



VELEZ - LAB

SERVICIO POR EXCELENCIA

CARBAPENEMAS

¿Que hay de nuevo?

AGENDA

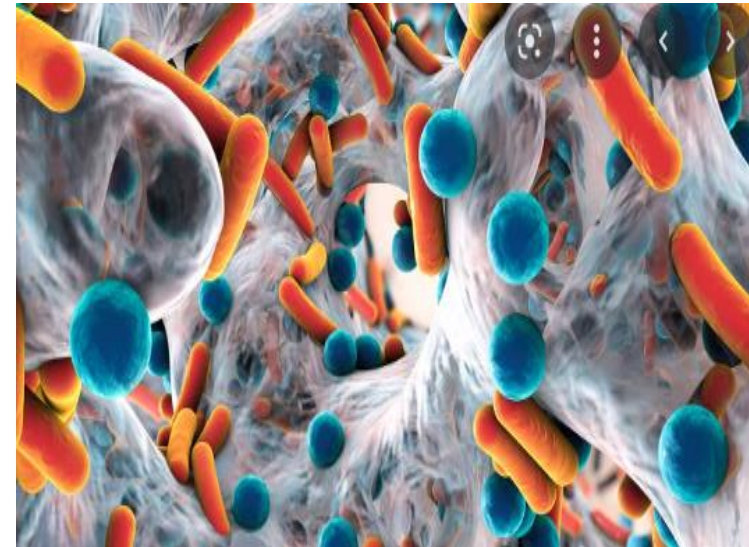
- Generalidades de Carbapenemasas
 - Informe de resistencia Bacteriana 2021 Colombia (Carbapenemasas)
 - Alarmas coproducciones de Carbapenemasas en Latino América
 - Métodos de detección de Carbapenemasas
 - Recomendaciones para detener la propagación de Carbapenemasas
 - Guía práctica Clínica para tamización de pacientes con riesgo de colonización con Carbapenemasas
 - Genes asociados a resistencia CEF/AVI
-



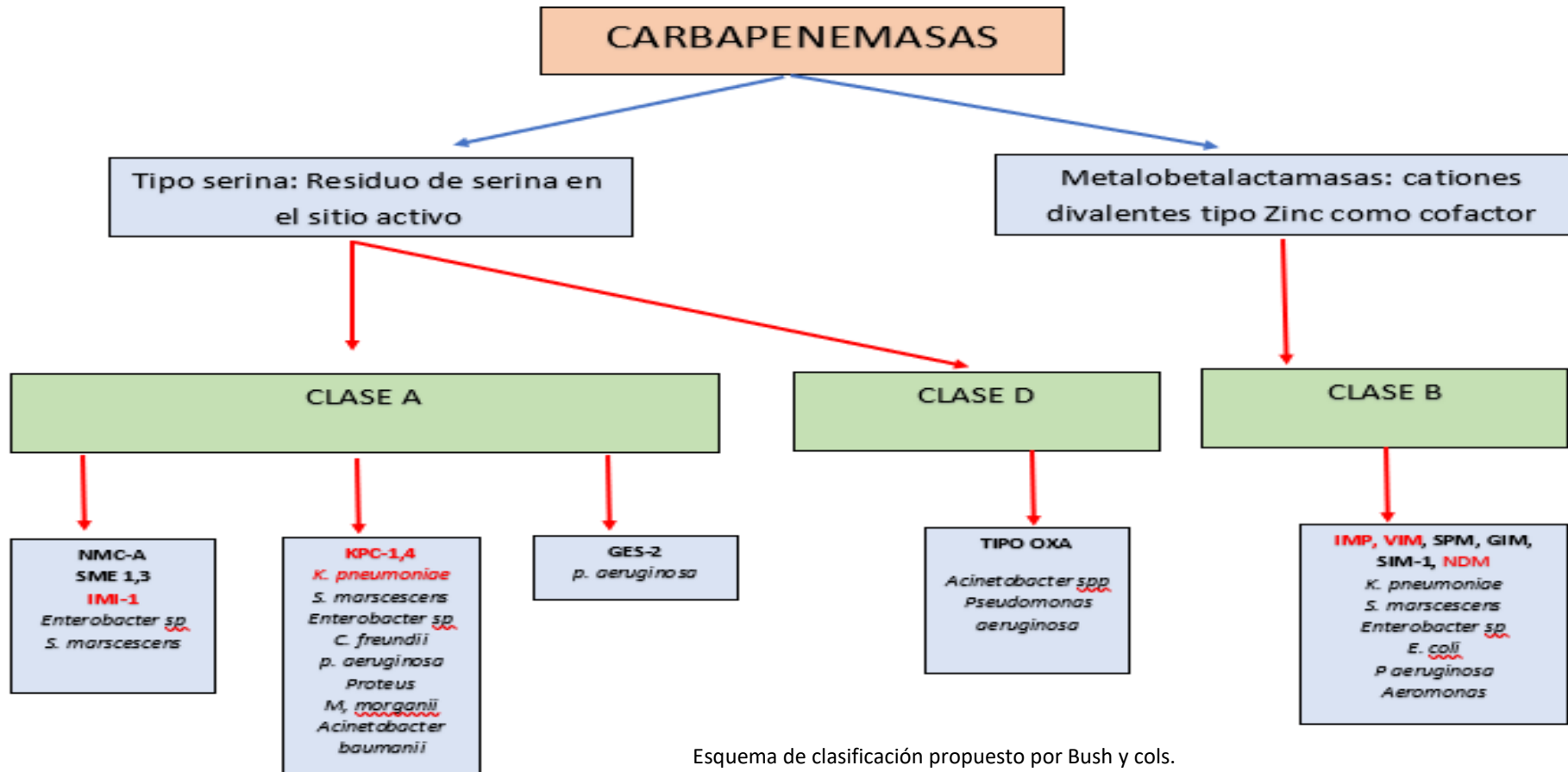
QUE SON LAS CARBAPENEMASAS

Las carbapenemasas representan la familia más versátil de β -lactamasas, con un amplio espectro de hidrólisis sobre antimicrobianos β -lactámicos, entre ellos los carbapenémicos.

La primera carbapenemasa identificada en enterobacterias fue SME-1 (por “*Serratia marcescens* enzyme”) en Londres en 1982 y posteriormente, en 1984 se describe la enzima IMI-1 (por “imipenem-hydrolyzing β -lactamase”) en Estados Unidos de América (E.U.A.).



CLASIFICACIÓN DE LAS CARBAPENEMASAS



Esquema de clasificación propuesto por Bush y cols.

