

# **ALERTA EPIDEMIOLOGICA**

## **EMERGENCIA DE ENTEROBACTERALES PAN-DROGO RESISTENTES (PDR)**



Ministerio de Salud  
Argentina

## **PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD EN BACTERIOLOGIA**

<http://antimicrobianos.com.ar/category/alerta/>

**BOLETIN INFORMATIVO Nro. 1 – ENERO 2023**

**El Servicio Antimicrobianos del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”, Laboratorio Nacional de Referencia (LNR), ha confirmado la emergencia y diseminación de Enterobacteriales productores de carbapenemasas con resistencia a todos los antimicrobianos disponibles en Argentina (pan-drogo resistencia).**

## 1) Origen de las cepas en Argentina

Tres aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* fueron recuperados en una única Institución de Salud de CABA. Los aislados fueron recuperados entre el 28 de agosto y 15 de septiembre de 2022 de muestras de orina de tres pacientes en plan de trasplante renal (sexo masculino, edades de 38 a 54 años). Los aislados fueron identificados en la Institución de origen como productores de carbapenemasas y derivados al LNR por presentar resistencia a todos los agentes evaluados localmente, incluida resistencia a aztreonam-avibactam (ATM-AVI) mediante técnicas de tamizaje (<http://antimicrobianos.com.ar/2021/02/protocolo-predifusion-rapida-aztreonam-avibactam/>)

## 2) Perfil de sensibilidad a los antimicrobianos

En el LNR, mediante la determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) y/o difusión por discos, se confirmó la resistencia fenotípica a penicilinas, cefalosporinas, monobactames, carbapenemes, aminoglucósidos, fosfomicina, lipopéptidos, tetraciclinas/gliciliclinas, quinolonas, rifamicinas, inhibidores de folato, fenicoles y nitrofuranos disponibles en el país (Tabla 1).

Recientemente, IDSA y ESCMID han emitido sendas recomendaciones para el tratamiento de infecciones provocadas por gérmenes difíciles de tratar, como las Enterobacterales productoras de carbapenemasas (CPE). En el caso de las metalo-beta-lactamasas (MBLs), estas normativas sugieren utilizar ceftazidima-avibactam (CZA, 3gr q8h) junto con aztreonam (ATM, 2gr q8h), ambos infundidos simultáneamente y en 3 hs de infusión (Pranita T, doi: 10.1093/cid/ciab1013; Mical P, doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025). Se debe mencionar que, a la fecha, no existen puntos de corte para la interpretación de las pruebas de sensibilidad a ATM-AVI. CLSI y EUCAST han emitido recomendaciones respectivas sólo para ATM. Dada la falta de armonización para los puntos de corte de ATM entre estándares, el LNR validó puntos de corte epidemiológicos para ATM-AVI utilizando una colección de 696 aislamientos de CPE (Pasteran F, ECCMID 2020). **En base a este estudio, se estableció cepa salvaje (sensible) a ATM-AVI como aquella que presente una CIM  $\leq 1.0 \mu\text{g/ml}$  (coincidente con el punto de corte de sensibilidad de ATM sólo, según EUCAST).**

En los 3 aislados remitidos se confirmó el fenotipo no-salvaje (resistencia) a ATM-AVI, tanto por prueba de predifusión rápida, el método AVITEST (placa de agar MH suplementada con 4mg/L de AVI, próximamente disponible) y determinación de la CIM a esta combinación por agar dilución y tiras de gradiente, con valores obtenidos entre 32 mg/L (M28195) y > 256 mg/L (M28196 y M28195), superiores al punto de corte epidemiológico definido por el LNR para los aislados de Argentina.

