

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

Paulina Marchetti, Cristian Sánchez, Mariano Echegorry, Diego Faccone, Ezequiel Albornoz, Juan Manuel de Mendieta, María Soledad Ramírez, Grupo RECAPT-AR, Alejandra Corso, Fernando Pasteran

**Introducción:** El aumento de la prevalencia de patógenos extremadamente resistentes a los antimicrobianos, como las EPC, constituyen un desafío para los sistemas de salud. En Argentina, el 35% de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* son EPC (WHONET-AR 2022). CFDC es la primera cefalosporina conjugada con un sideróforo que muestra actividad contra bacterias gram-negativas, incluidas las CPEs.

**Objetivo:** Evaluar la sensibilidad in vitro de CDFC y comparadores frente a EPC recuperados durante la era post COVID-19 en un estudio prospectivo y multicéntrico en Argentina.

**Materiales y Métodos:** Durante noviembre de 2021, 183 hospitales de las 24 jurisdicciones enviaron al LNR todos los aislamientos de Enterobacteriales de procesos infecciosos con: i) CIM de ertapenem  $>0,5\text{mg/L}$  o halo  $\leq 22\text{mm}$  ó ii) una PCR o cromatografía positiva para una carbapenemasa. *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>OXA</sub>, *bla*<sub>VIM</sub> y *bla*<sub>IMP</sub> se caracterizaron por PCR multiplex. Se determinó: 1) CIM de CFDC por microdilución usando ID-CAMHB; 2) dilución en agar para ceftazidima/avibactam (CZA), aztreonam/avibactam (AZA) e imipenem/relebactam (IMR) (DBO 4mg/L), 3) para colistina (COL), pre-difusión, drop-test, agar spot o elución con discos y 4) y para otros antimicrobianos, sistemas automatizados y/o difusión. CFDC se interpretó utilizando los puntos de corte EUCAST ( $S\leq 2$ - $R>2\text{mg/L}$ ) y CLSI ( $S\leq 4$ - $R\geq 16\text{mg/L}$ ).

**Resultados:** Se incluyeron 794 aislamientos, siendo *K. pneumoniae* la especie colectada con mayor frecuencia (77,6%). La CIM50/90 de CFDC fue de 1/8mg/L (Fig-1). La sensibilidad global de CDFC fue (% EUCAST/CLSI respectivamente) de 72,9/83,4% (Fig-2). Los productores de MBL (51,3/68,9%) o de combinación MBL+KPC presentaron la menor sensibilidad a CFDC (43,8/59,4%). *Providencia stuartii* (69,5/73,9%) mostró la sensibilidad más baja, mientras que *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* y *K. oxytoca* fueron 100% sensibles. La coproducción de NDM con CTX-M y/o CMY se asoció con menor sensibilidad a CFDC: productores vs no productores por EUCAST: 67,1% vs 79,2%; o CLSI: 79,4% vs 87,9%; ( $p<0,05$ ). Solo 1/132 cepas con CFDC  $\geq 8\text{mg/L}$  co-produjo PER-2. AZA fue el antimicrobiano más activo. (Fig-2).

**Conclusión:** Los productores de serina-carbapenemasas fueron fuertemente inhibidos por CFDC, resultando equivalente a CZA e IMR. Se observó que las enzimas del tipo NDM contribuyeron parcialmente a una sensibilidad reducida a CFDC. La circulación de genes contemporáneos de  $\beta$ -lactamasa como NDM puede contribuir potencialmente a la resistencia a CFDC antes de la introducción de este antimicrobiano en Argentina.

CIM50, CIM90 y rango para CFDC

Clase de carbapenemasa	N° de cepas (%)	N° de hospitales	CFDC (mg/L)		
			CIM50	CIM90	Rango
<b>TOTAL</b>	<b>794 (100)</b>	<b>183</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>≤ 0,06-&gt;8</b>
A	322 (40,6)	114	0,25	2	≤ 0,06->8
B <sup>#</sup>	341 (42,9)	88	2	>8	≤ 0,06->8
D	60 (7,6)	44	1	2	≤ 0,06->8
A+B, A+B+D <sup>##</sup>	32 (4)	22	4	>8	0,12->8
B+D <sup>##</sup>	19 (2,4)	12	1	8	0,12->8
A+D	20 (2,5)	12	0,25	1	≤ 0,06-2

# MBL: 98.5% blaNDM, 1.2% blaVIM y 0.3% blaIMP. ## NDM fue la única MBL detectada en las combinaciones. Las carbapenemasas de Clase D fueron OXA-163 en todos los casos

Fig-2. Actividad de CFDC y comparadores según el tipo de carbapenemasa

Clase de carbapenemasa	% de sensibilidad										
	CFDC <sup>*</sup>	CFDC <sup>**</sup>	IMR <sup>*</sup>	IMR <sup>**</sup>	CZA <sup>**</sup>	AZA <sup>***</sup>	FOS <sup>*</sup>	TIG <sup>*</sup>	AMK <sup>**</sup>	COL <sup>*</sup>	ATM <sup>*</sup>
TOTAL	72,9	83,4	42,6	42,5	42,4	<b>96,1</b>	71,2	75,6	28,1	63,8	9,2
A	<b>94,4</b>	<b>98</b>	<b>99,0</b>	<b>98,6</b>	<b>98,3</b>	<b>98,3</b>	72,7	80,3	38,6	69,2	0
B	51,3	68,9	0	0	0	<b>96,5</b>	71,4	72,8	19,7	59,6	18,6
D	<b>90,0</b>	<b>96,7</b>	<b>95,2</b>	<b>91,9</b>	<b>95,1</b>	83,9	53,2	<b>88</b>	33,3	79	0
A+B, A+B+D	43,8	59,4	0	0	0	<b>100</b>	72,4	76,9	24,1	77,8	0
B+D	63,2	73,7	0	0	0	<b>100</b>	61,1	62,5	6,2	25,0	0
A+D	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	63,4	84	36,8	30	0

\* Punto de corte de EUCAST (v13, 2023) \*\* Punto de corte de CLSI (M100, Ed 33-2023).

FOS: fosfomicina sódica. TIG: tigeciclina. ATM: aztreonam.  
En negrita se indican los antimicrobianos más activos (p<0.05)