

Resistencia antimicrobiana y nuevos antibióticos

Dr. Luis Miguel Noriega

CURSO Universitario

Trienal de Clínica Médica – Medicina Interna 2021

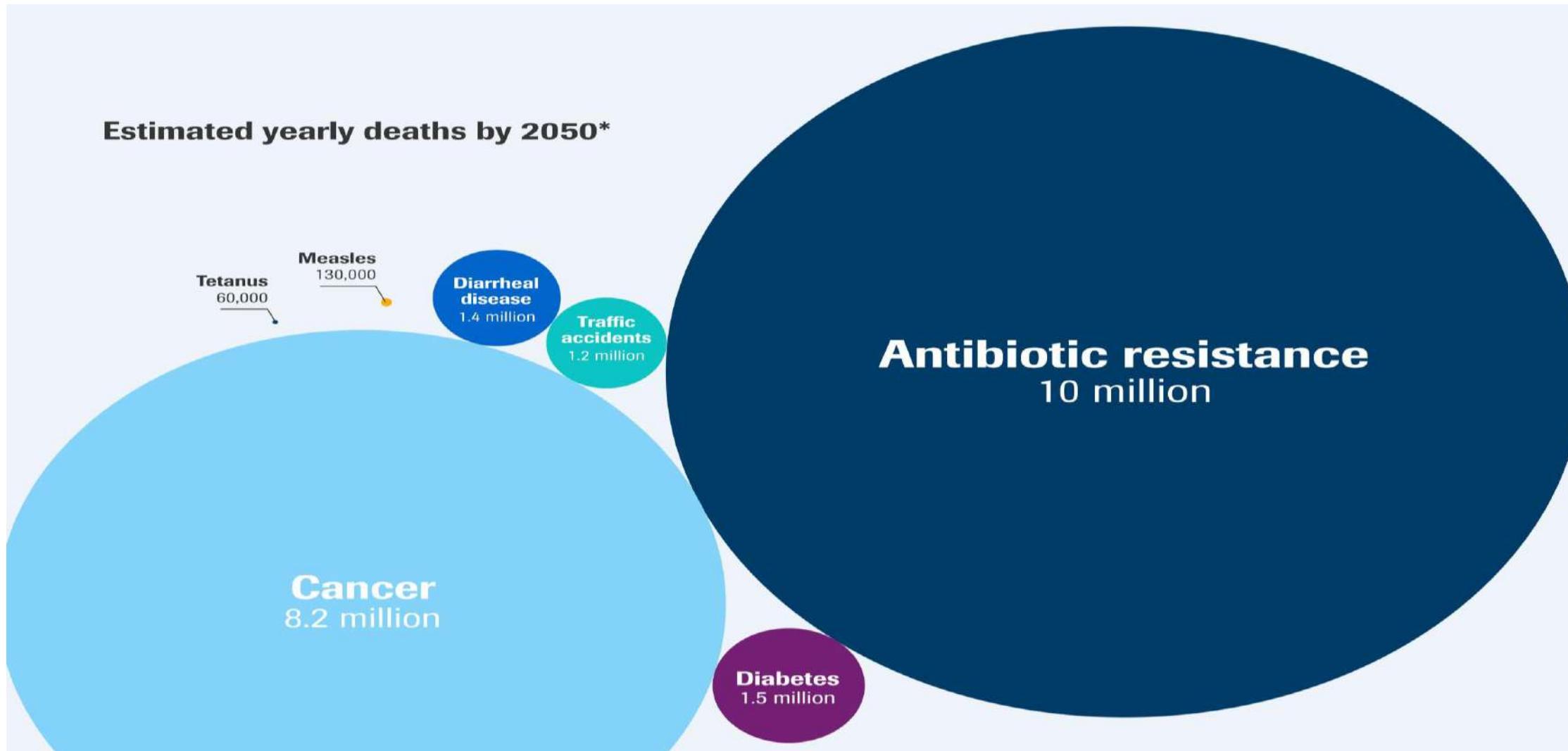


Sin conflictos de interes

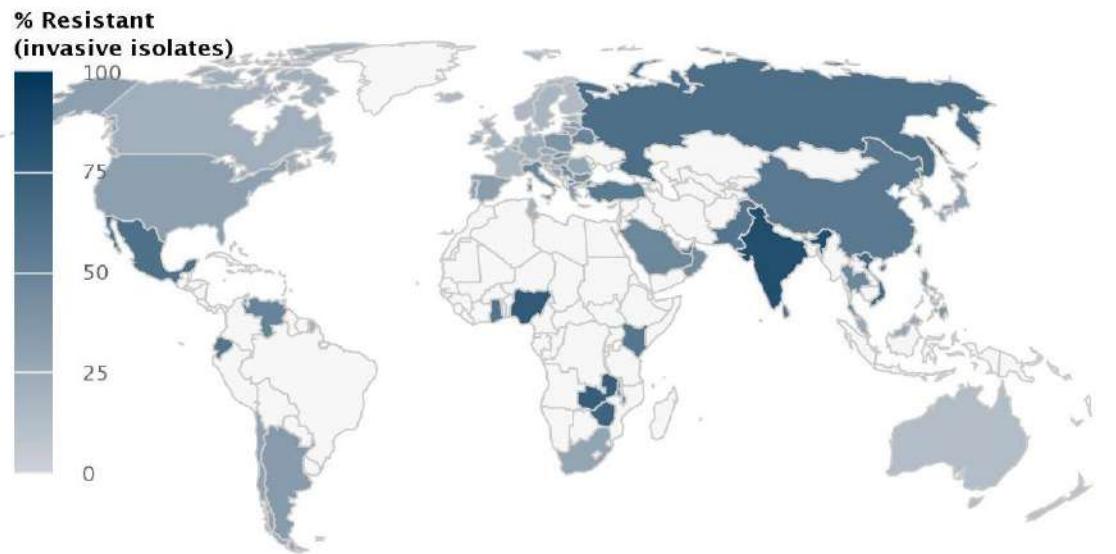
HOJA DE RUTA

- Panorama y causas RAM
- Mecanismos RAM
- Nuevos antibióticos

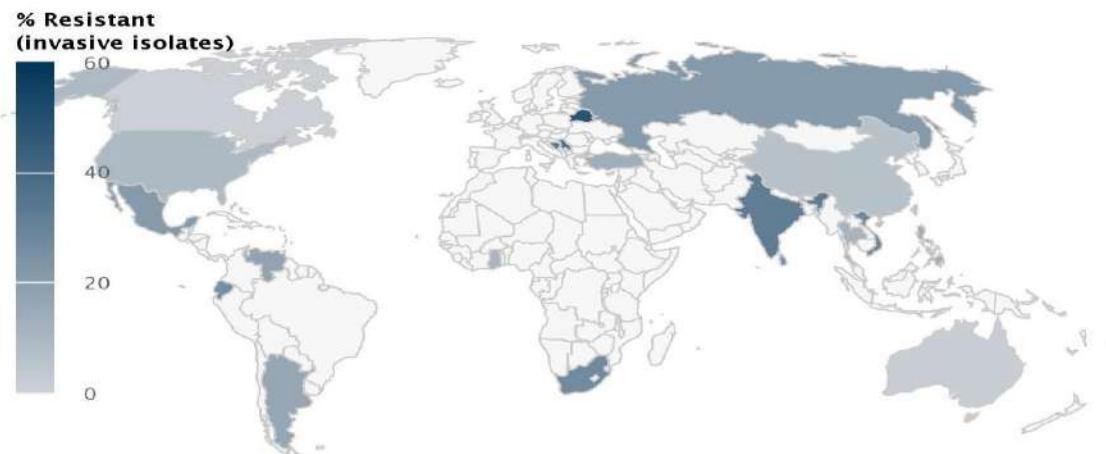
Proyección mortalidad anual 2050 por RAM



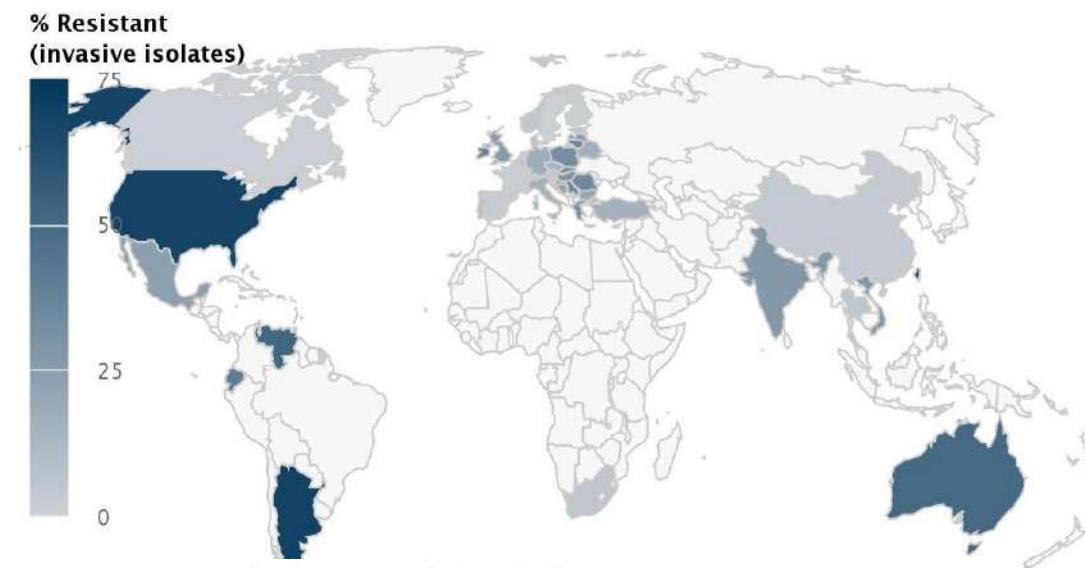
Resistance of *Escherichia coli* to
Fluoroquinolones



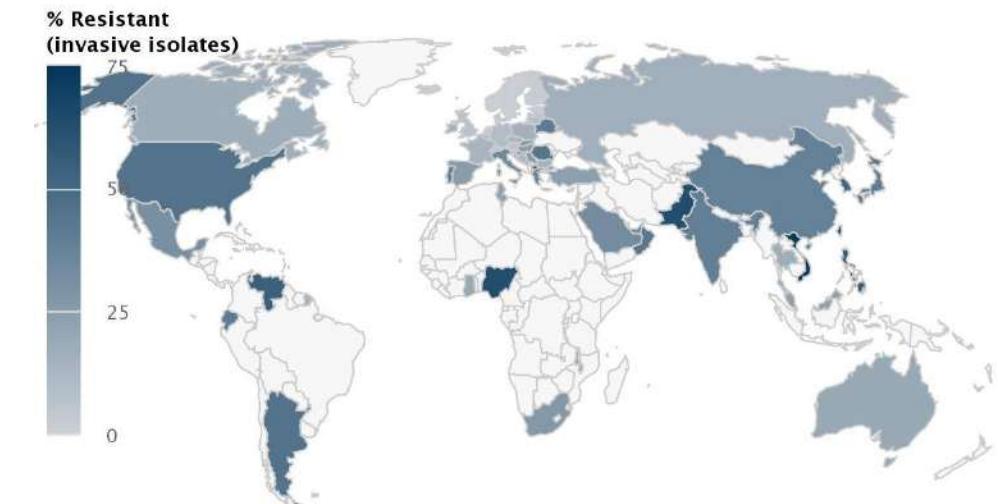
Resistance of *Pseudomonas aeruginosa*
to Amikacin



Resistance of *Enterococcus faecium* to
Vancomycin



Resistance of *Staphylococcus aureus* to
Oxacillin (MRSA)



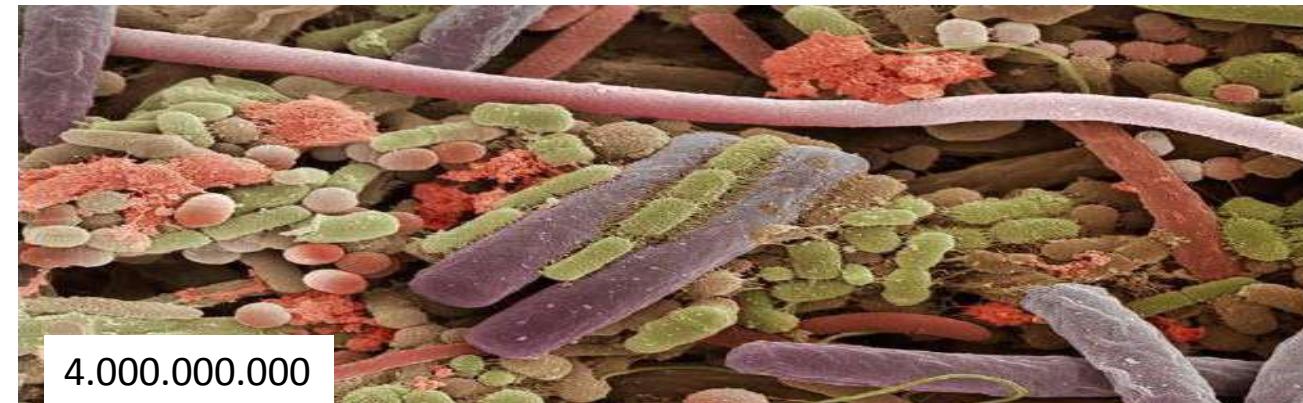
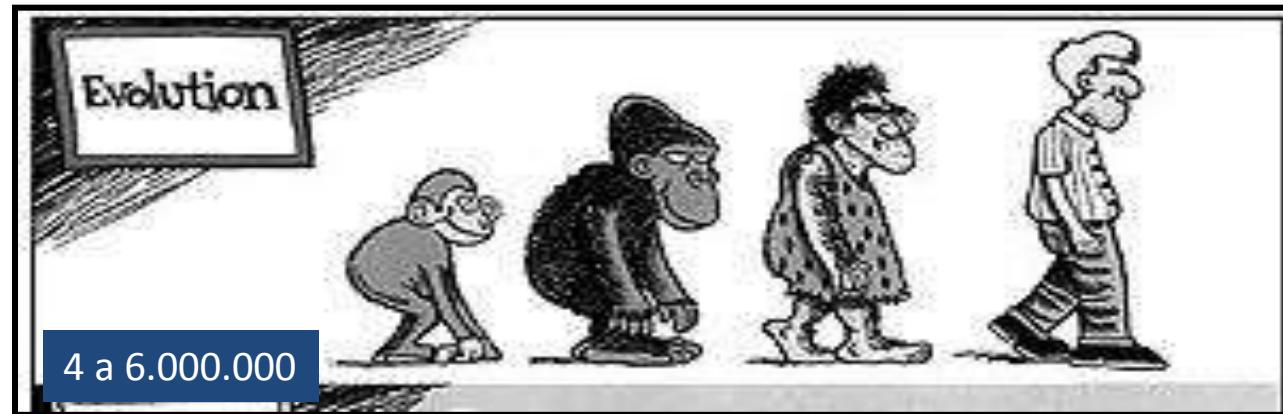
Cueva Lechuguilla, Nuevo Mexico

- Recessos profundos sin contacto con el exterior en al menos 4 a 7 mil de años
- Detección de genes de resistencia para múltiples ATB

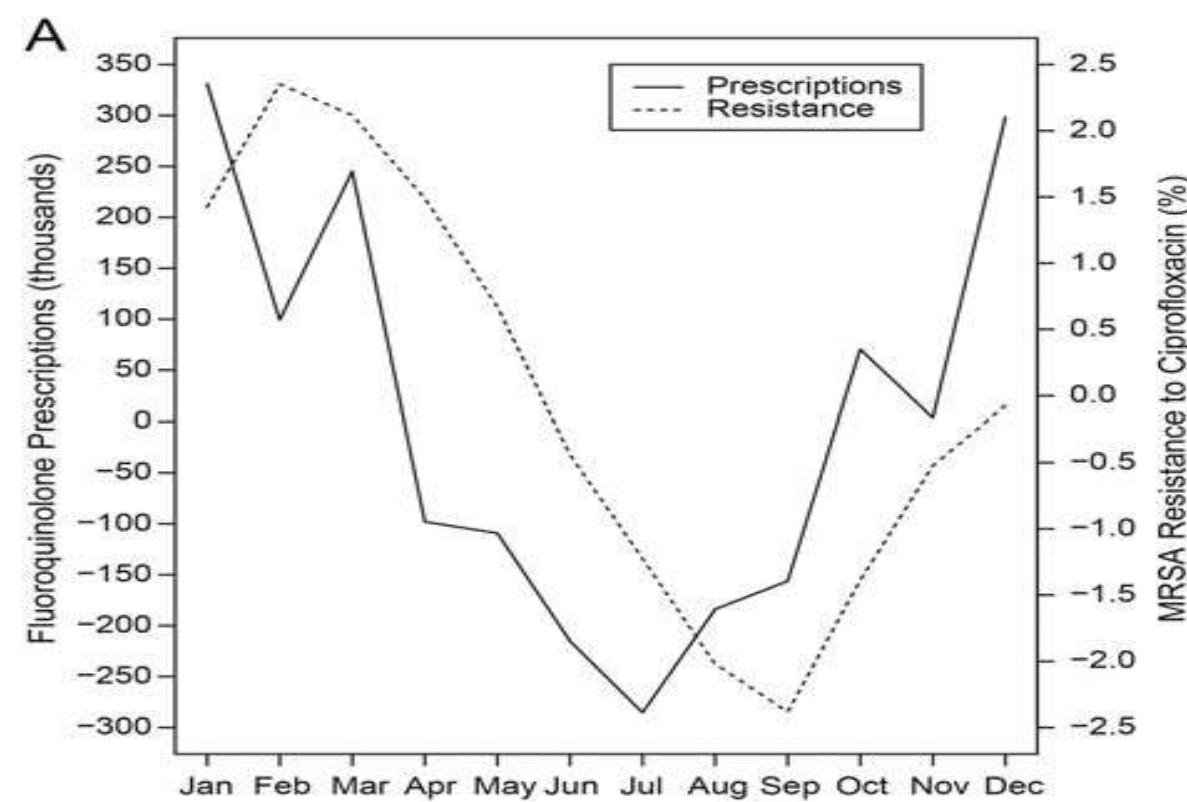
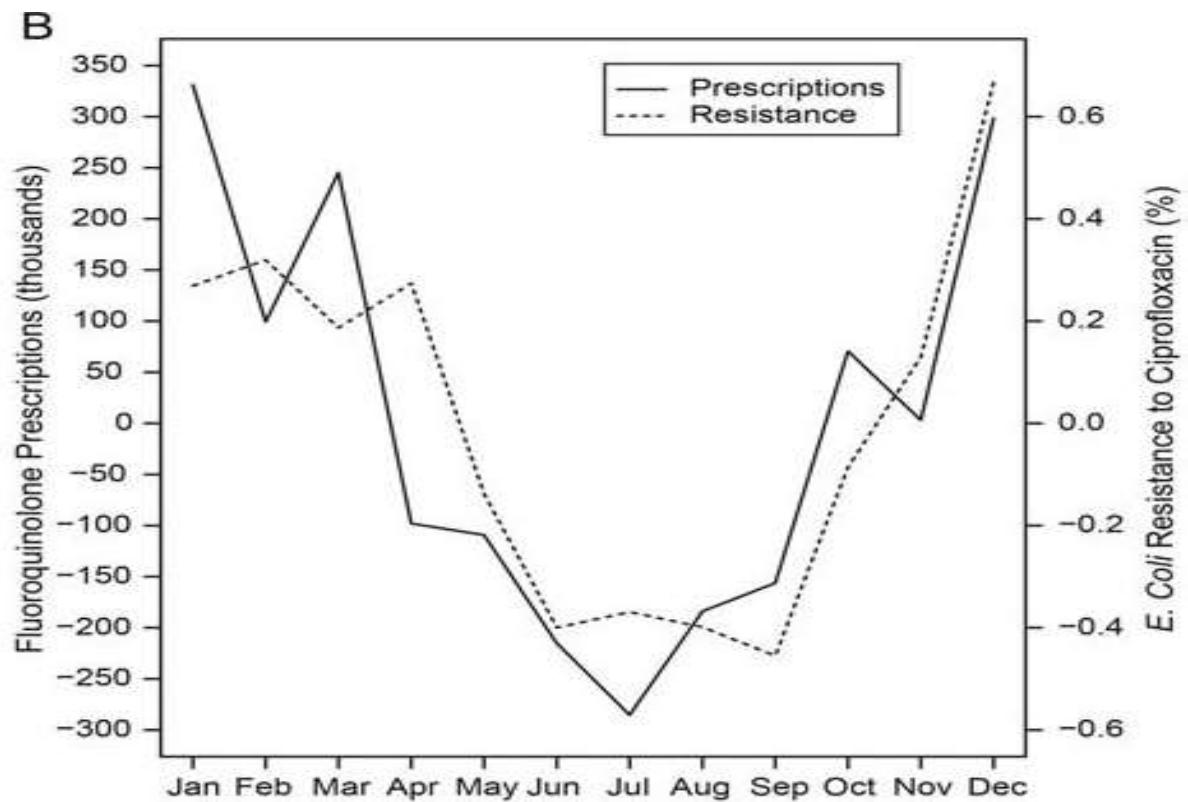


Cueva Lechuguilla, Nuevo Mexico

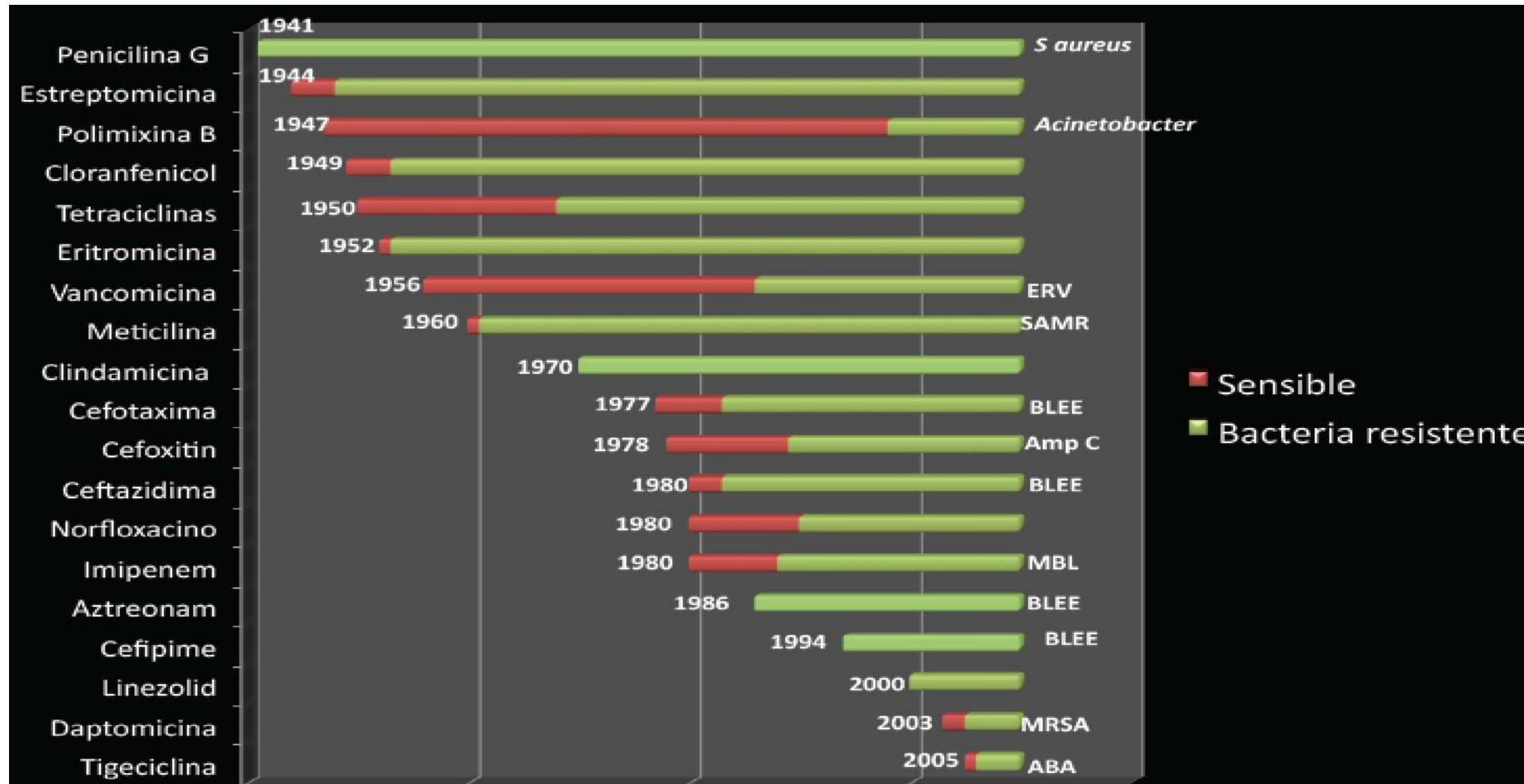
- Recessos profundos sin contacto con el exterior en al menos 4 a 7 mill de años
- Detección de genes de resistencia para múltiples ATB



Uso antibióticos y desarrollo resistencia



Año de introducción ATB y reporte de resistencia

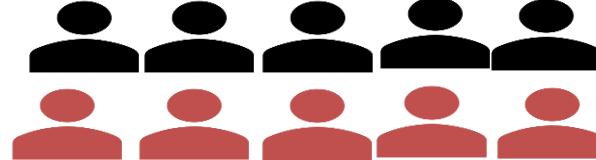


Mal uso de antibífmicrobianos

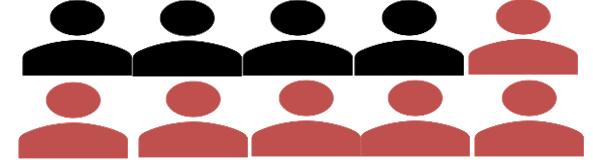
Prevalencia de mal uso ATB en atención comunitaria



McCaig, et al, Jama, 1995



Fleming-Dutra et al. Jama 2016



Shapiro D J, et al , JAC 2013.

