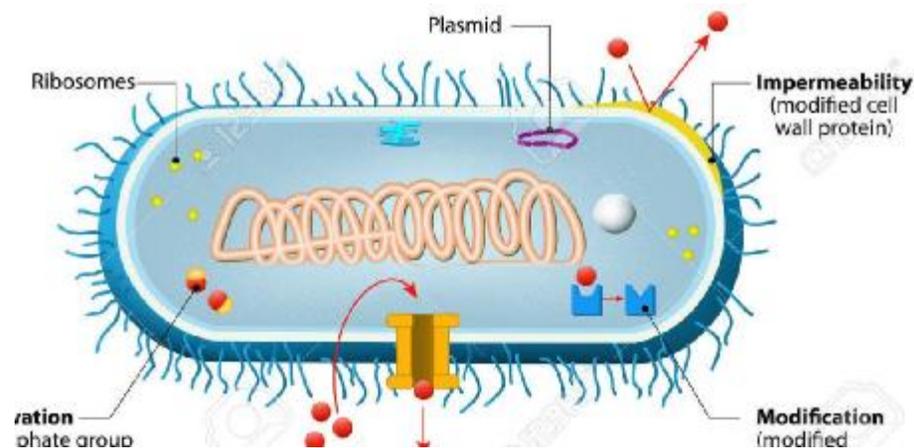


Interpretación de Antibiograma con nuevos antibióticos



GERMAN ESPARZA

CLSI Expert Panel on Clinical Microbiology - USA
Director del control externo en Microbiología PROASECAL®
Coordinador del Comité de microbiología de la API
Profesor de Microbiología Universidad Javeriana
gesparza@javeriana.edu.co

Objetivos de la charla:

1. Discutir características clave de las nuevas alternativas terapéuticas para Bacterias Gram (+) y Gram (-) MDR.
2. Revisaremos como deben ser tamizadas y reportadas en el antibiograma y compartiré un concepto personal sobre:

Ø Ceftaroline

Ø CAZ/AVI y MER/VABOR

Ø TOL/TAZ

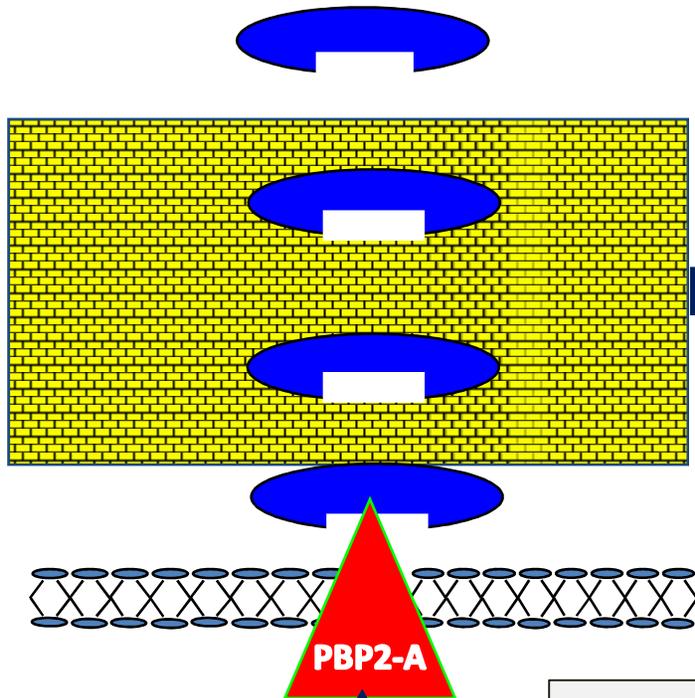
Ø Cefiderocol

Ø Plazomicin

Ø Eravacycline.

S.aureus resistente a Meticilina (SARM)

Betalactam (Oxacillin/Nafcillin)



La síntesis de la pared celular se lleva a cabo por una Transpeptidasa adicional (**PBP2-A**), lo que genera la supervivencia de la bacteria

La proteína unidora de Penicilina 2A (PBP-2A) codificada por los genes *mecA/meC*, es una enzima **transpeptidasa** adicional (adquirida en *S.aureus* por medio de un cassette genético) que produce el SARM y que no es inactivada por los betalactámicos convencionales (Excepto Ceftaroline)

Resultados del antibiograma cuando *S.aureus* es resistente a Oxacilina (SARM)

MIC de Oxacilina ≥ 4 ug/mL
MIC de Cefoxitin ≥ 8 ug/mL



Microdilución en Caldo
Oxacilina/Cefoxitin

Cefoxitin Disco ≤ 21 mm



Disco de Cefoxitin
30ug

M.R.S.A

TRATAMIENTO DE SARM

Dependerá de la **estratificación por Severidad** y la localización de la infección

EV

Bacteremia

- Ø Vancomicina (Carga 25-30 mg/Kg ,
Valle 15-20 mg/kg c/12h)
- Ø Daptomicina (8-10 mg/kg /día)

Neumonía

- Ø Vancomicina (Carga 25-30 mg/Kg , valle 15-20mg/Kg
c/12h)
- Ø Linezolid (600 mg c/12h)
- Ø Ceftarolina* (600 mg c/8h off label)

Tejido blando-Hueso

- Ø Vancomicina (15-20 mg/kg c/12h)
- Ø Daptomicina (10 mg/kg /día* off label)
- Ø Linezolid (600 mg c/12h)
- Ø Ceftarolina (600 mg c/12h)
- Ø Clindamicina (600 mg c/8h)
- Ø TMP/SMX (800-160 mg c/12h)

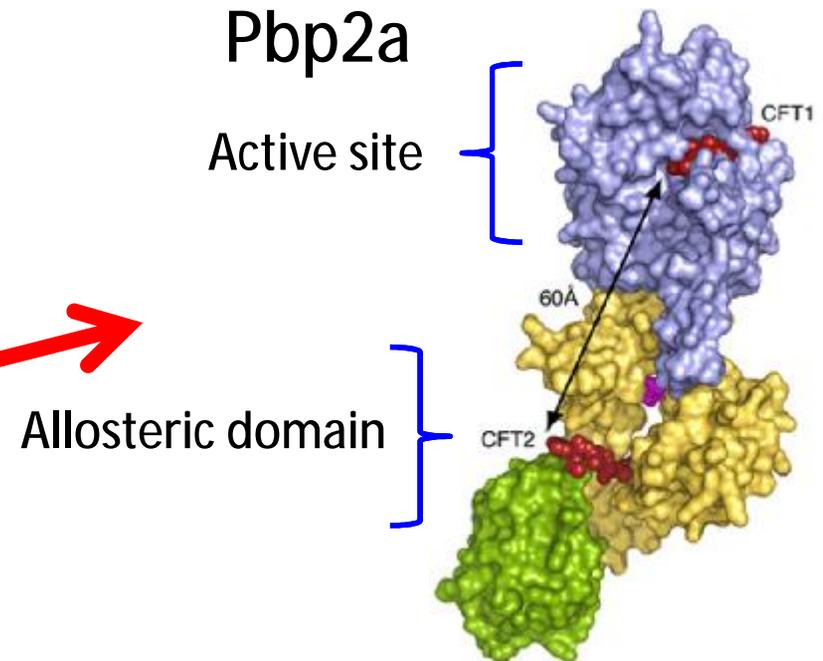
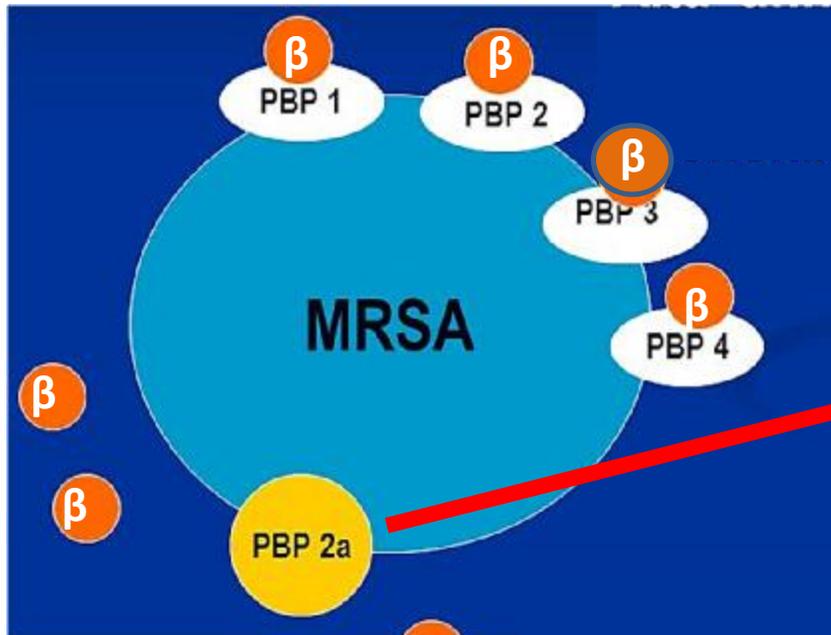
Orales

Piel, Tejido blando-Hueso

- Ø Clindamicina (300 mg c/8h)
- Ø TMP/SMX (800-160 mg c/12h)
- Ø Linezolid (600 mg c/12h)
- Ø Doxiciclina (100 mg c/12h)
- Ø Ciprofloxacina (500 mg c/8h ó 750
mg c/12h)

**Clinical Infectious Diseases
2015;61(S2):S48–57**

Ceftarolina para el manejo de MRSA



Antibiótico Bactericida aprobado por la FDA/INVIMA para el manejo de infecciones complicadas de piel y tejido blando y NAC . Dosis 600mg c/12h

Sin embargo, se esta empleando en bacteremias , Neumonías incluyendo VAP y endocarditis a una dosis más alta (600mg c/8h) y en combinaciones