Tabla 1 – Perfil de Sensibilidad a los antimicrobianos

	M28195			M28196			M28206		
	Fecha: 28-08-2022			Fecha: 01-09-2022			Fecha: 15-09-2022		
	Halo	CIM	Cat.	Halo	CIM	Cat.	Halo	CIM	Cat.
Ampicilina	6	>16mg/L	R	6	>16mg/L	R	6	>16mg/L	R
Cefalotina	6	>32mg/L	R	6	>32mg/L	R	6	>32mg/L	R
Ampicilina+ sulbactam	6	>16mg/L	R	6	>16mg/L	R	6	>16mg/L	R
Amoxicilina+ clavulánico	6	>16mg/L	R	6	>16mg/L	R	6	>16mg/L	R
Piperacilina +tazobactam	6	>64mg/L	R	6	>64mg/L	R	6	>64mg/L	R
Cefuroxima	6	>16mg/L	R	6	>16mg/L	R	6	>16mg/L	R
Cefotaxima	6	>32mg/L	R	6	>32mg/L	R	6	>32mg/L	R
Ceftazidima	6	>32mg/L	R	6	>32mg/L	R	6	>32mg/L	R
Cefepima	6	>16mg/L	R	6	>16mg/L	R	6	>16mg/L	R
Aztreonam	6	>256mg/L	R	6	>256mg/L	R	6	>256mg/L	R
Imipenem	6	>8mg/L	R	6	>8mg/L	R	6	>8mg/L	R
Meropenem	6	>32mg/L	R	6	>32mg/L	R	6	>32mg/L	R
Ertapenem	6	>2mg/L	R	6	>2mg/L	R	6	>2mg/L	R
Cefoxitina	6	>16mg/L	R	6	>16mg/L	R	6	>16mg/L	R
Gentamicina	6	>8mg/L	R	6	>8mg/L	R	6	>8mg/L	R
Amicacina	6	>32mg/L	R	6	>32mg/L	R	6	>32mg/L	R
Estreptomina	9	ND	R	12	ND	R	12	ND	R
Ciprofloxacina	6	>2mg/L	R	6	>2mg/L	R	6	>2mg/L	R
Levofloxacina	ND	>4mg/L	R	ND	>4mg/L	R	ND	>4mg/L	R
Minociclina	6	>8mg/L	R	10	>8mg/L	R	6	>8mg/L	R
Tigecilina	15	>2mg/L	R	15	>2mg/L	R	20	>2mg/L	R
Fosfomicina (50ug)	6	>64mg/L	R	6	>64mg/L	R	6	>64mg/L	R
Trimetoprima sulfametoxazol	6	>2mg/L	R	6	>2mg/L	R	6	>2mg/L	R
Rifampicina (30ug)	14	>8mg/L	R	6	>8mg/L	R	10	>8mg/L	R
Nitrofurantoina	7	>64mg/L	R	10	>64mg/L	R	8	>64mg/L	R
Cloranfenicol	10	>16mg/L	R	12	>16mg/L	R	13	>16mg/L	R
Ceftazidima avibactam	6	NA	R	6	NA	R	6	NA	R
Imipenem relebactam	ND	>32mg/L	R	ND	>32mg/L	R	ND	>32mg/L	R

Colistin	NA	>4mg/L	R	NA	>4mg/L	R	NA	>4mg/L	R
Colistin Drop Test	NA	NA	R	NA	NA	R	NA	NA	R
PREDIFUSIÓN ATM-CLAV	6	NA	R	6	NA	R	6	NA	R
PREDIFUSIÓN ATM-AVI	7	NA	R	6	NA	R	6	NA	R
AVITEST (disco ATM 30 ug en MHA + 4mg/L AVI)	20	NA	R	6	NA	R	6	NA	R
ATM-AVI	NA	32 mg/L	R	NA	>256mg/L	R	NA	>256mg/L	R
<b>CEFIDEROCOL</b> (tira de gradiente)	ND	0,19 mg/L	<b>S</b>	ND	0,25 mg/L	<b>S</b>	ND	0,25 mg/L	<b>S</b>
<b>CEFIDEROCOL</b> (BMD, ID-CAMHB)	ND	0,25 mg/L	<b>S</b>	ND	0,25 mg/L	<b>S</b>	ND	0,25 mg/L	<b>S</b>

CIMes determinadas por microdilución (Iron Depleted cation-adjusted Mueller Hinton Broth para cefiderocol), excepto ATM-AVI que se determinó por agar dilución.

Todos los antimicrobianos se interpretaron con normativa CLSI excepto: fosfomicina, tigeciclina, colistin y aztreonam que se utilizó EUCAST, y, para rifampicina, Soc. Francesa de Microbiología.

Para ATM-AVI se utilizó el punto de corte epidemiológico definido en LNR.

Cefiderocol no está disponible en Argentina. NA: no aplica. ND: no determinado

**Los 3 aislamientos presentaron sensibilidad únicamente a cefiderocol-CDFC- (CIMes 0,25 mg/L), cefalosporina siderófora no disponible actualmente en el país. La sensibilidad a CDFC se confirmó mediante tira de gradiente y por microdilución in-house, utilizando Caldo Mueller-Hinton ajustado en cationes y depletado de hierro (ID-CAMHB) (Tabla 1)**

### 3) Caracterización fenotípica y genotípica de carbapenemasas

Los 3 aislamientos presentaron alto nivel de resistencia a carbapenémicos, sugerentes de la presencia de carbapenemasa. Adicionalmente, se acompañaron de resistencia a CZA e imipenem-relebactam (IMR), sugerente de la presencia de al menos MBL (Tabla 1).

