

# TRATAMIENTO PARA ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS:

Dr. Matías Echeveste

Dra. Lucía Araújo

Cátedra Enfermedades Infecciosas

julio 2020



## ÍNDICE:

- Historia clínica
- Mecanismos de resistencia a carbapenems
- “Viejos” antibióticos
  - Colistina
  - Fosfomicina
  - Tigeciclina
- “Nuevos” antibióticos
  - Ceftazidime-avibactam
  - Ceftolozano-tazobactam
  - Meropenem-vaborbactam
  - Plazomicina
  - Eravaciclina
  - Aztreonam
  - Imipenem/cilastatina/relebactam
  - Cefiderocol



# HISTORIA CLÍNICA

- Sexo masculino, 37 años
- **AP:** HTA, glomerulopatía incierta, no se biopsio. Terapia de sustitución renal mediante hemodiálisis desde 2018.
- Trasplante renal 01/2020: Alto riesgo inmunológico: inmunosupresión de inducción con metilprednisolona (MP), timoglobulina, tacrolimus.
- Complicaciones inmunológicas: rechazo mediado por anticuerpos, recibe : MP, recambios plasmáticos e inmunoglobulinas.
- **EA:** 03/20 diarrea, fiebre, bacteriemia primaria por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC.
- **AEA:**
  - contacto de paciente KPC en internación de trasplante, hisopados de vigilancia: 1° negativo, 2° positivo.
  - Bacteriuria asintomática a *K.pneumoniae* BLEE tratamiento con meropenem y ertapenem.



Examen directo: Bacilos Gram negativos.

Cultivo de hemocultivo: Desarrolla *Klebsiella pneumoniae*

ANTIBIÓTICO	CIM	
Amikacina	> 32	Resistente
Gentamicina	≤ 1	Sensible
Cefazolina	≥ 64	Resistente
Cefuroxima	≥ 64	Resistente
Ceftazidima	16	Resistente
Cefotaxima	8	Resistente
Ciprofloxacina	2	Resistente
Colistina	< 1	<b>Sensible</b>
Fosfomicina	> 64	
Imipenem	≥ 16	Resistente
Meropenem	≥ 16	Resistente
Piperacilina/Tazobactam	≥ 128	Resistente
Tigeciclina	< 0,5	<b>Sensible</b>
Trimetoprim/sulfametoxazol		Resistente
<b>Cepa productora de carbapenemasa tipo KPC</b>		



# HISTORIA CLÍNICA

**Conducta:** Tratamiento inicial con meropenem y gentamicina, cumple 14 días con buena evolución clínica.

- Evolución posterior: febril 10 días luego de finalizado el plan antibiótico.
- Hemocultivos periférico: *K.pneumoniae* productora de KPC
- Retrocultivos positivos: *K. pneumoniae* productora de KPC (tiempo diferencial >2 hs)

**Planteo:** Bacteriemia vinculada a catéter por *K.pneumoniae* KPC en paciente inmunodeprimido por trasplante renal.

**Tratamiento:** ceftazidime-avibactam 2,5g cada 12 horas gentamicina 80mg cada 48hs (dosis ajustadas a clearance de creatinina).

**Evolución:** Buena evolución clínica y paraclínica. Hemocultivos de control negativos. Completó 14 días de tratamiento antibiótico.



Examen directo: Bacilos Gram negativos.