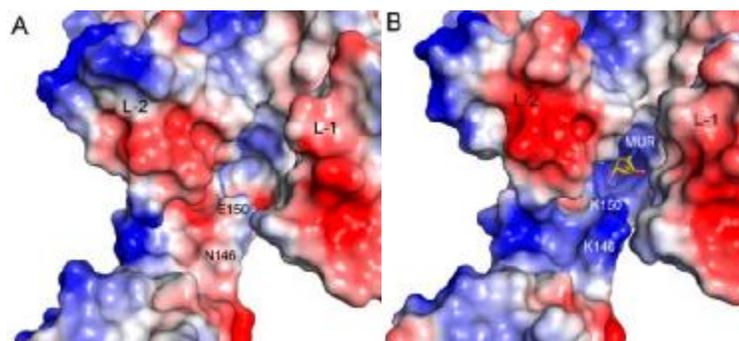
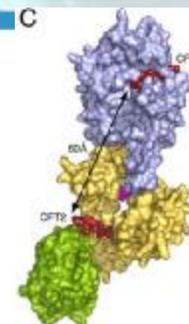
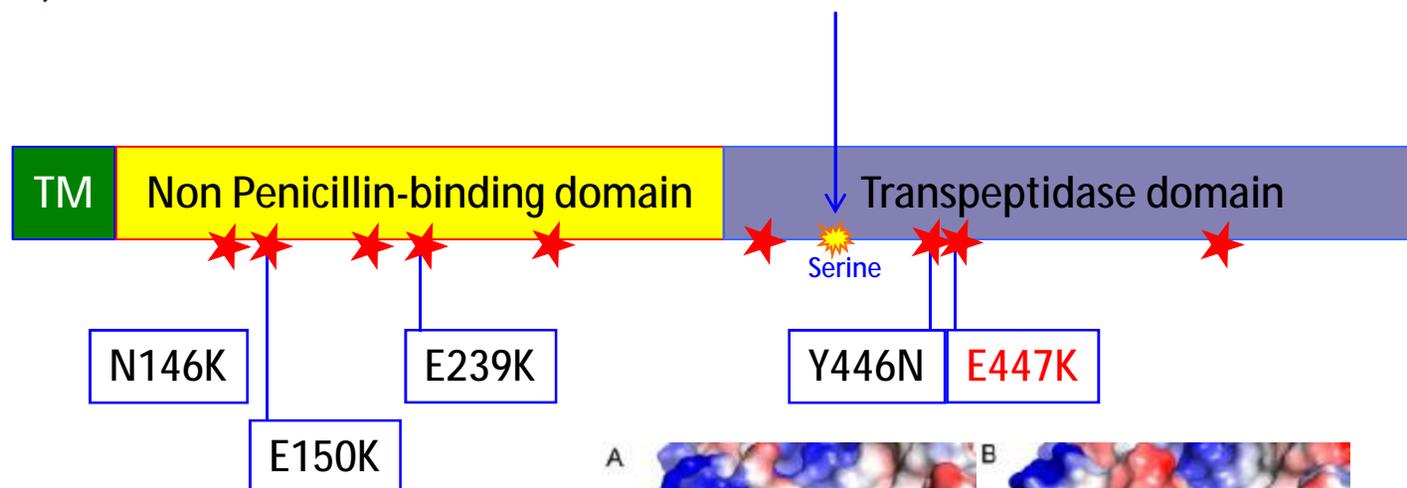
[J Am Chem Soc. 2014 Jul 16;136\(28\):9814-7](#)

[Otero LH, et al. Proc Natl Acad Sci. 2013;110\(42\):16808-13.](#)

Disruption of Allosteric Response as an Unprecedented Mechanism of Resistance to Antibiotics

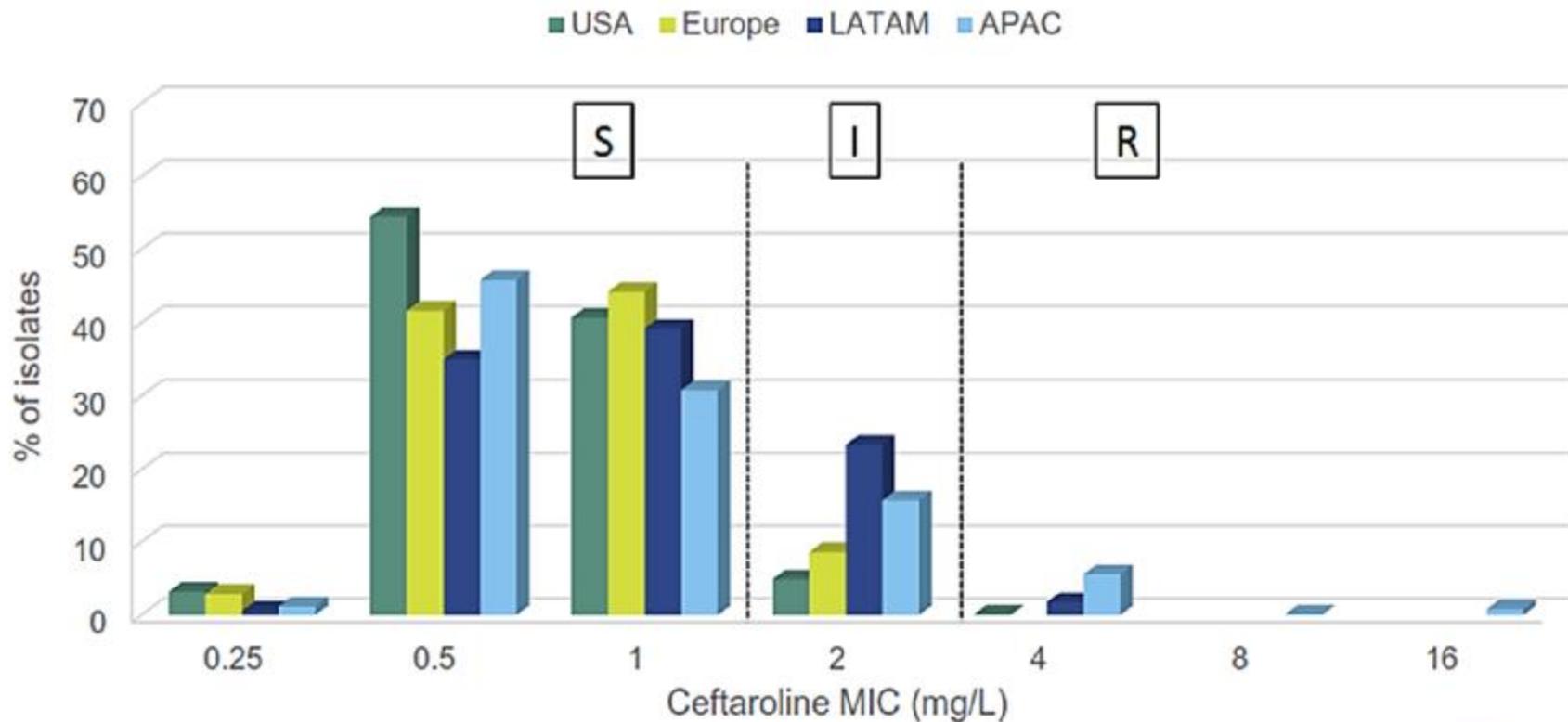
Pbp2a

(668 amino acids)



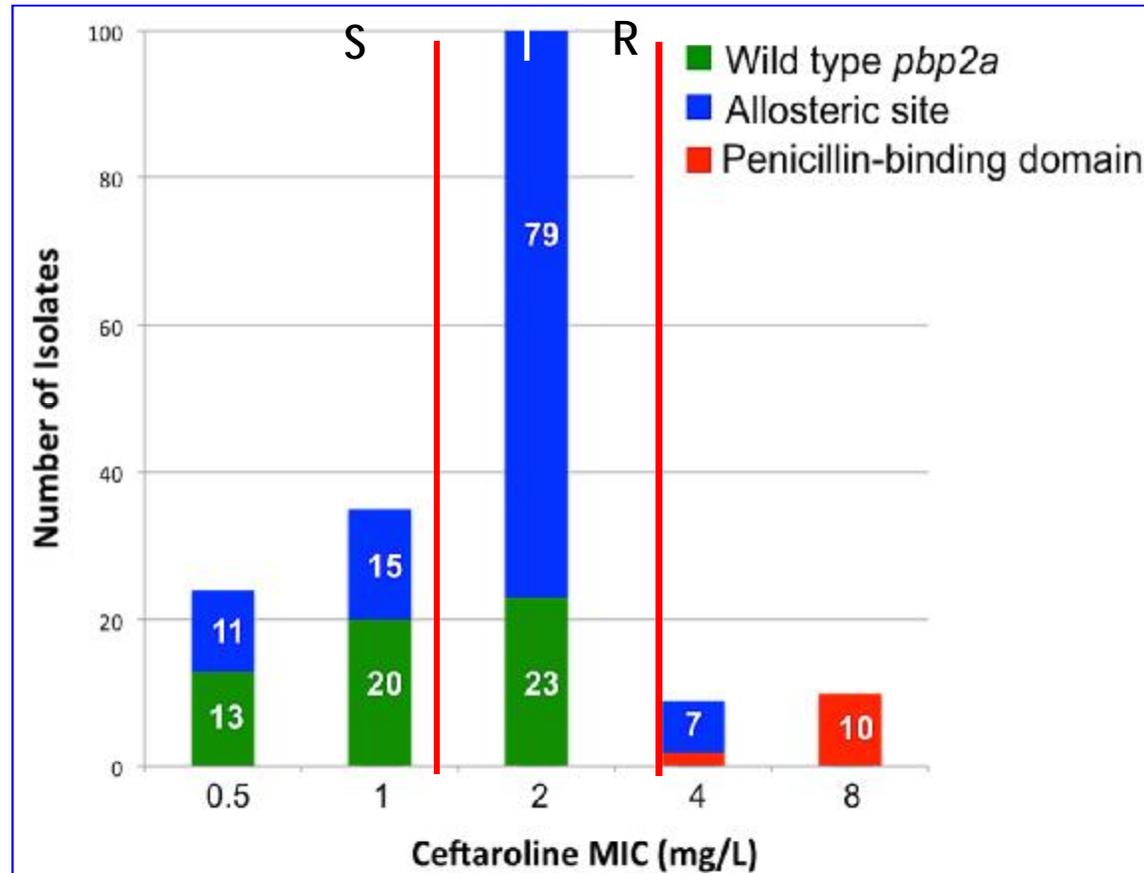
Circulación de cepas de *S.aureus* con MICs elevadas para Ceftarolina. Más prevalentes fuera de Estados Unidos.

Ceftaroline activity tested against MRSA stratified by geographic region (SENTRY Program, 2016-2017)



Molecular characterization of MRSA isolates bracketing the current EUCAST Ceftaroline susceptible breakpoint for *Staphylococcus aureus*: the role of PBP2a in the activity of ceftaroline:

A total of 184 MRSA isolates collected from 28 countries were collected and characterized.