El tamizaje fenotípico con discos de inhibidores de carbapenemasas resultó positivo sólo para EDTA, indicando presencia de MBL en los 3 aislados. Llamativamente en M28196, el método de eCIM arrojó un resultado negativo para MBL, siendo ésta una discordancia respecto del monodisco de EDTA, asimismo se observó sinergia ATM-APB, siendo ambos resultados sugerentes de una doble producción de carbapenemasas. Las pruebas colorimétricas para actividad de carbapenemasa resultaron positivas (Tabla 2). Las técnicas

inmuncromatográficas evidenciaron la presencia de NDM en los 3 aislados. En M28196, se observó una débil reacción positiva para KPC, después de los 15 minutos de lectura sugerido por el fabricante.

Tabla 2 –Métodos para el tamizaje de carbapenemasas

	M28195	M28196	M28206
<b>SINERGIA CBP-EDTA y CZA-EDTA</b>	<b>POSITIVA</b>	<b>POSITIVA</b>	<b>POSITIVA</b>
<b>SINERGIA CBP-APB</b>	NEGATIVA	NEGATIVA	NEGATIVA
<b>SINERGIA ATM-APB</b>	NEGATIVA	<b>POSITIVA</b>	NEGATIVA
<b>mCIM</b>	<b>POSITIVO</b>	<b>POSITIVO</b>	<b>POSITIVO</b>
<b>eCIM</b>	<b>POSITIVO</b>	NEGATIVO	<b>POSITIVO</b>
<b>BCT/CNPd</b>	<b>POSITIVO</b>	<b>POSITIVO</b>	<b>POSITIVO</b>
<b>SINERGIA ATM-CLA</b>	NEGATIVA	NEGATIVA	NEGATIVA

CBP: carbapenemes. APB: ácido 3-amino-fenil-borónico. CZA: ceftazidima avibactam. ATM: aztreonam

mCIM: método de inactivación de carbapenemes modificado, sin y con EDTA (eCIM).

BCT: Blue Carba Test. CNPd: Carba NP Direct. CLA: clavulánico

Por PCR, se confirmó la presencia de NDM en los 3 aislados. Adicionalmente, M28196 co-produjo una segunda carbapenemasa del tipo KPC. Las 3 cepas presentaron BLEE del tipo CTX-M (Tabla 3). La secuenciación por Sanger de los amplicones obtenidos confirmó la presencia de *bla*<sub>NDM-5</sub>, *bla*<sub>KPC-2</sub> y *bla*<sub>CTXM-15</sub>

Tabla 3. Resultados de PCR para beta-lactamasas frecuentes y resistencia plasmídica a colistina.

PCR	M28195	M28196	M28206
<b>KPC</b>	NEGATIVO	<b>POSITIVO</b>	NEGATIVO
<b>NDM</b>	<b>POSITIVO</b>	<b>POSITIVO</b>	<b>POSITIVO</b>
<b>VIM</b>	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
<b>IMP</b>	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
<b>OXA-48-like</b>	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
<b>CTX-M</b>	<b>POSITIVO</b>	<b>POSITIVO</b>	<b>POSITIVO</b>
<b>PER</b>	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
<b>CMY</b>	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
<b>MCR</b>	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO

#### 4) Secuenciación del genoma completo

Los genomas completos de los 3 aislados fueron secuenciados utilizando la técnica MiSeq Illumina. **Las 3 cepas fueron confirmadas como pertenecientes al clon hiper-epidémico ST258**, con un tipo capsular K107/O1/O2V2 (*wzi* 154). Mediante el análisis del polimorfismo de nucleótido simple (SNP) del genoma core, se observó una estrecha relación evolutiva entre los 3 aislados (Figura 1)

Figura 1. Polimorfismo de nucleótido simple entre las cepas PDR



La búsqueda de determinantes de resistencia cromosómicos y adquiridos permitió conocer los genes responsables de la pan-drogo resistencia (Figura 2). Entre los mecanismos de resistencia a beta-lactámicos, se confirmó en los 3 aislados la presencia de *bla*<sub>NDM-5</sub> (MBL), *bla*<sub>SHV-231</sub> (BLEE, resistente a inhibidores), *bla*<sub>CTXM-15</sub> (BLEE), *bla*<sub>TEM-1</sub> (BLEA). M28196 coprodujo *bla*<sub>KPC-2</sub> (carbapenemasa clase A) y *bla*<sub>OXA-1</sub> (BLEA).