IMPACTO CLÍNICO DE LAS CARBAPENEMAS

- Problema de salud pública a nivel mundial y local
- Aumento de la morbi-mortalidad/ mortalidad puede oscilar entre El 18 y el 60% en *K. pneumoniae*
- Limitadas alternativas terapéuticas
- Largas estancias hospitalarias
- Alto costo en los tratamientos
- **Fácil diseminación de la cepa en el ambiente hospitalario**



PATÓGENOS PRIORITARIOS QUE SON IMPORTANTE PARA LA OMS

Prioridad 1: CRÍTICA

- *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos
- Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL

Prioridad 2: ELEVADA

- *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina
- *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina
- *Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina
- *Campylobacter* spp., resistente a las fluoroquinolonas
- *Salmonellae*, resistentes a las fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas

Prioridad 3: MEDIA

- *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina
- *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina
- *Shigella* spp., resistente a las fluoroquinolonas

CRITERIOS PAR INCLUIR LOS PATOGENOS EN LA LISTA DE OMS

Los criterios para incluir los patógenos más importantes fueron.

- Grado de letalidad de las infecciones que provocan
- Requerimiento de hospitalización prolongada
- La frecuencia con que presentan resistencia a los antibióticos existentes
- Facilidad con que se transmiten entre animales, de animales a persona y entre personas
- Si las infecciones que provocan pueden o no prevenirse
- Que opciones terapéuticas se tienen
- Si están investigando y desarrollando nuevos antibióticos para tratar las infecciones

INFORME DE RESISTENCIA BACTERIANA 2021

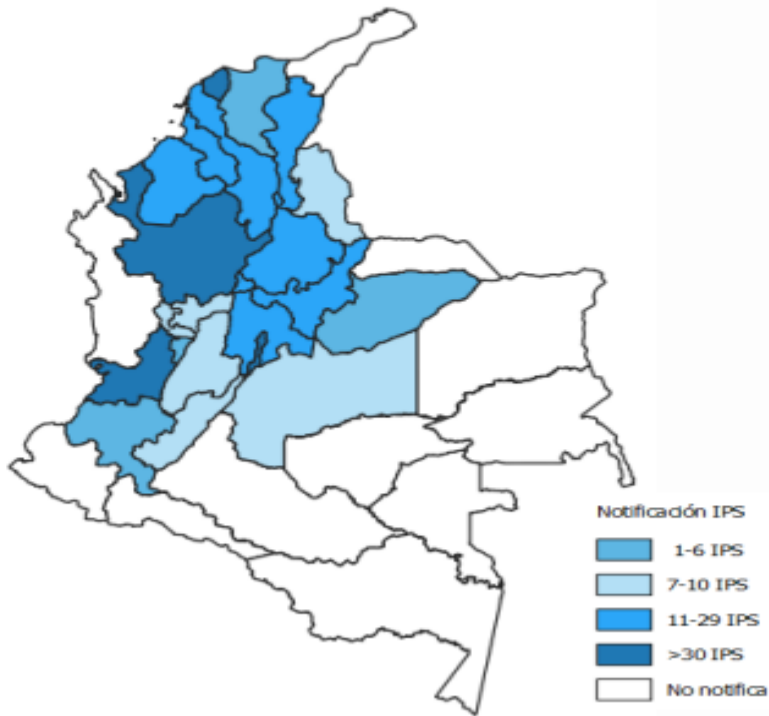


MINISTERIO DE SALUD
Y PROTECCIÓN SOCIAL



ESTADO DE LAS CARBAPENEMASAS EN COLOMBIA

Entidades territoriales que notifican al Sistema Nacional de Vigilancia

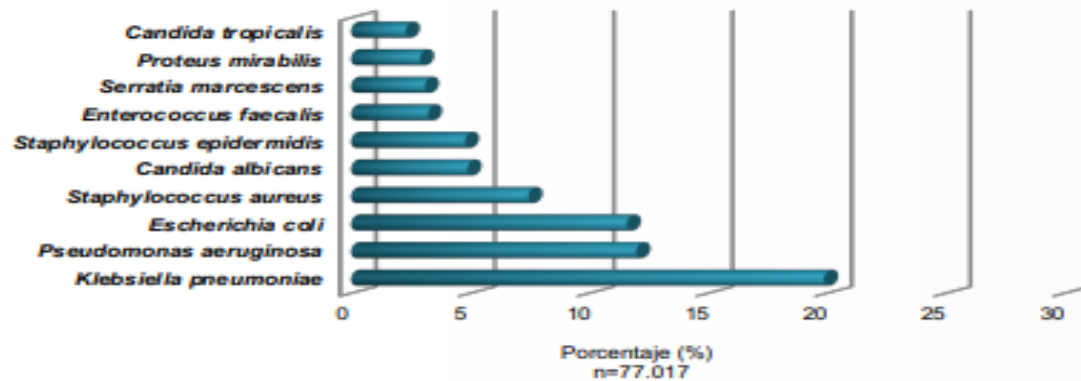


Departamento	Número UPGD
Distrito de Bogotá	79
Antioquia	38
Valle del Cauca	37
Distrito de Barranquilla	40
Cundinamarca	21
Bolívar	18
Cesar	16
Santander	13
Boyacá	18
Tolima	9
Risaralda	9
Sucre	14
Córdoba	11
Norte de Santander	12
Caldas	12
Magdalena	6
Meta	7
Quindío	4
Huila	7
Casanare	4
Cauca	4
TOTAL	379