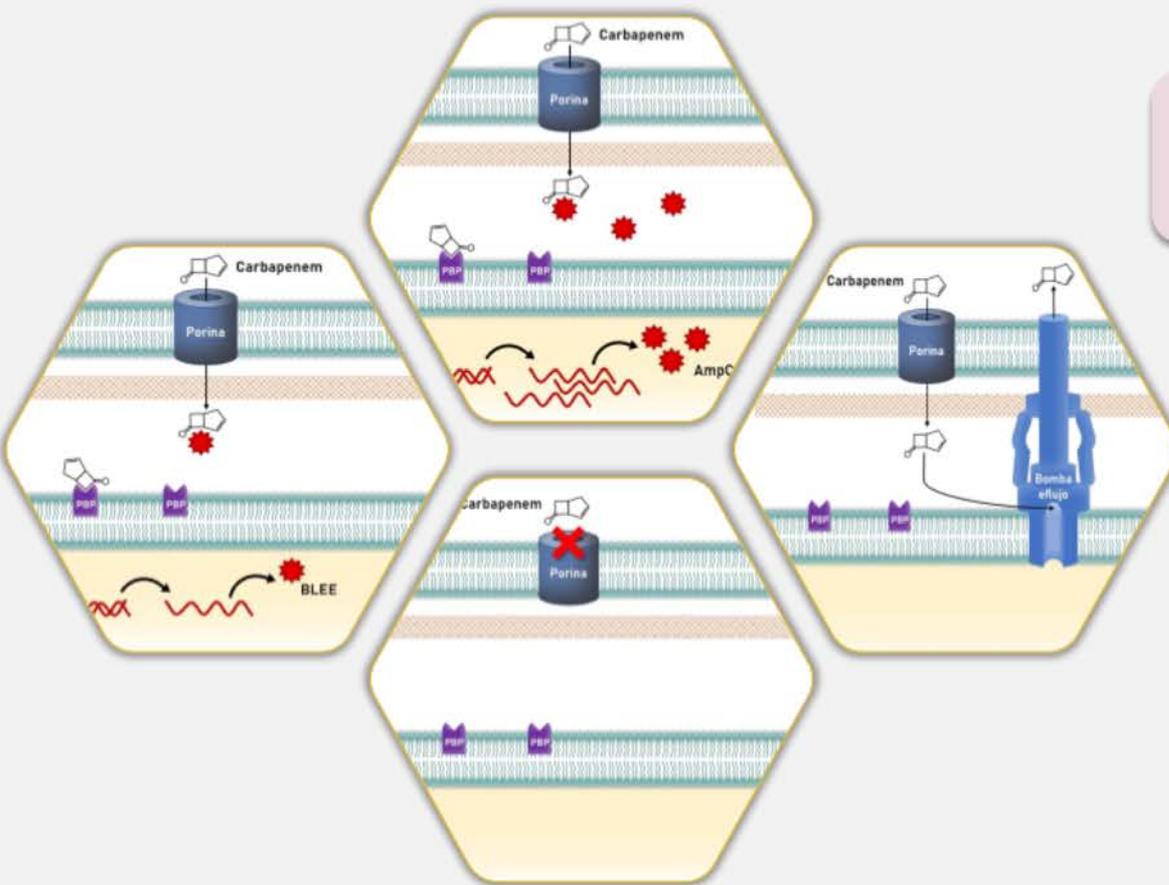
Cultivo de hemocultivo: Desarrolla *Klebsiella pneumoniae*

ANTIBIÓTICO	CIM	
Amikacina	> 32	Resistente
Gentamicina	≤ 1	Sensible
Cefazolina	≥ 64	Resistente
Cefuroxima	≥ 64	Resistente
Ceftazidima	16	Resistente
Cefotaxima	8	Resistente
Ciprofloxacina	2	Resistente
Colistina	< 1	<b>Sensible</b>
Fosfomicina	> 64	
Imipenem	≥ 16	Resistente
Meropenem	≥ 16	Resistente
Piperacilina/Tazobactam	≥ 128	Resistente
Tigeciclina	< 0,5	<b>Sensible</b>
<b>Ceftazidima/avivactam</b>		<b>Sensible</b>
<b>Cepa productora de carbapenemasa tipo KPC</b>		