In Vitro Activity of Ceftaroline against *Staphylococcus aureus* Isolates Collected in 2012 from Latin American Countries as Part of the AWARE Surveillance Program

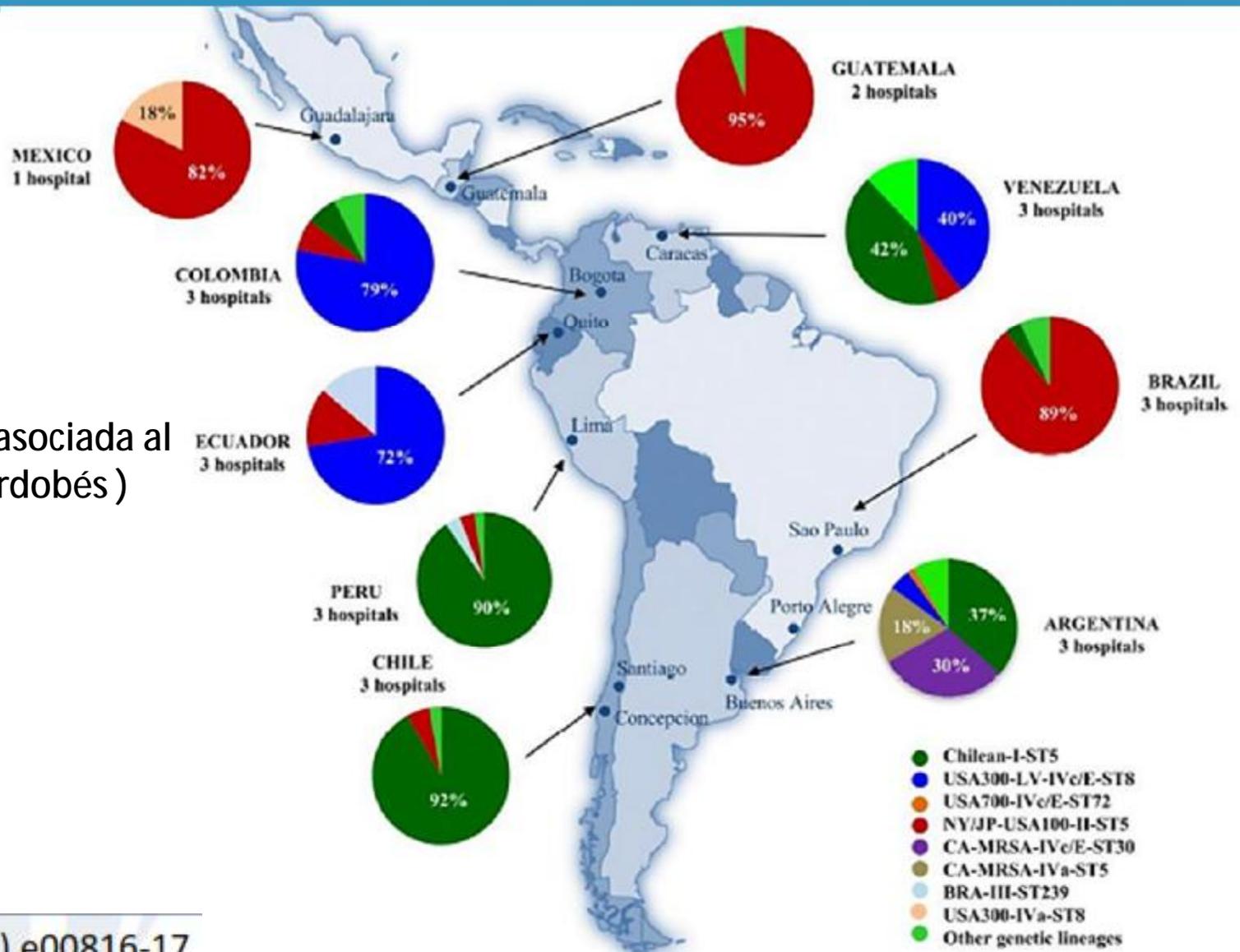
TABLE 2 Ceftaroline MIC distributions (cumulative percentages) against *S. aureus* isolates from Latin American countries

Country (no. of sites)	Organism (n)	No. of isolates (cumulative %) with MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^a :					
		0.06	0.12	0.25	0.5	1	2
All (17)	MSSA (470)	4 (0.9)	107 (23.6)	351 (98.3)	8 (100)		
	MRSA (596)	0 (0)	0 (0)	15 (2.5)	289 (51.0)	162 (78.2)	130 (100)
Argentina (3)	MSSA (93)	0 (0)	15 (16.1)	78 (100)			
	MRSA (151)	0 (0)	0 (0)	5 (3.3)	118 (81.5)	12 (89.4)	16 (100)
Brazil (2)	MSSA (33)	1 (3.0)	10 (33.3)	22 (100)			
	MRSA (28)	0 (0)	0 (0)	1 (3.6)	11 (42.9)	9 (75.0)	7 (100)
Chile (3)	MSSA (93)	1 (1.1)	29 (32.3)	60 (96.8)	3 (100)		
	MRSA (123)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	20 (18.7)	10 (26.8)	90 (100)
Colombia (2)	MSSA (37)	0 (0)	10 (27.0)	27 (100)			
	MRSA (39)	0 (0)	0 (0)	2 (5.1)	22 (61.5)	3 (69.2)	12 (100)
Mexico (5)	MSSA (141)	1 (0.7)	34 (24.8)	102 (97.2)	4 (100)		
	MRSA (156)	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	29 (19.9)	125 (100)	
Venezuela (2)	MSSA (73)	1 (1.4)	9 (13.7)	62 (98.6)	1 (100)		
	MRSA (99)	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	89 (91.9)	3 (94.9)	5 (100)

Colombia participó en este estudio de vigilancia, mostrando cepas con MIC elevados sin llegar al rango de resistencia. Esto debido a un desajuste en el punto de corte.

Estos mecanismos varían por zona geográfica

Resistencia muy asociada al ST5 (Chileno- Cordobés)



Paciente : Hombre de 41 años..

Infección: Nav

S. aureus

Recuento de Colonias: 10^5 CFU/mL

Aspirado Traqueal

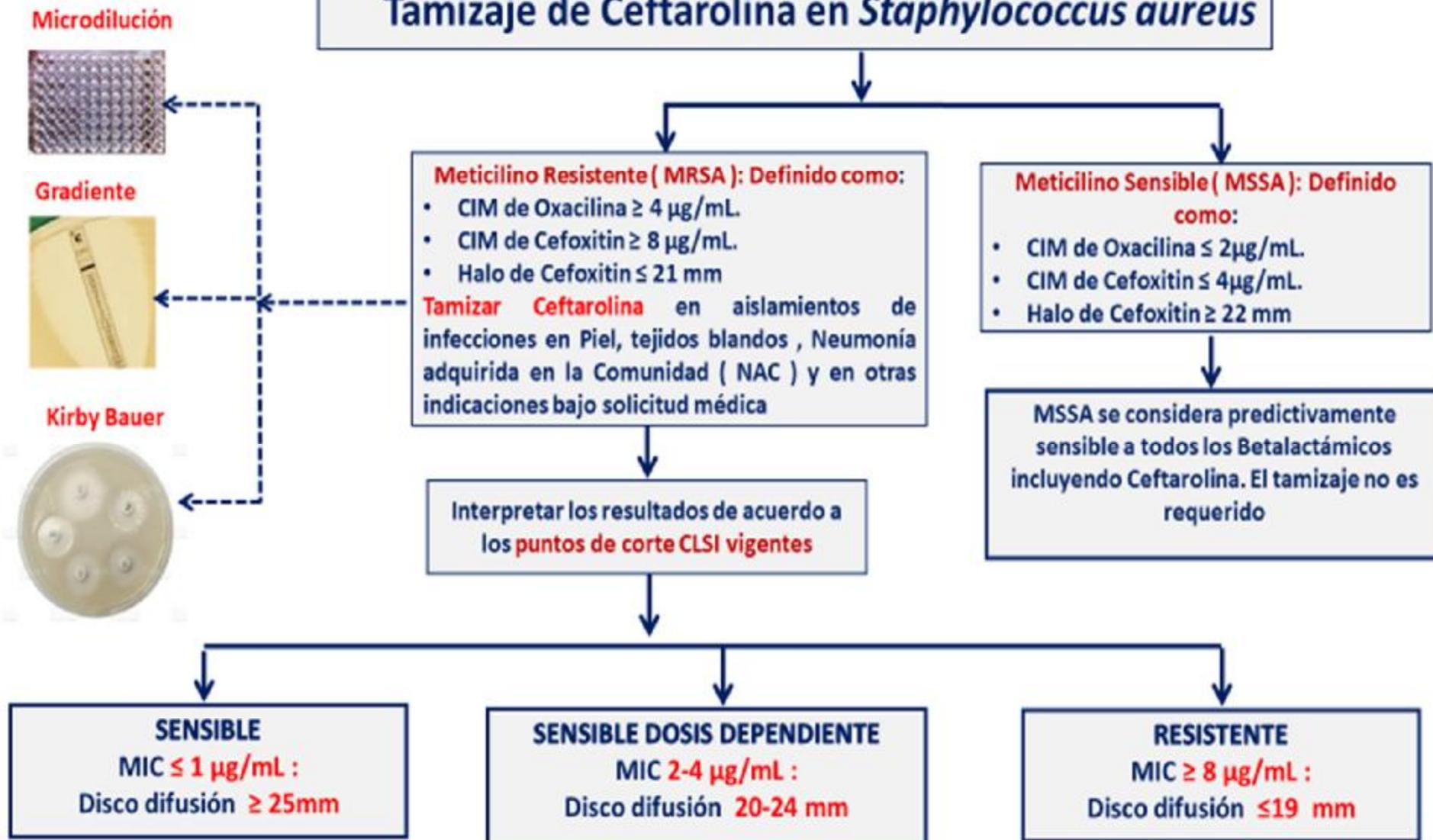


A Staphylococcus aureus

A S. aureus

<u>Drug</u>	<u>MIC</u>	<u>Interps</u>
Amox/K Clav	>4/2	R*
Ampicillin	>8	R*
Azithromycin	>4	R
Cefazolin	>16	R*
Cefoxitin Screen	>4	POS
Ceftaroline	2	I
Chloramphenicol	16	I
Ciprofloxacin	>2	R
Clindamycin	>2	R
Erythromycin	>4	R
Gentamicin	>8	R
Levofloxacin	>4	R
Linezolid	<=2	S
Moxifloxacin	4	N/R
Nitrofurantoin	<=32	
Oxacillin	>2	R
Penicillin	>8	R*
Rifampin	<=1	S
Tetracycline	>8	R
Trimeth/Sulfa	<=0.5/9.5	S
Vancomycin	1	S

Tamizaje de Ceftarolina en *Staphylococcus aureus*



Aislamientos con MICs 2-4 $\mu\text{g/mL}$ requieren una dosis de 600mg c/8h de Ceftarolina.

Resistencia de *S.pneumoniae* en Colombia

	PROCESO REDES EN SALUD PÚBLICA	REPORTE DE RESULTADOS DE LABORATORIO	Versión: 02
		FOR-R01.0000-001	2015-06-19
		REPORTE DE RESULTADOS: <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Página 1 de 1

Entidad Solicitante: Laboratorio Departamental de Salud Pública de Bolívar
Dirección del Solicitante: Calle de la Serrazuela N° 39-113
Objetivo del solicitado: Confirmación de identificación, serotipificación y perfil de sensibilidad a los antimicrobianos en *Streptococcus pneumoniae*
Análito: Identificación bacteriana, antígenos capsulares y mecanismos de resistencia **Matriz:** Aislamiento bacteriano
Método de ensayo: identificación fenotípica por métodos convencionales, serotipificación por reacción de Quellung, pruebas de sensibilidad antimicrobiana por los métodos de difusión en disco (Kirby Bauer) y **Documentos normativos:** Laboratory methods for the diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* (Who Manual, 2nd edition. 2009). Perfil de sensibilidad por metodología de Kirby Bauer y CIM teniendo en cuenta los parámetros de CLSI vigentes

Número central de muestras INS: 8061300055121 **T° de ingreso al INS:** 0,8 °C
Fecha de recepción del laboratorio: **Fecha de emisión:**

Concentración inhibitoria mínima			
Hospital	Atibiótico	ug/mL	Interpretación
H. Infantil Na	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		serotipo 19A
	Trimetoprim/sulfa	8,00	Resistente
	Cloranfenicol	4,00	Sensible
	Eritromicina	>16	Resistente
	Vancomicina	0,5	Sensible

Resistente $\geq 0,12$
 Resistente ≥ 2
 Resistente ≥ 8
 Resistente ≥ 24
 Ceftriaxona ≤ 1
 Vancomicina ≤ 1
 Carolina Duarte Valderrama
 Coordinadora Grupo de Microbiología
 SLRN - DRSP - INS
 Tel 2207700 ext 1430

Lider técnico	Elaboro
1085	1085
0997	Revisó
	0997

Registro Interno
GMR-Spn9389

Cortesía Dr Wilfrido Coronell

LABORATORIO CLINICO PEDIATRICO DE LA COSTA

Ines Diaz Martinez
 Mercedes Guerrero
 Especialistas en Microbiología
 U. Metropolitana

Nombre	Muestra	40013460	Estado	Final
ID del paciente	Origen	Sangre	Fecha Esta...	09/08/2018
Fecha de nacl...03/01/2017	Servicio a/s	UCI PEDIATRICA	F. muestra	07/08/2018
			Méd sol	

HEMOCULTIVO

Texto libre de la muestra

No.2 POSITIVO A LAS 20 HORAS DE INCUBACION.

