otros antimicrobianos, mediante sistemas automatizados y/o difusión. Nitroxolina se interpretó con los puntos de corte PK/PD de EUCAST ($S \leq 16$; $R > 16$ mg/L). Se excluyeron los aislamientos recuperados de sitios anatómicos distintos al tracto urinario.

Resultados: Fueron incluidos 343 aislamientos recuperados del tracto urinario: *K. pneumoniae* (n: 270), *E. coli* (n: 23), *Morganellaceae* (n: 17), *E. cloacae complex* (n: 16), otras especies de EPC (n: 17). Las cepas fueron remitidas por 23 provincias y CABA. El 44% de los pacientes se encontraba en UCI, 51% hombres, edad media 55a. 3% COVID+. Nitroxolina fue el antimicrobiano más activo para el total muestral, con una sensibilidad del 97.0% (rango de 94,8-100%) ($p < 0.05$), seguido de AZA (95.9%). CZA presentó sensibilidad comparable a nitroxolina (rango 90,0-98,8) en los aislamientos productores de serino carbapenemasas ($p > 0,05$) (Fig-1).

Los valores de CIM50 y CIM90 para nitroxolina fueron de 8mg/L y 16mg/L, respectivamente. No se observó comportamiento poblacional diferencial de nitroxolina según el tipo de carbapenemasa (Fig-2). Las cepas con CIM de nitroxolina > 16 mg/L correspondieron a *K. pneumoniae* (n: 7), *S. marcescens* (n: 2) y *E. coli* (n: 1).

Conclusiones: Nitroxolina fue el agente más activo (97%). La actividad de la nitroxolina fue uniforme frente a los diferentes tipos de carbapenemasas. Actualmente, esta droga no

disponible en Argentina, podría ser una alternativa potencial de bajo costo, para uropatógenos difíciles de tratar, como los productores de EPC.

Fig-1. Sensibilidad de nitroxolina y comparadores para cada tipo de carbapenemasa y sus combinaciones.

Fig-1. Sensibilidad de nitroxolina y comparadores para cada tipo de mecanismo descrito.

| Antimicrobiano | % de sensibilidad | | | | | |
|-----------------------|--------------------|------------------------|-------------|------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| | Total EPC (n: 343) | Clase de carbapenemasa | | | | |
| | | A (n: 122) | B (n: 162) | D ¹ (n: 22) | Combinaciones ² (n: 27) | CRE no-EPC ³ (n: 10) |
| Ceftazidima/avibactam | 44,6 | 98,4 | 0,0 | 90,9 | 14,8 | 90,0 |
| Aztreonam/avibactam | 95,9 | 96,7 | 96,9 | 81,8 | 100 | 90,0 |
| Fosfomicina i.v. | 73,0 | 70,6 | 69,1 | 63,6 | 76,9 | 90,0 |
| Amicacina | 36,0 | 58,1 | 11,7 | 27,3 | 40,4 | 70,0 |
| Colistin | 63,0 | 65,5 | 58,3 | 85,7 | 58,3 | 90,0 |
| Aztreonam | 8,0 | 0 | 15,0 | 0 | 7,4 | 0 |
| Gentamicina | 12,0 | 17,2 | 5,8 | 18,2 | 18,5 | 20,0 |
| Ciprofloxacina | 8,0 | 8,2 | 5,6 | 9,5 | 7,4 | 30,0 |
| TMS | 10,0 | 15,0 | 3,2 | 13,6 | 14,8 | 40,0 |
| Imipenem relebactam | 45,2 | 99,2 | 0 | 95,4 | 14,8 | 90,0 |
| Nitroxolina | 97,0 | 97,5 | 94,8 | 100 | 100 | 100 |

¹: Todas las enzimas de Clase D fueron caracterizadas como OXA-163.

²: (n), KPC+NDM (17), KPC+OXA-163 (5), NDM+OXA-163 (5), KPC+NDM+OXA-163 (2).

³: Enterobacterales Resistentes a Carbapenemes (CRE), no medada por carbapenemasas
En negrita se indican los antimicrobianos más activos (p<0.05)

Fig-2. Distribución (n) de CIMes de nitroxolina (mg/L) según el mecanismo de resistencia