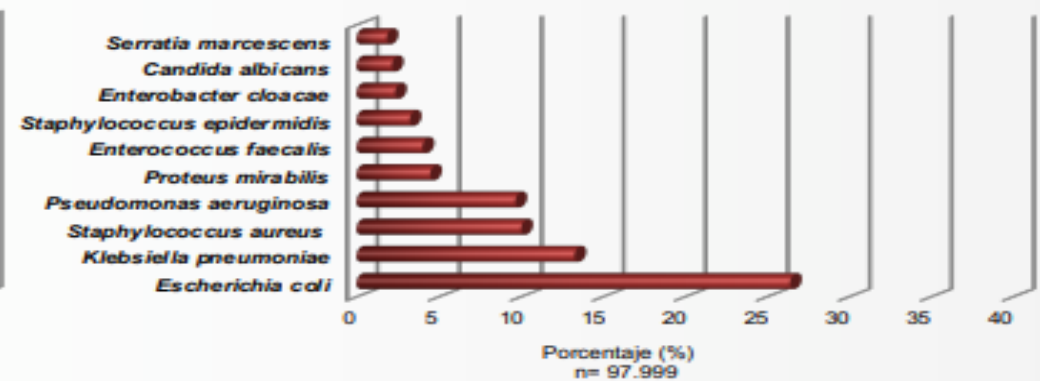
DISTRIBUCION MICROORGANISMOS UCI Y HOSPITALIZACION

Distribución de microorganismos en UCI y hospitalización

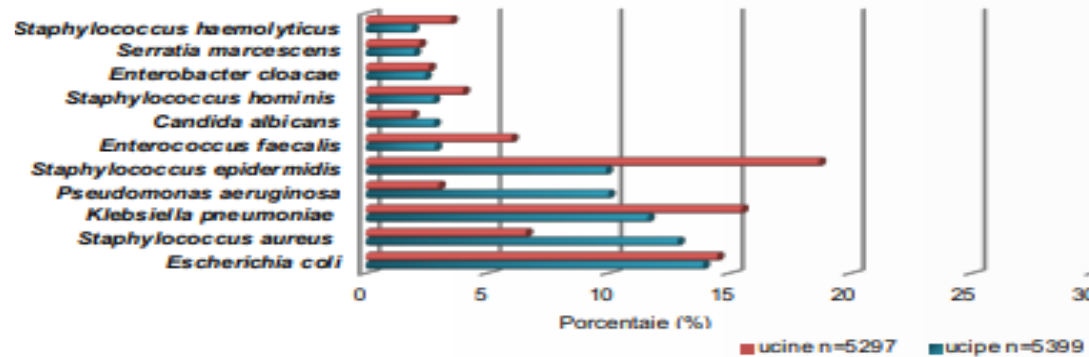
Distribución de microorganismo en UCI adulta. Año 2021



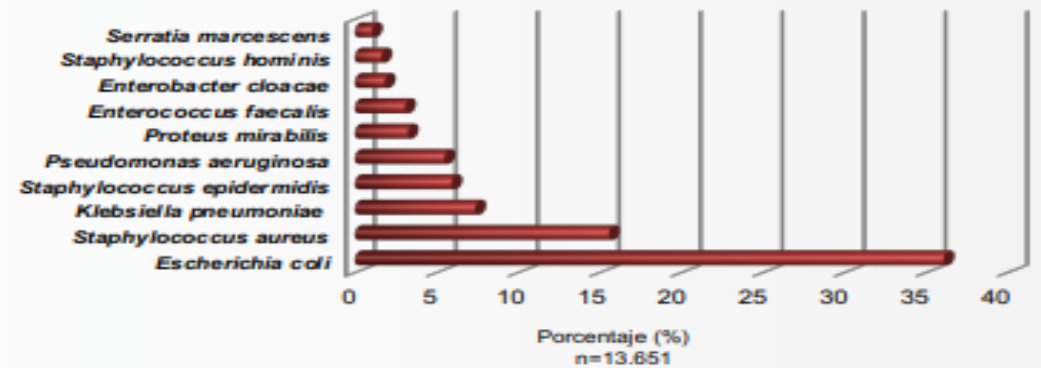
Distribución de Microorganismos en hospitalización adulta. Año 2021



Distribución de Microorganismos en UCI pediátrica y neonatal. Año 2021



Distribución de Microorganismos en hospitalización pediátrica. Año 2021



Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana en IAAS.
ucine: UCI neonatal, ucipe: UCI pediátrica

CARBAPENEMASAS CONFIRMADAS POR INS 2012-2021

Aislamientos de Enterobacteriales recibidos entre 2012 - 2021

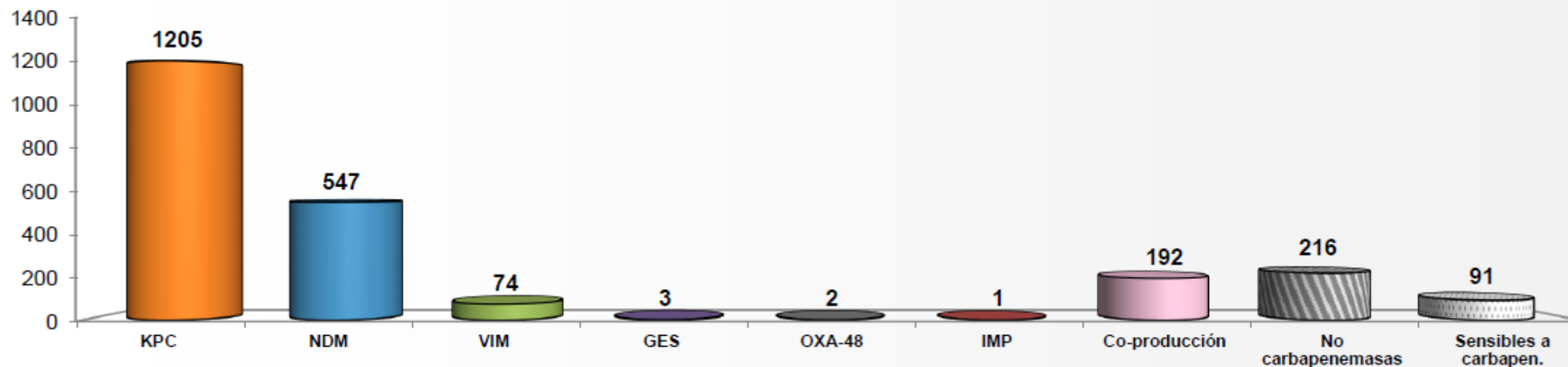
Caracterización	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Confirmación de carbapenemasas	54	416	418	207	197	199	163	94	111	472	2331
Confirmación de <i>mcr</i>	0	0	0	0	52	120	93	65	43	77	450
Otros análisis*	1	2	0	14	22	14	42	22	8	54	179
Discrepancias en ID o contaminaciones	0	0	0	20	36	27	53	23	14	37	210
Total	55	418	418	241	307	360	351	204	176	640	3170

* Estos análisis solo se mencionan en esta tabla y no serán abordados en otra sección del documento.