1 **Streptococcus pneumoniae**
 SE OBTUVO CRECIMIENTO DE

Estado: Final

1 **S. pneumoniae**

Antimicrobiano

	<u>CIM</u>	<u>Interps</u>
Amox/A Clav	>4/2	R
Azitromicina	>4	R
Cefepima	2	I
Cefotaxima	2	I
Cefuroxima	8	R
Clindamicina	>2	R
Cloramfenicol	4	S
Eritromicina	>4	R
Meropenem	1	R
Penicilina	4	I
Rifampicina	<=0.5	S
Trimet/Sulfa	>2/38	R
Vancomicina	<=0.5	S

Cortesía Dr Wilfrido Coronell

Resistencia de *S.pneumoniae* en Colombia

Marcadores de resistencia

- 1 MLSb Fenotipo MLSb de Streptococcus
- 2 MLSb Fenotipo MLSb de Streptococcus
- 3 MLSb Fenotipo MLSb de Streptococcus

Antibiótico	STRPNE		STRPNE		STRPNE	
	CMI/Conc	SIR	CMI/Conc	SIR	CMI/Conc	SIR
Cefepima	2	X	2	X	2	X
Cefotaximo	1	X	1	X	1	X
Clindamicina	>1	R	>1	R	>1	R
Eritromicina	>4	R	>4	R	>4	R
Levofloxacino	1	S	1	S	1	S
Meropenem	1	R	1	R	1	R
Moxifloxacino	<=0,25	S	<=0,25	S	<=0,25	S
Penicilina G	4	X	4	X	4	X

Firma: _____

Cortesía Dr Wilfrido Coronell

INFORME CLÍNICO - PRELIMINAR

LABORATORIO CLINICO - CLINICA GENERAL DEL NORTE
 CLINICA BLAS DE LEZO
 Tv. 54 No. 47 - 54 Av. El Bosque
 Tel: 6632606 Ext. 102

25/0

ID del paciente: 3674

Nombre del paciente:
 Sexo del paciente:
 E.P.S.:

N° de acceso:
 Tipo de muestra:
 Servicio de hospital:
 Comentarios de muestra:

<u>Nombre del test</u>	<u>Final</u>	<u>N° aisl.</u> <u>Resultado</u>
HEMOCULTIVO No. 2	<input checked="" type="checkbox"/>	POSITIVO VENA PERIFERICA

<u>Nombre del organismo</u>	<u>Comentarios</u>
1 STRPNE Streptococcus pneumoniae	

Marcadores de resistencia
 1 MLSb Fenotipo MLSb de Streptococcus

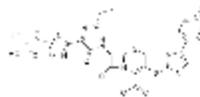
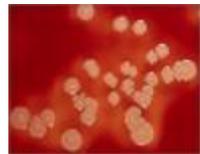
<u>Antibiótico</u>	<u>STRPNE</u>	
	<u>CMi/Conc</u>	<u>SIR</u>
Cefepima		I
Cefotaximo		S
Clindamicina	>1	R
Eritromicina	>4	R
Levofloxacino	1	S
Meropenem	1	R
Penicilina G		I
Tetraciclina	>8	R
Trimetoprim-Sulfametoxazol	>2/38	R
Vancomicina	<=0,5	S

Cortesía Dr Wilfrido Coronell

Comentario sobre Ceftaroline:



1. El uso de Ceftarolina en cepas de MSSA **no está justificado**. Si un MSSA es detectado, por Stewardship se sugiere cambiar el espectro a Oxacilina o Cefalosporinas de 1º generación.
2. Su uso en MRSA en pulmón (NAC severa o NAV), deberá considerar dosis superiores al inserto (**600mg c/8h**) y enfocarse en los pacientes más críticos, con falla renal, intolerancia a la vancomicina, anemia, factores de riesgo de MRSA o de neumococo resistente. **El uso de Ceftarolina es mas racional que Dapto+Linezolid**.
3. Para cepas con MICs 2-4 µg/mL: **600mg c/8h**.
4. En bacteremia refractaria o endocarditis, existen datos de mayor sinergia con **Daptomicina**.
5. **Ceftarolina en S. pneumoniae estará justificado en cepas con MICs elevadas para Penicilinas y Cefalosporinas.**



Zinforo
ceftaroline fosamil



OPINION PERSONAL

Ceftazidime/Avibactam (CAZ/AVI)



∅ Es la combinación de una Cefalosporina de 3^o generación (Ceftazidime) unido a un inhibidor nuevo de betalactamasas (Avibactam)



∅ Su espectro de inhibición comprende las BLEEs, AmpC , KPC y las OXA-48.

∅ No inhibe las MBLs (VIM, NDM)



∅ No es activo frente a *A.baumannii*.

∅ Dosis en adultos: 2.5gm c/8h en 2h de infusión.

Aprobado para infecciones en adultos :



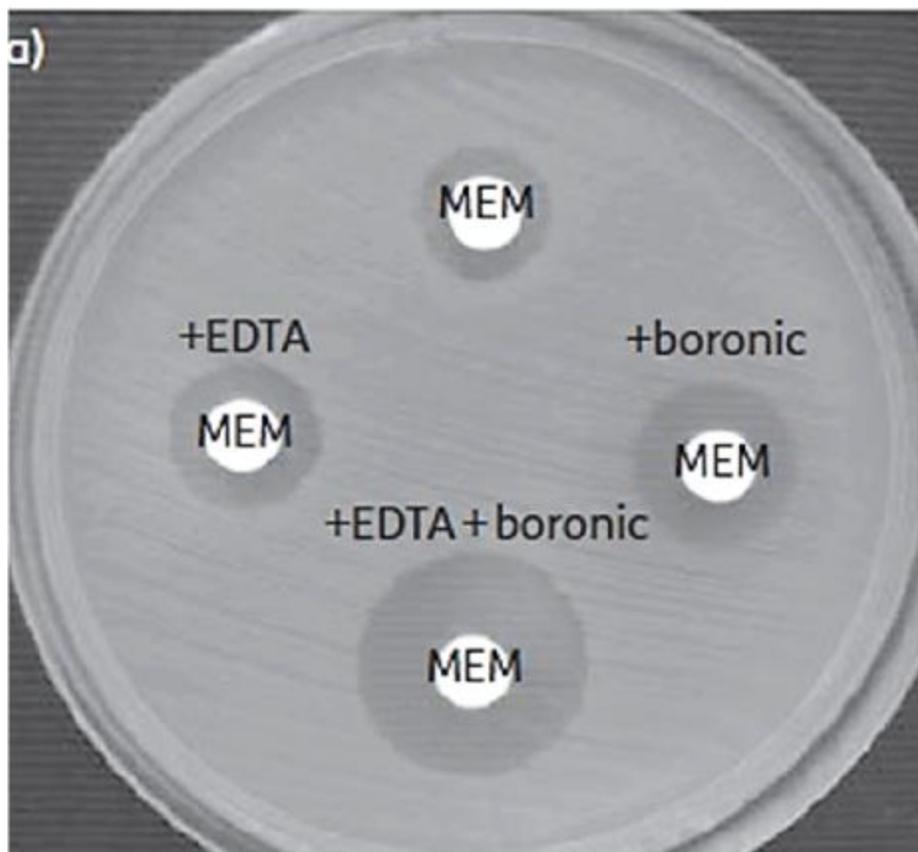
∅ ITU complicada incluyendo pielonefritis.

∅ Infección intra-abdominal + Metronidazol.

∅ Neumonía incluyendo asociada al ventilador.

Aislamientos que producen simultáneamente Carbapenemasas de varios tipos.

KPC + VIM + ESBL



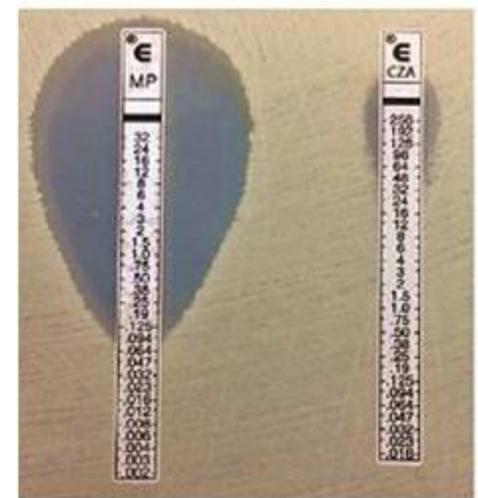
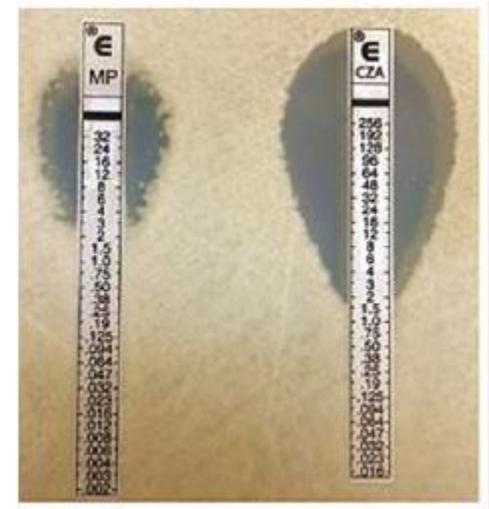
- ∅ Están reportadas las co-producciones de >1 tipo de Enzima.
- Si se utilizan borónico y EDTA por separado, estas pruebas darán resultados falsos Negativos.
- ∅ Esto condiciona el uso de Ceftazidime/Avibactam en pacientes con infecciones por estos microorganismos.

Esto refuerza la necesidad de usar una metodología más precisa para diferenciar estas enzimas y **siempre incorporar una prueba de Captura.**

Resistencia reportada a Ceftazidime/Avibactam

Mecanismo muy raro /infrecuente.