Mal uso de antibífmicoianos

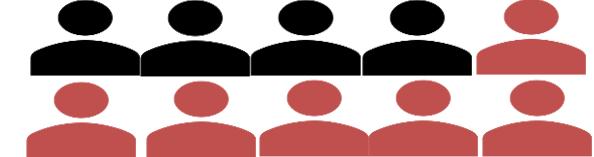
Prevalencia de mal uso ATB en atención comunitaria



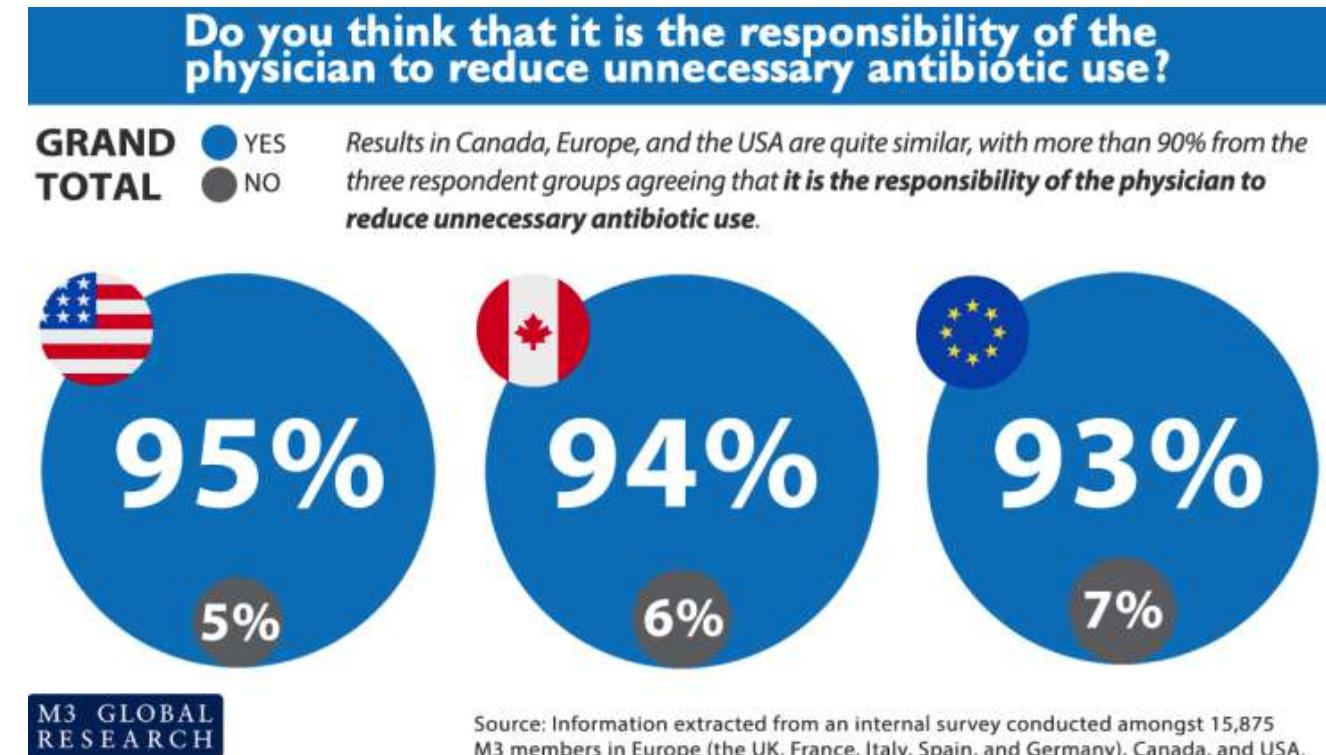
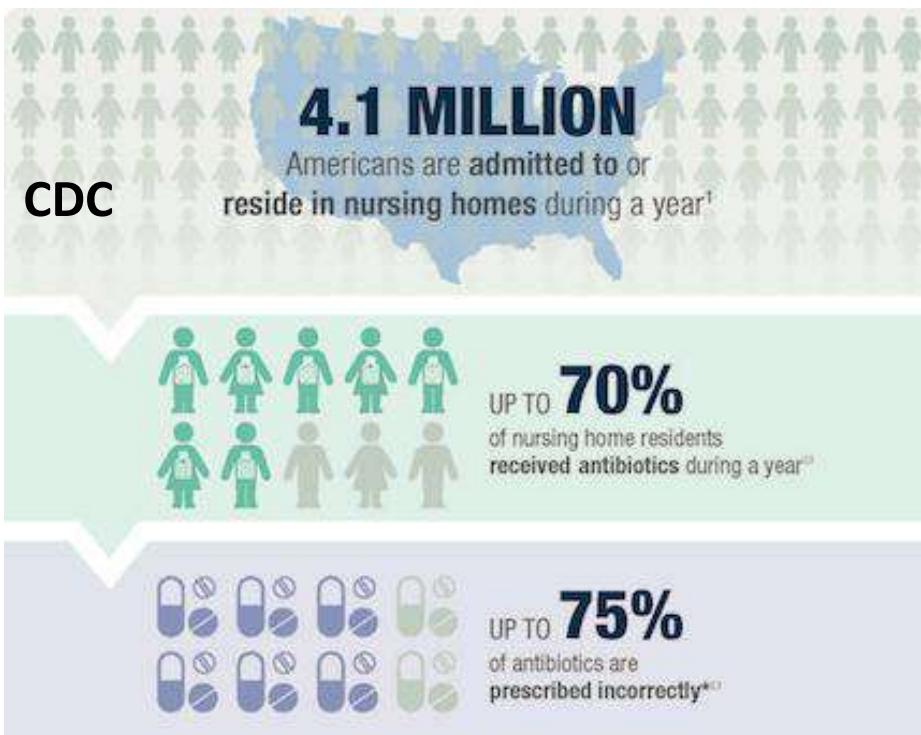
McCaig, et al, Jama, 1995



Fleming-Dutra et al. Jama 2016



Shapiro D J, et al , JAC 2013.



Uso antibióticos ambulatorios y potencial reducción: USA 1992

	Número de prescripciones	Potencial de reducción %	Potencial de ahorro prescripciones
Resfrío	17.922	100	17.922
Bronquitis	16.300	80	13.059
Otitis media	23.600	30	7.094
Faringitis	13.110	50	6.555
Sinusitis	12,961	50	6.480
Total	83.893	60.9	51.110

Razones para sobre utilización antibióticos:

Conclusiones de 8 Focus Groups

Preocupaciones pacientes

- Quieren explicación clara
- Descarga verde
- Necesidad retorno a trabajo

Preocupaciones médicos

- Paciente espera ATB
- Diagnóstico incierto
- Presión de tiempo



Indicación antibiótica

En los hospitales

Observations on Spiraling Empiricism: Its Causes, Allure, and Perils, with Particular Reference to Antibiotic Therapy

JEROME H. KIM, M.D., HARRY A. GALLIS, M.D. *Durham, North Carolina*

TABLE II
Fallacies in Antibiotic Therapy

-
- I. Broader is better
 - II. Failure to respond is failure to cover
 - III. When in doubt, change drugs, or add another
 - IV. More disease(s), more drugs
 - V. Sickness requires immediate treatment
 - VI. Response implies diagnosis
 - VII. Bigger disease, bigger drugs
 - VIII. Bigger disease, newer drugs
 - IX. Antibiotics are non-toxic

Uso antimicrobianos en animales

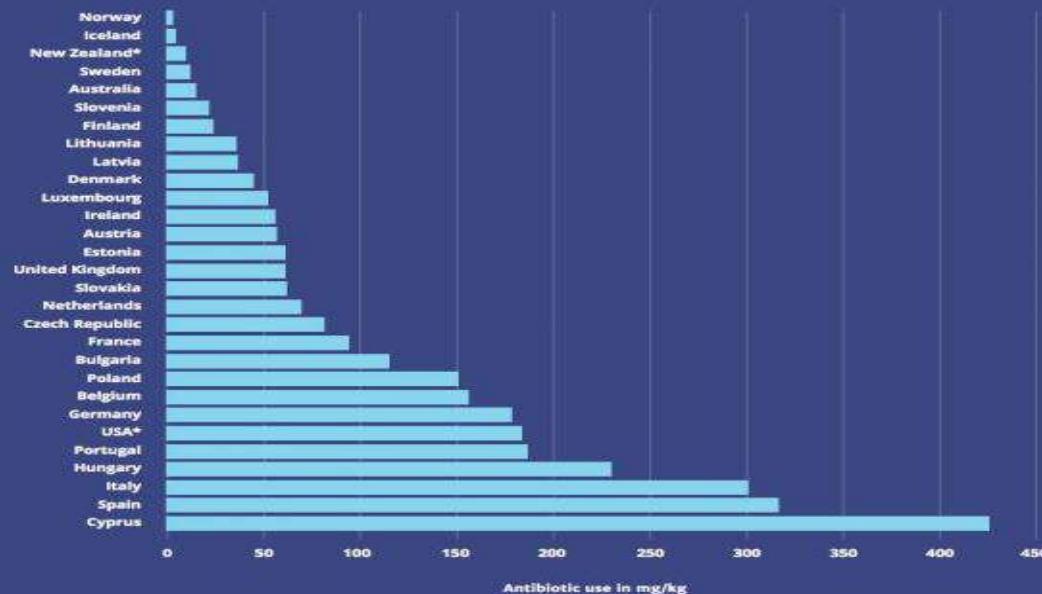
ANIMALS IN THE USA CONSUME MORE THAN TWICE AS MANY MEDICALLY IMPORTANT ANTIBIOTICS AS HUMANS



Source: Animal consumption figure of 8,893,103kg from FDA, 2012. Human consumption of 3,379,226kg in 2012 based on calculations by IMS Health.
The figures are rounded from 72.5% used in animals and 27.5% used in humans.

Review on
Antimicrobial
Resistance

ANTIBIOTIC USE IN AGRICULTURE VARIES GREATLY BY COUNTRY



Source: European Medicines Agency (2011) and the national governments of the US, Australia and New Zealand.

* Animal biomass estimated based on number of animals.

NB: All figures are given in milligram (mg) purchased for every kilogram (kg) of livestock biomass and do not include ionophores and oligosaccharides.

Review on
Antimicrobial
Resistance

Uso antimicrobianos en animales

ANIMALS IN THE USA CONSUME MORE THAN TWICE AS MANY MEDICALLY IMPORTANT ANTIBIOTICS AS HUMANS

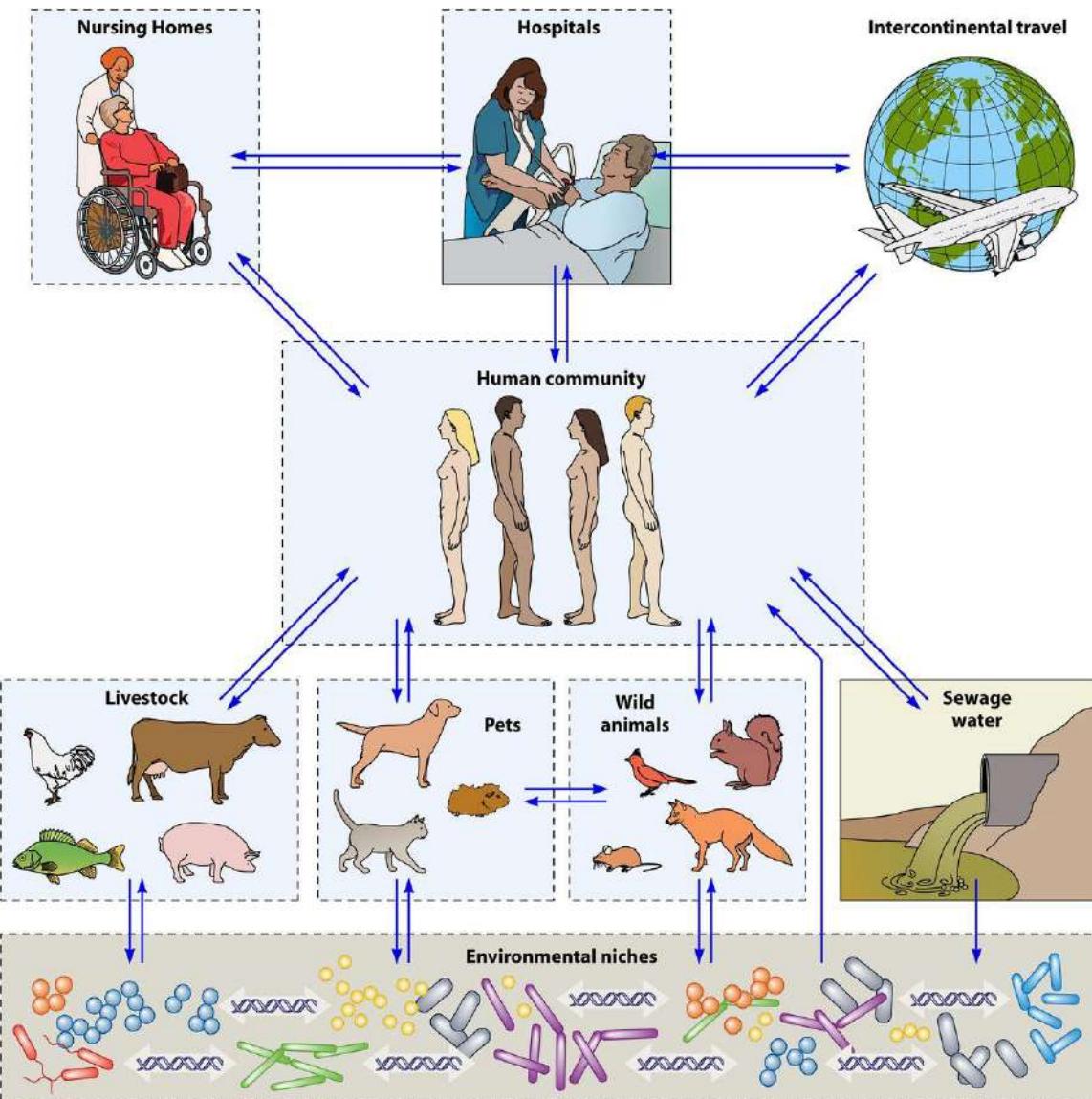


ANTIMICROBIAL USE IN FEED (Mgs) ADJUSTED FOR POPULATIONS AND WEIGHTS



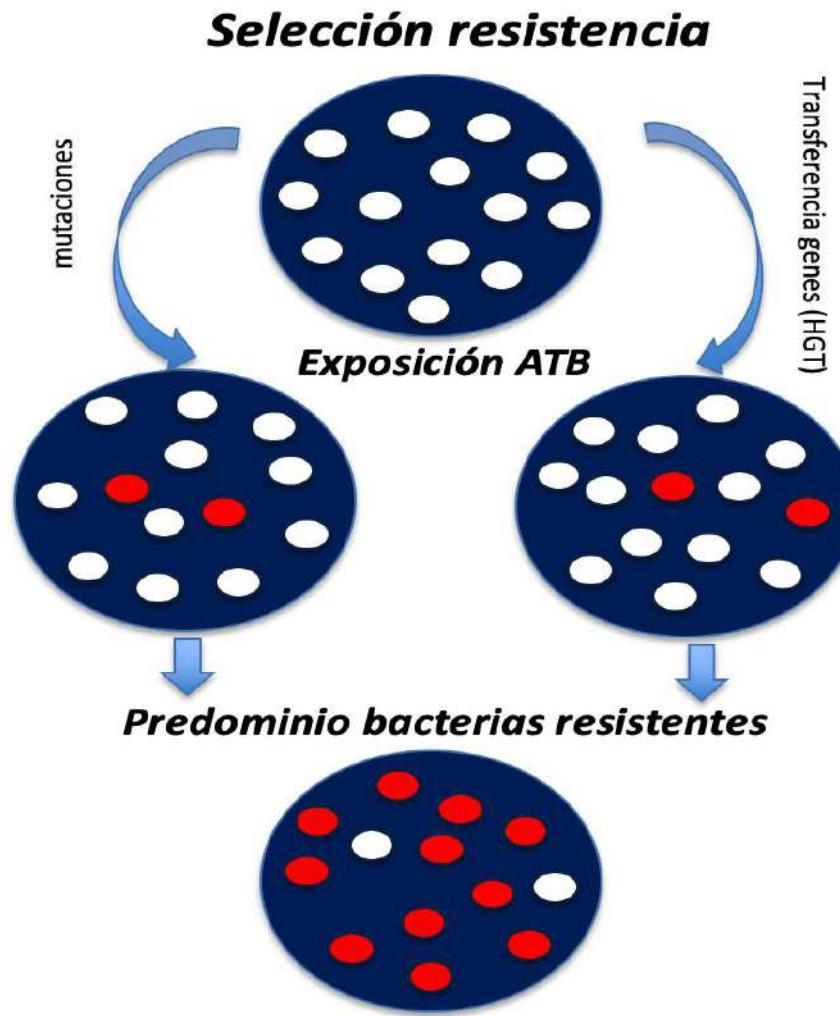
Disease treatment Disease prevention
Growth promotion

Causas y diseminación de la resistencia a ATB

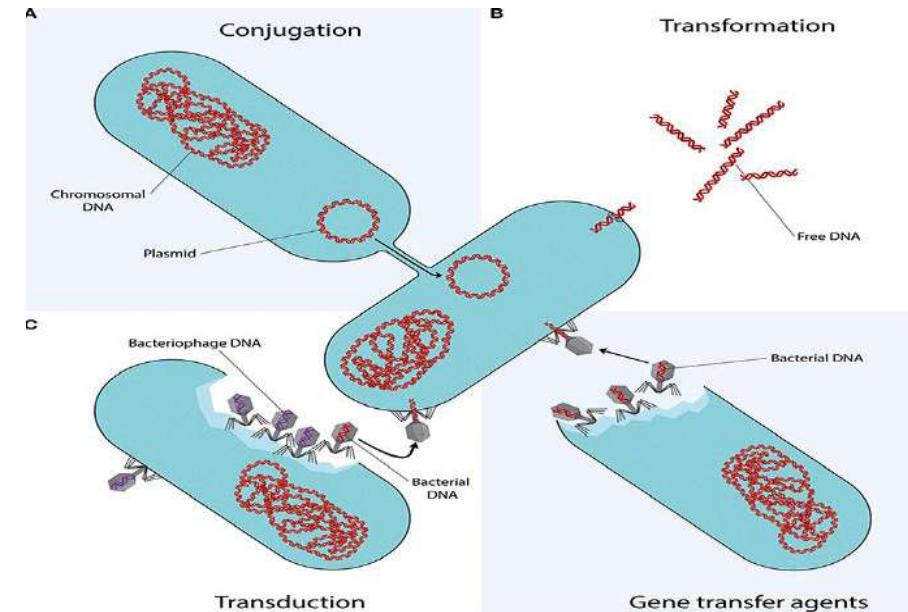
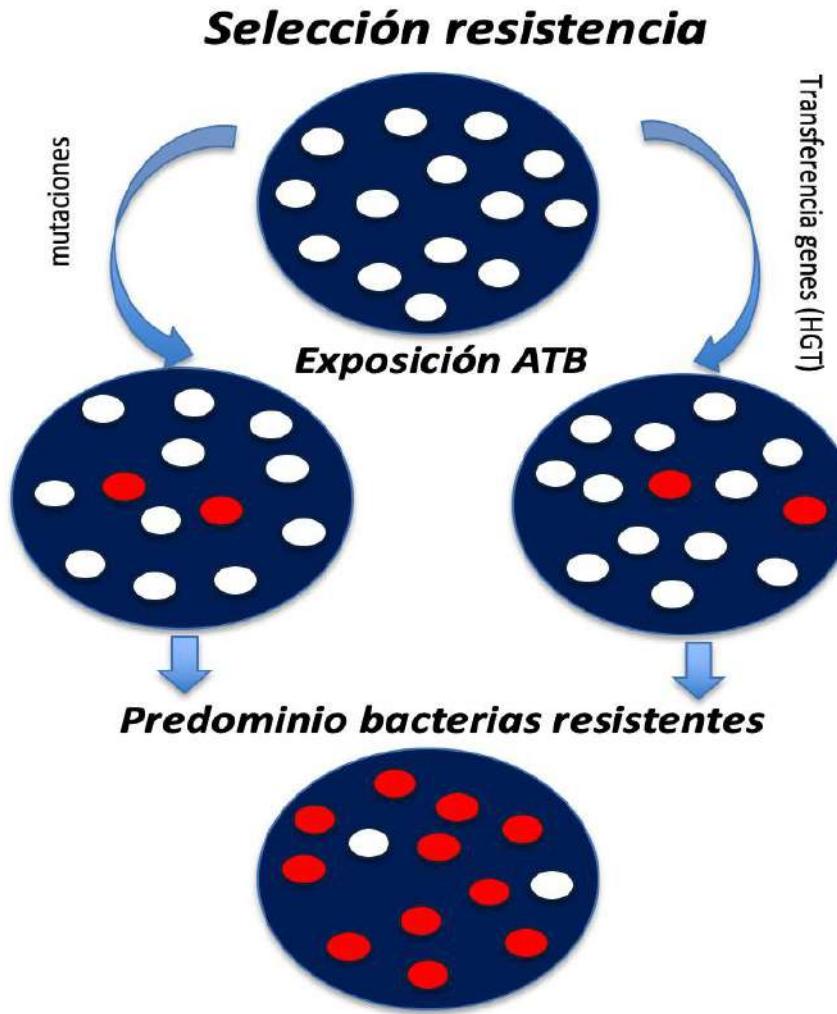


