

MEROPENEM-PILABACTAM: UN NUEVO AGENTE DIRIGIDO A ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE SERINOCARBAPENEMASAS

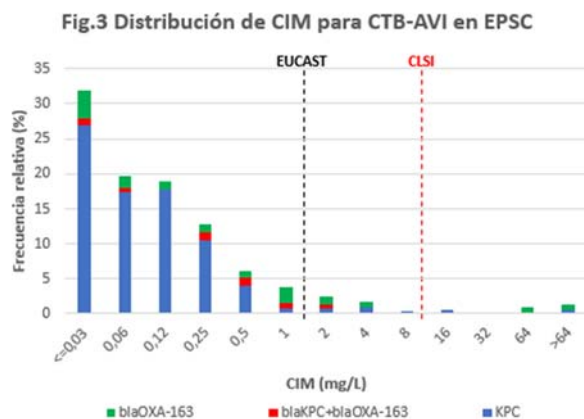
M. Echegorry¹, L. Maccari¹, P. Ceriana¹, M. Rapoport¹, C. Lucero¹, M.A. Menocal¹, A. Corso¹, F. Pasteran¹

¹Servicio de Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos, INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán – Buenos Aires (Argentina)

INTRODUCCIÓN

Los Enterobacterales productores de carbapenemasas representan una amenaza creciente para la salud pública a nivel mundial, limitando las opciones terapéuticas disponibles. Las serino-carbapenemasas (SCP) se encuentran entre los principales mecanismos responsables de la resistencia a carbapenemes. Las guías terapéuticas actuales recomiendan principalmente agentes como ceftazidima-avibactam (CZA) e imipenem-relebactam (IMR).

Pilabactam (PIL, ex ANT3310), un inhibidor de SCP de nueva generación perteneciente a la familia de las diazabiciclooctanos, actualmente en desarrollo en combinación con meropenem (MER) para el tratamiento de infecciones graves causadas por patógenos Gram negativos en



pacientes hospitalizados.

Este estudio evalúa la actividad in vitro de MER-PIL frente a una colección diversa de aislamientos clínicos de Enterobacterales productores de serino-carbapenemasas (EPSC).

MÉTODOS

Se analizaron aislamientos clínicos provenientes de un Relevamiento Nacional de Carbapenemasas (RECAPT-AR; 181 hospitales). Se incluyeron 407 aislamientos elegibles con producción confirmada de SCP mediante PCR/WGS: 327 *blaKPC*, 59 *blaOXA-48-like*, 21 *blaKPC + blaOXA-163*. La identificación de especies mediante MALDI-TOF mostró la siguiente distribución (n): *Klebsiella pneumoniae* (325), *Enterobacter cloacae* (32), *Escherichia coli* (17), *Serratia marcescens* (12) y otras especies (21). Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) se determinaron mediante microdilución en caldo según CLSI. PIL se evaluó en una concentración final de 8 mg/L. Un punto de corte PK/PD provisional $\leq 8/8$ mg/L definió sensibilidad para MER-PIL, mientras que los antimicrobianos comparadores se interpretaron según puntos de corte CLSI/EUCAST.

RESULTADOS

Los valores de CIM₅₀, CIM₉₀ y rangos de CIM para MER-PIL, CZA e IMR según clase de carbapenemasa se muestran en la Figura 1. Una concentración de $\leq 8/8$ mg/L, MER-PIL inhibió el 96,3 % de todos los EPSC: 96,0 % KPC, 98,3 % OXA-48-like y 90,5 % KPC + OXA-163. Las tasas

de sensibilidad se muestran en la Figura 2. MER-PIL mostró actividad estadísticamente superior en comparación con MER y con opciones terapéuticas tradicionales (fosfomicina, amikacina, tigeciclina y colistin) ($p < 0,0001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre MER-PIL, IMR y CZA ($p > 0,05$). Notablemente, MER-PIL mantuvo sensibilidad en los 3 aislamientos no-sensibles a IMR y/o CZA.

CONCLUSIONES

MER-PIL demostró excelente actividad in vitro contra EPSC, comparable a la observada para IMR y CZA. Además, su capacidad para mantener actividad frente a aislamientos no sensibilidad a IMR o CZA sugiere un rol complementario dentro del arsenal terapéutico frente a EPSC. Estos hallazgos respaldan a MER-PIL como un candidato prometedor contra EPSC en contextos de alta carga de resistencia, incluyendo escenarios con resistencia emergente o acceso limitado a otras combinaciones β -lactámico/inhibidor de β -lactamasa.

Fig.1 MER-PIL, CZA e IMR: CIM₅₀, CIM₉₀ y rangos de CIM por tipo de carbapenemasa

CBP	n	MER-PIL			IMR			CZA		
		CIM ₅₀ (mg/L)	CIM ₉₀ (mg/L)	Rango (mg/L)	CIM ₅₀ (mg/L)	CIM ₉₀ (mg/L)	Rango (mg/L)	CIM ₅₀ (mg/L)	CIM ₉₀ (mg/L)	Rango (mg/L)
KPC	327	0.12	1	<=0.06 - >=128	0.25	0,5	<=0.12-8	0,5	1	<=0.5 - >32
OXA	59	0.12	0.5	<=0.06 - 4	0.5	1	<=0.12-4	2	4	<=0.25 - 64
KPC + OXA	21	0.25	2	<=0.06 - 32	0.25	0,5	<=0.12-1	1	2	<=0.25 - 2
TOTAL	407	0.12	1	<=0.06 - >=128	0.25	1	<=0.12-8	<=0.5	2	<=0.25 - 64

CBP: Carbapenemasa, MER-PIL: Meropenem-pilabactam, IMR: Imipenem-relebactam, CZA: Ceftazidima-avibactam. Panel incluye (n): *K. pneumoniae* (325), *Enterobacter cloacae* (32), *Escherichia coli* (17), *Serratia marcescens* (12), *Morganellaceae* (9), *Klebsiella aerogenes* (7), *Klebsiella oxytoca* (2), *Citrobacter freundii* (2) y *Citrobacter koseri* (1).

Fig.2 Tasas de susceptibilidad: Meropenem-pilabactam y agentes comparadores.

CBP	n	% Sensibilidad							
		MER-PIL	IMR		CZA	COL	TIGE	AMK	FOS
		pK/pD	EUCAST	CLSI	CLSI-EUCAST				
KPC	327	96.0	98.5	98.2	97.2	68.8	66.3	66.8	71.1
OXA	59	98.3	95.1	91.8	95.1	78.0	68.3	51.7	71.7
KPC + OXA	21	90.5	100	100	100	31.6	83.3	65.0	65.0
TOTAL	407	96.3	98.3	97.5	97.8	68.4	67.4	64.5	70.9

CBP: Carbapenemasa, MER-PIL: Meropenem-pilabactam, IMR: Imipenem-relebactam, CZA: Ceftazidime-avibactam, COL: Colistin, TIGE: Tigeciclina, AMK: Amikacina, FOS: Fosfomicina

Fig.3 Distribución de CIM de MER-PIL para EPSC