- 1) El mecanismo más importante es la presencia de una MBL.
- 2) Mutaciones en el **buckle Omega Ω** de la enzima **KPC**, genera un switch de su forma carbapenemasa y se convierte en una BLEE (sensible a Mero)
- 3) Bombas de eflujo (**AcrAB-TolC**) y defectos en las porinas OmpF, OmpK35-36
- 4) Alta producción de KPC y combinación con otras enzimas (SHV)



Propuesta de tamizaje de Ceftazidime/avibactam en Enterobacteriaceas.

Criterios

1. Paciente con **factores de riesgo para infección por KPC** y aislamiento de BGN fermentador en orina , líquido peritoneal, muestra respiratoria y en otras muestras de acuerdo a juicio del MD tratante.
2. Aislamientos de *Enterobacteriaceae* que tengan I/R a cualquier Carbapenem o un test positivo para Carbapenemasas A y D (fenotípico o molecular)



- En aislamientos resistentes debe buscarse la presencia de una carbapenemasa de clase B y enviar a un laboratorio de referencia.
- Ajustar de acuerdo con su epidemiología local (ej. Si existe mayor presencia de otras especies Carbapenem R como por ejemplo *Enterobacter* spp o evento de Brote)
- Una vez se disponga de los paneles con CAZ/AVI, el tamizaje se hará simultáneamente al antibiograma.

Propuesta de tamizaje de Ceftazidime/avibactam en *P.aeruginosa*

Criterios

1. Paciente con **factores de riesgo *P.aeruginosa* MDR**, y aislamiento de BGN Lactosa (-) Oxidasa (+) en orina, líquido peritoneal, muestra respiratoria y en otras muestras de acuerdo a juicio del MD tratante.
2. Aislamientos de *P.aeruginosa* con resistencia a **Carbapenems y Ceftazidime y/o** con un test positivo para Carbapenemasas de clase A. (fenotípico o molecular)

Primera opción: E-TEST

Sensible: $\leq 8 \mu\text{g/mL}$
Resistente: $\geq 16 \mu\text{g/mL}$

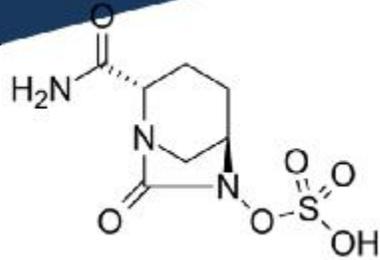
Alternativa Disco Difusión

Sensible: $\geq 21 \text{ mm}$
Resistente: $\leq 20 \text{ mm}$

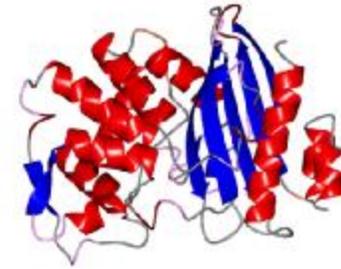
- En aislamientos resistentes debe buscarse la presencia de una carbapenemasa de clase B y enviar a un laboratorio de referencia.
- Ajustar de acuerdo con su epidemiología local. Una vez se disponga de los paneles con CAZ/AVI, el tamizaje se hará simultáneamente al antibiograma.

Concepto propio

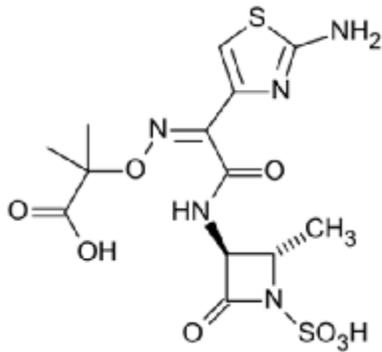
Combinación CAZ/AVI + AZTREONAM



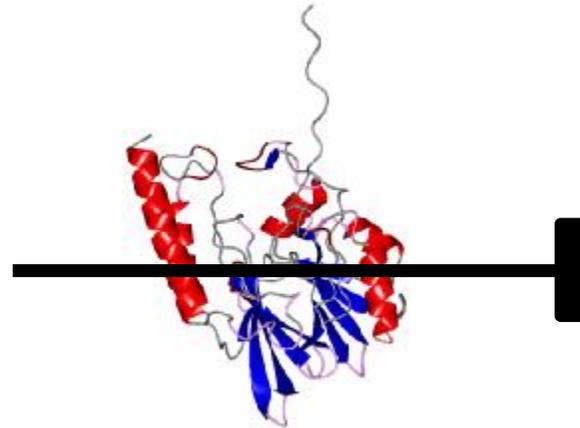
Avibactam



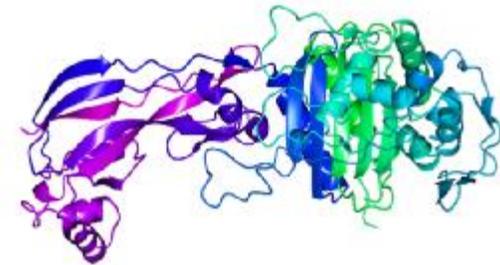
Class A (CTX-M-15, KPC), Class C (AmpC), Class D (OXA-48)



Aztreonam



Class B



PBP

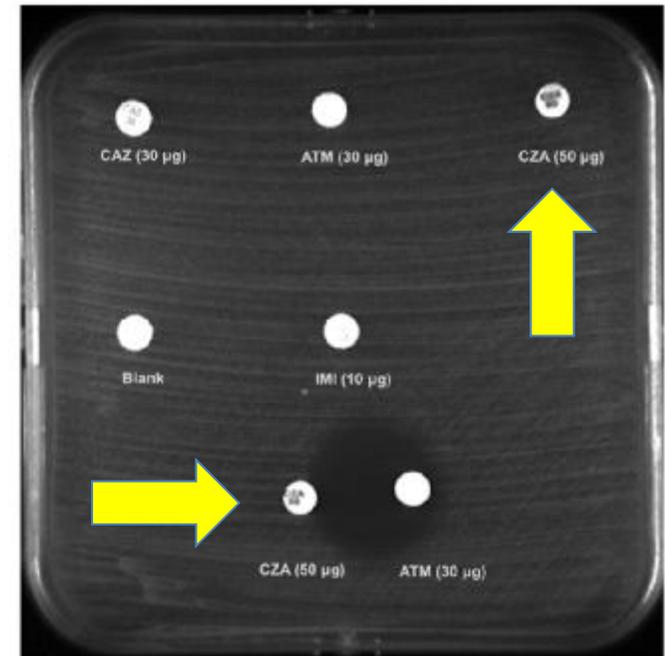
Avibactam inhibits Classes A, C (AmpC) and D (OXA-48). Aztreonam bypasses the action of metallo-B-lactamases, reaching and inhibiting the PBP-3. Addition of ceftazidime helps saturating the enzymes and hitting more PBPs.

Successful Treatment of Bloodstream Infection Due to Metallo- β -Lactamase-Producing *Stenotrophomonas maltophilia* in a Renal Transplant Patient

María F. Mojica,^{a,b,c} Christopher P. Ouellette,^a Amy Leber,^f M. Brian Becknell,^g Monica I. Ardura,^g Federico Perez,^{a,b,d} Masako Shimamura,^{a,h} Robert A. Bonomo^{a,b,c,d}

Samuel L. Aitken (Commentator),^l Samuel A. Shelburne (Commentator)^l

Research Service^a and Medical Service,^l Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio, USA; Departments of Medicine^b and Biochemistry,^c Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, USA; Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, Nationwide Children's Hospital and The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA^d; Department of Laboratory Medicine, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, USA^e; Department of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, Nationwide Children's Hospital and The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA^f; Center for Vaccines and Immunity, The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, USA^g; Division of Pharmacy, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA^h; Department of Infectious Diseases, Infection Control, and Employee Health, and Department of Genomic Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USAⁱ



The coadministration of CZA and ATM may offer an option for the treatment of serious infections caused by some carbapenem-resistant Gram-negative bacteria with a complex background of resistance determinants that includes the simultaneous production of MBLs and class A and C cephalosporinases.

Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in *Enterobacteriaceae*?

Steven Marshall,^a Andrea M. Hujer,^{a,b} Laura J. Rojas,^{a,b,c}
Krisztina M. Papp-Wallace,^e Romney M. Humphries,^d Brad Spellberg,^e
Kristine M. Hujer,^{a,b} Emma K. Marshall,^a Susan D. Rudin,^{a,b} Federico Perez,^{a,b}
Brigid M. Wilson,^a Ronald B. Wasserman,^f Linda Chikowski,^g David L. Paterson,^h
Alejandro J. Vila,ⁱ David van Duin,^j Barry N. Kreiswirth,^k Henry F. Chambers,^l
Vance G. Fowler, Jr.,^m Michael R. Jacobs,ⁿ Mark E. Pulse,^o William J. Weiss,^o
Robert A. Bonomo^{a,b,c,p}

By inhibiting class A, C, and D B-lactamases with AVI and using ATM to “bypass” the class B metallo-B-lactamase, susceptibility can be restored, leading to a successful microbiological and possible clinical outcome. An unexpected benefit from using CAZ and ATM may arise by the simultaneous inhibition of multiple penicillin-binding proteins (PBPs).

REPORTES DE CASOS DE COMBINACIONES CAZ/AVI + AZTREONAM EN MBLs

Isolate	Known <i>bla</i> gene(s)	Disk diffusion assay inhibition zone diam (mm)			CAZ-AVI with ATM ^b
		30 μ g CAZ (CLSI S \geq 21, I = 18–20, R \leq 17 mm)	30 μ g ATM (CLSI S \geq 21, I = 18–20, R \leq 17 mm)	30 μ g CAZ–20 μ g AVI (FDA S \geq 21, R \leq 20 mm)	
<i>E. coli</i> DH10B	None	33	35	35	40 (5)
<i>E. cloacae</i> 6.31	NDM-1, CTX-M-15, ACT/MIR, OXA-48	6	6	14	26 (12)
<i>E. cloacae</i> 6.43	NDM-1, CTX-M-15, ACT/MIR	6	6	17	25 (8)
<i>E. cloacae</i> joint infection	NDM-1, CTX-M, TEM-1, AmpC ^c	6	6	18	28 (10)
<i>E. coli</i> 8.68	NDM-1, CTX-M-15, CMY-2, TEM	6	6	19	21 (2)
<i>E. coli</i> 8.69	NDM-1, CTX-M-15, CMY-2, SHV-5	6	6	17	24 (7)
<i>E. coli</i> 8.70	NDM-1, CTX-M-15, CMY-2, TEM, SHV-5	6	6	20	22 (2)
<i>E. coli</i> 8.71	NDM-1, CTX-M-15, CMY-2, TEM	6	6	17	20 (3)
<i>E. coli</i> 8.72	NDM-1, CTX-M-15, CMY-2, TEM	6	6	18	23 (5)
<i>E. coli</i> 8.73	NDM-1, CTX-M-15, CMY-2, TEM	6	6	17	20 (3)
<i>E. coli</i> 8.74	NDM-1, TEM	6	6	20	27 (7)
<i>E. coli</i> 6728	NDM-1	6	15	18	18 (0)
<i>K. pneumoniae</i> 1.41	NDM-1, CTX-M-15, DHA, SHV, TEM	6	6	17	32 (15)
<i>K. pneumoniae</i> 1.42	NDM-1, CTX-M-15, SHV-12	6	6	17	27 (10)
<i>K. pneumoniae</i> 1.44	NDM-1, CTX-M-15, CMY-2, DHA, SHV, TEM	6	6	15	25 (10)
<i>K. pneumoniae</i> 1.50	NDM-1, CTX-M-15, SHV	6	6	20	30 (10)
<i>K. pneumoniae</i> 1.63	NDM-1, CTX-M-15, CMY-2, SHV, TEM	6	6	15	30 (15)
<i>K. pneumoniae</i> 6913	IMP, SHV	6	28	17	28 (0)
<i>K. pneumoniae</i> 11-01-13	NDM-1, CTX-M-15, SHV	6	6	17	30 (13)
<i>Providencia rettgeri</i> 6384	NDM-1, SHV	6	37	6	34 (–3)
<i>P. rettgeri</i> 1.27	NDM-1, CMY-2, DHA	6	14	10	20 (6)
<i>Morganella morganii</i> 1.39	NDM-1, CTX-M-15, DHA	6	12	10	25 (13)