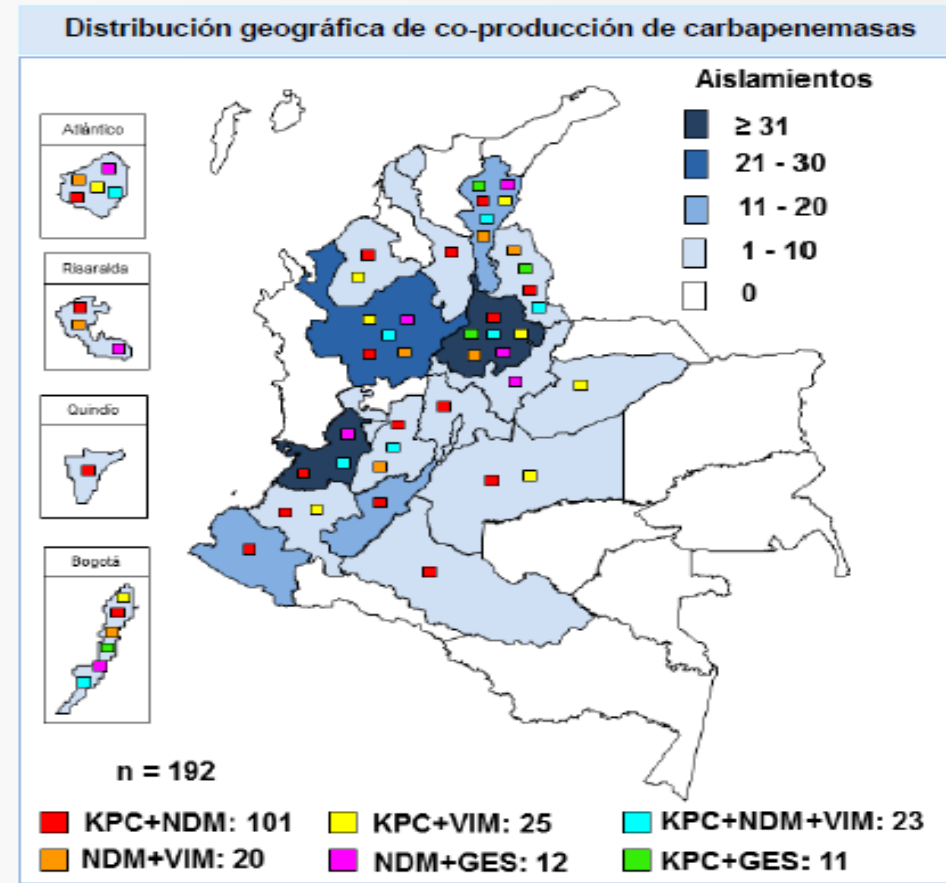
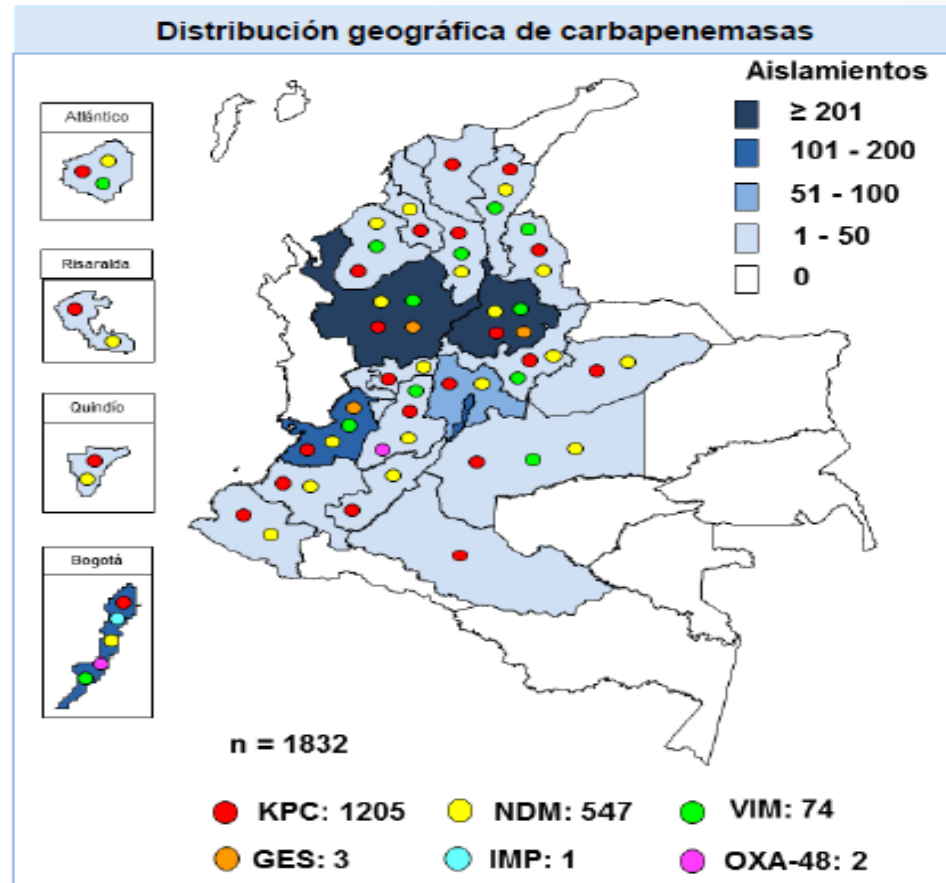
TIPO DE CARBAPENEMASAS EN COLOMBIA

Vigilancia de carbapenemasas en Enterobacterales, septiembre de 2012 a diciembre de 2021

Distribución de los resultados de Enterobacterales enviados para confirmación de carbapenemasas