- Inadecuado control infecciones nosocomiales
- Inadecuado uso antimicrobianos
- Viajes
- Uso de ATB en animales
- Determinantes genéticos inducibles / seleccionables transmisibles

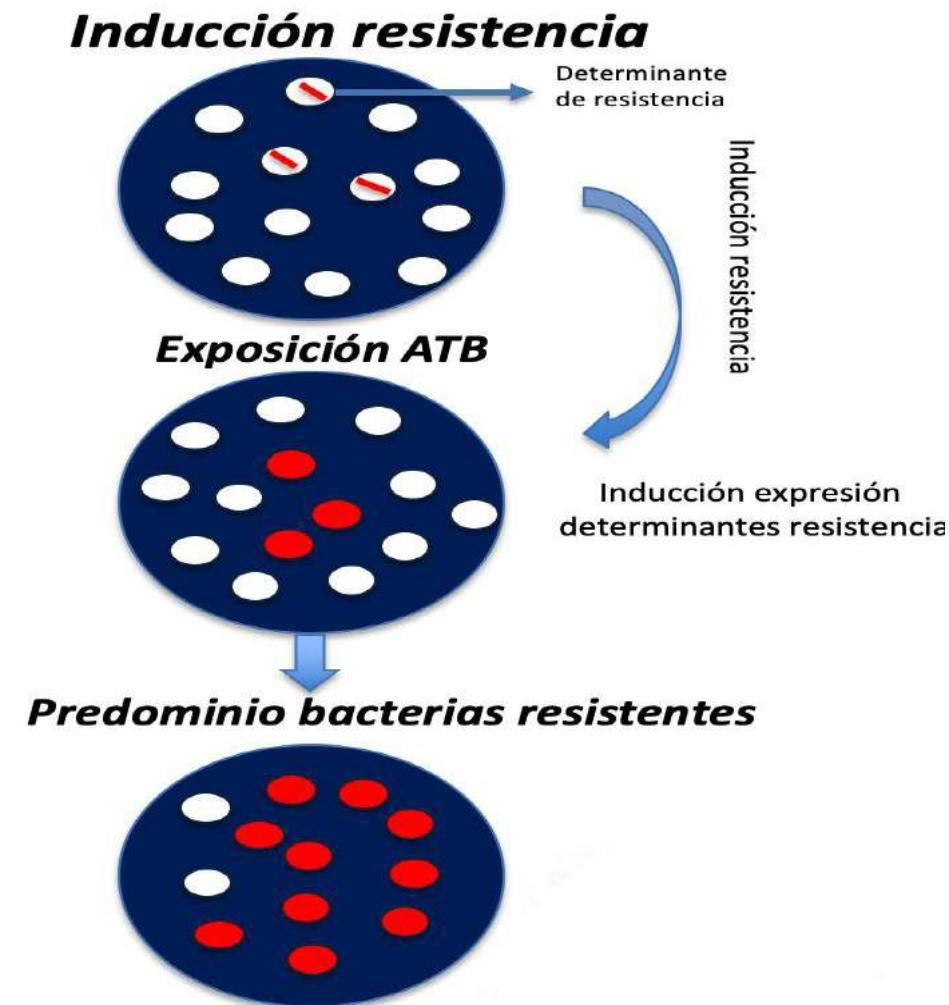
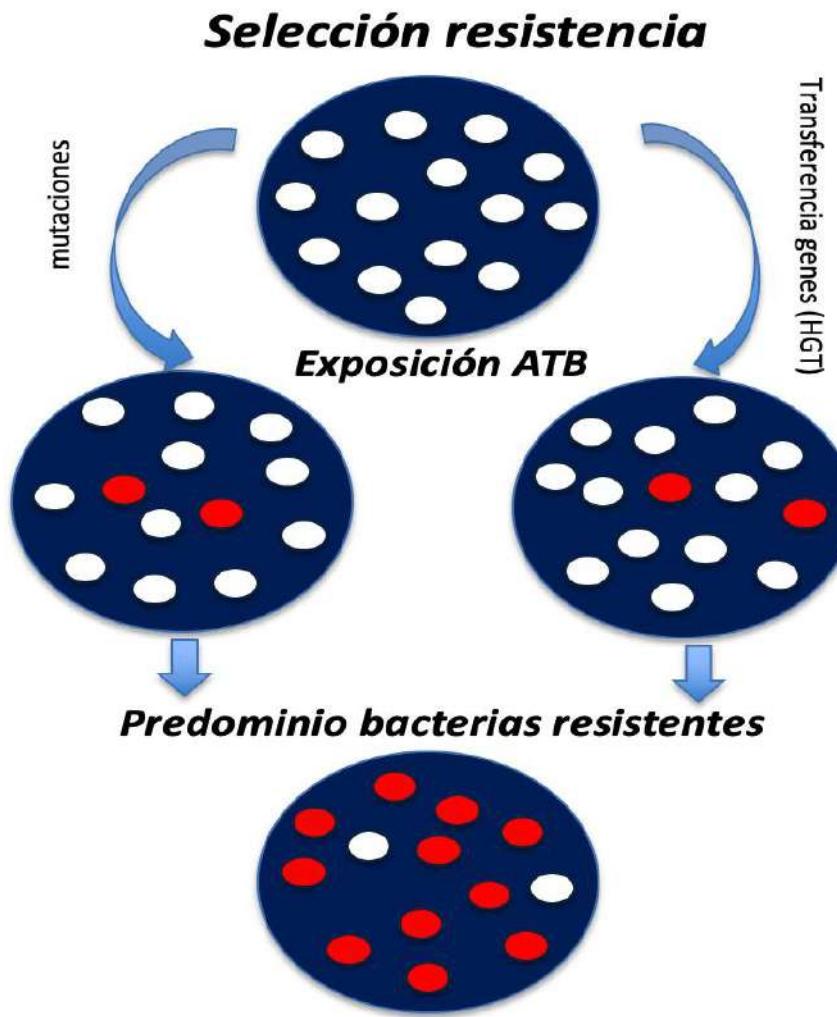
Bases de la resistencia antimicrobiana



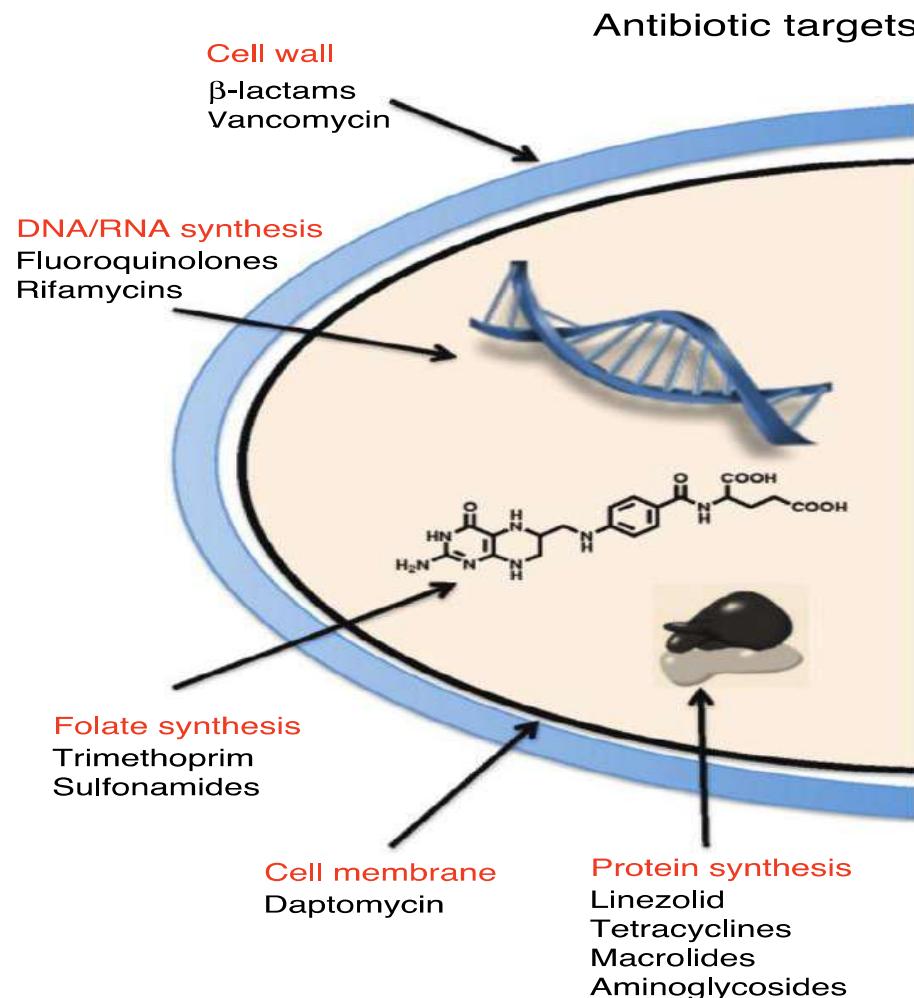
Bases de la resistencia antimicrobiana



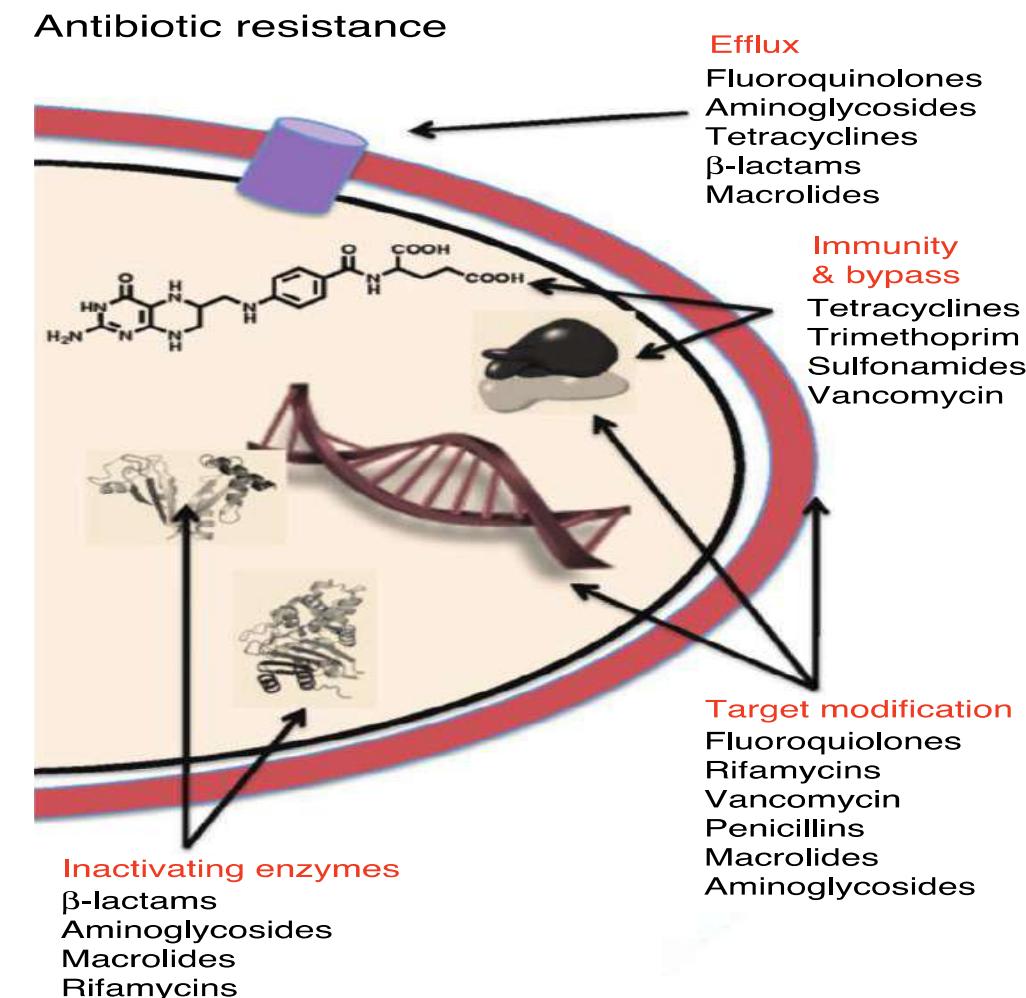
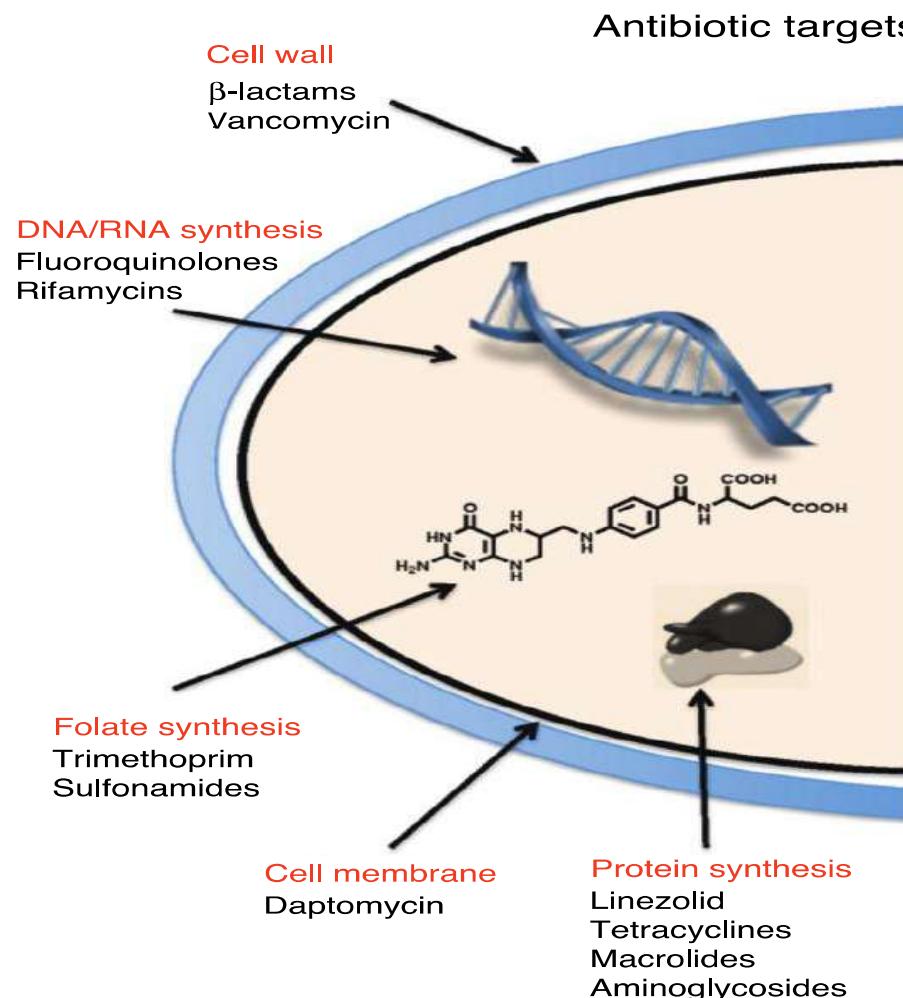
Bases de la resistencia antimicrobiana



Mecanismos de resistencia antimicrobiana



Mecanismos de resistencia antimicrobiana



B-lactamasas

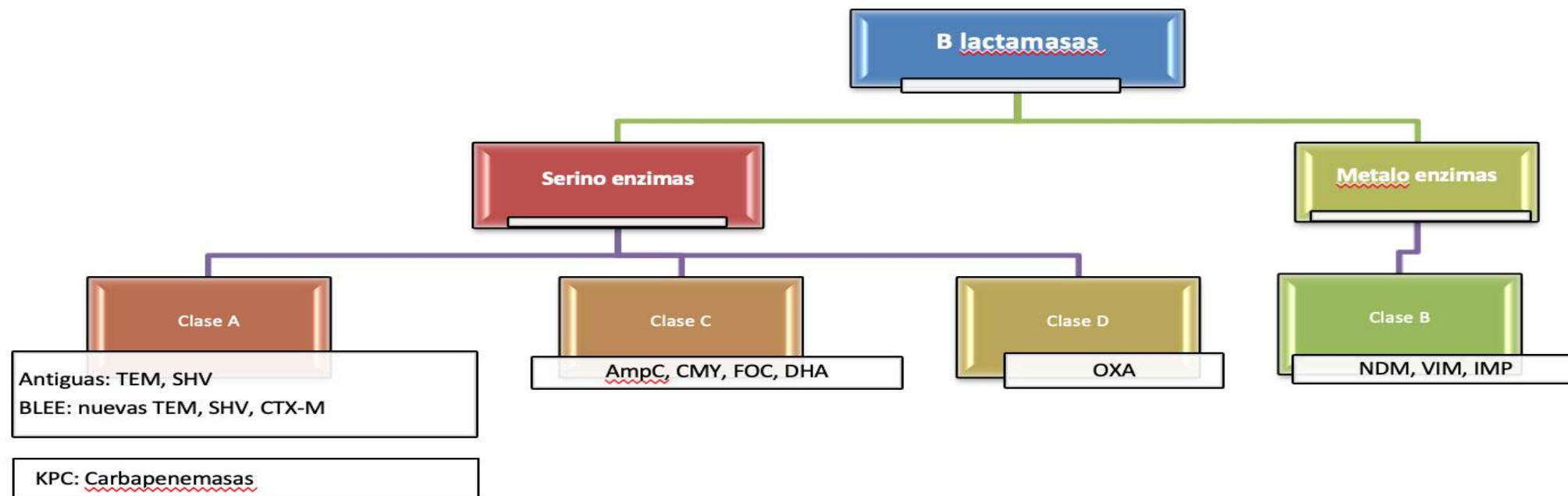
Miles de B-lactamasas conocidas y 2 clasificaciones

- **Molecular (Ambler)**

- A a D basado en relacion de genotipo
 - A, C y D utilizan serina
 - B (metalo enzima) requiere zinc

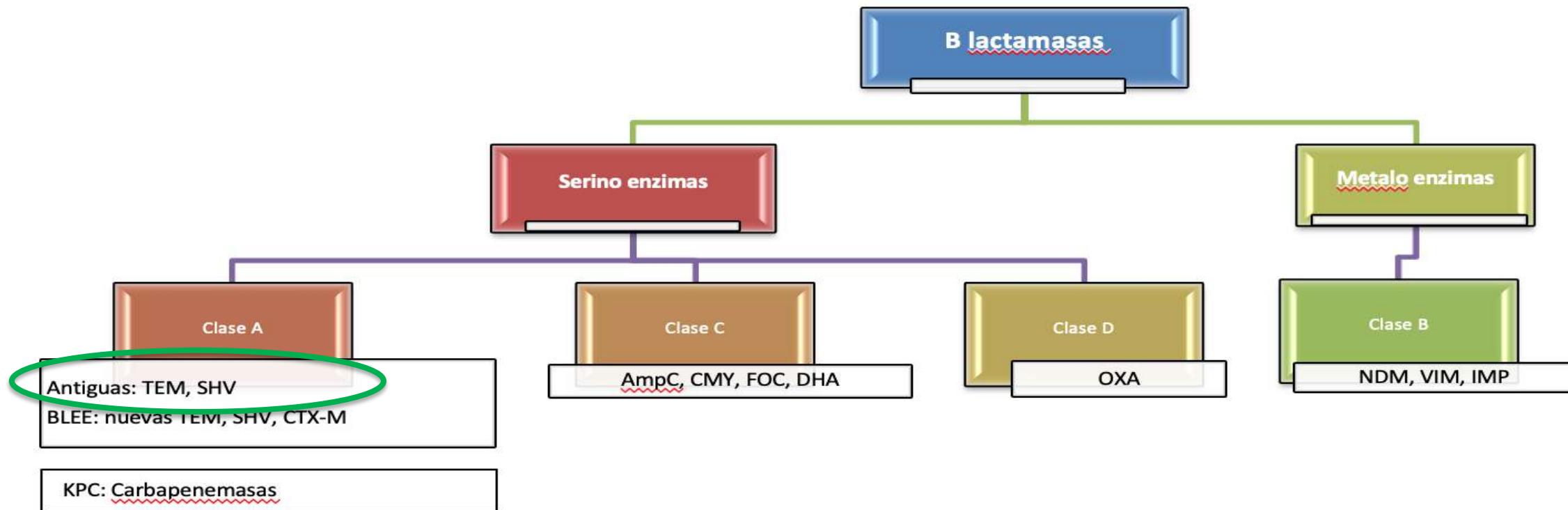
- **Funcional (Bush-Jacoby-Medeiros)**

- De acuerdo a sustrato e inhibidor
 - Grupo 1 (clase C) cefalosporinasas
 - Grupo 2 (A y D) amplio espectro, resistente a inhibidores, BLEE y Carbapenemasas
 - Grupo 3 metalo B-lactamasas