Comentario sobre el uso de Ceftazidime/Avibactam

- Ø A pesar del espectro de inhibición amplio, el rol en la terapéutica en Latinoamérica de CAZ/AVI , deberá estar enfocado a infecciones por *Enterobacteriaceas* y *P.aeruginosa* productores de Carbapenemasas de clase A (KPC) y de Clase D (OXA-48). **Su uso para MBLs (NDM) deberá ser acompañado de Aztreonam.**
- Ø Su costo, espectro y presión selectiva, **no justificará su uso en BLEEs y AmpC** (allí el tratamiento actual es un Carbapenem)
- Ø En infecciones de inóculos bajos (Urinarias) , puede ser usado en Monoterapia. Pero en infecciones de alto inoculo en los pacientes más graves (Neumonías y bacteremias), deberá considerarse su uso en terapia combinada hasta la estabilidad hemodinámica.
- **Su uso deberá estar enmarcado en el PROA**

Meropenem/vaborbactam



Ø Es la unión de un Carbapenem de amplio espectro (Meropenem) con un nuevo inhibidor de Betalactamasas (Vaborbactam que es un derivado del ácido Borónico)

Ø Vaborbactam es un inhibidor no suicida de las Betalactamasas de clase A (BLEEs, AmpC y KPC).

Ø No cubre OXA-48 ni cubre MBLs

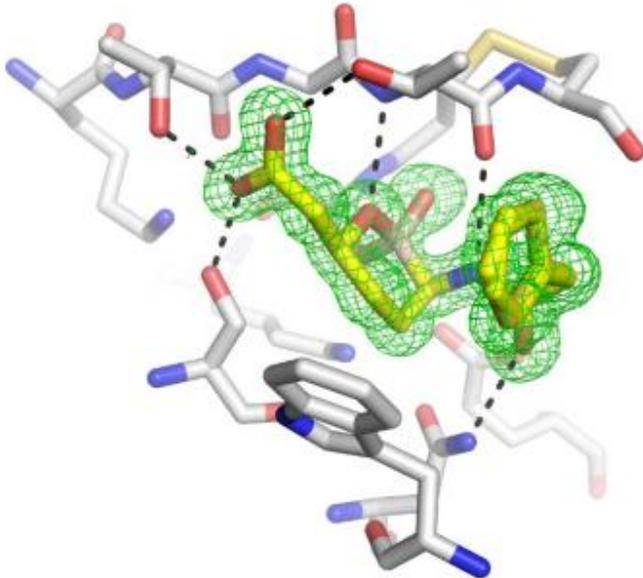
Ø La indicación actualmente aprobada por la FDA es infección urinaria complicada incluyendo pielonefritis causadas *por E.coli, Klebsiella y Enterobacter cloacae complex.*

Ø La dosis del inserto es de 2gm de Meropenem + 2gm de Vaborbactam para infusión en 3h cada 8h.

Ø Actividad disminuida en *P.aeruginosa* y *A. baumannii*.
Actividad superior para Enterobacteriaceae que produce KPC.

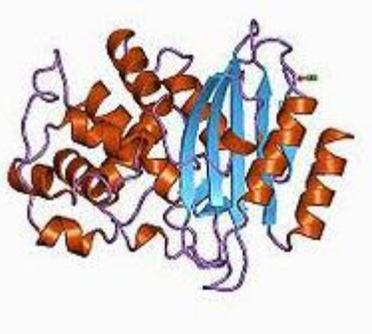
Meropenem/vaborbactam

Structure of Vaborbactam in the Active Site of KPC-2

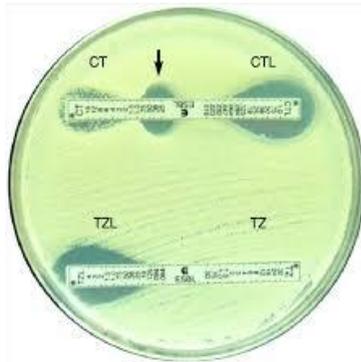
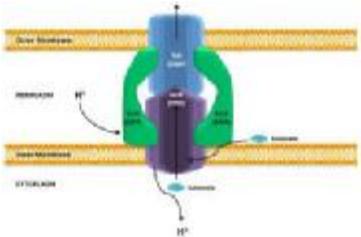


- ∅ El Vaborbactam se une de forma covalente al residuo catalítico de serina de la enzima KPC .
- ∅ Posee una afinidad superior a cualquier otro inhibidor contra este grupo de enzimas (inclusive superior actividad frente a Avibactam)

Mecanismos de resistencia a Mero/Vaborbactam



- ∅ El más importante a estudiar, sería la presencia de enzimas carbapenemasas de clase B y D. (se requiere confirmación molecular)
- ∅ Mutaciones en las **porinas** y expresión de **bombas de eflujo**, que afectan la actividad de Meropenem, También afectan la potencia de Mero/Vaborbactam.
- ∅ Diferencias en la expresión de las enzimas KPC, excesivo numero de copias del gen, presencia de otras enzimas (KPC+ BLEEs), puede conferir disminución en la sensibilidad a este antibiotico.



Meropenem/vaborbactam

Puntos de corte para tamizaje *In vitro*

Test/ Grupo de Reporte	Agente	MIC (μ /mL)			Halo de inhibición (mm) Potencia del disco 20/10 ug		
		Sensible	Intermedio	Resistente	Sensible	Intermedio	Resistente
B	Meropenem/ Vaborbactam	$\leq 4/8$	8/8	$\geq 16/8$	≥ 18	15-17	≤ 16

No se encuentra disponible en los sistemas comerciales de antibiograma.



Antimicrobial Stewardship:

Cuando va CAZ/AVI y cuando MER/VAB ?

Ceftazidime/Avibactam

- Ø Infecciones causadas por Enterobacteriaceas productoras de KPC u OXA-48 en pacientes estables hemodinamicamente.
- Ø Infecciones con *P.aeruginosa* productora de KPC (con sensibilidad in vitro a CAZ/AVI)
- Ø Para de-escalar la terapia de una KPC inicialmente tratada con Mer/Vabor una vez se estabilice el paciente y se tenga sensibilidad.
- Ø Para usar combinaciones con Aztreonam en las MBLs y en *S.maltophilia*.

Meropenem/Vaborbactam

- Ø Infecciones causadas por KPC en pacientes con sepsis grave/shock séptico.
- Ø Empíricamente en unidades de alta endemicidad de KPC (o en evento de brote) y además aislamiento en sangre o pulmón.
- Ø Neumonías por KPC
- Ø Aislamientos con MIC elevada para CAZ/AVI y con sensibilidad a MER/VAB.

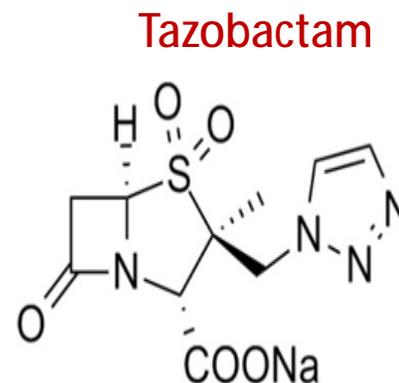
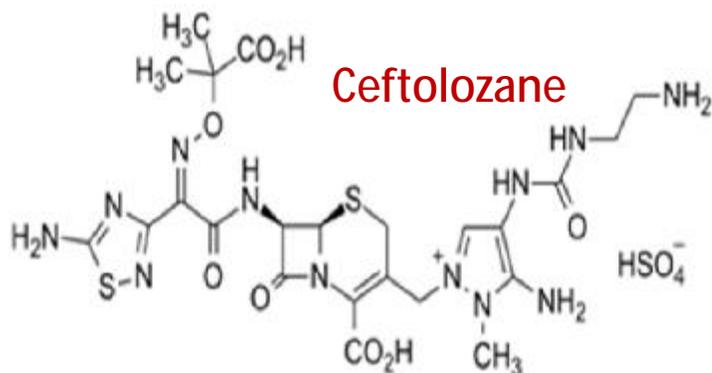
Opinión Personal

Nuevos puntos de corte para Polimixinas desde CLSI

Antibiotico	S	I	R	Notas al pie de pagina
Colistin Polymyxin B	N A	≤ 2	≥ 4	<p>Datos clínicos y PK/PD, sugieren que este grupo de antibióticos tiene limitada eficacia clínica, aunque un resultado intermedio sea obtenido.</p> <p>Si se encuentran disponibles ; agentes diferentes a las Polimixinas deben preferirse. Si estos agentes no se encuentran disponibles, este punto de corte de intermedio, presume el uso de este grupo de antibióticos en combinación con uno o más antibióticos adicionales activos.</p> <p>Polimixina B y Colistin (methanesulfonate) deben darse con una dosis de carga y a las maximas dosis recomendadas.</p> <p>Cuando este grupo de antibióticos se dan intravenosos, es improbable que tengan eficacia clínica en neumonía.</p>

CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM

- Ø Es una combinación de una nueva cefalosporina anti-pseudomonas (Ceftolozane) con el inhibidor de betalactamasas **Tazobactam**. **5- 7 VECES MAS POTENTE QUE PIP/TAZO Y CEFEPIME**



- Aprobado para:
 - Ø Infección intra abdominal complicada + Metronidazol
 - Ø ITU complicada incluyendo Pielonefritis.
 - **Neumonía nosocomial incluyendo asociada a la ventilación.**



Actividad farmacodinámica de Ceftolozane/tazobactam

Por qué es tan activo anti-pseudomonas ?:

- Ø Ceftolozane tiene mayor actividad sobre la **PBP1b** y la **PBP3** de *Pseudomonas* comparado con Ceftazidime..
- Ø Es **más estable a la De-represión de AmpC** que puede tener esta bacteria (no es activo contra la PBP-4)
- Ø Ceftolozane entra a la *Pseudomona* por mecanismos diferentes a la porina OPR-D.
- Ø Ceftolozane **no expulsado por las bombas de eflujo** (que sacan meropenem y otros antibióticos).