# Mecanismos de resistencia a carbapenems

## 1) Beta-lactamasas combinadas con alteraciones estructurales



- BLEE o AmpC plasmídicas
- Hiperproducción de AmpC



- Alteración de porinas

- Hiperexpresión de bombas de eflujo

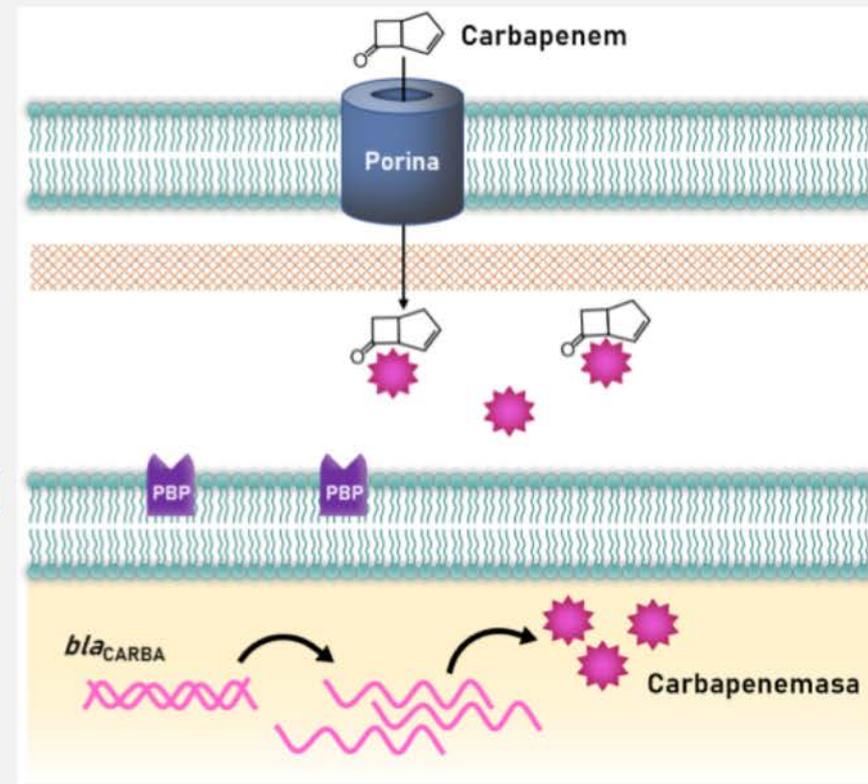
Logan & Weinstein 2017. doi: 10.1093/infdis/jiw282



# Mecanismos de resistencia a carbapenems

## 2) CARBAPENEMASAS

- Enzimas capaces de hidrolizar carbapenems
- Clases A, B y D
- Adquiridas por transferencia horizontal
- Enterobacterias y otros Gram negativos
- Prevalencia creciente en los últimos 20 años



Logan & Weinstein 2017. doi: 10.1093/infdis/jiw282  
Lee et al. 2016. doi: 10.3389/fmicb.2016.00895



# Clasificación

## Serin-carbapenemasas

- Clase A: KPC, GES, IMI, SME
- Clase D: OXA-48 y derivadas  
\**Acinetobacter*: OXA-23, -24, -58, -143

## Metallo-carbapenemasas

Clase B: NDM, VIM, IMP, SPM, GIM, DIM, FIM

Clase molecular según Ambler	Clasificación de Bush/Jacoby (2010)	Principales sustratos	Inhibibles por		Característica enzimática	Enzimas representativas
			CLA o TZB	EDTA		
A	2a	Penicilinas	+	-	Hidrolizan mejor benzilpenicilinas que cefalosporinas	PC1
	2b	Penicilinas y cefalosporinas de primera generación	+	-	Perfil de hidrólisis similar para benzilpenicilinas y ClA <sub>6</sub> G	TEM-1, TEM-2, SHV-1
	2be	Oxiiminocefalosporinas, monobactámicos	+	-	Hidrólisis aumentada para oxiiminocefalosporinas y monobactámicos	BLEE de la familia CTX-M, PER-1/2, derivadas de TEM1/2 o SHV-1, TEM-30 a 40, 44-45; SHV-10, 26, 49
	2br	Penicilinas	-	-	Resistencia a CLA/TZB/SLB	TEM-50, 68, 89, 109, 121, 125, 151-52, 154, 158
	2ber	Oxiiminocefalosporinas, monobactámicos	-	-	Hidrólisis aumentada para oxiiminocefalosporinas con resistencia a CLA/TZB/SLB	
	2c	Carbenicilina	+	-	Hidrólisis aumentada para carbenicilina	PSE-1, CARB-3
	2ce	Carbenicilina, cefepime	+	-	Hidrólisis aumentada para carbenicilina, cefepime, cefpirome	RTG-4
	2e	Oxiiminocefalosporinas	+	-	Hidrólisis de cefalosporinas, inhibibles por CLA pero no por TZB	CepA
	2f	Carbapenemes	Variable	-	Hidrólisis de carbapenemes y oxiiminocefalosporinas	KPC-2, IMI-1, SME-1
B (B1)	3a	Carbapenemes	-	+	Amplio espectro de hidrólisis incluyendo carbapenemes pero no aztreonam	VIM-2, IMP-1, SPM-1, NDM-1
B (B3)						L1, CAU-1, GOB-1 FEZ-1
B (B2)	3b	Carbapenemes	-	+	Hidrólisis preferencial de carbapenemes	CphA, Sft-1
C	1	Cefalosporinas	-	-	mejor hidrólisis de cefalosporinas que penicilinas, hidrólisis de cefamicinas	AmpC de E. coli, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
	1e	Cefalosporinas	-	-	Hidrólisis aumentada a CAZ y a veces otras oxiiminocefalosporinas	GC-1, CMY37
D	2d	Cloxacilina	variable	-	Hidrólisis aumentada para cloxacilina u oxacilina	OXA-1-10
	2de	Oxiiminocefalosporinas	variable	-	Hidrólisis de cloxacilina, oxacilina y oxiiminocefalosporinas	OXA-11, 14-19
	2df	Carbapenemes	variable	-	Hidrólisis de cloxacilina, oxacilina y carbapenemes	OXA-23-27, 33, 40, 48, 49, 51, 54, 55, 58,