B-lactamasas e inhibidores de B-lactamasas

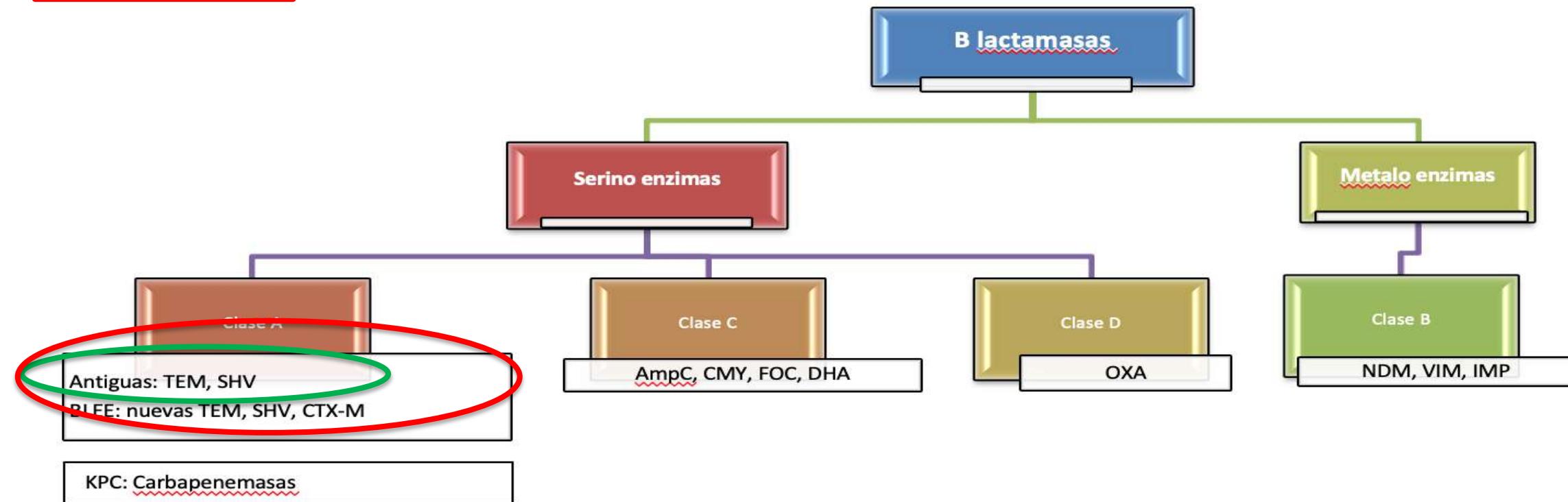
- Clavulanico



B-lactamasas e inhibidores de B-lactamasas

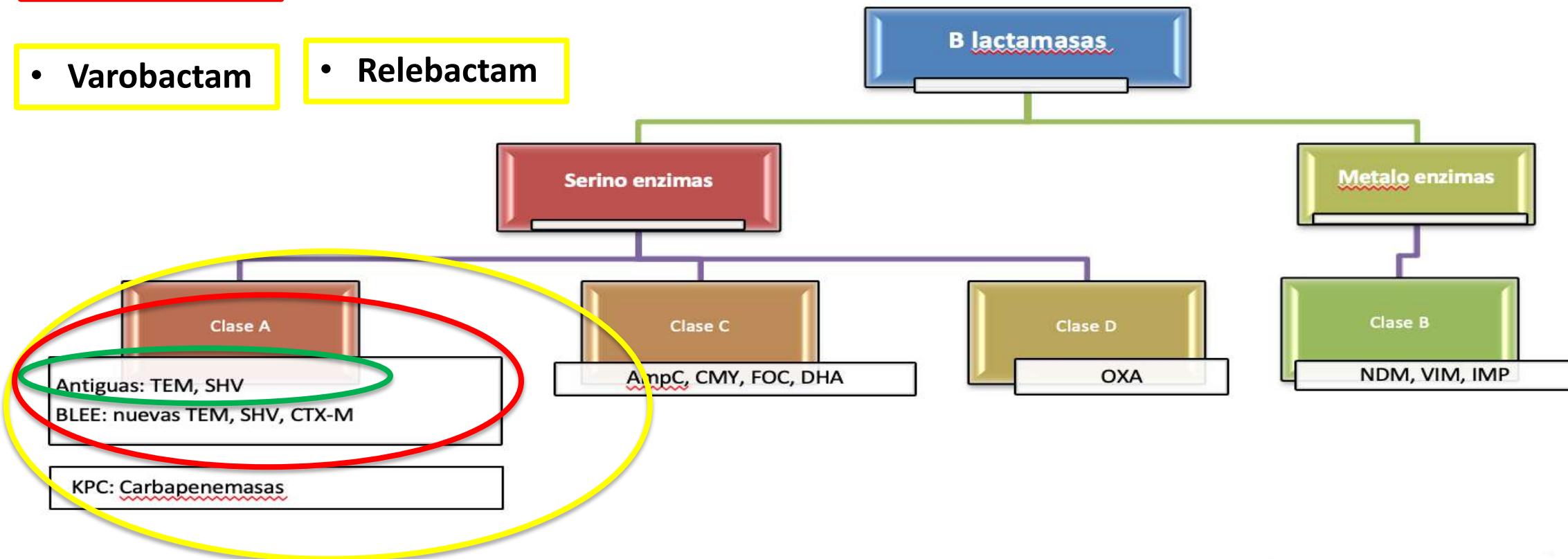
- Clavulanico

- Tazobactam



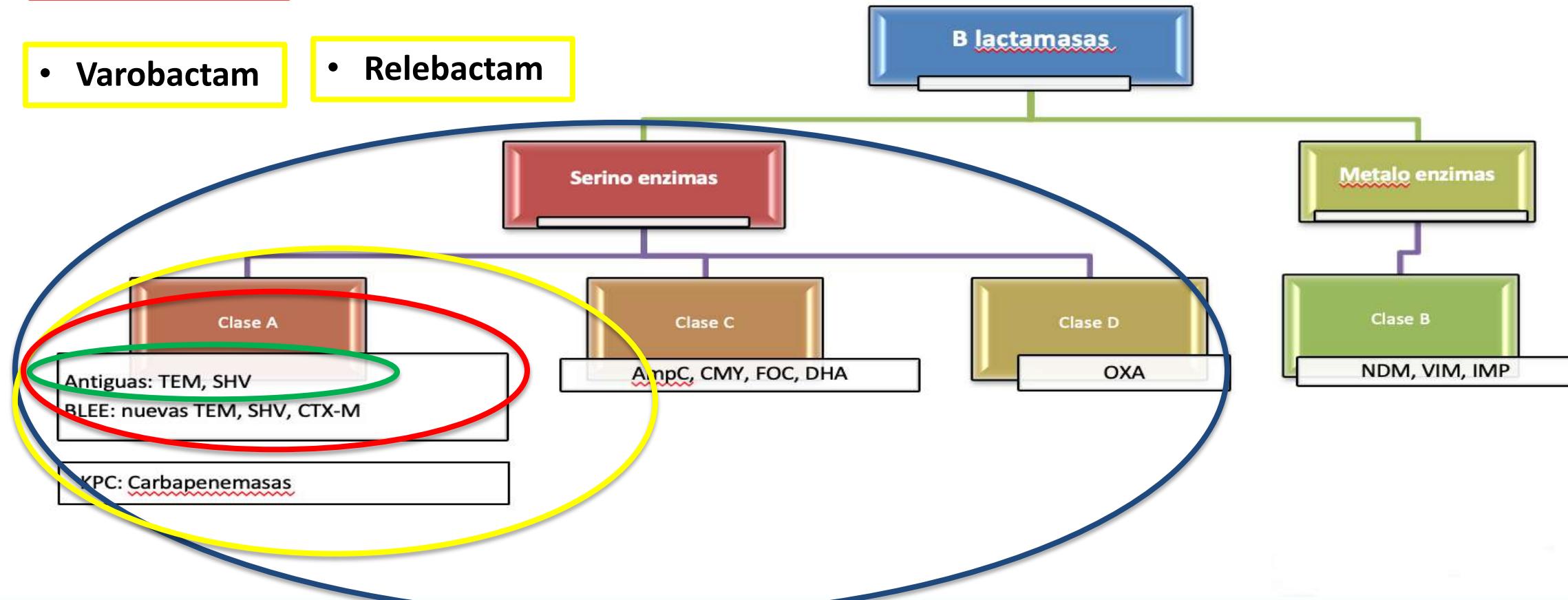
B-lactamasas e inhibidores de B-lactamasas

- Clavulanico
- Tazobactam
- Varobactam
- Relebactam



B-lactamasas e inhibidores de B-lactamasas

- Clavulanico
- Avibactam
- Tazobactam
- Varobactam
- Relebactam



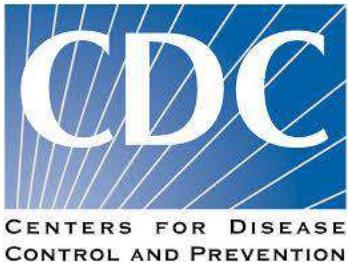
Resistencia a Carbapenemicos

Producción de carbapenemasas

- Clase A: KPC
- Clase B: NDM, VIM, IMP
- Clase D: OXA

Sin producción carbapenemasas

- Clase C: AmpC
- Alteracion porinas
- Bombas eflujo



Bacterias GN MR Prioritarias



1: Urgente

Enterobacterias carbapenem R
Clostridioides difficile
Neisseria gonorrhoeae

1: Critico

Enterobacterias BLEE+
Enterobacterias, A baumannii o P aeruginosa resistente a carbapenemicos

2: Serio

Acinetobacter MR, Enterobacterias BLEE+, Pseudomona aeruginosa MR, Candida Fluco R, Enterococcus Vanco R, Campylobacter FQ R
Salmonella y Shigella R, Staphylococcus aureus MR, Streptococcus pneumoniae R, Enterococcus vanco R, TBC R

2: Alto

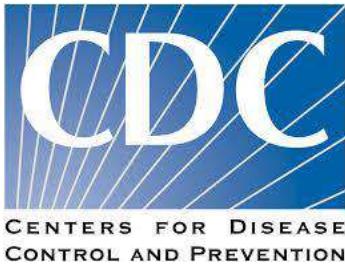
Enterococcus faecium, vanco R
Staphylococcus aureus, MR, vanco I y R
Helicobacter pylori, clarithromicina R
Campylobacter spp., FQ R, Salmonellae, FQ R
Neisseria gonorrhoeae, cefalosporinas o FQ R

3: Preocupante

Staphylococcus aureus vanco R, SBHGA eritro R, SBHGB clinda R

3: Medio

Streptococcus pneumoniae, PNS R
Haemophilus influenzae, ampi R
Shigella spp., FQ R



Bacterias GN MR Prioritarias



1: Urgente

Enterobacterias carbapenem R

Clostridioides difficile

Neisseria gonorrhoeae

1: Critico

Enterobacterias BLEE+

Enterobacterias. A baumannii o P aeruginosa

2: Serio

Acinetobacter MR, E

aeruginosa MR, C

Campylobacter FQ R

Salmonella y Shigella

Streptococcus pneumoniae

Enterobacterias productoras de BLEE

Enterobacterias resistentes a carbapenem

P aeruginosa con resistencia difícil de tratar (DTR-P. aeruginosa)

Neisseria gonorrhoeae, cefalosporinas o FQ R

3: Preocupante

Staphylococcus aureus vanco R, SBHGA eritro R, SBHGB clinda R

3: Medio

Streptococcus pneumoniae, PNS R

Haemophilus influenzae, ampi R

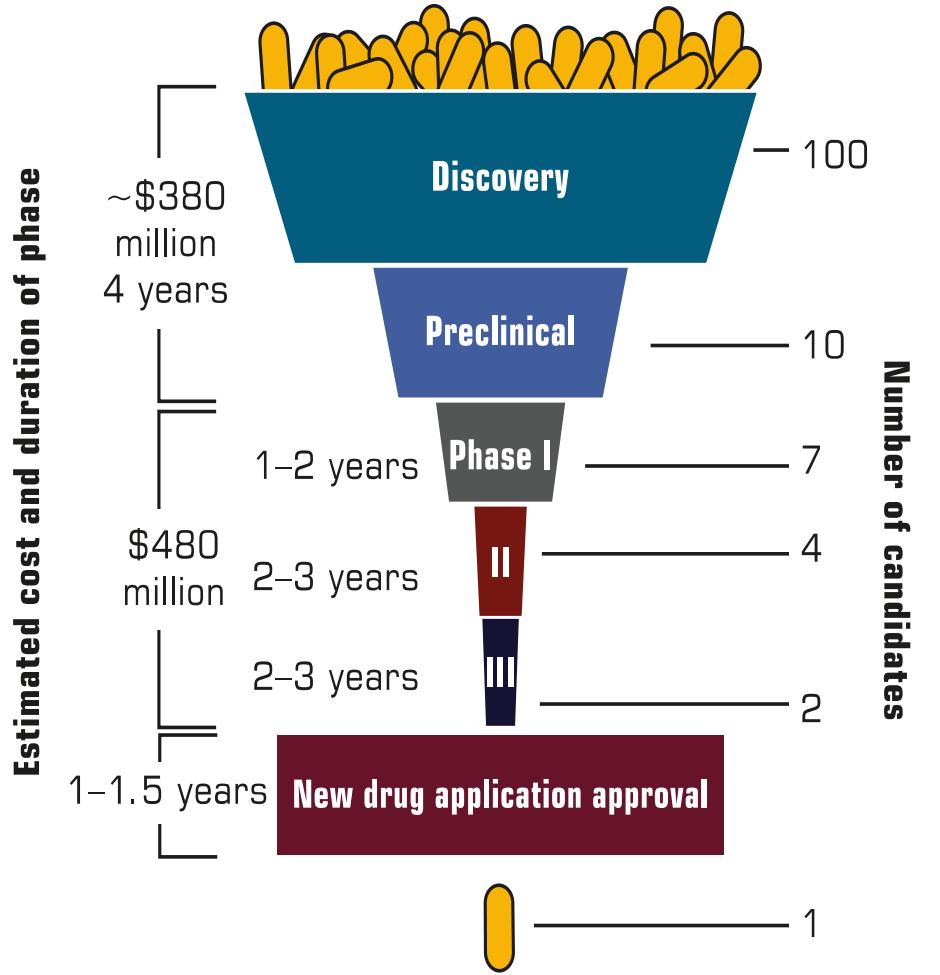
Shigella spp., FQ R

Estrategias para enfrentar resistencia

- Mejoría en diagnóstico
- Vacunas
- Uso adecuado de antibióticos
- Restricción ATB en actividades no relacionadas a salud humana
- Stewardship
- Desarrollo de nuevos antibióticos

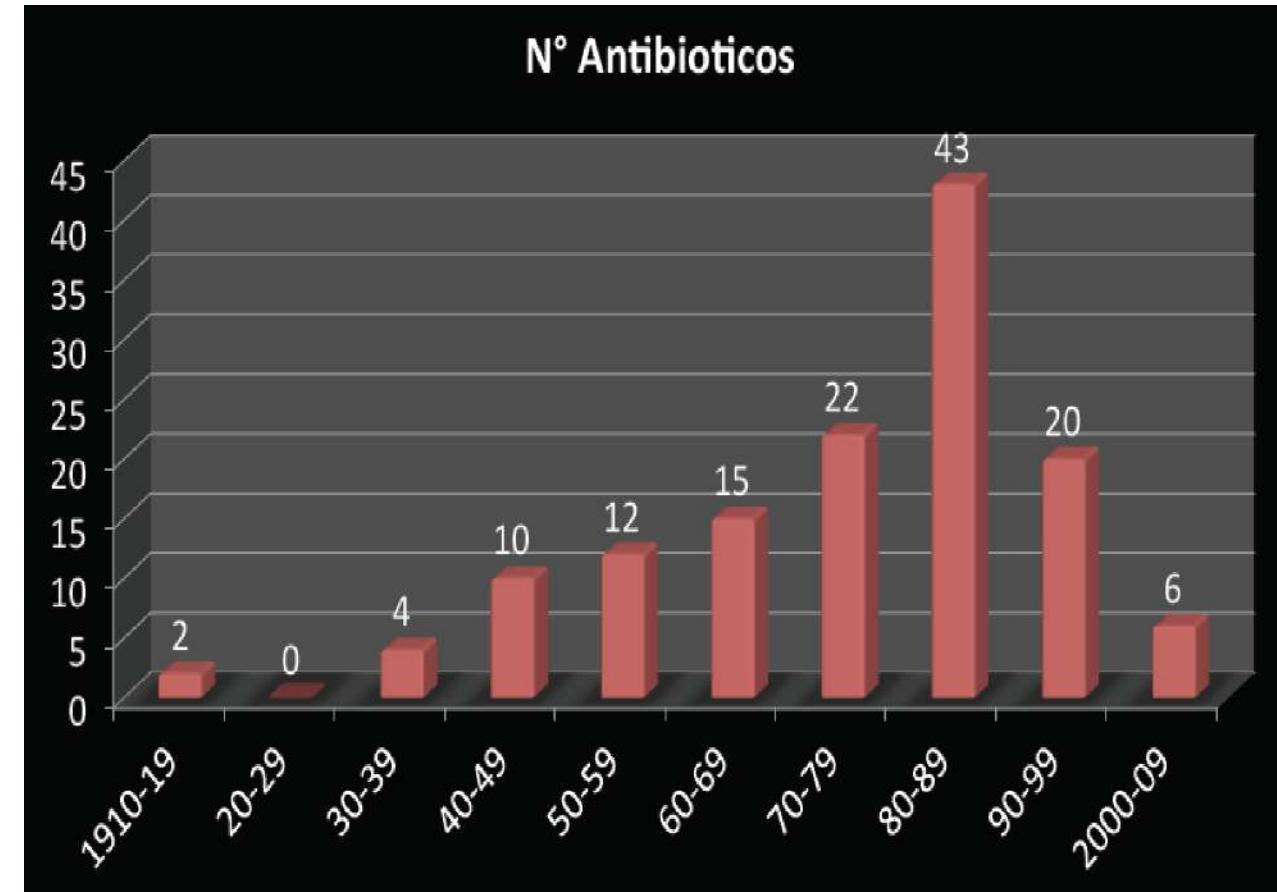
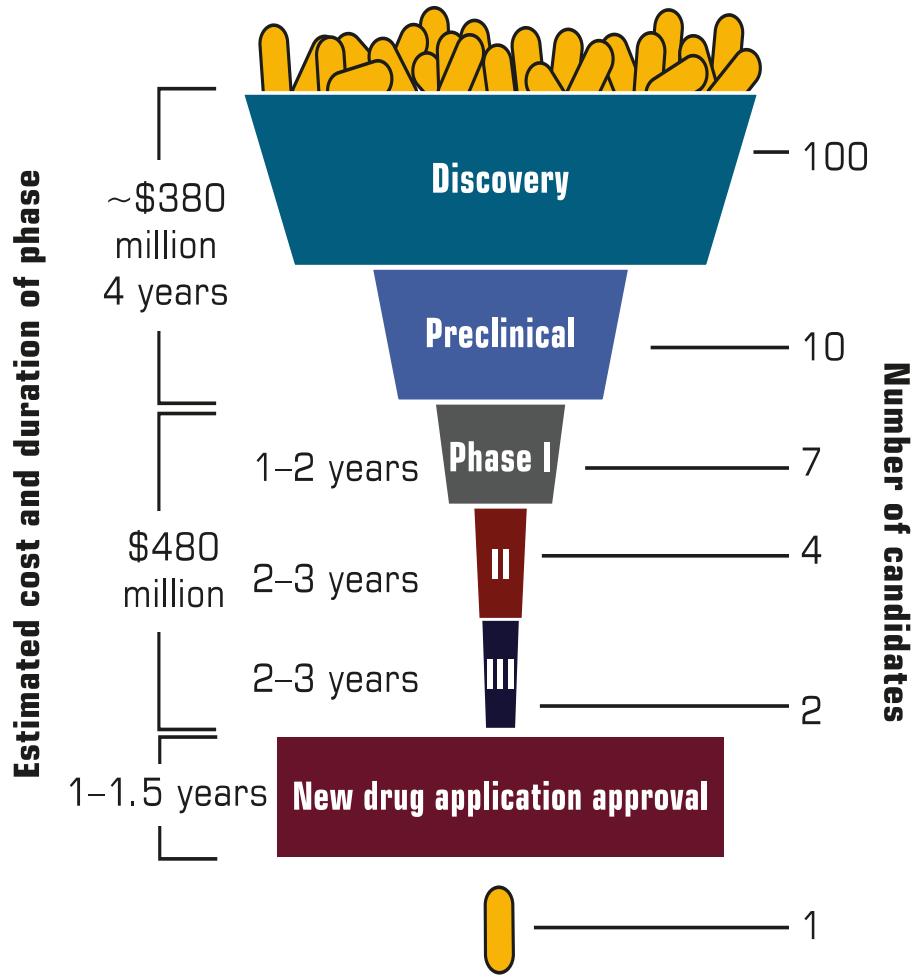


Desarrollo de antibióticos



Source: Adams and Brantner (2006); DiMasi, Hansen, and Grabowski (2003); Lowell and Earl (2009).

Desarrollo de antibióticos



Source: Adams and Brantner (2006); DiMasi, Hansen, and Grabowski (2003); Lowell and Earl (2009).