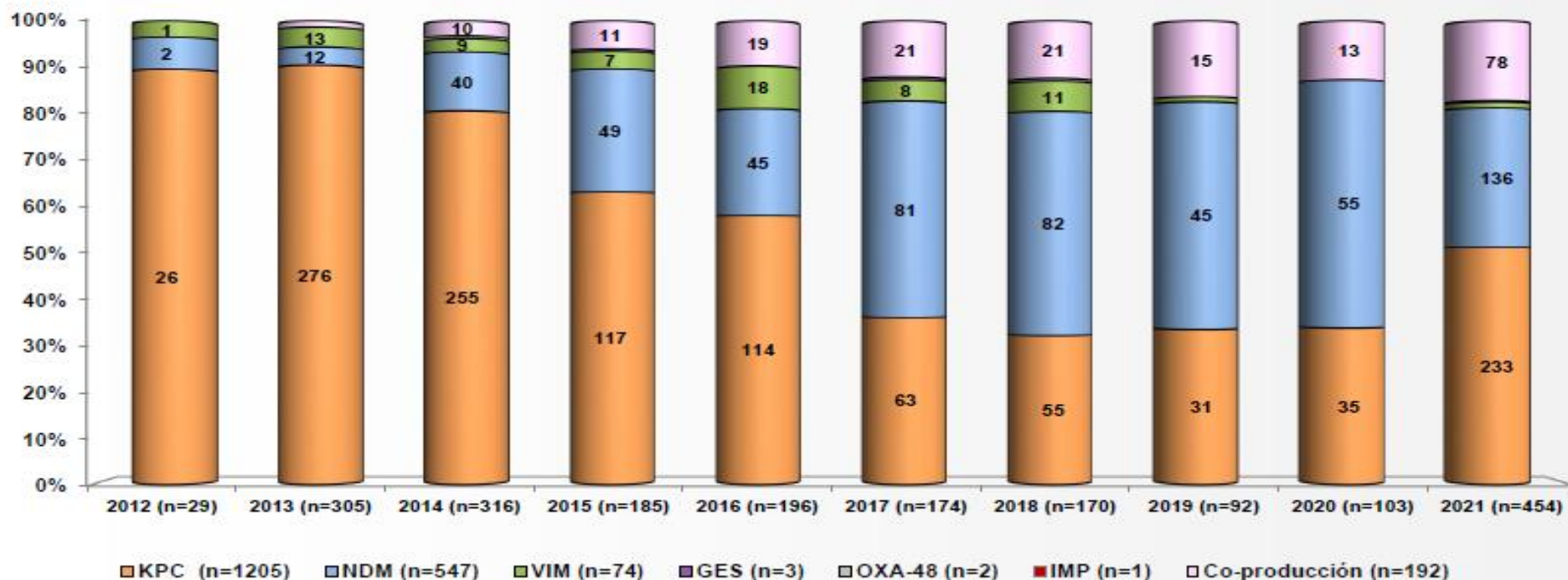


DISTRIBUCIÓN GEOGRAFICA DE CARBAPENEMASAS EN COLOMBIA



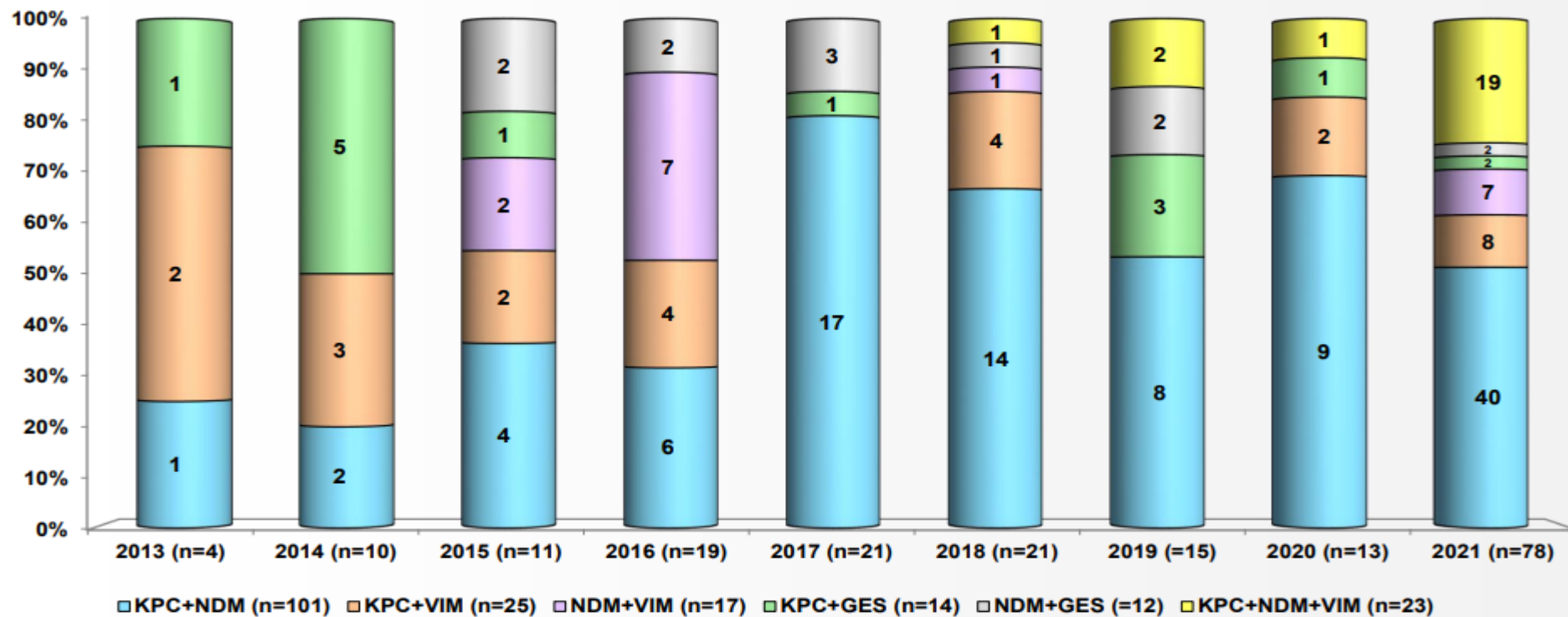
DISTRIBUCION DE CARBAPENEMASAS EN ENTEROBACTERIAS

Distribución de carbapenemasas en Enterobacteriales



DISTRIBUCION DE LA COPRODUCCION DE CARBAPENEMASAS EN ENTEROBACTERIAS

Distribución de co-producción de carbapenemasas en Enterobacterales



ALARMAS EN LATINOAMERICA DE COPRODUCCIÓN DE CARBAPENEMASAS

Alerta Epidemiológica



Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe

22 de octubre de 2021

Ante el cambio de la distribución geográfica de las carbapenemasas y la emergencia y diseminación de bacterias productoras de más de una de estas enzimas, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) enfatiza la importancia del diagnóstico microbiológico apropiado y la implementación efectiva y articulada de programas de prevención y control de infecciones, así como de regulaciones para la optimización del uso de antimicrobianos.

ALARMAS EN LATINOAMERICA DE COPRODUCCIÓN DE CARBAPENEMASAS

ReLAVRA, han emitido alertas sobre la emergencia de Enterobacteriales productores de carbapenemasas (EPC) no descritas previamente, o sobre el aumento del número de aislamientos que expresan dos o más de estas enzimas. Algunas de ellas se citan a continuación:

Argentina describe en su alerta que, en el periodo de mayo a noviembre de 2020, la coproducción de KPC y NDM fue identificada como la combinación de carbapenemasas más prevalente (16%) entre las enterobacterias resistentes a carbapenémicos recibidas en el laboratorio nacional de referencia. Dicha combinación no había sido documentada con anterioridad en el país.

En Uruguay se observó un aumento de aislamientos productores de KPC y NDM de 1 % en el periodo 2017-2019 a 3.3 % entre enero 2020 y mayo 2021.

En Ecuador se alertó sobre los primeros aislamientos coproductores de KPC y NDM (*K. pneumoniae*), y de KPC y OXA-48 (*Escherichia coli*) a principios de 2021

ALARMAS EN LATINOAMERICA DE COPRODUCCIÓN DE CARBAPENEMASAS

En Guatemala se alertó sobre la detección de los primeros aislamientos pertenecientes al complejo *Enterobacter cloacae* productores de KPC y NDM en julio de 2021.

En Paraguay se reportaron, en julio de 2021, los primeros aislamientos coproductores de las carbapenemasas KPC y NDM en dos aislamientos de *K. pneumoniae*.

También se reportó la emergencia de carbapenemasas que anteriormente no habían sido detectadas a nivel nacional: se identificaron los primeros aislamientos de Enterobacterales productores de NDM en Belice, y de carbapenemasas del tipo OXA-48 en Chile y Guatemala.