Bush & Jacoby 2010. doi:10.1128/AAC.01009-09

Gales & Vignoli 2016. Mecanismos de resistencia a antibióticos.

# Uruguay: KPC, NDM, VIM, GES, OXA-48



# VIEJOS ANTIBIÓTICOS



# COLISTINA:

## MECANISMO DE ACCIÓN:

- Atracción electrostática con el lípido A en la membrana celular externa.  
Bactericida

## ESPECTRO:

- BGN: enterobacterias, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y otros BGN.
- Resistencia natural: Proteae (*Proteus*, *Providencia* y *Morganella*) *Serratia*, *Burkholderia*, Gram positivos

## EFEKTOS ADVERSOS:

- Neuro y nefrotoxicidad.

## SITIOS ACTIVOS:

- Relativamente pobre concentración en cavidad pleural, parénquima pulmonar, huesos y LCR.



# COLISTINA:

- **ADMINISTRACIÓN:**

- Dosis carga, dosis más altas que las propuestas previamente.
- CRE en combinación con carbapenems
- CRPA: Algunos estudios mostraron superioridad de monoterapia?
- Puede administrarse inhalado e intratecal.

- **RESISTENCIA:**

- Cromosómica, en los últimos años plasmídica (mcr)
- Resistencia a colistin asociada a mayor mortalidad.
- Modificación del LPS, hiperproducción de cápsula
- Problemas en la detección:
  - técnica de referencia no se hace en lab clínicos (falsa S)
  - los métodos recomendados no están en todos los lab

CRE: Enterobacterias resistentes a carbapenemes.

CRPA: Pseudomonas aeruginosa resistentes a carbapenemes.



# FOSFOMICINA

- **MECANISMO DE ACCIÓN:**

- Inhibición de la síntesis de pared.
- Bactericida

- **ESPECTRO:**

- BGN: enterobacterias BLEE y carbapenemasas, *P. aeruginosa* *S. aureus*, *E. faecium*.
- Resistencia natural: *A. baumannii*

- **EFECTOS ADVERSOS:**

- Poca toxicidad: hipo-natremia, sobrecarga de sodio.
- En la práctica clínica se han visto disonías de difícil manejo

- **SITIOS INFECCIÓN:**

- Altas concentraciones en plasma y orina.
- Concentraciones satisfactorias en pulmón, LCR, abscesos.



# FOSFOMICINA

- **ADMINISTRACIÓN:**
  - En combinación.
- **RESISTENCIA:**
  - Inactivación enzimática.
  - Problemas en la detección:
    - Método de referencia no se realiza en lab clínicos.
    - Falsa resistencia con métodos automatizados.
    - No hay puntos de corte para todos los Microorganismos



# TIGECICLINA:

- **MECANISMO DE ACCIÓN:**
  - Familia de las tetraciclinas.
  - Inhibición de la síntesis proteica.
  - Bacterioestático
  
- **ESPECTRO:**
  - Aerobias y anaerobias.
  - Gram positivos y Gram negativos.}
  - Resistencia natural: *P. aeruginosa* y tribu *Proteae*.
  
- **EFECTOS ADVERSOS:**
  - En general segura.
  
- **SITIOS INFECCIÓN:**
  - Baja concentración en suero y orina.
  - Aprobada para: pleuropulmonar, piel y partes blandas e infecciones intraabdominales.