Desarrollo de antibióticos

“The 10 x 20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020”



Desarrollo de antibióticos

“The 10 x 20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020”



Resultados iniciativa 10x20

- *Ceftarolina* 2010
- *Dalbavancina* 2014
- *Tedizolid* 2014
- *Oritavancina* 2014
- *Ceftolozane/tazobactam* 2014
- *Ceftazidina/avibactam* 2015
- *Delafloxina* 2017
- *Meropenem/varobactam* 2017
- *Plazomicina* 2018
- *Evaracyclina* 2018
- *Omadacyclina* 2018
- *Cefiderocol* 2019
- *Imipenem/relebactam* 2020

Ceftarolina

Cefalosporina 5^a G

Principal caracteristica: actividad SAMR y SpMR

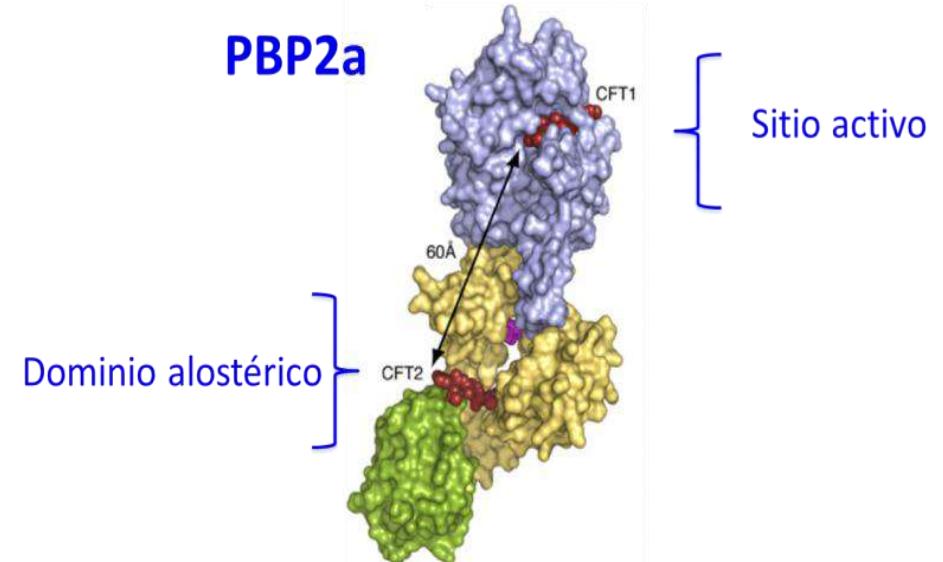
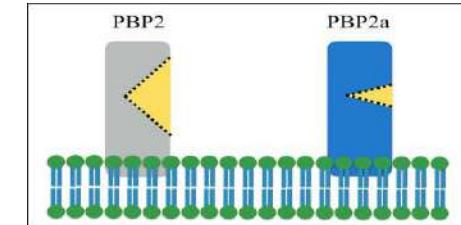
Active in vitro vs. hVISA, VISA, and VRSA

Ceftarolina

Cefalosporina 5^a G

Principal característica: actividad SAMR y SpMR

Active *in vitro* vs. hVISA, VISA, and VRSA



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

- Inhibición de las PBP-2^a: explica su potencia contra SAMR
- Inhibición de las PBP-2x: explica su potencia contra SpMR

Ceftarolina

Cefalosporina 5^a G

Principal característica: actividad SAMR y SpMR

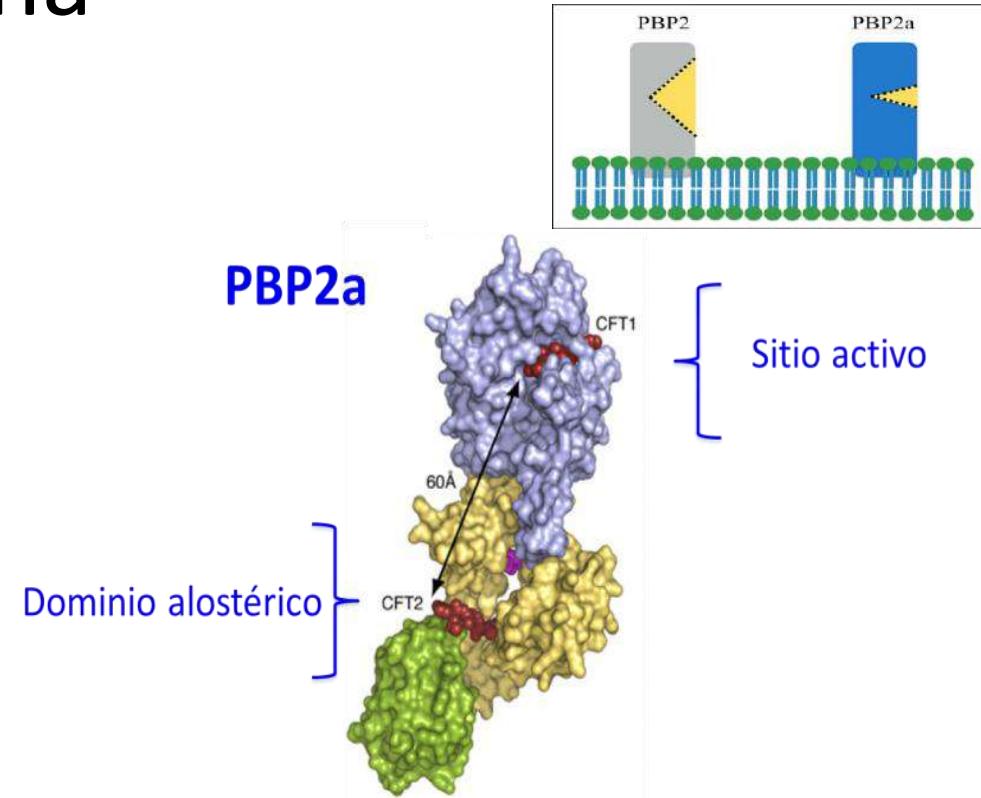
Active in vitro vs. hVISA, VISA, and VRSA

Neumonia comunitaria:

- Focus I y II: comparador Ceftriaxona

Infecciones de piel y partes blandas:

- CANVAS I y II: comparador Vancomicina + aztreonam



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

- Inhibición de las PBP-2^a: explica su potencia contra SAMR
- Inhibición de las PBP-2x: explica su potencia contra SpMR

Ceftarolina

Cefalosporina 5^a G

Principal característica: actividad SAMR y SpMR

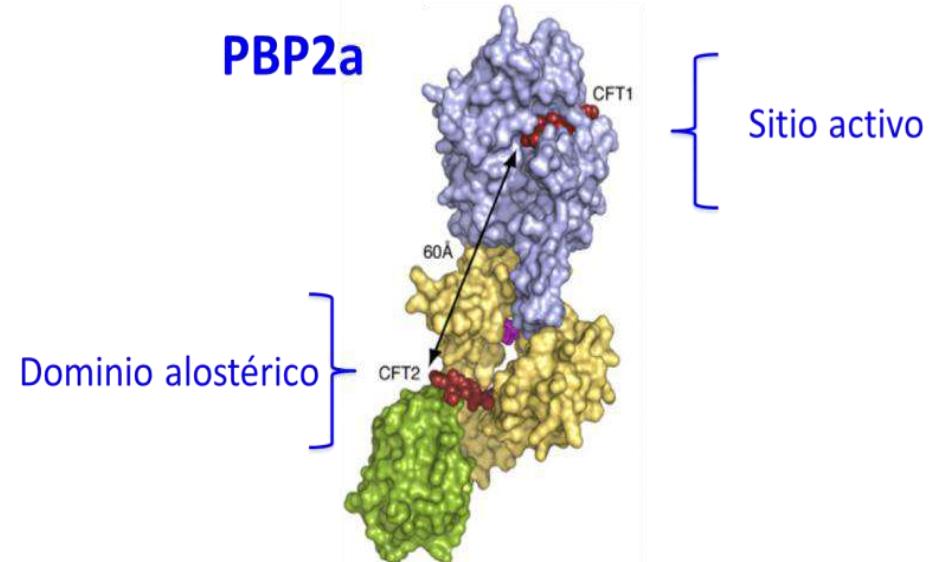
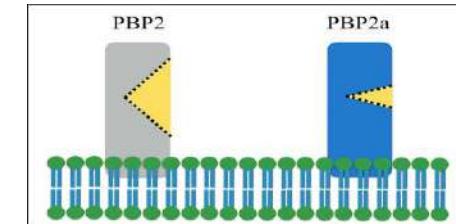
Active in vitro vs. hVISA, VISA, and VRSA

Neumonia comunitaria:

- Focus I y II: comparador Ceftriaxona

Infecciones de piel y partes blandas:

- CANVAS I y II: comparador Vancomicina + aztreonam



- Inhibición de las PBP-2^a: explica su potencia contra SAMR
- Inhibición de las PBP-2x: explica su potencia contra SpMR

¿Solo un equivalente a Ceftriaxona + vancomicina?
Nicho: situaciones especiales

Ceftarolina

Cefalosporina 5^a G

Principal característica: actividad SAMR y SpMR

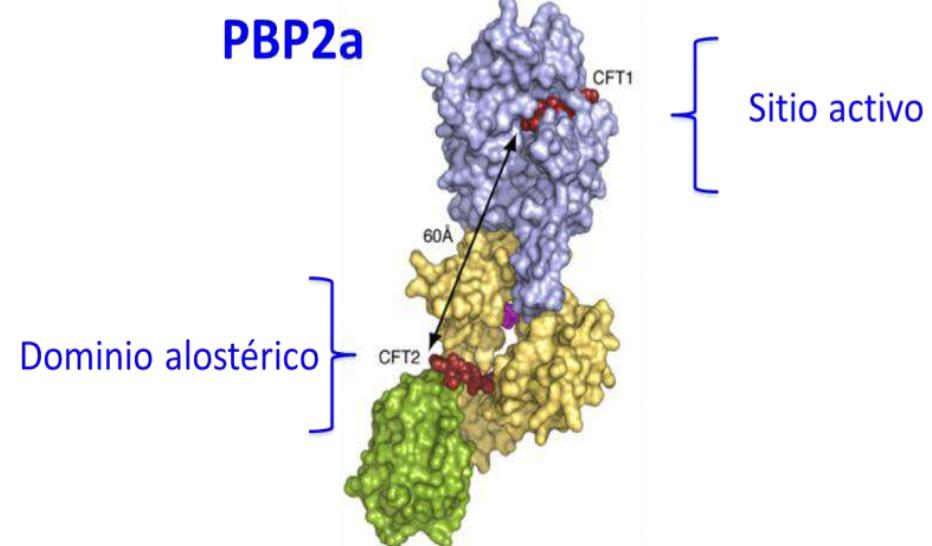
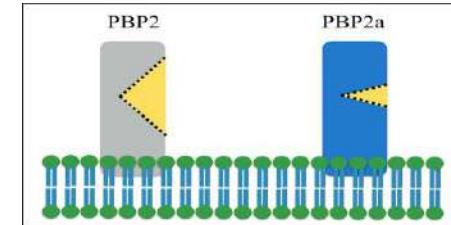
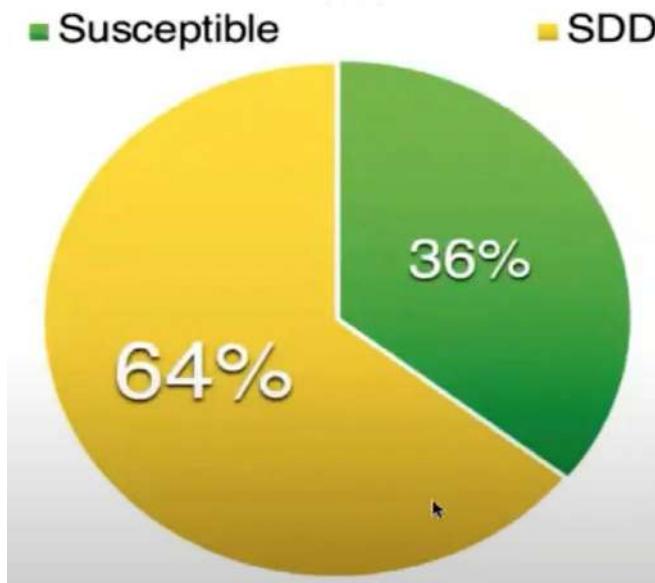
Active in vitro vs. hVISA, VISA, and VRSA

Neumonia comunitaria:

- Focus I y II: comparador Ceftriaxona

Infecciones de piel y partes blandas:

- CANVAS I y II: comparador Vancomicina + aztreonam



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

- Inhibición de las PBP-2^a: explica su potencia contra SAMR
- Inhibición de las PBP-2x: explica su potencia contra SpMR

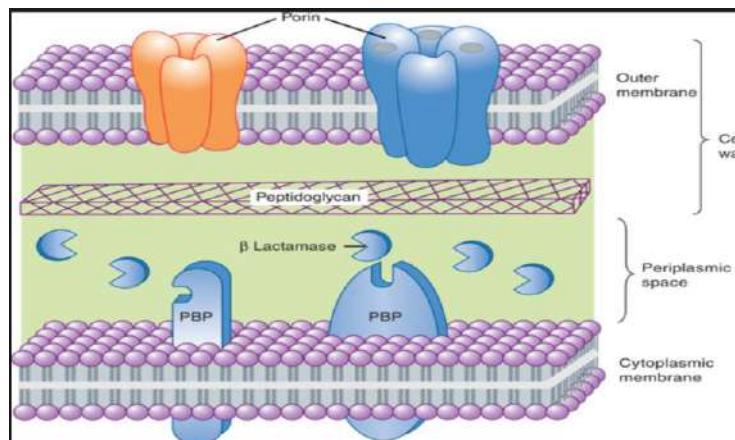
¿Solo un equivalente a Ceftriaxona + vancomicina?
Nicho: situaciones especiales

Ceftolozano/tazobactam

Cefalosporina anti pseudomónica semisintética

Mayor afinidad que ceftazidima sobre PBP

- Activa frente PBP 1b, PBP 1c y PBP 3
- Debil unión sobre PBP4, reponsable inducción AmpC



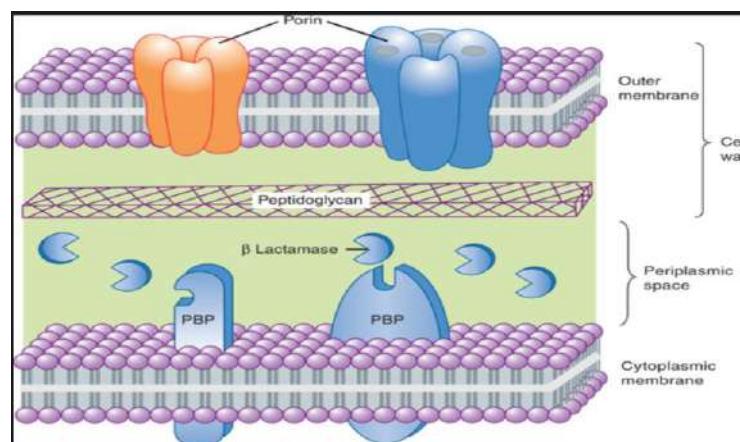
Tazobactam : Antiguo inhibidor de Bla TEM y SHV incluyendo BLEE TEM-3, SHV-2 y CTX-M-14

Ceftolozano/tazobactam

Cefalosporina anti pseudomónica semisintética

Mayor afinidad que ceftazidima sobre PBP

- Activa frente PBP 1b, PBP 1c y PBP 3
- Debil unión sobre PBP4, reponsable inducción AmpC



Tazobactam : Antiguo inhibidor de Bla TEM y SHV incluyendo BLEE TEM-3, SHV-2 y CTX-M-14

No activa

- CGP (minima), BGN productores KPC, MBL y Oxa, *A baumannii*, *S maltophilia*

Limitada actividad

- Anaerobios (no confiable)

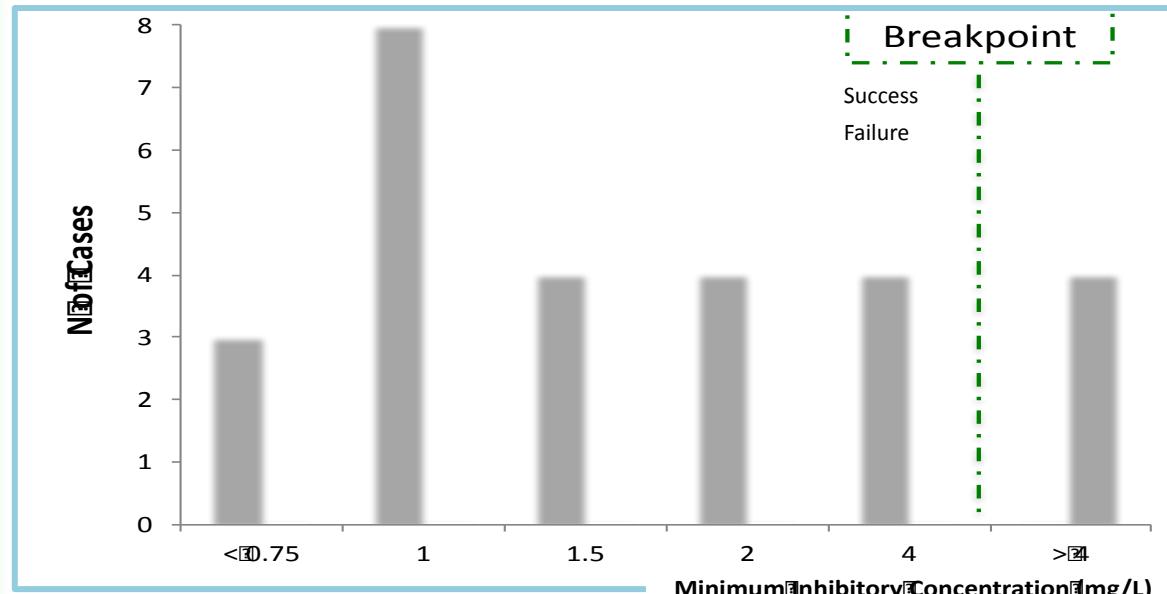
Activa

- **Enterobacterias:** incluye productoras BLEE (*E Coli* > *K pneumoniae*)
- ***P. aeruginosa:*** estable frente a alt porinas, (OprD), AmpC cromosomal (debil inductor),bombas de eflujo

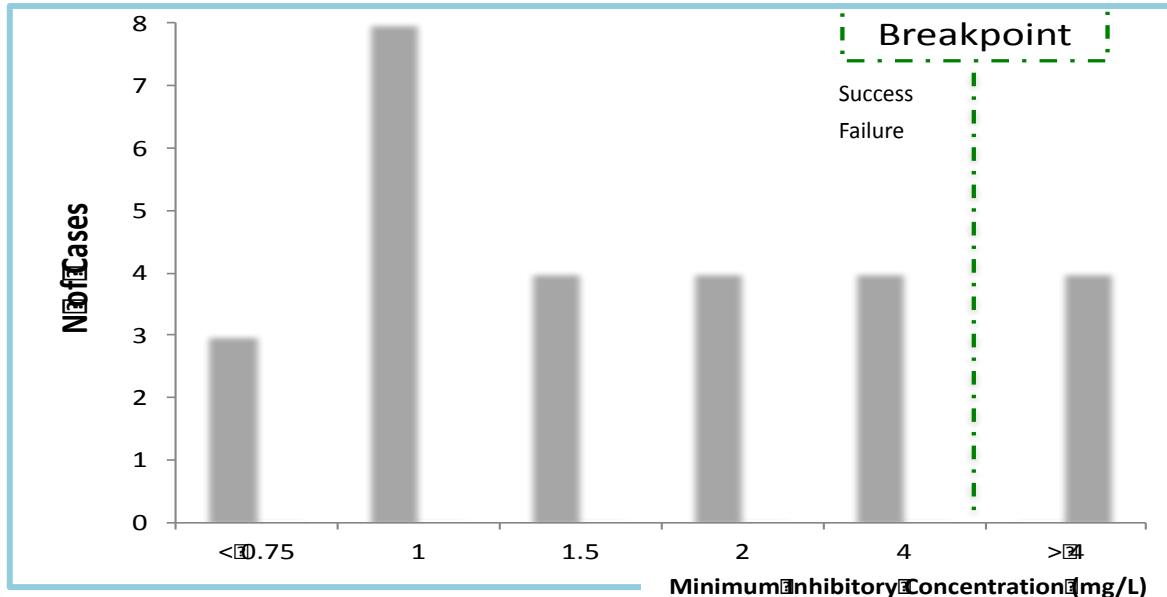
Aprobada en

- IIA complicadas (con MTZ)
- ITUs complicadas
- Neumonias (dosis mayores)

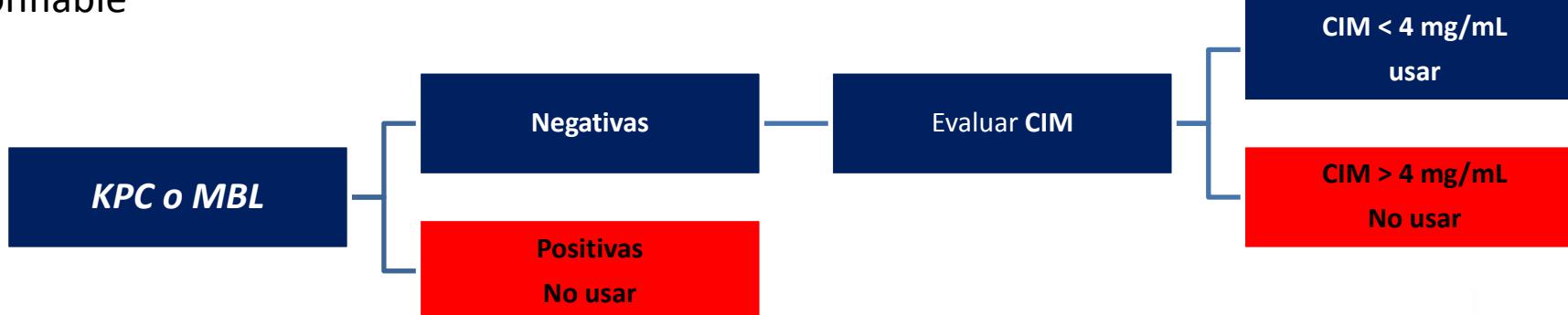
Ceftolozano/tazobactam



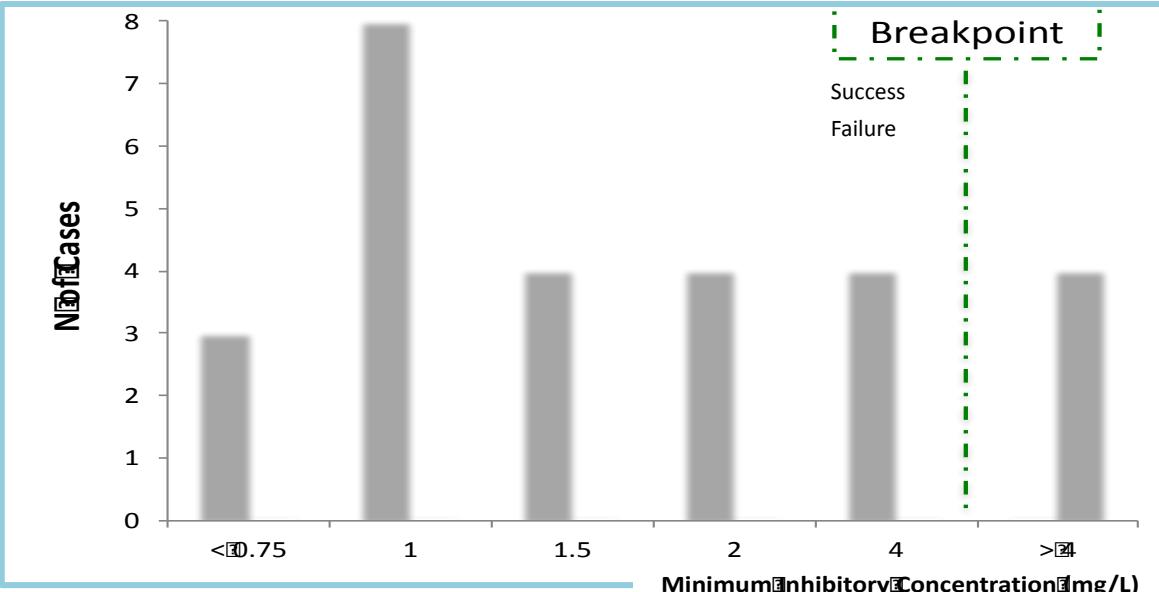
Ceftolozano/tazobactam



Para uso confiable

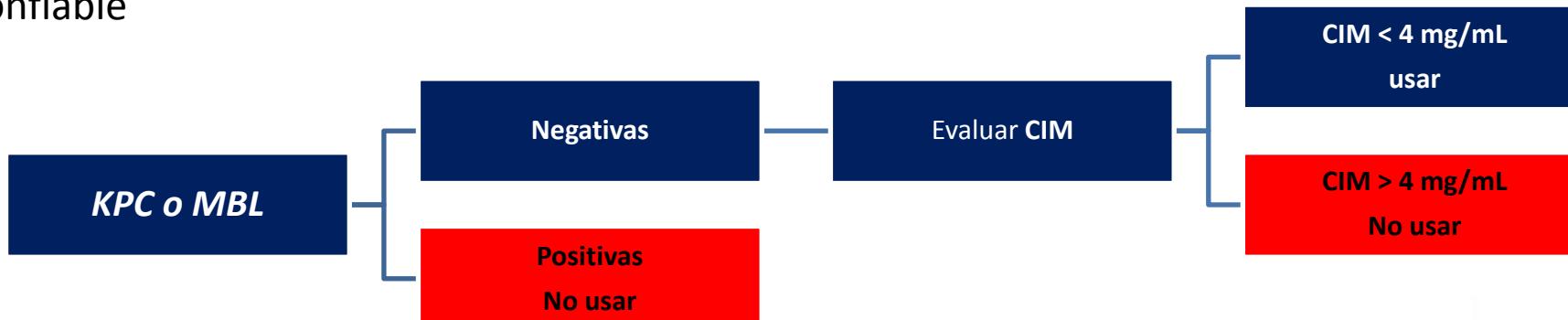


Ceftolozano/tazobactam

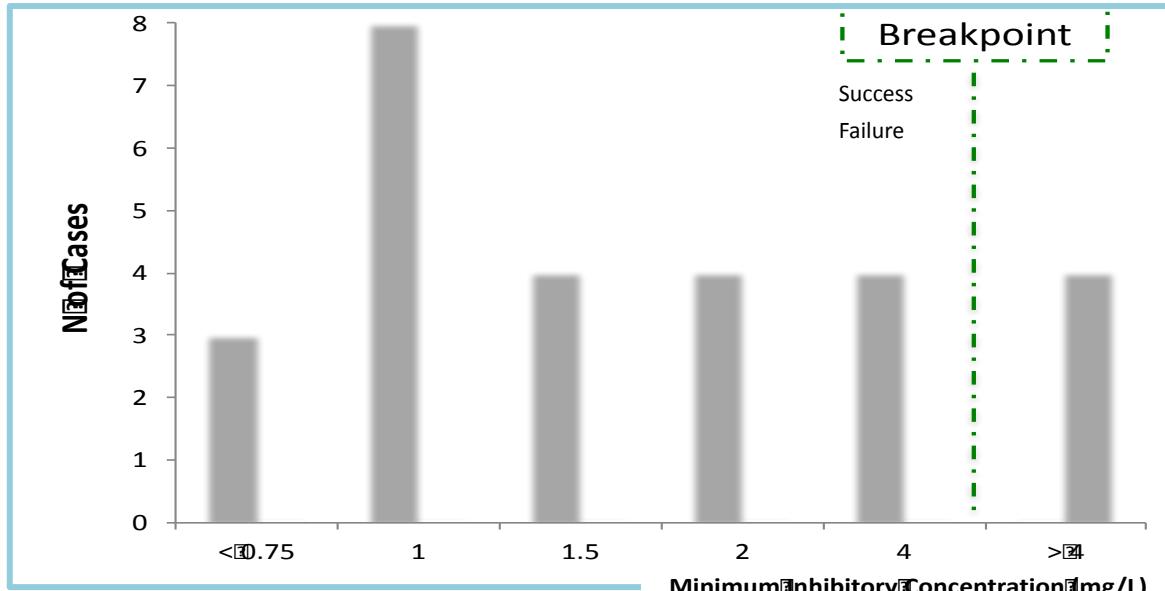


- Uso principal en infecciones por *P aeruginosa* MR
- No activa cuando hay participacion de **KPC** ni **MBL**
- Mas activo en *E coli* BLEE que en *K pneumoniae* BLEE
 - Ojo en infecciones graves