Los 3 aislados presentaron una nueva variante alélica de SHV, *bla*<sub>SHV-231</sub>, con mutaciones no sinónimas K234R y A237G respecto de la BLEE SHV-5 (GenBank Accession No. OP951208). K234 es un residuo aminoacídico del bolsillo catalítico, altamente conservado en las beta-lactamasas de impacto clínico como SHV, KPC-2, CTXM-15. Sin embargo, se han reportado previamente mutaciones del tipo K234R en cepas clínicas, definiendo las variantes alélicas SHV-56, SHV-72, SHV-73, SHV-84 que han sido asociadas a resistencia cruzada a ac. clavulánico, tazobactam y más recientemente a avibactam (Dubois V, doi: 10.1128/AAC.00387-08; Mendonca N, doi: 10.1128/AAC.01381-07; Manageiro V, doi: 10.1128/AAC.01442-09). La causa más probable de esta resistencia a inhibidores podría deberse a que el transbordo de protones necesario para la acilación (inhibición) de SHV parece tener un flujo único, desde K234 hacia S130 y luego S70, flujo que puede ser interrumpido por la introducción de mutaciones en estos residuos clave. Además, la unión de avibactam al sitio activo es menos favorable en estas variantes K234R ya que disminuye el número de posibles interacciones de enlaces de hidrógeno entre el inhibidor y la enzima SHV mutada (Winkler M, doi: 10.1128/AAC.04405-14). A diferencia de lo que suele ocurrir en las mutantes clínicas de KPC (por ej. KPC-31), la mutación K234R de SHV resulta en resistencia moderada a la inhibición por avibactam manteniendo las propiedades catalíticas de la enzima sobre otros sustratos (Krishnan N, doi: 10.1371/journal.pone.0136813).

Además, las 3 cepas presentaron mutación (inserción D135DGD) en la porina principal ompK36 (ompC) cooperando con la resistencia mediada por beta-lactamasas.

Por otro lado, PBP-3 es una proteína con actividad acil transferasa y es esencial en la división y en la síntesis de la pared celular. Esta proteína es específica y absolutamente requerida para la formación de septos en la división celular y es el principal blanco de unión de aztreonam, ceftazidima, piperacilina y cefepima. PBP-2 es otra proteína esencial en la síntesis de la pared celular que participa en el proceso de elongación y es el blanco principal para los carbapenemes e inhibidores de beta-lactamasas como avibactam, sulbactam, tazobactam (Young K.D., 2001; De Pedro Miguel A. y cols., 2001; Hiroyuki K. y cols., 2006). En los 3 aislados PDR se observaron polimorfismos en los genes codificantes para PBP-3 (*fstI*) y PBP-2 (*mrda*) que podrían contribuir a la resistencia a la combinación de ATM-AVI, en cooperación con las múltiples beta-lactamasas y déficit de porinas observado. Las mutaciones en PBPs descritas para M28196 y M28206 podrían ser uno de los responsables de la falta de re-sensibilización del aztreonam después del agregado de múltiples inhibidores, con estancamiento de las CIMes en valores de 12-32 mg/L para las distintas combinaciones (ver más adelante).

A la fecha, se ha reportado resistencia a ATM-AVI mediada principalmente por beta-lactamasas refractarias a la inhibición del AVI (por ej. PER) o eventualmente en aislamientos impermeables por déficit de porinas junto con la hiperproducción de serino enzimas (por ej. KPC-3). También se han descrito mutaciones (inserciones YRIN o YRIP) en el sitio blanco de ATM (*fstI*, gen codificante para PBP3), asociado principalmente a *E. coli* (Sato T, doi: 10.1093/jacamr/dlaa081; Patiño-Navarrete, doi: 10.1186/s13073-019-0699-6). **A la fecha, no se ha descrito la posible contribución de variantes de SHV como *bla*<sub>SHV-231</sub> a la resistencia a la combinación de ATM-AVI en aislados clínicos.**

En resumen, la resistencia a inhibidores como avibactam y relebactam en estas 3 *K. pneumoniae* PDR podría atribuirse a múltiples mecanismos, siendo principales responsables la presencia de la nueva variante *bla*<sub>SHV-231</sub> y las mutaciones en el gen *fstI* codificante de la PBP-3. Desconocemos los niveles de expresión de la variante emergente *bla*<sub>SHV-231</sub> y su posible impacto en los valores de CIM a ATM-AVI observados.