ALARMAS EN LATINOAMERICA DE COPRODUCCIÓN DE CARBAPENEMASAS

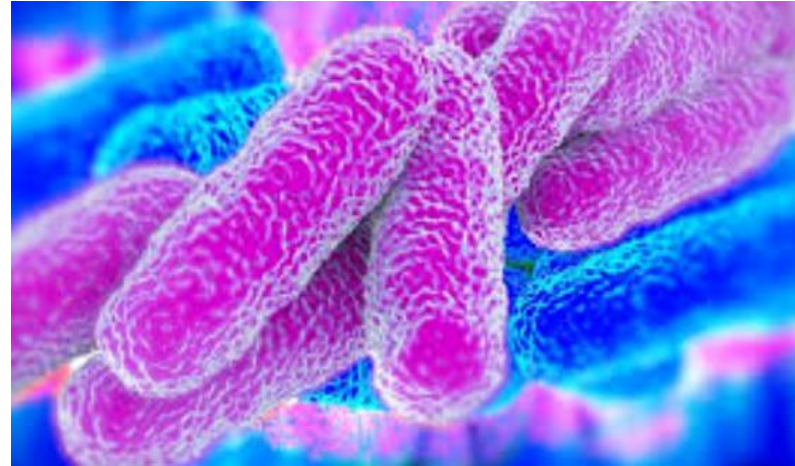
INS

SEMANA EPIDEMIOLÓGICA 49

CDC Perú

PERÚ			
AÑO	HALLAZGO	ORIGEN	OBSERVACIONES
Ago-21	<i>Klebsiella pneumonia</i> con doble producción de carbapenemasas (KPC + NDM)	Hospital público de Lima	Dos cepas (Diferentes pacientes)
Nov-21	<i>Escherichia coli</i> con doble producción de carbapenemasas (NDM + OXA-48)	Región Arequipa	Una cepa

Identificación y confirmación de doble producción de carbapenemasas detectadas en nuestro país en géneros bacterianos distintos.



MÉTODOS DE DETECCIÓN DE CARBAPENEMASAS EN EL LABORATORIO

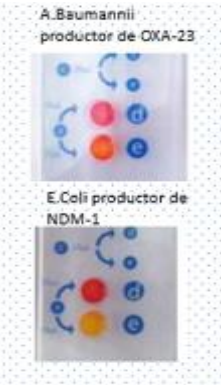
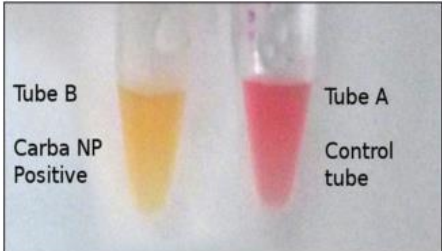
METODOS DE DETECCIÓN FENOTIPICOS

METODOS CIM

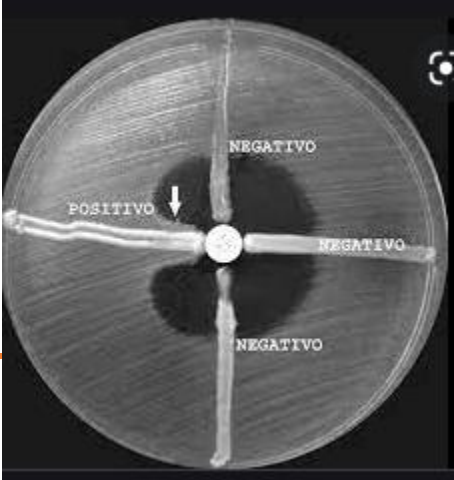
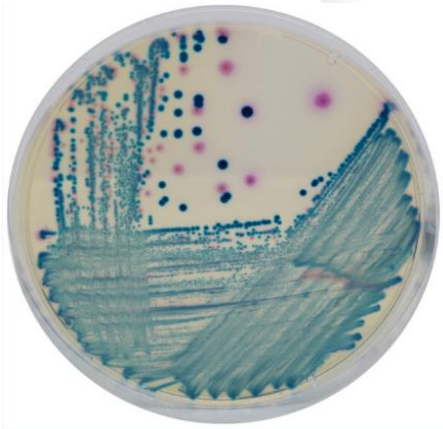


E-TEST

METODO COLORIMETRICO (CARBA NP)

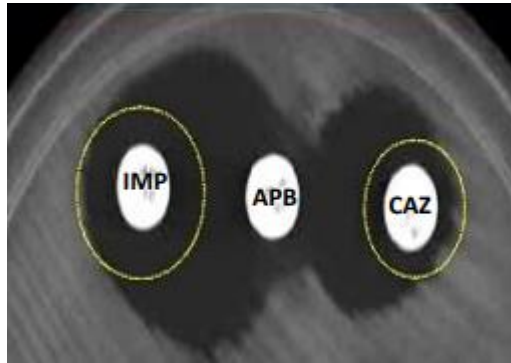
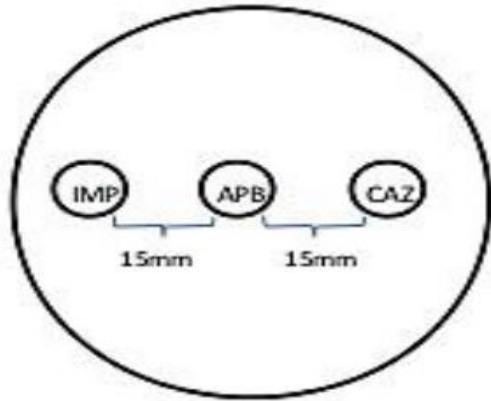


AGARES CROMOGENICOS

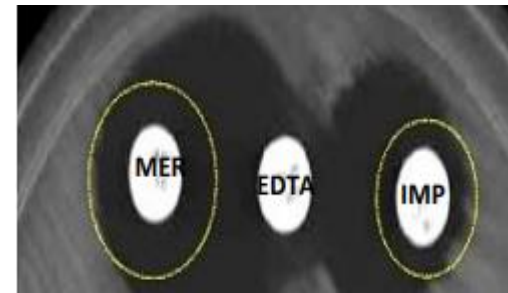
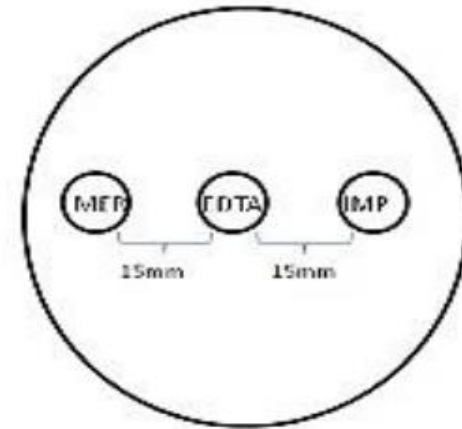


Test Hodge

METODOS DE DETECCIÓN FENOTIPICOS



Test Sinergia Acido Boronico



Test Sinergia con Edta

METODOS DE DETECCIÓN FENOTIPICOS (m-CIM / e-CIM)