Para uso confiable



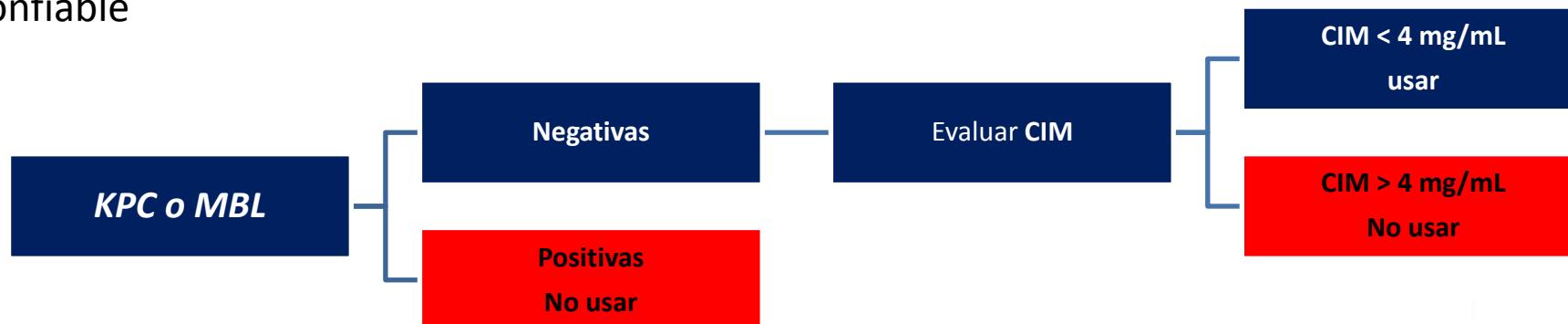
Ceftolozano/tazobactam



- Uso principal en infecciones por *P aeruginosa* MR
 - No activa cuando hay participacion de **KPC** ni **MBL**
 - Mas activo en *E coli* BLEE que en *K pneumoniae* BLEE
 - Ojo en infecciones graves

Fuerza esta en la cefalosporina

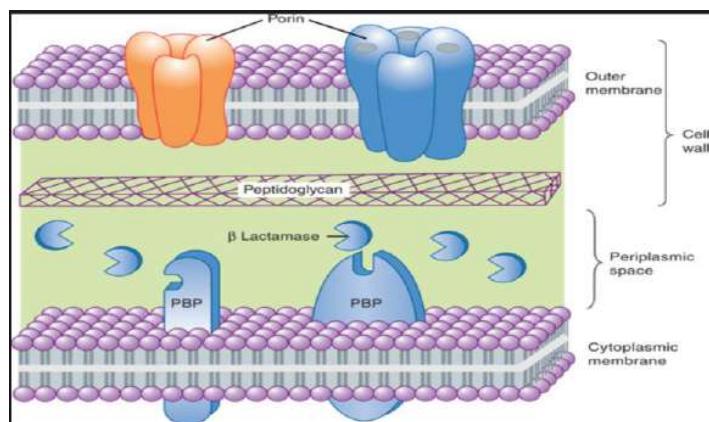
Para uso confiable



Ceftazidima/avibactam

Avibactam (diaza-biciclo-octano)

Inhibidor sintético muy potente de *Bla* clase A (BLEE y KPC) y clase C (AmpC), variable en clase D, sin actividad clase B (NDM, VIM). Acción eficiente y prolongada



Ceftazidima/avibactam

Recupera susceptibilidad ceftazidima a MIC < 8ug/mL en *Pseudomonas* y Enterobacterias , incluyendo R a CP

No activa en Enterobacterias productoras de MBL, *A baumannii*, *S maltophilia*, anaerobios

No activa en PA con resistencia a Ceftazidima por mecanismo distinto BL (bombas eflujo)

Ceftazidima

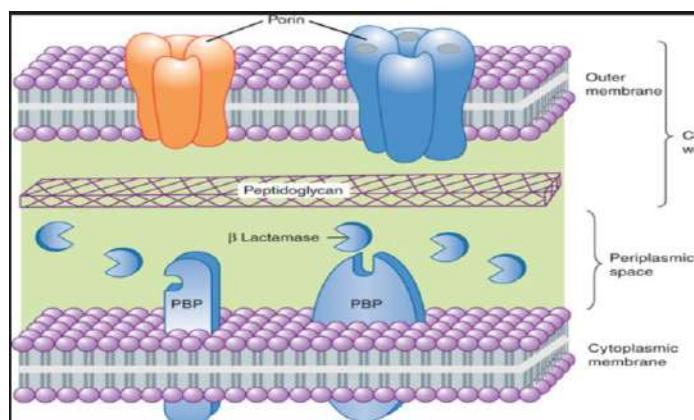
Antigua cefalosporina 3°G semisintética

Potente actividad *P. Aeruginosa*, incluyendo R a CP sin CP

Ceftazidima/avibactam

Avibactam (diaza-biciclo-octano)

Inhibidor sintético muy potente de β -lactamasa clase A (BLEE y KPC) y clase C (AmpC), variable en clase D, sin actividad clase B (NDM, VIM). Acción eficiente y prolongada



Ceftazidima

Antigua cefalosporina 3ºG semisintética

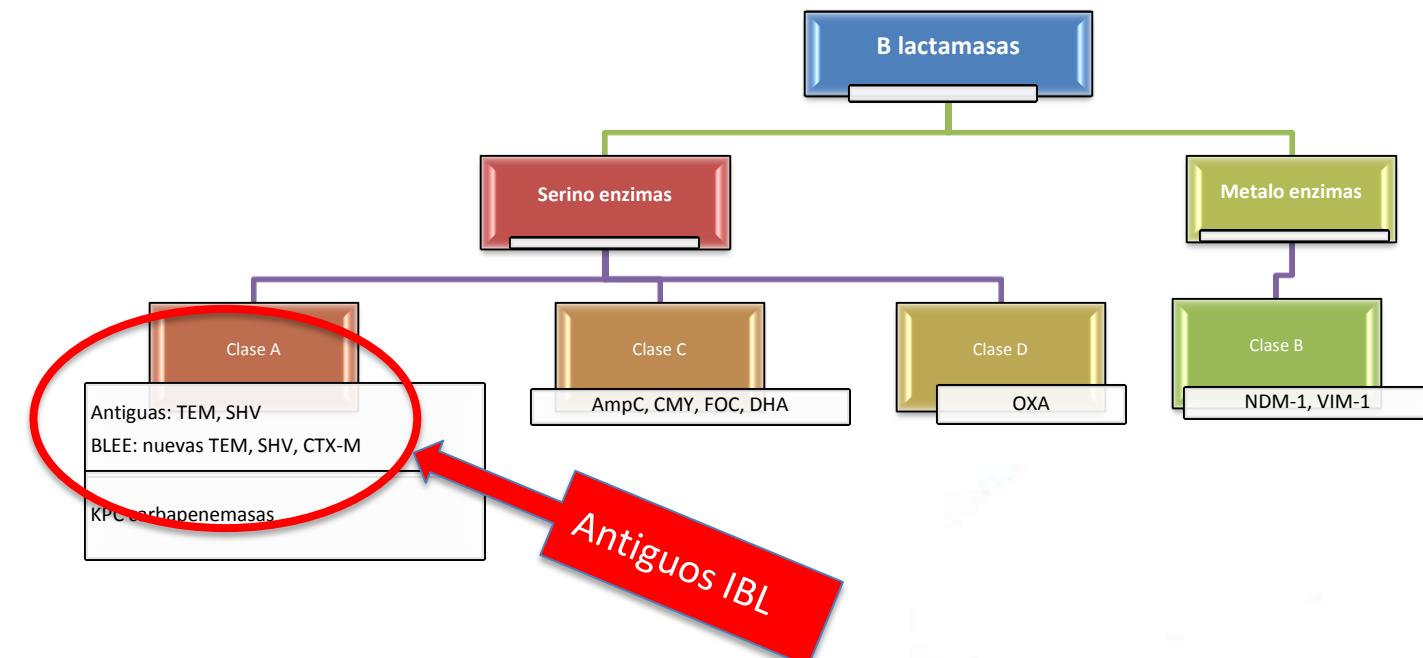
Potente actividad *P. Aeruginosa*, incluyendo R a CP sin CP

Ceftazidima/avibactam

Recupera susceptibilidad ceftazidima a MIC < 8ug/mL en *Pseudomonas* y Enterobacterias, incluyendo R a CP

No activa en Enterobacterias productoras de MBL, *A baumannii*, *S maltophilia*, anaerobios

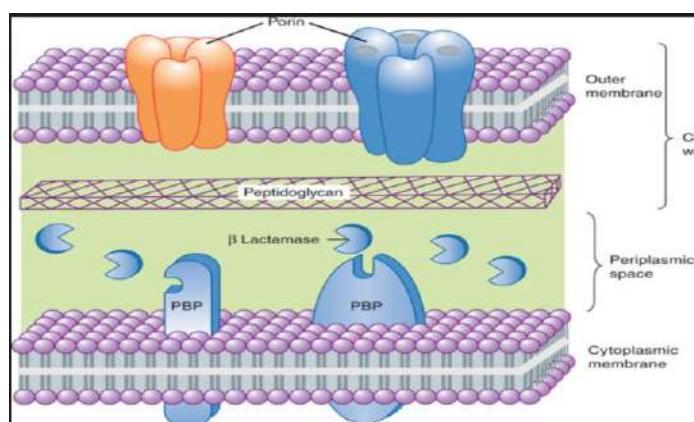
No activa en PA con resistencia a Ceftazidima por mecanismo distinto BL (bombas eflujo)



Ceftazidima/avibactam

Avibactam (diaza-biciclo-octano)

Inhibidor sintético muy potente de β -lactamasa clase A (BLEE y KPC) y clase C (AmpC), variable en clase D, sin actividad clase B (NDM, VIM). Acción eficiente y prolongada



Ceftazidima

Antigua cefalosporina 3ºG semisintética

Potente actividad *P. Aeruginosa*, incluyendo R a CP sin CP

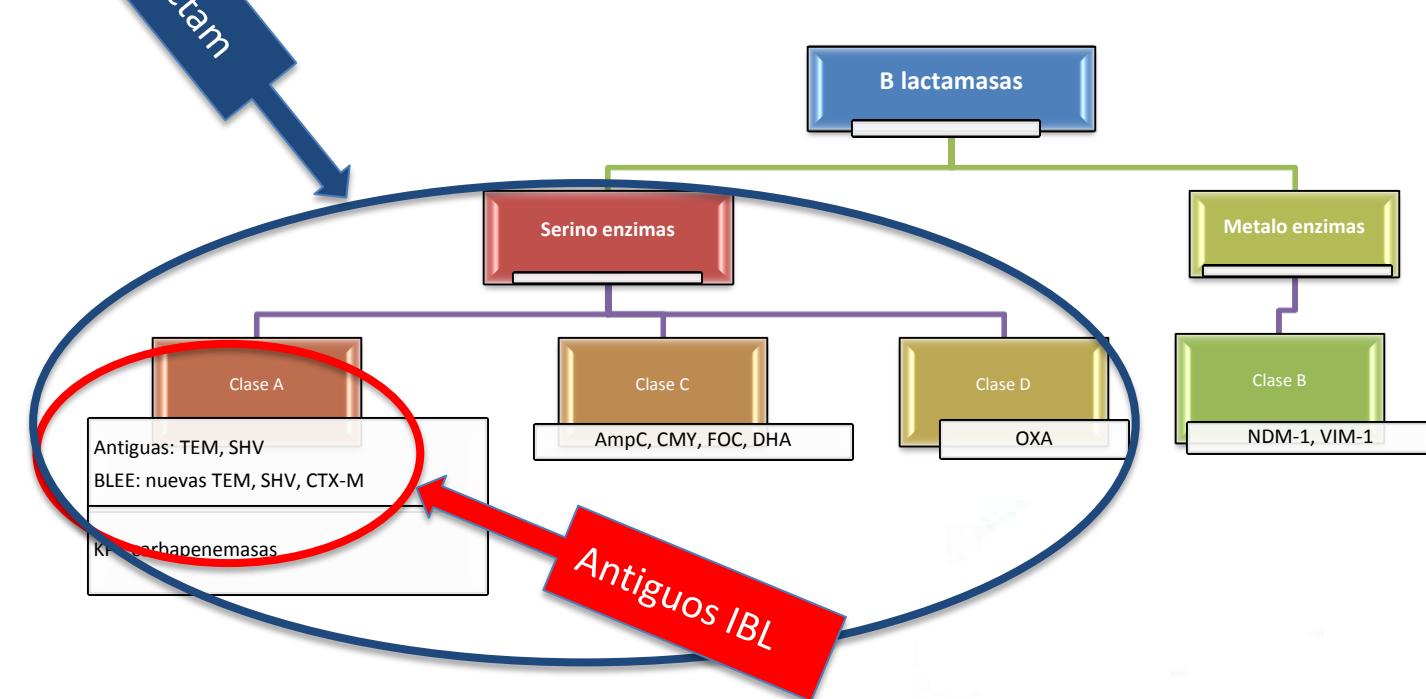
Ceftazidima/avibactam

Recupera susceptibilidad ceftazidima a MIC < 8ug/mL en *Pseudomonas* y Enterobacterias , incluyendo R a CP

No activa en Enterobacterias productoras de MBL, *A baumannii*, *S maltophilia*, anaerobios

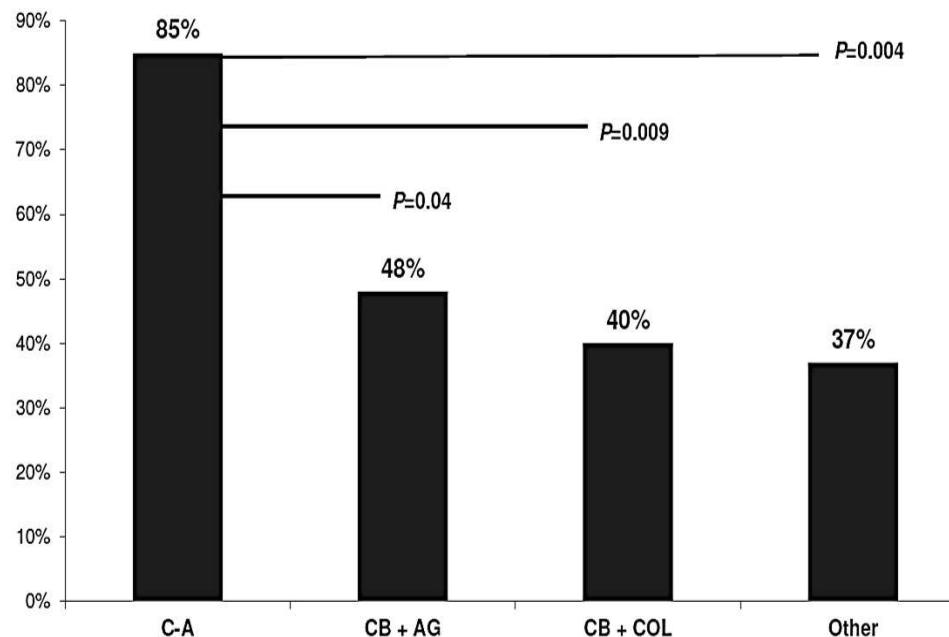
No activa en PA con resistencia a Ceftazidima por mecanismo distinto BL (bombas eflujo)

Fuerza esta en Inhibidor B-lactamasa



Ceftazidima-avibactam en Enterobacterias resistentes a carbapenemicos

Tasas de éxito a 30 días en bacteremia por *K pneumoniae*



C-A: Ceftazidime-avibactam

CB+AG: carbapenemico y aminoglicosidos

CB+COL: carbapenemico y colistin

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections

Ryan K. Shields,^{1,4,5} Brian A. Potoski,^{1,2,3,*} Ghady Haidar,¹ Binghua Hao,⁴ Yohei Doi,¹ Liang Chen,⁶ Ellen G. Press,¹ Barry N. Kreiswirth,⁶ Cornelius J. Clancy,^{1,4,5} and

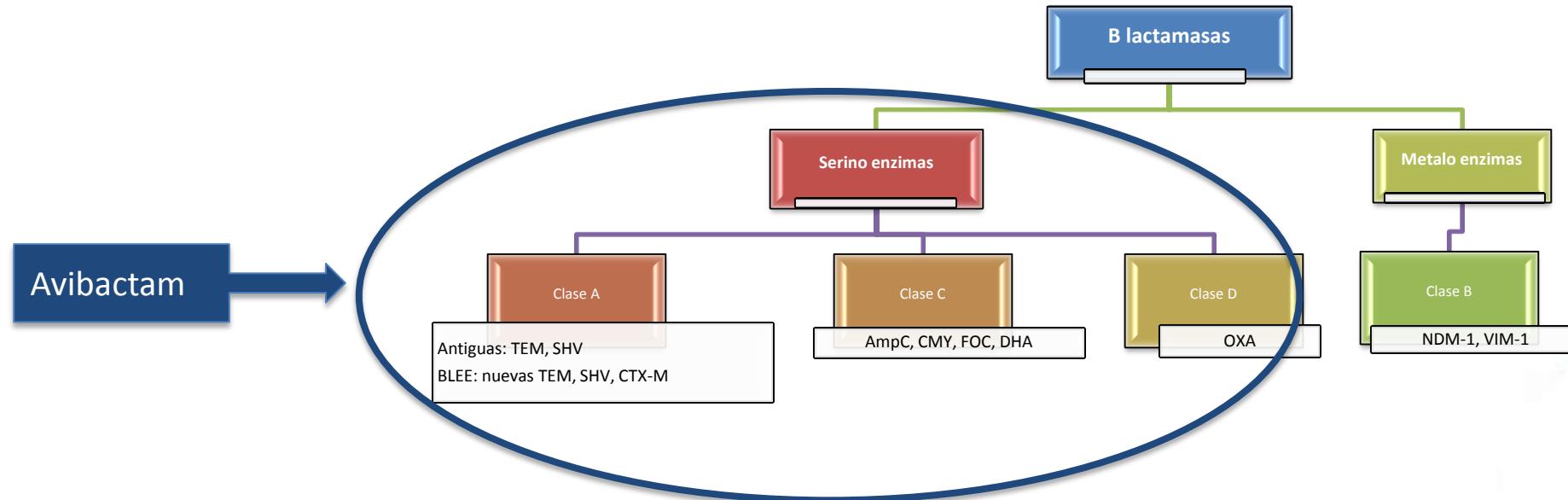
Resistencia a CAZ/AVI por mutaciones KPC

- 37 ptos con CAZ/AVI por infecciones por EPC
 - Falla microbiologica en 10 (27%)
 - Resistencia CAZ/AVI (CIM >8 ug/mL) en 3/10 (30%)
 - Mediana aparición resistencia: 15 dias tratamiento

The rapid onset of ceftazidime-avibactam resistance in patients with microbiologic persistence of CRE was the most concerning finding of this study. Resistance was detected following treatment courses of 10, 15, and 19 days. To our knowledge,