# TIGECICLINA:

- **ADMINISTRACIÓN:**

- Se plantean dosis más altas para algunos tipos de infección (HAP/VAP y bacteriemia)

- **RESISTENCIA:**

- Tasas globales menor al 10%
- Bombas de eflujo.
- Problemas en la detección:
  - Método de referencia no se realiza en lab clínicos.
  - Métodos automatizados pueden presentar falsa resistencia.
  - Discordancia en puntos de corte para CLSI (no tiene) y EUCAST (tiene solo para *E. coli* y *C. koseri*)



# AZTREONAM

- Pertenece a la clase de antibióticos  $\beta$ -lactámicos conocidos como **monobactams**. Su uso fue aprobado en 1986.
- Uso en aumento dado creciente de infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas de tipo metalo- $\beta$ -lactamasas, al ser el único  $\beta$ -lactámico activo frente a estas enzimas.
- **Indicaciones:** La principal indicación es en el tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos en pacientes con alergia a penicilinas y otros  $\beta$ -lactámicos. Asociado a otros ATM generalmente. Tratamiento de infecciones por metalocarbapenemasas sin otro mecanismo de resistencia.
- **Mecanismo de acción:** Penetra con facilidad la membrana externa de bacterias Gram negativas, y se une con gran afinidad a las PBP3, una transpeptidasa que interviene en el entrecruzamiento de la pared celular. De esta manera se inhibe la síntesis de la pared.

Mattie H. Clin Pharmacokinet. 1988;14(3):148-155.

Souli M. J Antimicrob chemoter 2011; 66:611



- **Espectro:** Su espectro de actividad se limita a las bacterias Gram negativas aeróbicas (no BLEE, ni carbapenemasas clase A o D). No presenta actividad frente Gram positivos, ni anaerobios. También es activa frente *N. Meningitidis* y *Gonorrhoeae*, *P. aeruginosa*. Los MO productores de MBL permanecen sensibles.
- **Administración y dosis:** La dosis varía según la situación clínica.
  - ITU : 0.5-1 gramo cada 8 a 12 horas.
  - Infecciones moderadas a graves: 1-2 gramos cada 8 a 12
  - Infecciones sistémicas graves: 2 gramos cada 6-8 horas en especial en aquellas causadas por *P. aeruginosa*.
- Ajuste por **función renal**. En Clcr <30 dosis inicial mantenida y se ajusta dosis de mantenimiento.
- **Efectos adversos:** tiene buena tolerancia, flebitis, diarrea y vómitos.

Mattie H. Clin Pharmacokinet. 1988;14(3):148-155.

Souli M. J Antimicrob chemoter 2011; 66:611



# OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS: AMINOGLUCÓSIDOS

- No extrapolable resistencia de uno a otro en BGN
- En combinación, menos en ITU.
- Una dosis diaria, sin dosis carga
- Puntos de corte difieren para CLSI y EUCAST
- Peores concentraciones en pulmón
- Mayores dosis necesarias para mejorar PK/PD en pacientes críticos con aumento de efectos adversos



# TERAPIA COMBINADA VS MONOTERAPIA

## Combinaciones con carbapenems

- Estudios hechos sobre todo en KPC, difícil de extrapolar
- No ECAs
  
- Combinaciones sinérgicas:
  - colistin, carbapenem y tigeciclina/fosfo
  - colistin y doble carbapenem (menos estudiados) mero y dori o erta
- Altas dosis y perfusión extendida (optimizada)
  - Meropenem 2g cada 8hs (para CIM 2-8ug/ml) en tres horas.
- Menos mortalidad, menor incluso si CIM menor  $\leq 8$ ug/ml (meropenem)
- Mayor beneficio en pacientes de alto riesgo
  
- Ya no de elección para KPC por nuevos inhibidores.
- Vigente para MBL y si no hay disponibilidad de nuevos IBL

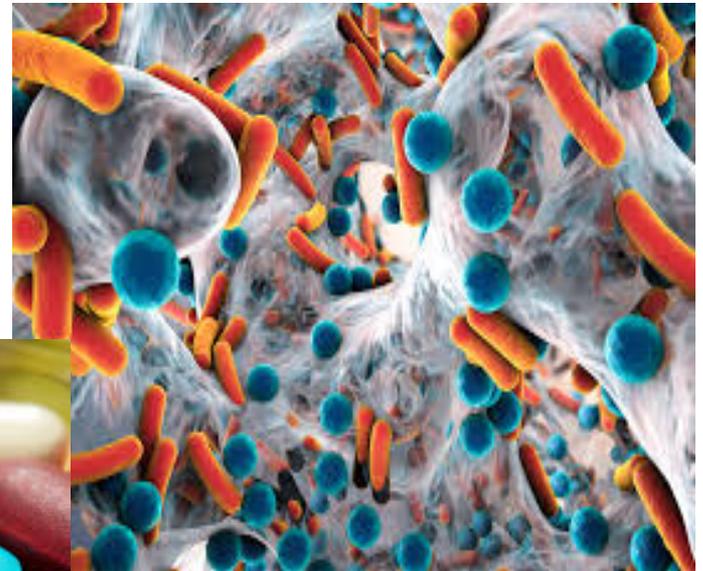
Karaiskos, et al. "Old and New antibiotics for MDR gram-negatives" 2019