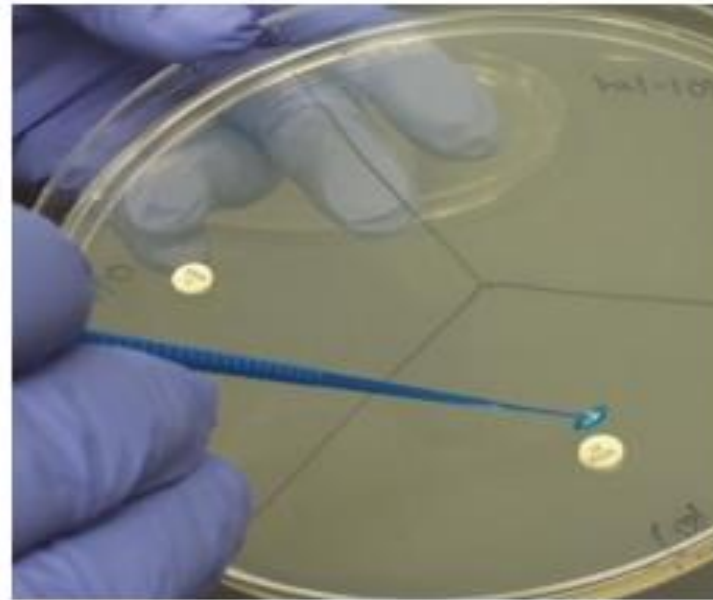
A



B



C



D

Figure 1. Procedure for Placing Meropenem Disks for the mCIM. Remove the meropenem disk with a 10- μ L loop (A) and drag the loop against the inside edge of the tube to expel any excess liquid (B). Use the same loop to remove the disk from the tube (C) and place it on the MHA plate (D) previously inoculated with the meropenem-susceptible *E. coli* (ATCC[®] 25922) indicator strain.

METODOS DE DETECCIÓN FENOTIPICOS (m-CIM / e-CIM)

Table 3C. (Continued)



Figure 2A. mCIM Results for QC Strains: Negative Control *K. pneumoniae* ATCC® BAA-1706™ (A) and Positive Control *K. pneumoniae* ATCC® BAA-1705™ (B). NOTE: A narrow ring of growth around the meropenem disk as seen with the negative control (A) results from carryover of the test organism in the TSB and should be ignored.

MÉTODOS DE DETECCIÓN MOLECULARES



MÉTODOS MUY ESPECÍFICOS Y SENSIBLES. PERO SON MUY COSTOSOS. DIFERENCIA EL TIPO DE CARBAPENEMASA

METODOS DE DETECCIÓN POR FLUJO LATERAL

Sensibilidad: 100%

Especificidad: 100%

Limite de detección:

KPC:0.50ng/mL,NDM:0.15ng/mL,
IMP:0.20ng/mL,VIM:0.30ng/mL,OX
A-23:0.10ng/mL,OXA-
48:0.10ng/mL.

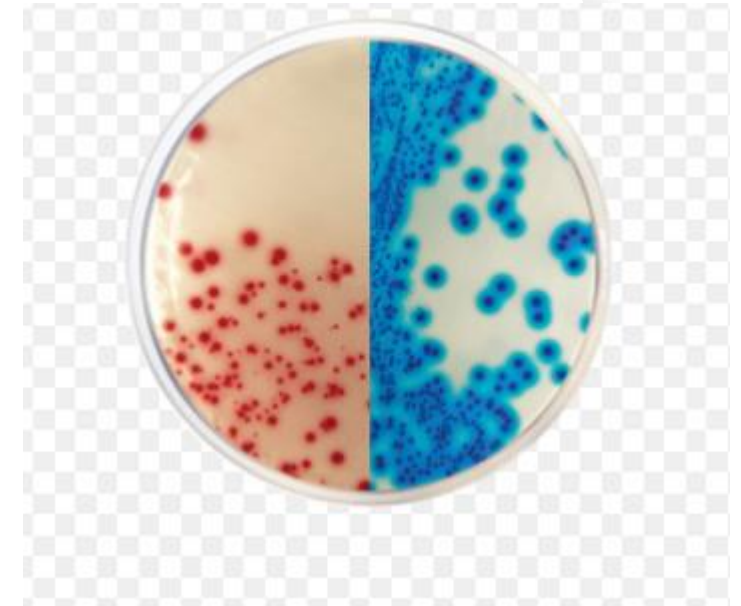
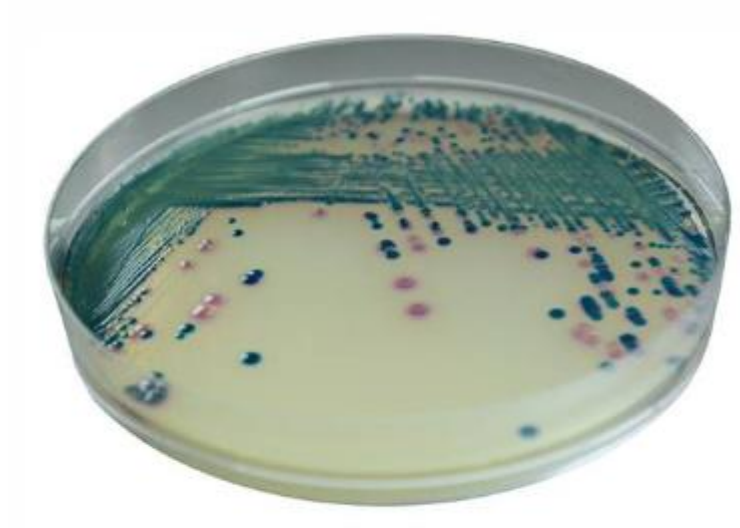
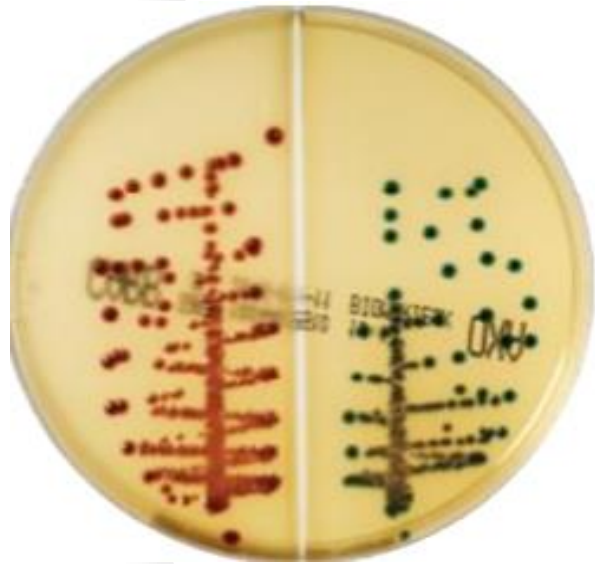
Para enterobacterias,