Además, se observaron enzimas modificadoras y mutaciones de sitios diana de otras familias de antibióticos, junto con bombas de eflujo, deficiencia de porinas menores, etc. entre otros posibles determinantes de resistencia secundarios que completan la explicación molecular del fenotipo PDR (Figura 2)

Figura 2. Principales determinantes de resistencia cromosómicos y adquiridos obtenidos por WGS

ESPECIE	ST	AMINOGLUCÓSIDOS						β-LACTÁMICOS						TETRACICLINAS	FENICOL	TRIMETOPRIMA	SULFAMIDAS	RIFAMICINAS	QUINOLONAS	MACROLIDOS	AMONIO CUATERNARIO	FOSFOMICINA	BOMBAS DE EFLUJO MULTIDROGA	COLISTIN	PORINA opmK36	PBP3 (psr1)	PBP2 (mrdA)						
		aac(6)-Ib	aac(3)-IId	aacA2	rmtB1	blaTRAP-1	blaSHV-1	blaSHV-231	blaOXA-1	blaCTXM-15	blaOXC-2	blaOXA-5	rpsL_V57L	tet(D)	catB3	dfraA12	sul1	arr-3	gyrA_S83I	parC_S80I	mph(A)	erm(B)	qacEA1	fosA	oqxA	oqxB	pmrB_R256G	pmrB_T140P	D135DGD	V375A	A413V	D354A	T529N
28195	<i>K. pneumoniae</i>	258																															
28196	<i>K. pneumoniae</i>	258																															
28206	<i>K. pneumoniae</i>	258																															

Ausencia	
Presencia	

### 5) Búsqueda de opciones terapéuticas

Las cepas PDR constituyen un desafío para la búsqueda de un tratamiento antimicrobiano activo, ya que a la variabilidad individual que pudiera presentar cada cepa, incluso dentro del mismo tipo clonal, se suma la falta de métodos estandarizados para la evaluación de combinaciones.

En el LNR se evaluaron distintas combinaciones de antimicrobianos o inhibidores con el objetivo primario de re-sensibilizar algún agente, en especial ATM, habida cuenta que este antimicrobiano admite alta dosis e infusión continua (Tabla 4). El uso de doble inhibidor, avibactam + ácido clavulánico, logró una disminución de 5 diluciones en la CIM de ATM en M28195, logrando la re-sensibilización a este monobactam (CIM 1 mg/L). Esta combinación de doble inhibidores también fue efectiva para disminuir la CIM a ATM en las dos cepas restantes, aunque no se logró alcanzar la categoría de sensible (CIM 24-32 mg/L). Como se mencionó anteriormente, las mutaciones en PBPs descritas para M28196 y M28206 junto con la refractariedad de la variante SHV-231 (K234R de SHV) a los inhibidores podrían ser un freno importante para lograr la re-sensibilización del aztreonam, incluso después del agregado de múltiples inhibidores, con el consiguiente estancamiento de las CIMes en valores de 12-32 mg/L para las distintas combinaciones. El agregado de un tercer inhibidor (avibactam + relebactam + ácido clavulánico) redujo en 9 diluciones la CIM de ATM para M28915, pero no resultó significativamente más activo que la que inhibición por avibactam + ácido clavulánico (doble inhibición) para las cepas restantes.

Se ha descrito previamente, que infusión continua de ATM en altas dosis podría alcanzar concentraciones séricas en el estado estacionario cercanos a 40 mg/L y esta modalidad podría ser utilizada para el tratamiento de cepas con CIMes entre 2 a 32 mg/L (Ramsey C, doi: 10.1093/jac/dkw231). En caso que se requiera alcanzar concentraciones séricas próximas a estos valores serán necesarias dosis de al menos 2gr q6h de aztreonam y 0,5gr avibactam q6h



(Crandon J, doi: 10.1128/AAC.01989-12; Ramsey C, doi: 10.1093/jac/dkw231) además de la dosificación estándar del segundo inhibidor. En un futuro, estos esquemas de tratamiento podrían beneficiarse con dosis optimizadas de clavulánico, pero ello requiere del uso de formulaciones endovenosas, no disponibles en el país (en la posología oral, la absorción gástrica de clavulánico es saturable, impidiendo la administración de dosis mayores a 2gr/día).