➤ **NO CUBRE CARBAPENEMASAS**

Ejemplo de tamizaje de Ceftolozane/Tazobactam ?

1 Pseudomonas aeruginosa

Texto libre del aislamiento

Ceftolozane/tazobactam : 1ug/mL

1 P. aeruginosa

Antimicrobiano

Amicacina

CIM Interps
<=16 S

Aztreonam

>8 R

Cefepima

>8 R

Ceftazidima

>16 R

Ciprofloxacina

>2 R

Colistina

<=2 S

Gentamicina

<=4 S

Imipenem

>8 R

Levofloxacina

<=2 S

Meropenem

>8 R

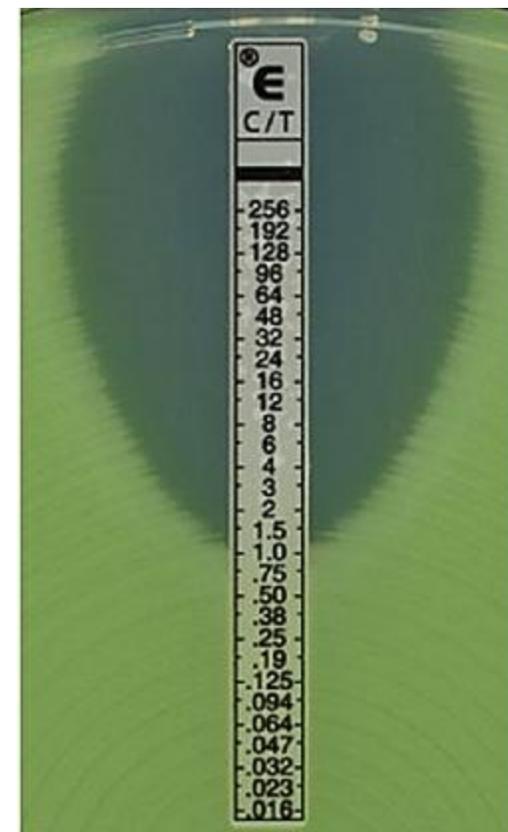
Pip/Tazo

64 I

Tobramicina

>8 R

Ceftolozane/tazobactam
E-test



Tamizaje de Ceftolozane/Tazobactam en *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa aislada de infecciones de la vía urinaria o intra-abdominales, o en otras muestras de acuerdo a la solicitud del MD tratante

Tamizaje Cuantitativo

Microdilución



Sensible:
 $\leq 4 \mu\text{g/mL}$

Informar

Intermedio
 $8 \mu\text{g/mL}$

Informar
Revisar los controles de la prueba

Resistente
 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$

Informar
Buscar la presencia de carbapenemasas con mCIM o Carba NP.

Gradiente con MTS



Sensible:
 $\leq 4 \mu\text{g/mL}$

Informar

Intermedio
 $8 \mu\text{g/mL}$

Informar
Revisar los controles de la prueba

Resistente
 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$

CONFIRMAR
Utilizar **microdilución** o **Disco difusión**.
(Halo $< 16\text{mm R}$)
Buscar la presencia de Carbapenemasas con mCIM o Carba NP.

Comentario sobre el uso de Ceftolozane/tazobactam



1. Es un antibiótico MUY potente anti-*Pseudomonas*. Sin embargo su uso no está justificado en *P.aeruginosa* MultiSensibles. Allí Pip/tazo o Cefepime o Ceftazidime serían la mejor alternativa. Si se inician Carbapenems en infecciones severas, deberá considerarse la posibilidad de De-escalar a alguno de estos antibióticos una vez se alcance estabilidad hemodinámica.
2. Para *P.aeruginosa* resistentes a Carbapenems y Ceftazidime o con MICs elevados (**I/R**) para betalactámicos, **Ceftolozane/tazobactam es una mejor alternativa que usar combinaciones** de Carbapenem R con aminoglicósidos o Polimixinas. Hay pensar en la posibilidad de carbapenemasas y usar métodos rápidos para descartarlas. Hay que tamizar Ceftolozane/tazobactam idealmente por un método cuanti.

Comentario sobre el uso de Ceftolozane/tazobactam



4. En infecciones severas por *P.aeruginosa* o en el límite de sensibilidad (MICS 4-8ug/mL) utilizar dosis altas y combinaciones. (3gm /8h en 3h de infusión + 2° AB)



5. Su uso en Enterobacteriaceas productoras de BLEEs, estará condicionado a la especie (*E.coli*) con sensibilidad a Ceftolozane/tazo, **y particularmente se justificaría en infecciones mixtas.** (*E.coli* BLEE + *P.aeruginosa* MDR). Existen alternativas sin espectro anti-pseudomonas como Ertapenem que siempre debe ser la primera elección en BLEEs en pacientes estables hemodinamicamente.

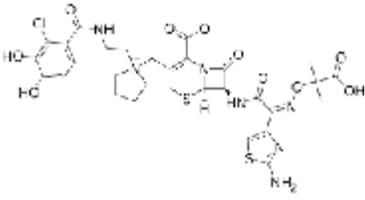


6. No hay datos suficientes en *K.pneumoniae* productora de BLEE a pesar de que se encuentra sensibilidad *in vitro*.



7. No se recomienda su uso en productores de AmpC (*Enterobacter cloacae*) ni en Enterobacteriaceas productoras de Carbapenemasas.

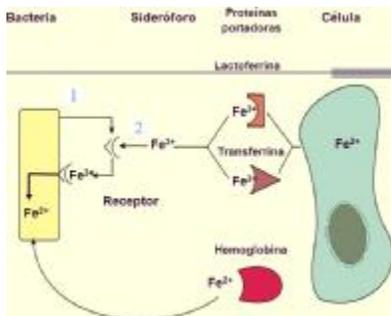
Cefiderocol:



➤ Los betalactámicos sideróforos , estuvieron en desarrollo durante los años 80s y 90s. Pero su línea de producción fue detenida debido a datos no concluyentes de eficacia *in vitro* Vs *in vivo* y espectro de acción exclusivo sobre bacterias Gram (-).



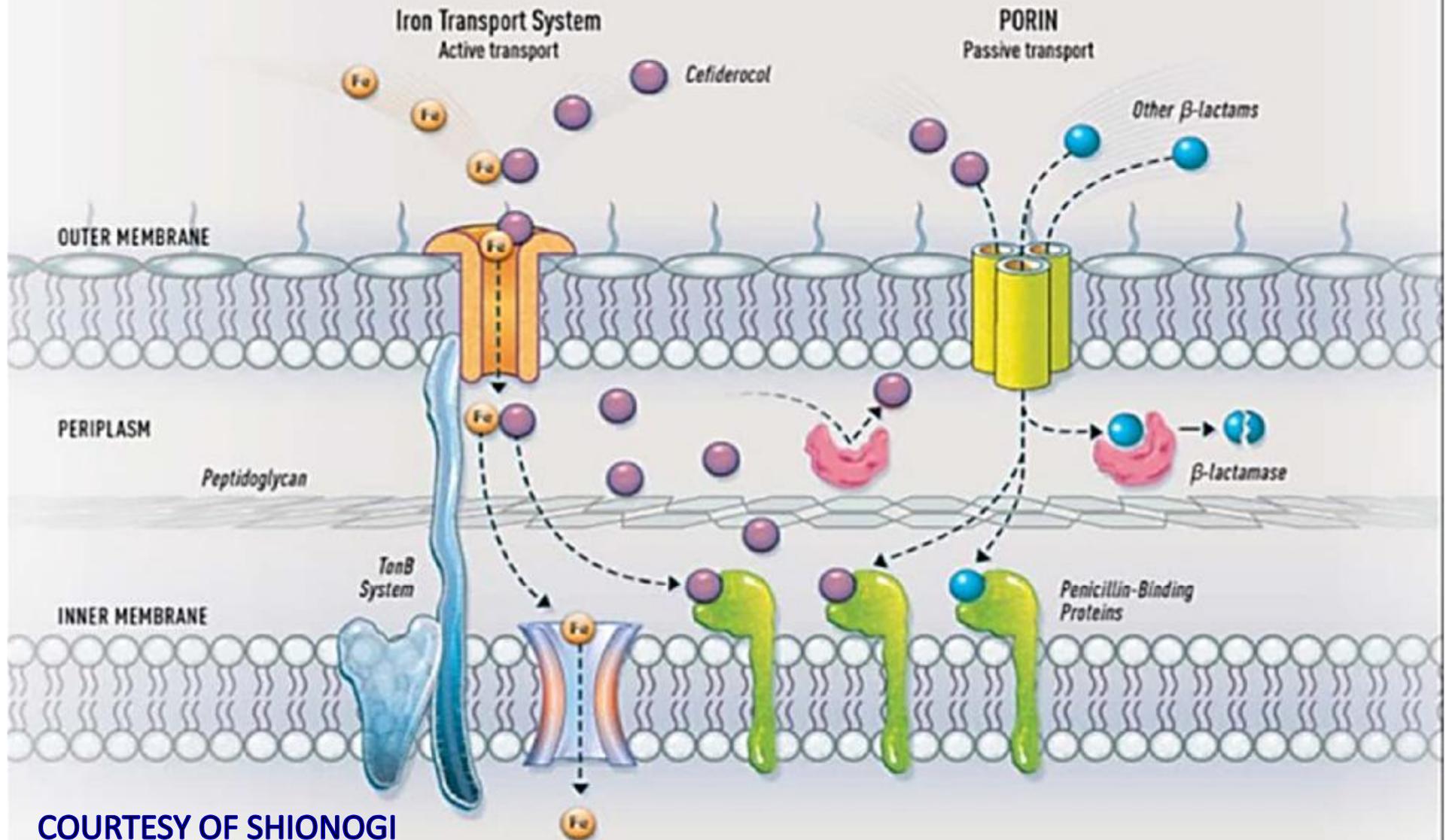
⊘ Debido a la diseminación de las Bacterias Gram (-) MDR. Se hizo necesario retomar el estudio de estos agentes y se generó el lanzamiento de Cefiderocol. La primera cefalosporina siderófora.