Tumbarello M. et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. 2015

Daikos GL et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. 2014



# NUEVOS ANTIMICROBIANOS PARA MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS



# CEFTAZIDIME-ABIVACTAM

- **Cefalosporina de 3<sup>o</sup> generación** con un inhibidor no betalactámico de  $\beta$ -lactamasas, que favorece la estabilidad del ceftazidime a la hidrólisis.
- **Indicaciones**: IIAc (asociado a metronidazol), ITUc, NIH. Infecciones por microorganismos aerobios Gram – negativos, en pacientes con opciones terapéuticas limitadas (FDA, EMA)
- **Mecanismo de acción**: inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular mediante PBPs.
- **Espectro**: Avibactam tiene acción inhibitoria sobre BLEE, b-lactamasas clase A y C Ambler algunas clase D . No inhibe enzimas clase B.
- Tratamiento de infecciones por bacterias aerobias Gram-negativas Resistentes a ceftazidime.

Temkin E, et al.. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61:1916–64  
Mazuski JE, et al. Clin Infect Dis. 2016 Jun;62(11):1380-9



# CEFTAZIDIME-ABIVACTAM

- **Presentación farmacéutica:** vial 2g/0,5g (C/A), se reconstituye con 10 ml agua estéril, se diluye ClNa 0.9% para infundir.
- **Administración y dosis:** 2g/0,5g cada 8 hs a infundir en 2 hs.
- **Duración tratamiento** 5 a 14 días.
- **Efectos Adversos:**
  - Más frecuentes: Test Coombs positivo (anemia hemolítica por fármacos).  
Nauseas y diarrea.
  - Menos frecuentes: trombocitopenia, cefaleas, elevación de enzimas hepáticas.

Zhanel GG, et al. Drugs. 2013;73(2):159.



# CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM

- **Nueva cefalosporina** con similitud estructural al ceftazidime, anti-pseudomónica, junto a un inhibidor de b-lactamasas clásico. Aprobada por FDA en 2014.
- **Indicaciones:** - IIAc (asociado a metronidazol), ITUc, NIH y NAVM (ASPECT-NP) (FDA, EMA).
- **Mecanismos de acción:** actividad bactericida por inhibición PBPs, inhibe la síntesis de la pared celular.
- **Espectro:** demostrada actividad contra *P.aeruginosa*, cepas resistentes y extremadamente resistentes. También contra Enterobacterias BLEE. Susceptible frente a MBLs y KPC.

Rodriguez-Baño J, et al. Clin Microbiol Rev 2018;31(2): Volume 31



- **Presentación farmacéutica:** vial presenta 1g ceftolozano,0,5 Tazobactam. Se diluye en 100cc SF.
  
- **Administración y dosis:**
  - IIAc y ITUc: 1,5 g cada 8 hs en infusión de 1 hora. Duración tratamiento 4-14 días.
  - NIH dosis 2g/1g cada 8 hs en infusión de 1 h. Duración tratamiento 8-14 días
  
- **Excreción renal.** Requiere ajuste de dosis por disminución clearance de creatinina
  
- **Efectos Adversos:** Diarrea ,nauseas , hipocalcemia, hipofosfatemia, trombocitopenia, cefaleas, flebitis.



# MEROPENEM/VABORBACTAM

- **Carbapenémico** con un inhibidor no betalactámico de serin betalactamasas de clase A y C, incluida KPC.
- **Indicaciones:** Infección intrabdominal complicada(IIA c), infección tracto urinario complicada(ITU c) ,Neumonía intrahospitalaria(NIH). (FDA, EMA). Incluida Neumonía asociada ala ventilación(NAVM)
- **Mecanismo de acción:** Meropenem tiene actividad bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular de peptidoglicano por unión a PBPs. Vaborbactam es estable a la hidrólisis mediada por betalactamasas. Vaborbactam no tiene actividad antibacteriana.
- **Espectro de acción:** Cepas productoras de KPC. No inhibe las betalactamasas de clase B ni las de clase D. Sin mayor actividad in-vitro sobre *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, ni *S.maltophila* que Meropenem solo.