Los episodios de infección urinaria de los pacientes fueron tratados de manera compasional con la combinación de aztreonam + ceftazidima avibactam + amoxicilina clavulánico. Los 3 pacientes sobrevivieron al episodio de infección, pero lamentablemente perdieron sus injertos renales. La alta concentración alcanzada de los antimicrobianos administrados en el tracto urinario pudo haber contribuido favorablemente a la resolución microbiológica de estos episodios, pese a que 2 de los 3 aislados presentaron CIMes a ATM-AVI-CLA de 24-32 mg/L.

En las semanas siguientes, la cepa epidémica afectó a otros cuatro pacientes de la institución (no mostrado). El brote pudo ser contenido, sin casos fatales y sin reportes de nuevas infecciones PDR hasta la fecha.

Tabla 4 – Búsqueda de opciones terapéuticas mediante pruebas de sinergias

COMBINACIONES SELECCIONADAS DE ANTIBIOTICOS/INHIBIDORES				CIM (mg/L)		
				M28195	M28196	M28206
COMPUESTO 1	COMPUESTO 2	COMPUESTO 3	COMPUESTO 4			
AZTREONAM	AVIBACTAM 4 mg/L	-	-	32	>256	>256
AZTREONAM	AVIBACTAM 4 mg/L	CLAVULANICO 4 mg/L	-	<b>1</b>	<b>24</b>	<b>32</b>
AZTREONAM	AVIBACTAM 10 mg/L	CLAVULANICO 4 mg/L	-	1	24	32
AZTREONAM	AVIBACTAM 4 mg/L	COLISTIN 1 mg/L	-	24	>256	>256
AZTREONAM	AVIBACTAM 4 mg/L	FOSFOMICINA 10 mg/L	-	24	>256	>256
AZTREONAM	AVIBACTAM 4 mg/L	RIFAMPICINA 4 mg/L	-	32	>256	>256
AZTREONAM	RELEBACTAM 4 mg/L	-	-	24	>256	>256
AZTREONAM	RELEBACTAM 4 mg/L	CLAVULANICO 4 mg/L	-	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>12</b>
AZTREONAM	AVIBACTAM 4 mg/L	RELEBACTAM 4 mg/L	-	24	>256	>256
AZTREONAM	AVIBACTAM 4 mg/L	RELEBACTAM 4 mg/L	CLAVULANICO 4 mg/L	<b>0,047</b>	<b>12</b>	<b>12</b>
MEROPENEM	COLISTIN 1 mg/L	-	-	>32	>32	>32
MEROPENEM	RIFAMPICINA	-	-	>32	>32	ND
AZTREONAM	AVIBACTAM 4 mg/L	CLAVULANICO 4 mg/L	COLISTIN	ND	<b>8</b>	<b>8</b>
AZTREONAM	AVIBACTAM 4 mg/L	CLAVULANICO 4 mg/L	TIGECICLINA	ND	<b>16</b>	<b>16</b>

Las combinaciones más activas se destacan en color verde. ND: no determinado

## ***CONSIDERACIONES FINALES***

El hallazgo de cepas PDR debe ser considerado de alto riesgo epidemiológico. Por ello, se requiere del máximo esfuerzo de todos los integrantes de los equipos de salud, en especial del Comité de Control de Infecciones, para la RÁPIDA DETECCIÓN y CONTENCIÓN de la diseminación de cepas PDR.

Cefiderocol ha sido el único antimicrobiano activo frente a este brote de cepas PDR. Paralelamente, las combinaciones de aztreonam con múltiples inhibidores de beta-lactamasas resultaron ser la combinación más efectiva *in vitro*. Sin embargo, a la fecha, no existe consenso internacional sobre la combinación óptima (ni dosificación) para el tratamiento de aislamientos con fenotipos PDR. Por la complejidad del tratamiento, éste debería de ser prescrito únicamente por especialistas en enfermedades infecciosas.

Las cepas fenotípicamente identificadas como PDR deben ser confirmadas por métodos de referencia. Para tal fin, las cepas pueden ser enviadas para su inmediata confirmación fenotípica y molecular al Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos, Departamento de Bacteriología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”,

**Servicio ANTIMICROBIANOS**  
**Departamento de Bacteriología**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas**  
**ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”**

[www.antimicrobianos.com.ar](http://www.antimicrobianos.com.ar)

*Descargue la planilla de derivación en*  
<http://antimicrobianos.com.ar/derivaciones/>



**Ministerio de Salud**  
**Argentina**