Ceftazidima-avibactam + Aztreonam

- BGN MR
 - BLEE
 - CP
 - OXA
 - **Metalo B lactamasas**



Ceftazidima-avibactam + Aztreonam

- BGN MR
 - BLEE
 - CP
 - OXA
 - **Metalo B lactamasas**

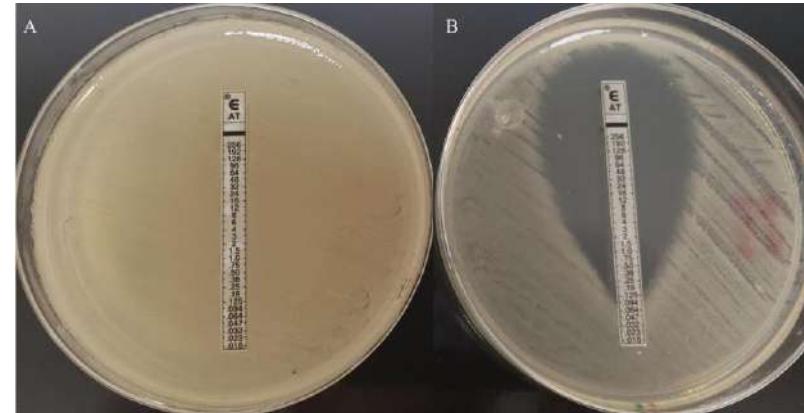
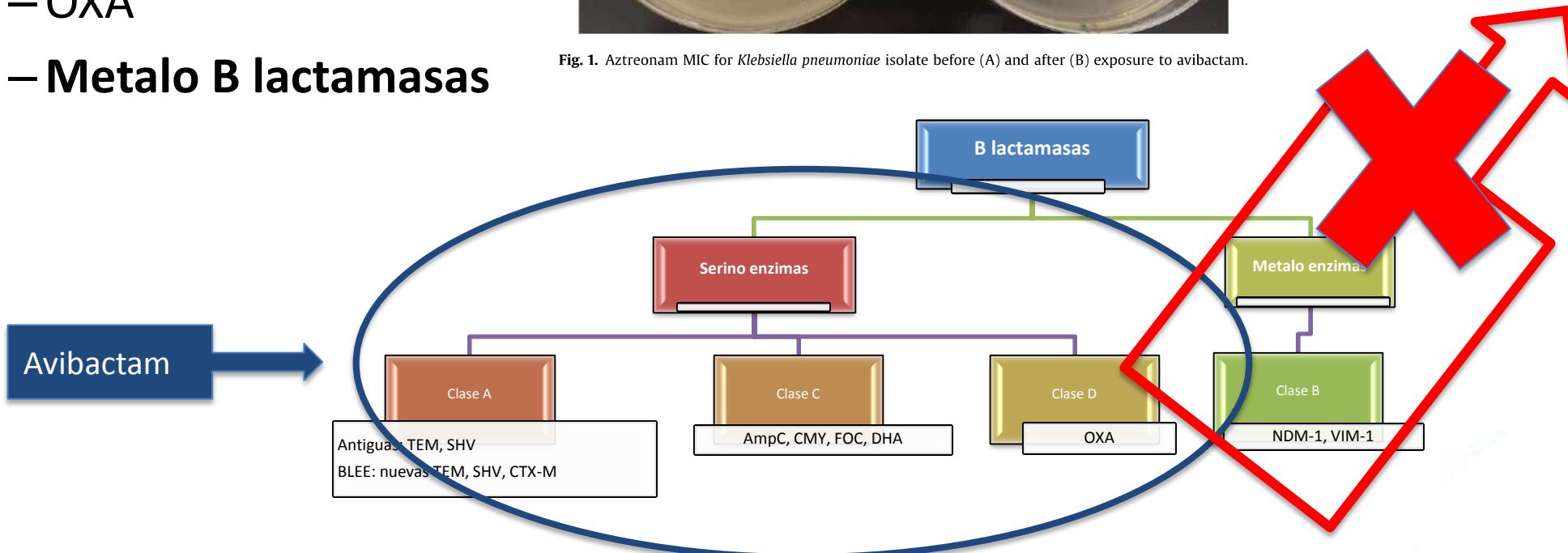


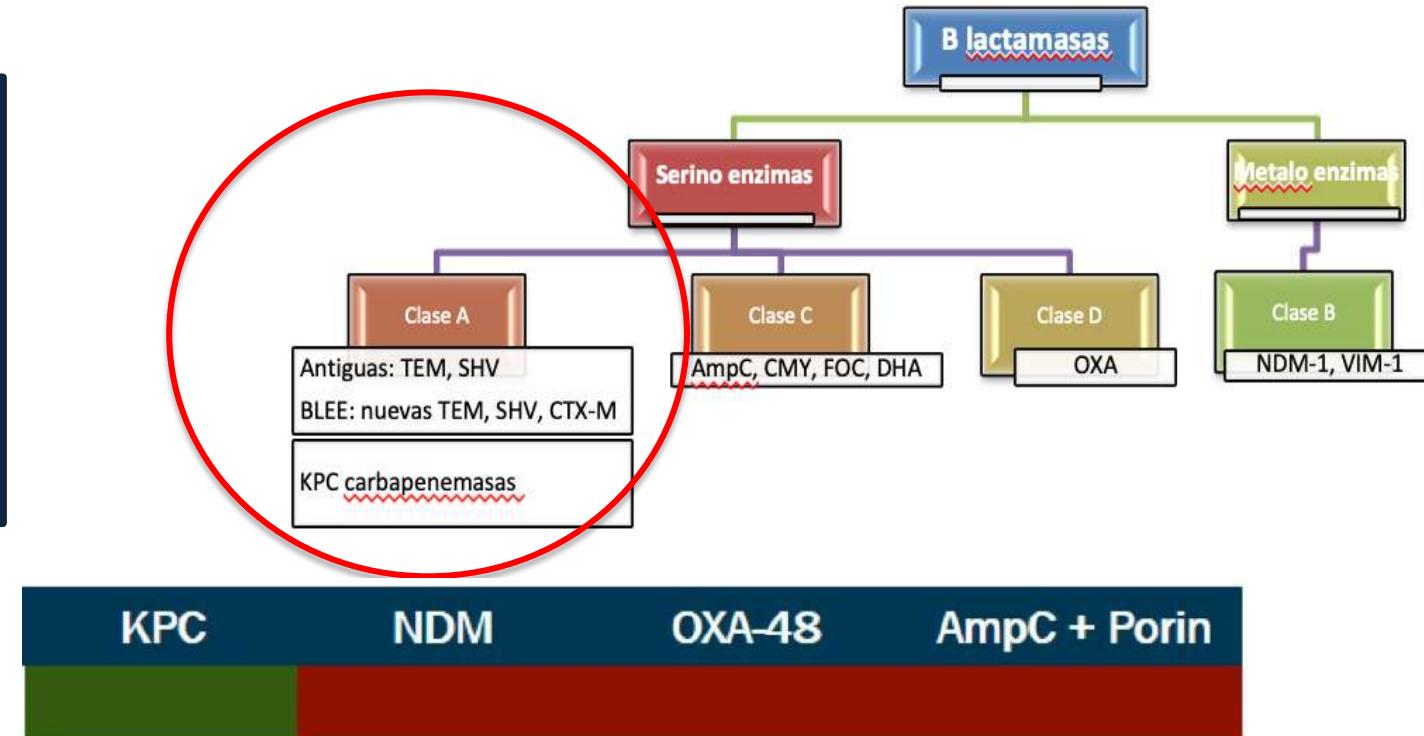
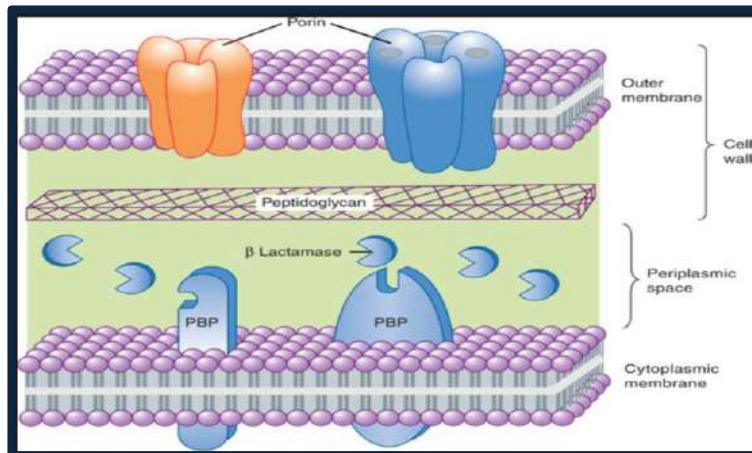
Fig. 1. Aztreonam MIC for *Klebsiella pneumoniae* isolate before (A) and after (B) exposure to avibactam.

- **Aztreonam**
 - Resistente a MBL



Meropenem-vaborbactam

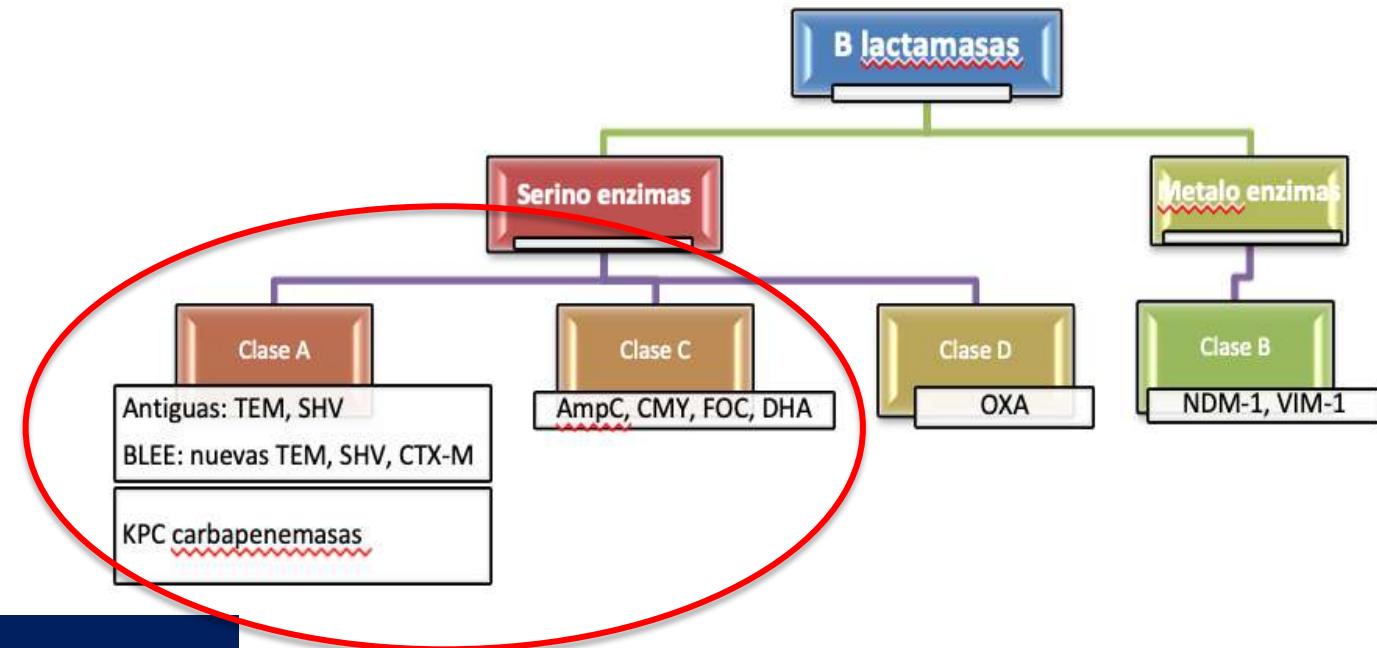
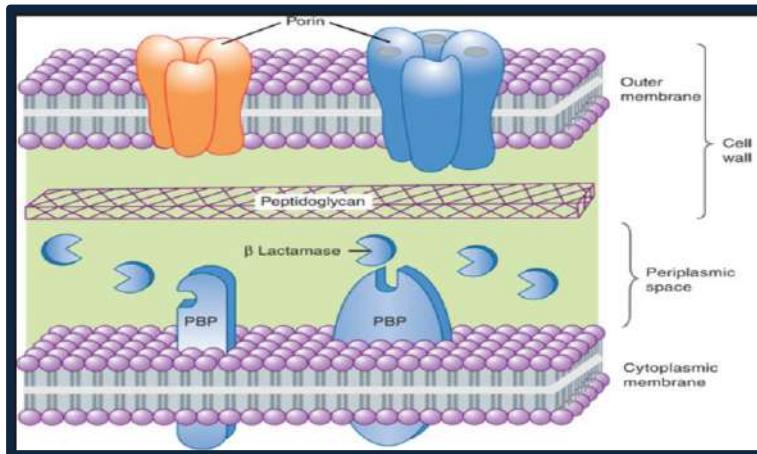
Inhibidor BL sin actividad intrínseca, activo en clases A y C, y algunas clase D



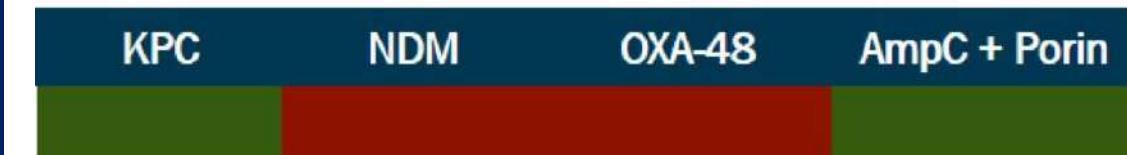
- Extiende espectro de meropenem a Enterobacterias resistentes a carbapenem
- No activo en cepas CR de *A. baumannii*, *P. aeruginosa* o *S. maltophilia*
- *Aprobado para ITUs complicadas*

Imipenem-cilastin-relebactam

Inhibidor BL sin actividad intrínseca, activo en clases A y C, y algunas clase D



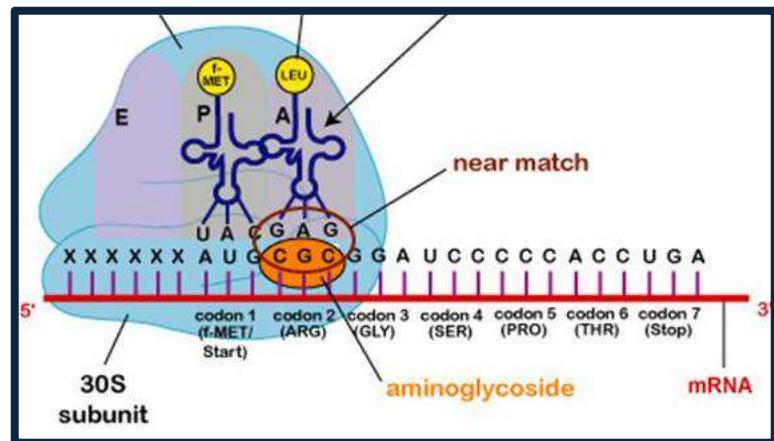
- Extiende espectro de Imipenem a CRE
- No activo en cepas CR de *A.baumannii*, o *S. Maltophilia*
- *Activo contra algunas cepas de CR PA*
- *Aprobado para ITUs e IIA complicadas*



Plazomicina

Aminoglicocido nueva generación

Su estructura lo protege de la mayoría de las EMA



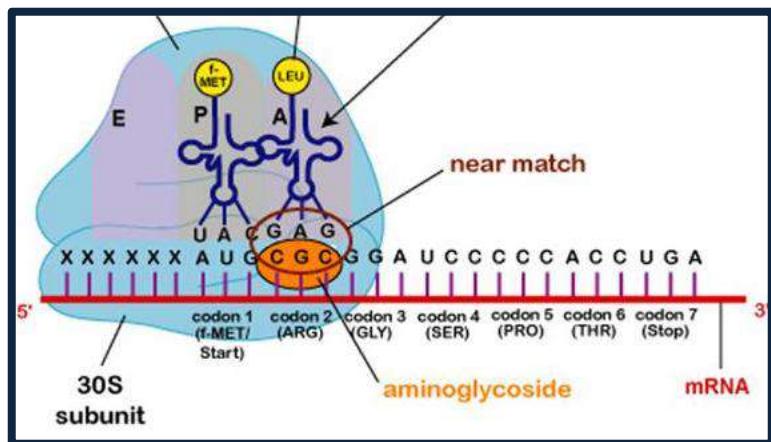
Inhibe síntesis proteica y es rápidamente bactericida

Una administración al día

Plazomicina

Aminoglicocido nueva generación

Su estructura lo protege de la mayoría de las EMA



Inhibe síntesis proteica y es rápidamente bactericida

Una administración al día

Activa

- *Enterobacterias productoras BLEE*
- *Enterobacterias resistentes a carbapenemicos*
- *Enterobacterias resistentes a AMK y GM*

No confiable

- *Pseudomonas R a aminoglicosidos*
- *A baumannii*

Efectos adversos

- *Nefro-toxicidad, oto-toxicidad y bloqueo neuromuscular, similar a otros aminoglicosidos*

Nuevas tetraciclinas

Eravacyclina/Omadacyclina

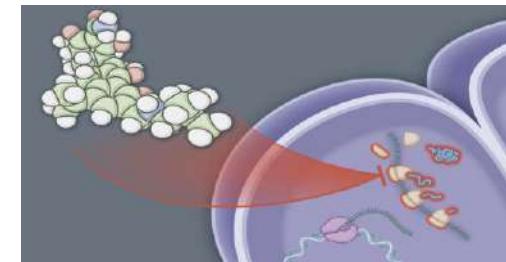
- IV/ IV y oral

Activas en:

- *BGN MR, incluidos CRE, A baumannii, S maltophilia, Legionella sp, Chlamydophila sp, M pneumoniae*
- *SAMR, VRE, anaerobios*

NO activas en:

- *P aeruginosa, Proteus sp, Morganella sp, Providencia sp*



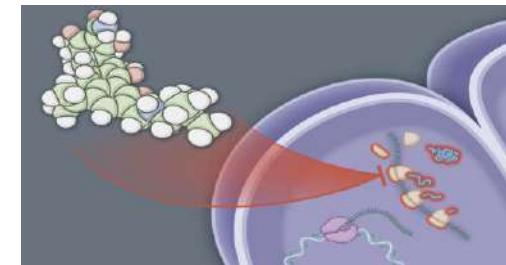
Nuevas tetraciclinas

Eravacyclina/Omadacyclina

- IV/ IV y oral

Activas en:

- BGN MR, incluidos CRE, *A baumannii*, *S maltophilia*, *Legionella* sp, *Chlamydophila* sp, *M pneumoniae*
- SAMR, VRE, anaerobios



NO activas en:

- P aeruginosa*, *Proteus* sp, *Morganella* sp, *Providencia* sp

Diferencias con tigeciclina

- Mas potente, mejor tolerado

	Staph (incl. MRSA)	Strep	Enterococcus		H. influenza <i>M. catarrhalis</i>	Enterobacteriaceae				Pseudomonas	Acinetobacter sp. (incl. CRAB)	<i>S.</i> <i>maltophilia</i>	Atypicals	Non- tuberculosis Mycobacteria
			VSE	VRE		ESBL	AmpC	CRE	NDM					
	Doxycycline	✓	✓	✓	+/-	✓	+/-	+/-	+/-	X	+/-	✓	✓	+/-
Eravacyclina	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓
Minocycline	✓	✓	✓	+/-	✓	+/-	+/-	+/-	+/-	X	✓	✓	✓	+/-
Omadacyclina	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	++/-	++/-	X	✓	✓	✓	✓
Sarecycline	✓	✓	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tetracycline	✓	✓	+/-	+/-	✓	+/-	+/-	+/-	+/-	X	+/-	X	✓	X
Tigecycline	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	++/-	✓	X	✓	✓	✓	✓

Nuevas tetraciclinas

Eravacyclina/Omadacyclina

- IV/ IV y oral

Activas en:

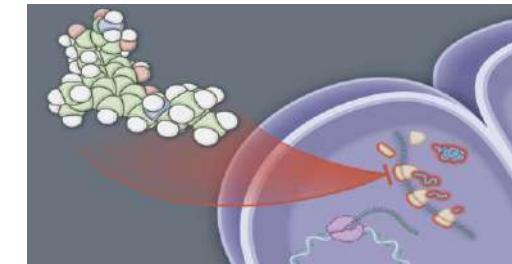
- BGN MR, incluidos CRE, *A baumannii*, *S maltophilia*, *Legionella* sp, *Chlamydophila* sp, *M pneumoniae*
- SAMR, VRE, anaerobios

NO activas en:

- P aeruginosa*, *Proteus* sp, *Morganella* sp, *Providencia* sp

Diferencias con tigeciclina

- Mas potente, mejor tolerado

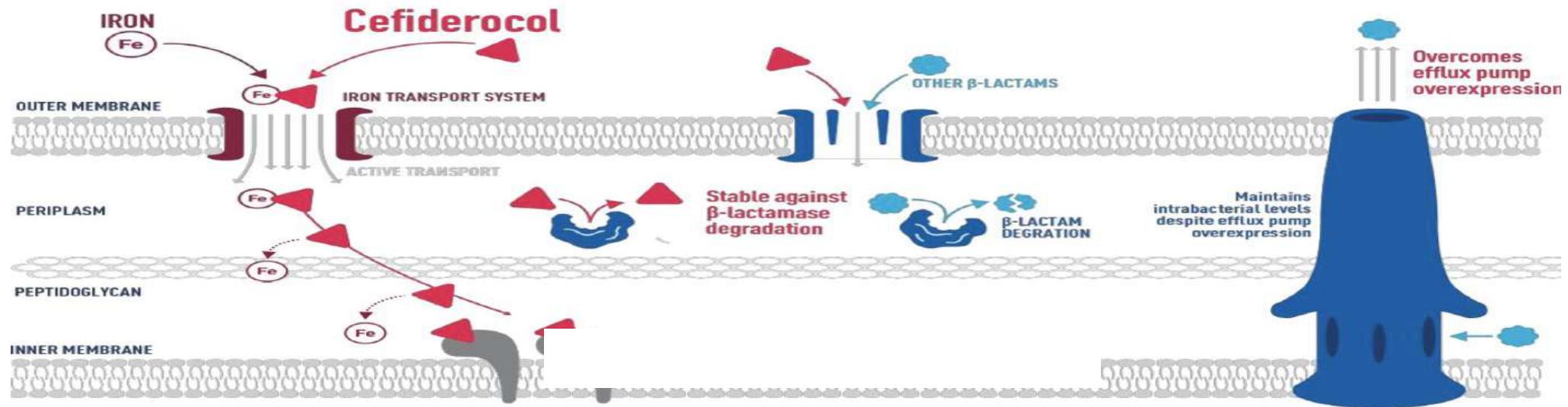


- Posibles roles**
 - A baumannii* MR
 - BGN MR en alergicos PNS
 - N gonorrhoeae* MR
 - Mycobacterium* NT
 - Terapia oral post IV

	Staph (incl. MRSA)	Strep	Enterococcus		H. influenza M. catarrhalis	Enterobacteriaceae				Pseudomonas	Acinetobacter sp. (incl. CRAB)	<i>S.</i> maltophilia	Atypicals	Non- tuberculosis Mycobacteria
			VSE	VRE		ESBL	AmpC	CRE	NDM					
	Doxycycline	✓	✓	✓	+/-	✓	+/-	+/-	+/-	X	+/-	✓	✓	+/-
Eravacyclina	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓
Minocycline	✓	✓	✓	+/-	✓	+/-	+/-	+/-	+/-	X	✓	✓	✓	+/-
Omadacyclina	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	++/-	++/-	X	✓	✓	✓	✓
Sarecycline	✓	✓	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tetracycline	✓	✓	+/-	+/-	✓	+/-	+/-	+/-	+/-	X	+/-	X	✓	X
Tigecycline	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	++/-	✓	X	✓	✓	✓	✓