Lomovskaya O, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(11)

Castanheira M, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(9)



- **Presentación farmacéutica:** Vial, polvo para reconstituir 1g / 1g. Se reconstituye 10 ml diluyente. Se diluye en 250 cc SF . Infusión i/v en 3 hs.
- **Administración y dosis:** Dosis: 4 g (2g /2g) i/v cada 8 hs. Duración de tratamiento máx. 14 días.
- **Excreción renal :** Ajuste por clearance de creatinina menor 39ml/min
- **Interacciones:** Reduce la concentración Ac. Valproico.
  - A nivel del CYP 450 con sildenafil, warfarina, midazolam, tacrolímus.
- **Efectos Adversos:** Reacciones hipersensibilidad, diarrea ,cefaleas, Convulsiones. Riesgo de toxicidad hepática.

*Vabomere (meropenem and vaborbactam) [prescribing information]. Lincolnshire, IL: Melinta Therapeutics, Inc; May 2020.*



# PLAZOMICINA

- **Aminoglucósido** semisintético de próxima generación.
- **Indicaciones:** ITUc. La penetración pulmonar favorable lo hace candidato para los regímenes de tratamiento de NAV.
- Aprobado por FDA 06/2018. Pendiente aprobación por EMA(Agencia Europea de medicamentos)
- **Mecanismo de acción:** actúa uniéndose en ribosoma bacteriano subunidad 30s, inhibiendo la síntesis de proteínas.
- **Espectro de acción:**Incluye bacterias gram negativas, enterobacterias (incluidos los aislamientos CRE, ESBL y MDR), *A. Baumannii* resistente a otros AMG puede ser susceptible.



# PLAZOMICINA

- **Administración y dosis:** ITUc : 15 mg/kg iv cada 24 hs diluido en SF Infusión en 30min. Mantener una concentración mínima 3 mcg/ml. Duración de tratamiento 7 días.
- **Excreción renal.** Requiere ajuste por función renal
- No tiene interacciones importantes
- **Efectos Adversos:** Nefrotoxicidad, ototoxicidad, bloqueo neuromuscular y daño fetal.

ZEMDRI (plazomicin). Package insert. Achaogen, Inc. June, 2018.  
<https://www.zemdri.com/assets/pdf/Prescribing-Information.pdf>



# ERAVACICLINA

- Antimicrobiano de la clase de las **Tetraciclinas**. Con similitud a Tigeciclina en mecanismo de acción ,estructura y espectro.
- **Indicaciones:** IIA c (FDA 2018, No EMA).
- **Mecanismo de acción:** interrumpe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse ala subunidad 30s ribosomal.
- **Espectro de acción:** Bacilos Gram negativos( Excluida *Pseudomonas aeruginosa*), Enterobacterias (BLEE,KPC), *A. Baumannii* MDR y Gram positivos (incluye MRSA,VRE).
- Mayor actividad in-vitro que Tigeciclina para cocos Gram-positivos y BGN.
- Excelente biodisponibilidad oral, menor potencial para interacciones farmacológicas.

*Karaiskos.I, et al.* Frontiers in Public Health | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org). **REVIEW** published:  
11 June 2019

European Medicines Agency. Xerava: product information. European Medicines Agency; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xerava>



# ERAVACICLINA

- Eravaciclina es prometedora contra infecciones por *Acinetobacter Baumannii*
- **Administración y dosis:** 1mg/kg cada 12 hs iv, se diluye en SF. Infusión en 60 min. Duración del tratamiento 4-14 días.
- **Excreción:** Renal 34%, Fecal en 47%. Ajuste de dosis en I. Hepática.
- **Interacciones:** carbamazepina, fenitoina y rifampicina.
- **Efectos adversos:** Severos: foto sensibilidad, necrosis pancreática, pseudo tumor cerebral, detención del desarrollo y crecimiento óseo. Reversibles con la suspensión del tratamiento.