COURTESY OF SHIONOGI

Cefiderocol Cell Entry and Mechanism of Action

- Active uptake through the siderophore-iron transport system
- Increased stability to degradation by key β -lactamases
- Inhibition of peptidoglycan synthesis



COURTESY OF SHIONOGI

Características Clave de Cefiderocol:



1. Estable frente a TODAS las enzimas betalactamasas (KPC, NDM, VIM, OXA-48, BLEEs, AmpC, etc).
2. Eficiente penetración a través de la membrana externa a través de sistemas transportadores de hierro en varias especies y en *P.aeruginosa* forma complejos con la **Pioverdina**.
3. Actividad frente a *Enterobacteriaceas*, *P.aeruginosa*, *S.maltophilia*, *A.baumannii* complex, *B.cepacia* complex

Cefiderocol (tamizaje y puntos de corte) para *Enterobacteriaceae* , *P.aeruginosa*, *A.baumannii* y *S.maltophilia*

Test/ Grupo de Reporte	Agente	MIC (μ /mL) Se requiere caldo MH reducido en Fe. Puede realizarse agregando quelantes		
		Sensible	Intermedio	Resistente
INV	CEFIDEROCOL	≤ 4	8	≥ 16

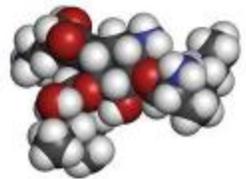
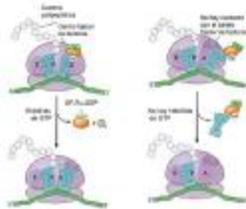
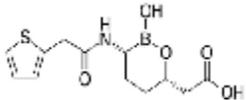
NO HAY PUNTOS DE CORTE PARA DISCO DIFUSION
E-TEST DEBE SER REALIZADO EN UN AGAR MH REDUCIDO EN HIERRO
NO HAY DISPONIBILIDAD EN SISTEMAS COMERCIALES AUTOMATIZADOS DE MIC.

Comentario sobre el uso de Cefiderocol

A pesar de una alta estabilidad frente a todas las enzimas se deben considerar algunos puntos de este antibiótico:

1. Solo existe 1 estudio de no inferioridad respecto a Imipenem en el manejo de cepas Imipenem S en tracto urinario. Faltan más datos clínicos (pulmón, sangre, abdomen). Y en bacterias MDR.
2. Uso compasionado en USA muestra eficacia. Sin embargo, por cuánto tiempo será estable ?
3. Monoterapia Vs terapia combinada ? Faltan datos.
4. Curvas de tiempo muerte, muestran re-crecimiento de algunas especies. El efecto de esto no se ha probado in vivo.

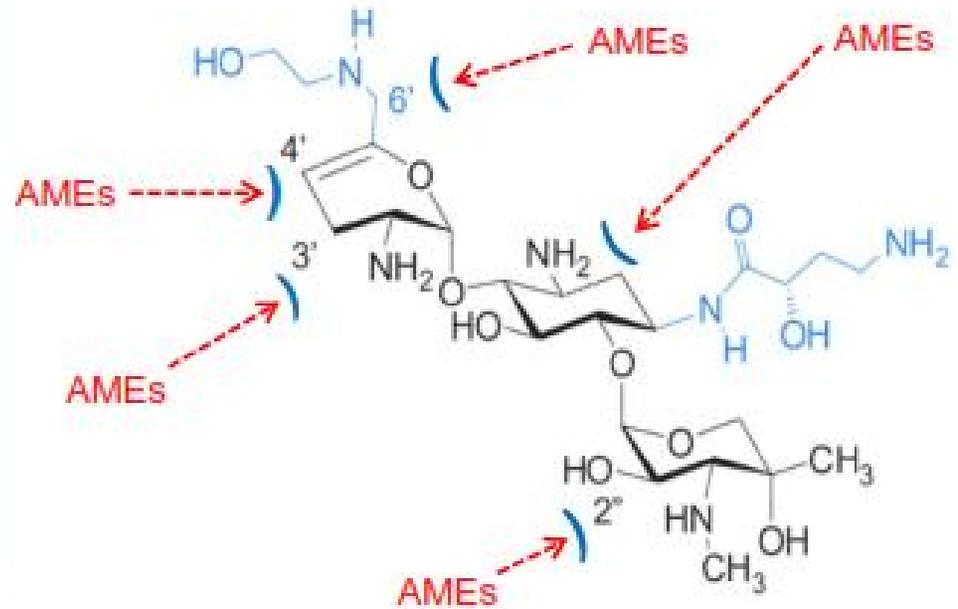
Plazomicina: Aminoglucósido de nueva generación.



- ∅ Neoglicósido derivado de la Sisomicina.
- ∅ Indicado por FDA en ITUc incluyendo Pielonefritis.
- ∅ Dosificación 1 vez al día.
- ∅ Alta potencia frente a Bacilos Gram (-) resistentes a aminoglicósidos por enzimas modificadoras .
- ∅ Alta potencia frente a productores de BLEEs, AmpC y Carbapenemasas.
- ∅ Actividad frente a *Enterobacteriaceas*, *P.aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii complex*.
- Inestable frente a enzimas ArmA (metilasas ribosomales que generan Resistencia Panaminoglucósido).
- ∅ Toxicidad renal y ótica.

Plazomicina: Aminoglucósido de nueva generación.

- ❑ AMEs (aminoglycoside modifying enzymes) co-travel with other resistance mechanisms, including carbapenemases
- ❑ Plazomicin is engineered to overcome clinically relevant AMEs that inactivate existing aminoglycosides

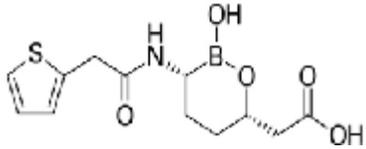


Plazomicina: Potente actividad *in vitro*.

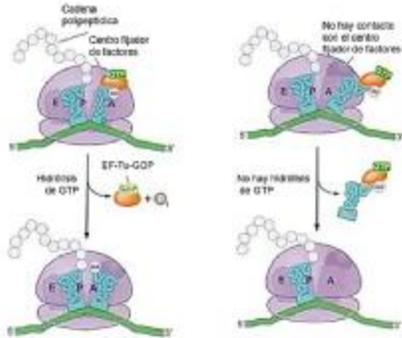
Compound	Class	N	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
Plazomicin	Aminoglycoside	807	0.5	2
Gentamicin	Aminoglycoside	807	4	128
Amikacin	Aminoglycoside	806	32	64
Ciprofloxacin	Fluoroquinolone	767	8	8
Ceftazidime	Cephalosporin	510	64	>128
Piperacillin/tazobactam	Penicillin/Beta-lactamase inhibitor	731	>128	>128
Tigecycline	Glycycline	723	1	2
Colistin/polymyxin B	Polymyxin	692	1	4

Diapositiva Cortesía de Achaogen

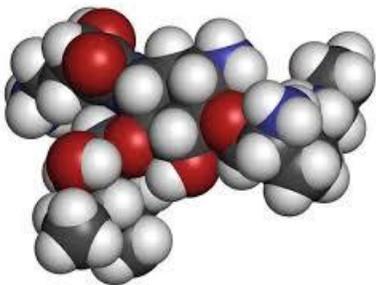
Comentario sobre Plazomicina



A pesar de que los estudios en infección urinaria complicada muestran que puede usarse 1 vez al día en monoterapia. En mi concepto, Plazomicina sigue teniendo problemas por:



- 1. Toxicidad:** Inaceptable en algunos pacientes con factores de riesgo.
- 2. Costo:** Difícil de justificar si hay otros aminoglicósidos o betalactámicos sensibles.
- 3. Faltan datos en otras infecciones:** así que su uso en monoterapia está limitado a orina. En pulmón o sangre o sitios en los cuales pueda existir infección que comprometa anaerobios (IIA), hay que adicionar otros antibióticos (aumenta costos y toxicidad)



CONCEPTO PERSONAL

Tamizaje de Plazomicina (Zemdri) (no hay puntos de corte CLSI todavía) ...

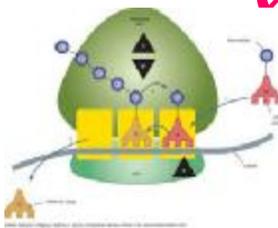
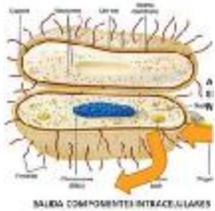
<u>Pathogen</u>	Minimum Inhibitory Concentrations (mcg/mL)			Disk Diffusion (zone diameter in mm)		
	S	I	R	S	I	R
Enterobacteriaceae	2	4	≥8	≥16	14-15	13

S = Susceptible; I = Intermediate; R = Resistant

Los discos deben ser de 30ug.
MTs MÉTODO de gradiente.

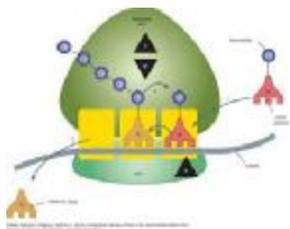
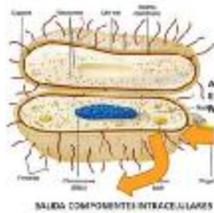


Eravaciclina



- ∅ Es una tetraciclina mejorada, perteneciente a una nueva clase llamada “ **Fluorociclinas** “. Inhibe la síntesis de las proteínas.
- ∅ Potente actividad frente a *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter baumannii complex* y Anaerobios.
- ∅ No actividad frente a *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Serratia spp* , *P.aeruginosa*.
- ∅ Posibilidad de administración oral (terapia switch)
- ∅ Ha demostrado no inferioridad para el manejo de infección intra-abdominal.
- ∅ Aunque mejora un poco, la penetración al pulmón sigue siendo subóptima.

Comentario sobre Eravaciclina:



- ∅ El estudio en orina mostró ser INFERIOR a otras opciones terapéuticas. (Baja concentración) . Entonces no supera a Tigeciclina. Minociclina y Doxiciclina tienen MAYOR penetración a la orina.
- ∅ Su costo , no justificará su uso en infección intra-abdominal complicada si hay otras alternativas sensibles. Siendo bacteriostático, el inoculo en los pacientes deberá estar controlado
- ∅ Su uso fuera de IIA , deberá estar condicionado a terapias combinadas para MDR.
- ∅ Faltan datos en subgrupos de pacientes (Shock séptico, inmunosuprimidos, etc)

Tamizaje de Eravaciclina (zerava) (no hay puntos de corte CLSI todavía) ...

FDA-Identified Interpretive Criteria

	Minimum Inhibitory Concentrations (mcg/mL)	Disk Diffusion (zone diameter in mm)
--	--	--------------------------------------

^a Clinical efficacy was shown for *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*.

^b Clinical efficacy was shown for *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*.

^c Clinical efficacy was shown for *Clostridium perfringens*, *Parabacteroides distasonis*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*.

Anaerobes ^c	≤0.5	-	-	-	-	-
------------------------	------	---	---	---	---	---

Los discos deben ser de 20ug.
MTs MÉTODO de gradiente o E-test





En Resumen:

1. El desarrollo de nuevos antibióticos está enfocado en las bacterias Gram (-) más resistentes por la **producción de enzimas betalactamasas**.
2. En la medida que estas enzimas sigan mutando , y además que las bacterias puedan **expresar >1 tipo diferente de enzima al mismo tiempo**, limitará el uso de estos nuevos inhibidores. Por lo cual el laboratorio es CLAVE en tamizar adecuadamente estos nuevos medicamentos desde el antibiograma.
3. **Desafortunadamente, el costo será un determinante en la elección terapéutica** de estas nuevas moléculas. Pero hay que poner en un balance riesgo/beneficio y determinar los pacientes en los cuales sea seguro utilizar otras alternativas.
4. **NINGUN antibiótico al momento** está exento de resistencia. Por lo cual un buen uso de los mismos , es definitivo para preservar su eficacia.

Gracias por su atención



gesparza@javeriana.edu.co