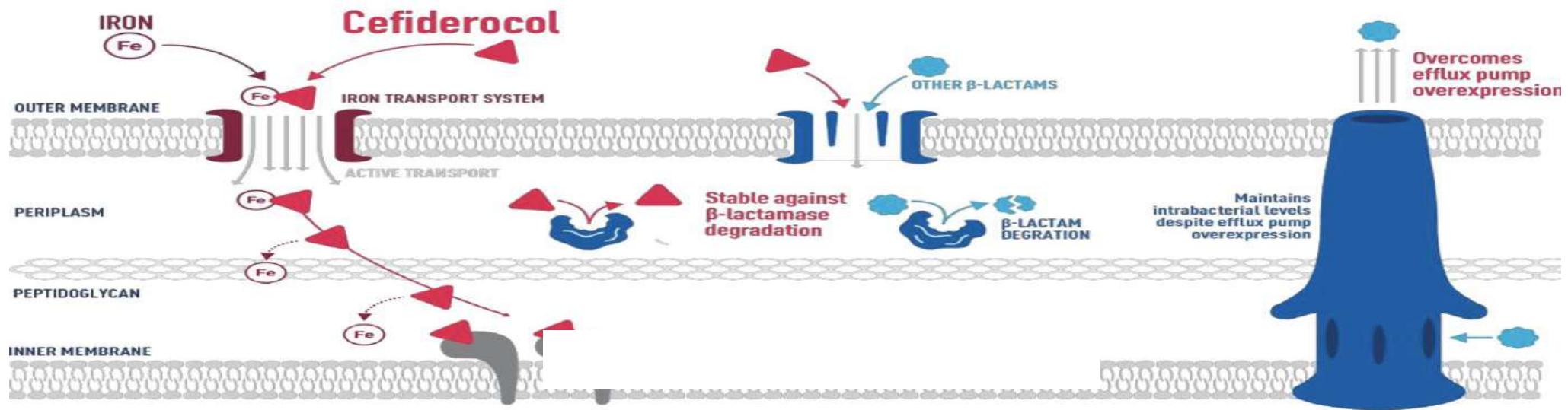
Cefiderocol

Nueva cefalosporina siderofora



Cefiderocol

Nueva cefalosporina siderofora



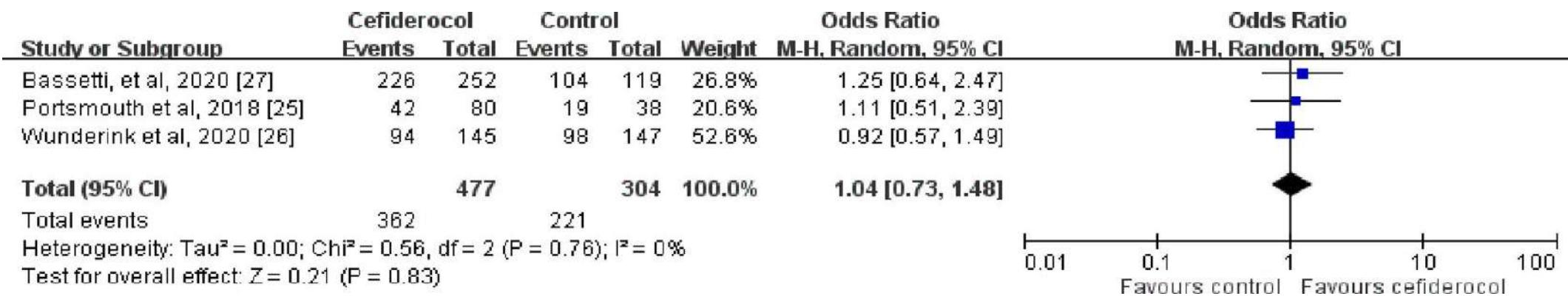
Pathogen*	Resistance mechanisms	Fetroja activity in vitro
Enterobacteriaceae	ESBLs: TEM, SHV, CTX-M, OXA AmpC, AmpC-type ESBL (CMY) Serine-carbapenemases such as KPC, OXA-48 Metallo-carbapenemases such as NDM and VIM	✓ ✓ ✓ ✓ ✓
K pneumoniae	OmpK35/36 porin deletion	✓
E coli	mcr-1 (colistin resistance)	✓
P aeruginosa	AmpC Serine-carbapenemase GES Metallo-carbapenemase VIM OprD porin deletion	✓ ✓ ✓ ✓
A baumannii	OXA-23, OXA-24/40, OXA-51, OXA-58	✓
S maltophilia	Intrinsic carbapenem resistance	✓

Cefiderocol estudios

Trial	Comparator	Trial design	Dosing	Infection type
APEKS-cUTI	Imipenem-cilastatin 1g IV q8h	Randomized, Phase II, double-blind parallel-group non-inferiority	2g IV q8h	cUTIs
APEKS-NP	Meropenem 2g IV q8h + linezolid 600 mg IV q12h	Phase III	2g IV q8h + linezolid 600 mg IV q12h	HAP, HCAP, VAP
CREDIBLE-CR	Best available therapy	Phase III	2g IV q8h	HAP, HCAP, VAP, BSI, sepsis, cUTIs caused by C-R GNRs

Cefiderocol estudios

Trial	Comparator	Trial design	Dosing	Infection type
APEKS-cUTI	Imipenem-cilastatin 1g IV q8h	Randomized, Phase II, double-blind parallel-group non-inferiority	2g IV q8h	cUTIs
APEKS-NP	Meropenem 2g IV q8h + linezolid 600 mg IV q12h	Phase III	2g IV q8h + linezolid 600 mg IV q12h	HAP, HCAP, VAP
CREDIBLE-CR	Best available therapy	Phase III	2g IV q8h	HAP, HCAP, VAP, BSI, sepsis, cUTIs caused by C-R GNRs



Cefiderocol estudios

Trial	Comparator	Trial design	Dosing	Infection type
APEKS-cUTI	Imipenem-cilastatin 1g IV q8h	Randomized, Phase II, double-blind parallel-group non-inferiority	2g IV q8h	cUTIs
APEKS-NP	Meropenem 2g IV q8h + linezolid 600 mg IV q12h	Phase III	2g IV q8h + linezolid 600 mg IV q12h	HAP, HCAP, VAP
CREDIBLE-CR	Best available therapy	Phase III	2g IV q8h	HAP, HCAP, VAP, BSI, sepsis, cUTIs caused by C-R GNRS

Study or Subgroup	Cefiderocol		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Bassetti, et al, 2020 [27]	226	252	104	119	26.8%	1.25 [0.64, 2.47]
Portsmouth et al, 2018 [25]	42	80	19	38	20.6%	1.11 [0.51, 2.39]
Wunderink et al, 2020 [26]	94	145	98	147	52.6%	0.92 [0.57, 1.49]
Total (95% CI)	477		304	100.0%		1.04 [0.73, 1.48]
Total events	362		221			

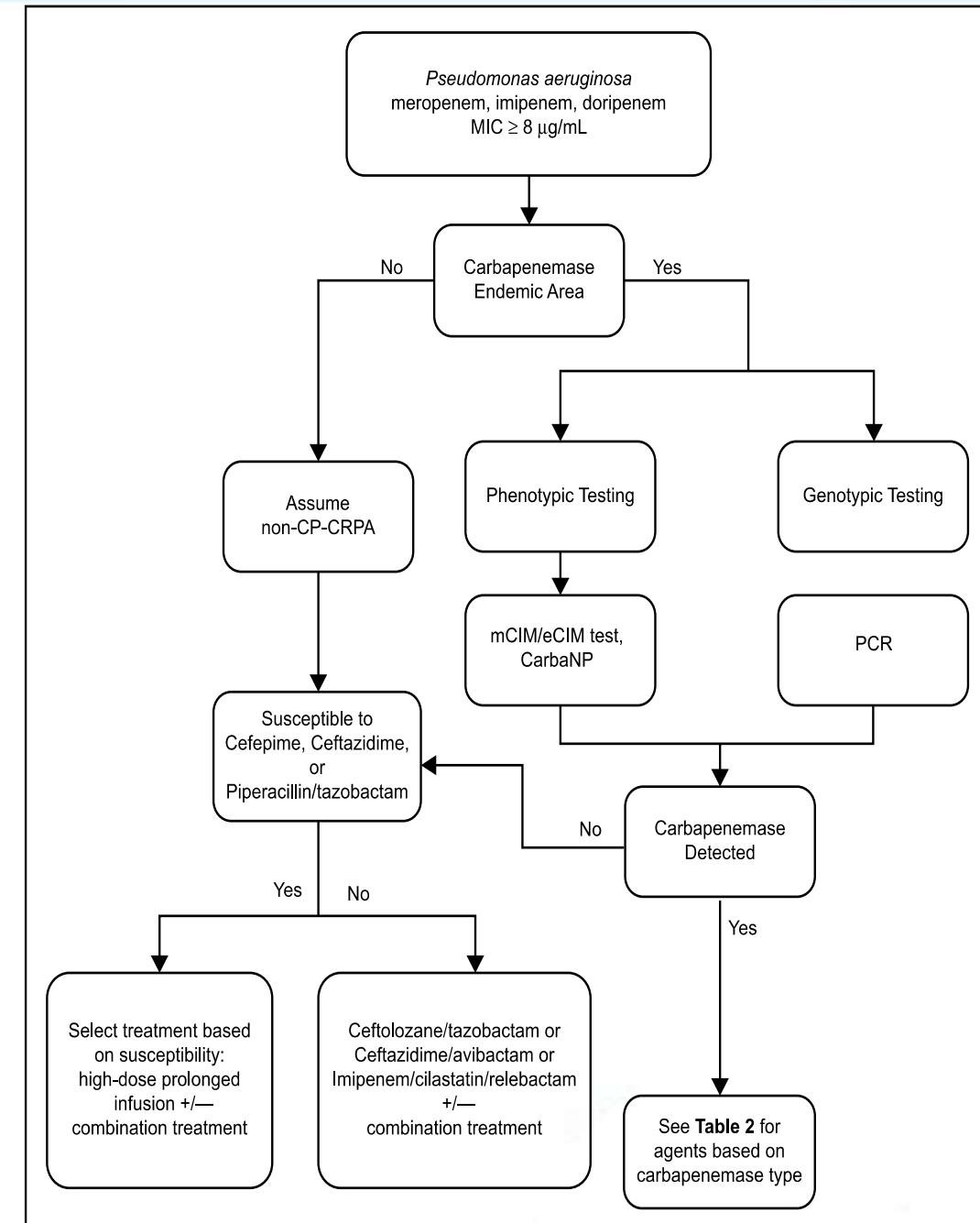
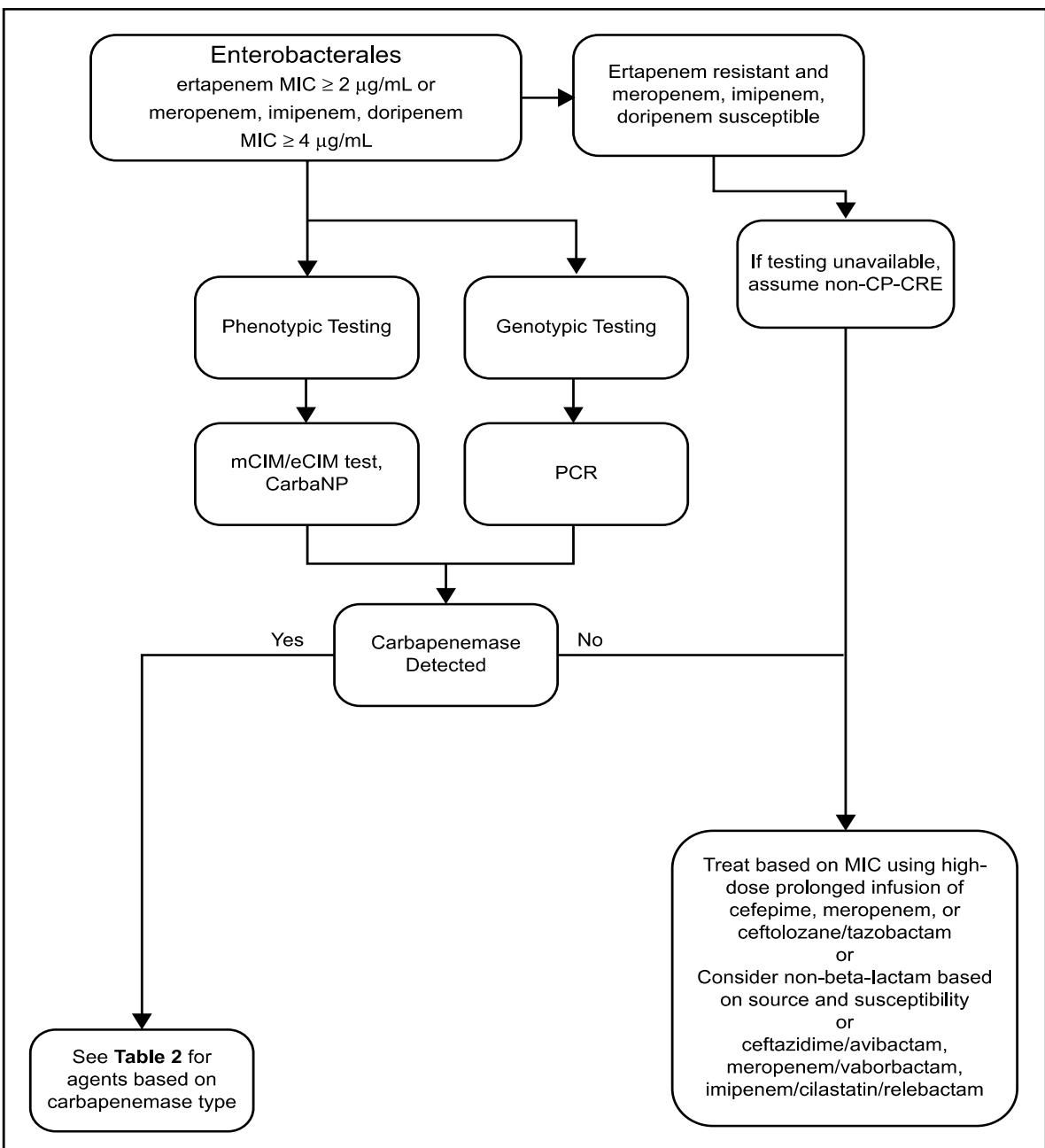
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 0.56$, $df = 2$ ($P = 0.76$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 0.21$ ($P = 0.83$)

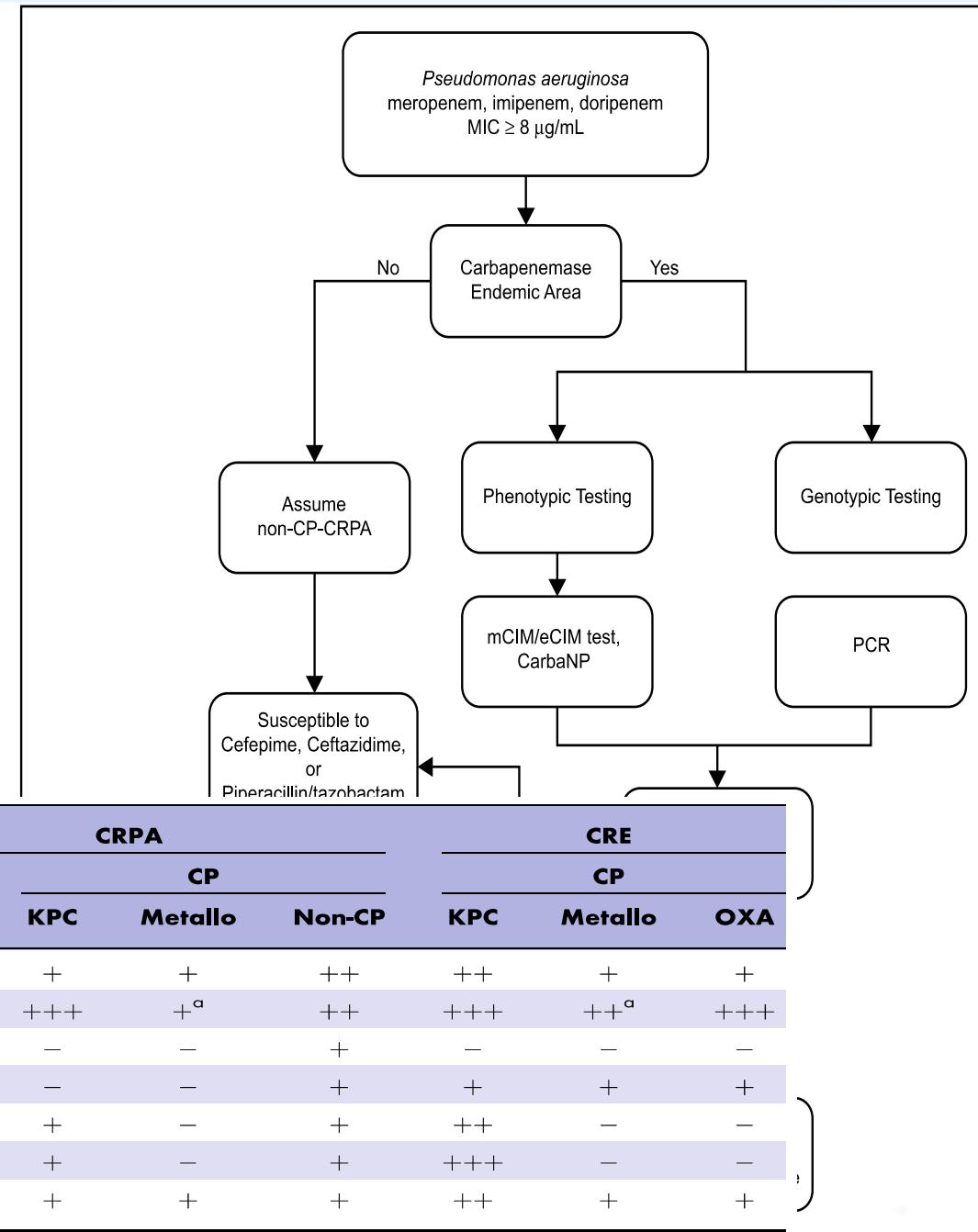
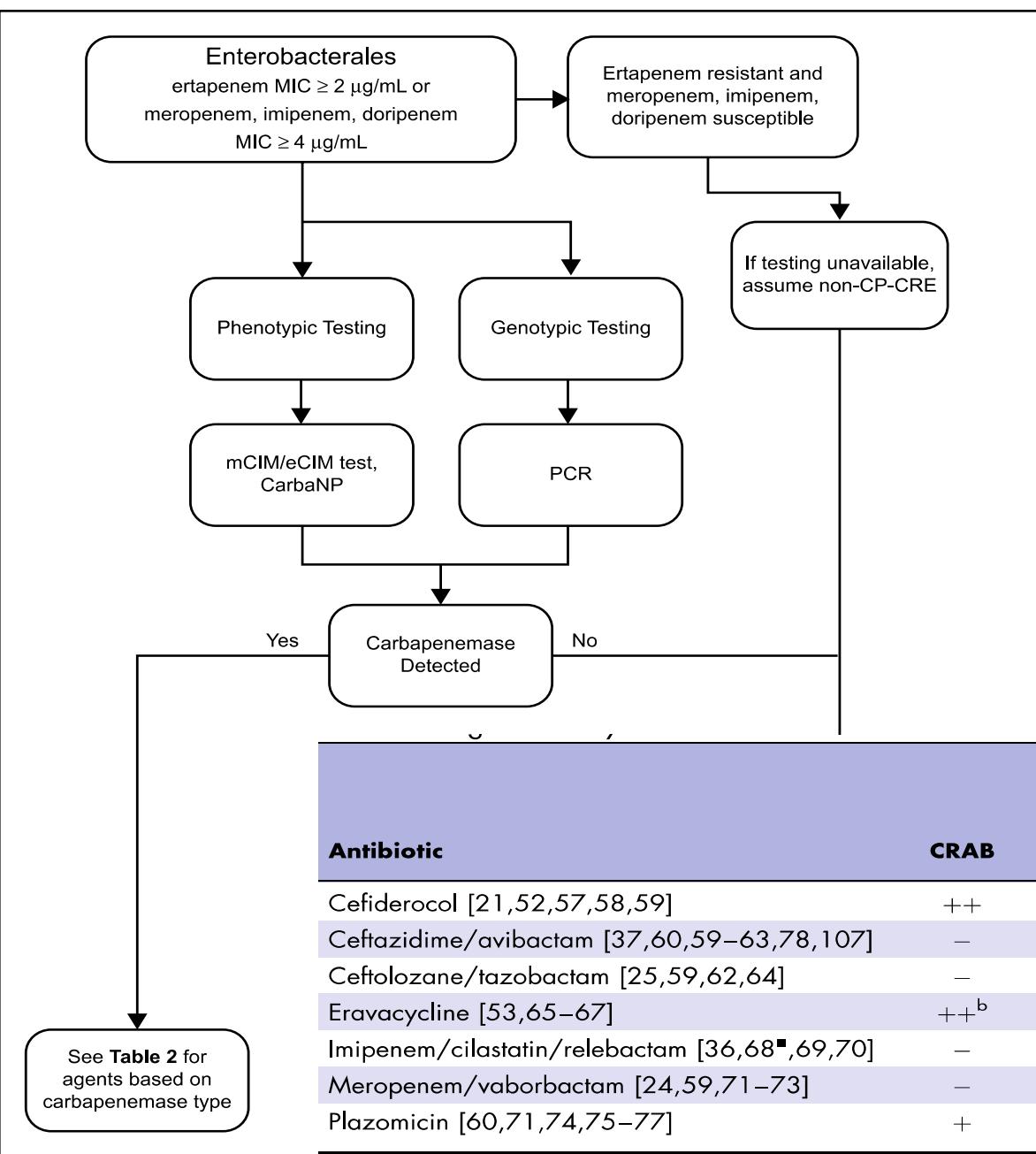
	Cefiderocol (n=101)	Best available therapy (n=49)
All TEAEs	92 (91%)	47 (96%)
Mild	23 (23%)	9 (18%)
Moderate	26 (26%)	16 (33%)
Severe	43 (43%)	22 (45%)
Drug-related TEAEs	15 (15%)	11 (22%)
Discontinuation due to TEAEs	10 (10%)	3 (6%)
Discontinuation due to drug-related TEAEs	3 (3%)	2 (4%)
SAEs	50 (50%)	23 (47%)
Drug-related SAEs	1 (1%)	5 (10%)
Death due to SAEs*	34 (34%)	9 (18%)

Data are n (%). Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to end of study visit were defined as treatment emergent. A patient could have two or more adverse events but would be counted only once within a System Organ Class category according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 18.1). One patient who received cefiderocol after completion of best available therapy is included in the best available therapy group in this table. TEAE=treatment-emergent adverse event. SAE=serious adverse event. *Patients could have had one or more SAE that led to death.

Table 4: TEAEs in the safety population

Agentes en etapa investigación





Uso racional de antimicrobianos

Uso adecuado

- Indicación adecuada
- Antibiótico adecuado
- Dosis y formas de administración adecuadas

Errores en uso antibióticos

- Uso antibióticos como antipiréticos
- Inicio antibióticos antes de cultivos
- Uso de mayor espectro que el necesario
- Uso de combinaciones innecesarias
- Desconocimiento de características y espectro del antibiótico
- Prolongación innecesaria de tratamiento
- Uso de iv cuando se puede oral
- Suponer > enfermedad > antibiótico
- Suponer peor escenario cuando este es poco probable
- ***Empirismo verticalista***



Muchas gracias

Inoriega@alemana.cl