European Medicines Agency. Xerava: product information. European Medicines Agency; 2018.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xerava>



# IMIPENEM/CILASTINA/RELEBACTAM

- Combinación de un **carbapenem con un inhibidor de betalactamasa**. La estructura química de relebactam es similar a la avibactam, se une a las  $\beta$ -lactamasas de clase A y C. No inhibe la clase D ( OXA-48)
- Relebactam potencia la actividad de imipenem contra enterobacterias resistentes.
- **Indicaciones:** ITU c, IAI c. ( Aprobadas por FDA, no EMA)
- **Administración y dosis:** 1,25 g (IMP 0,5g, cilastatina 0,5g y relebactam 0,25g) iv cada 6 hs en infusión de 30 min. Duración de tratamiento 4-14 días.
- **Interacciones:** mayores con ác. Valproico, ganciclovir, valganciclovir.
- **Efectos adversos:** hipersensibilidad severa, eventos neurológicos.

Sheu.C, et al. An Update on Therapeutic Options. Front Microbiol. 2019; 10: 80.  
Schmidt-Malan SM, et al Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(8).



# CEFIDEROCOL

- Es una **nueva cefalosporina** modificada con sideróforo (moléculas que tienen afinidad por el hierro) exhibe in vitro y en vivo actividad contra una variedad de bacterias Gram negativas, incluida las CRE (Enterobacterias resistentes a carbapenemasas)
- Es altamente activo contra la hidrólisis de carbapenemasas, tienen un mecanismo antibacteriano único por unión al ácido férrico.
- **Indicaciones:** ITU c. (Aprobado por FDA/ no EMA)
- **Administración y dosis:** 2g iv cada 8 hs en infusión de 3hs diluida en 100 cc SF. Duración de tratamiento 7-14 días.
- **Excreción renal.**

Fetroja (cefiderocol) [prescribing information]. Florham Park, NJ: Shionogi Inc; November 2019.



# Enterobacterales:

## Susceptibility to $\beta$ -lactams according to $\beta$ -lactamase types

FEP	AZT	FOX	AMC	TZP	MER	CAZ AVI	MER VAB	TOL TAZ	AG	TIG	FOS	COL
Red	Red	Green	Orange	Orange	Green	Green	Green	Green	Orange	Orange	Orange	Green
Green	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Orange	Orange	Orange	Green
Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Orange	Orange	Orange	Green
Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Orange	Orange	Orange	Green
Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Red	Orange	Orange	Orange	Green
Green	Orange	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Red	Orange	Orange	Orange	Green
Red	Red	Red	Red	Red	Red	Orange	Orange	Red	Orange	Orange	Orange	Green

Red: >75%R; Orange: >25% or increasing

# Eficacia de nuevos fármacos frente a ERC

Fármaco	Estudios clínicos	Comparador	Resultados	Limitaciones
<b>Ceftazidima-avibactam</b>	Observacionales (Van Duin, CID 2017; Tumbarello, CID 2019)	Colistina	Menor mortalidad	No aleatorización Desarrollo de resistencia
<b>Meropenem-vaborbactam</b>	TANGO-II (Wunderink, Infect Dis Ther 2018)	Mejor tratamiento disponible	Mayor taa de curación	N=47
<b>Imipenem-relebactam</b>	RESTORE-IMI 1 (Motsch, CID 2019)	IMI + COL		Mayoría <i>P. aeruginosa</i>
<b>Plazomicina</b>	CARE (McKinell, NEJM 2019)	Mejor tratamiento disponible	Mejor en variables secundarias	N=39
<b>Eravaciclina</b>	No estudios en ERC	-	-	-

# APRENDIZAJES:

- La producción de carbapenemasas es el mecanismo de mayor importancia clínica de resistencia a carbapenems, pero existen otros mecanismos.
- Antibióticos con menor perfil de seguridad como colistina o aminoglucósidos son opciones aún utilizadas.
- Otros antibióticos como fosfomicina o tigeciclina también son opciones válidas para combinar.
- La combinación de estos antibióticos con carbapenems, sobre todo si su CIM es menor a 8-16ug/ml está asociada con mejores resultados.
- Se han desarrollado nuevos antibióticos con cobertura para MO con resistencia a carbapenems, su disponibilidad en nuestro país aún es muy limitada. Experiencia en uso de ceftazidime-avibactam.
- Es importante conocer el tipo de carbapenemasa para elegir el mejor tratamiento





**Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.**