Pseudomonas, Acinetobacter

Incluye controles positivos



METODOS DE TAMIZAJE PARA DETECTAR COLONIZACION DE BACIOS GRAM NEGATIVOS RESISTENTES A CARBAPENEMICOS

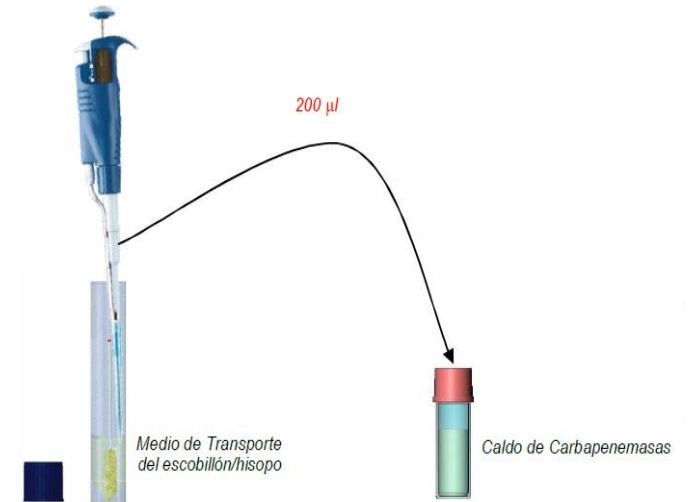
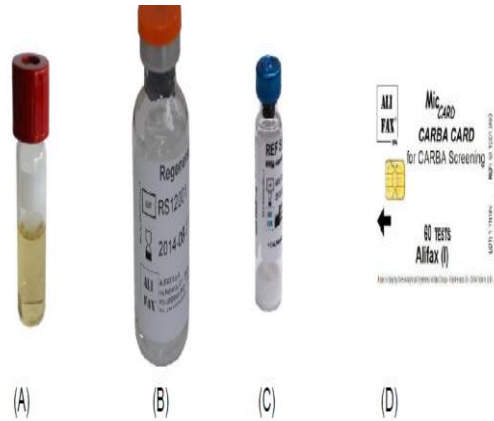


CHROMOAGAR (24-48 H)

MUESTRA: HISOPADO RECTAL

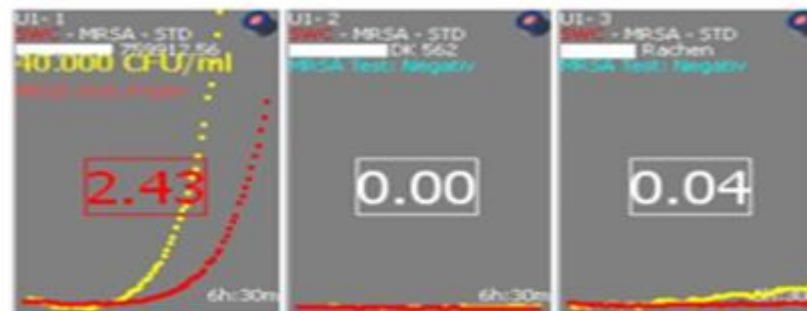
METODOS DE TAMIZAJE PARA DETECTAR COLONIZACION DE BACILOS GRAM NEGATIVOS RESISTENTES A CARBAPENEMICOS

NEFELOMETRIA LASER



HB&L NEFELOMETRIA LASER (6.5 HORAS)

MUESTRA: HISOPADO RECTAL



FLUJO DE TRABAJO PARA DETECTAR UNA CARBAPENEMASA

- **Primero** “Screening de la presencia de carbapenemasas”; la primera sospecha de una bacteria productora de carbapenemasas en el antibiograma, indicará una interpretación de resistencia o resistencia intermedia al grupo de carbapenemes, según puntos de corte en el CLSI, M-100 actualizado, considerándose una potencial productora de carbapenemasas hasta que no se confirme lo contrario.

- **Segundo** “Confirmación fenotípica”; realizar el test de Blue CARBA o similares, más sinergia con discos de EDTA y APB e incluir el disco de Ceftazidima/Avibactam de 14ug (CZA). En la interpretación de los resultados tener presente estos casos:
 - 1er caso: sí solo, muestra sinergia con APB y no con EDTA y presenta RESISTENCIA a CZA es una señal de alarma de sospecha de doble producción de carbapenemasas.
 - 2do caso: sí solo, muestra sinergia con EDTA y el disco de Aztreonam (ATM) presenta RESISTENCIA no por la presencia de una BLEE (ATM-AMC, negativo) se sospecha de doble producción de carbapenemasas.
 - 3er caso: No se observa sinergia con ningún disco de EDTA o APB pero presenta RESISTENCIA a CZA, ATM y el Test de Blue CARBA o similares es positivo, se sospecha de doble producción de carbapenemasas.

- **3. Tercero** “Confirmación de genes por Test flujo lateral” para confirmar el tipo de gen o genes combinados utilizar los test de flujo lateral y remitir a INS/SDS, para la confirmación molecular de los genes productores de carbapenemasas.”

RECOMENDACIONES PARA FRENAR LA PROPAGACIÓN DE CARBAPENEMASAS (OPS/OMS)

La presencia de carbapenemasas nuevas o de carbapenemasas dobles o múltiples son de alto riesgo epidemiológico porque pueden producir brotes.

Vigilancia e investigación epidemiológica

- Incrementar la vigilancia epidemiológica y la comunicación con los laboratorios de microbiología.
- Notificar los brotes de IAAS por Enterobacterales, Pseudomona aeruginosa y Acinetobacter spp. con doble o múltiple producción de carbapenemasas.
- Investigar el brote presentado.
- Comunicar la información obtenida y realizar recomendaciones

RECOMENDACIONES PARA FRENAR LA PROPAGACIÓN DE CARBAPENAMASAS

Detección en los Laboratorios de Microbiología

- Fortalecer a los Laboratorios de Microbiología en la capacidad para la detección de dos o más carbapenemasas. Las pruebas fenotípicas convencionales no detectan la presencia de 2 o más carbapenemasas
- Fortalecer en la caracterización de las carbapenemasas: utilizar pruebas de flujo lateral para la diferenciación de las carbapenemasas, al igual que aplicar técnicas de Biología molecular (PCR)
- El laboratorio de microbiología clínica debería tener la capacidad para identificar el tipo de carbapenemasa siguiendo protocolos de trabajo definidos, además de tener la capacidad de identificar tratamientos antibióticos alternativos.
- Enviar al laboratorio central la cepa sospechosa de doble presencia de carbapenemasa para su confirmación

RECOMENDACIONES PARA FRENAR LA PROPAGACIÓN DE CARBAPENAMASAS

Prevención y Control de Infecciones















- **Establecer estrategias multimodales (WHO 2019)**
 - higiene de las manos
 - vigilancia de las infecciones y de las colonizaciones (en particular de las EPC)
 - precauciones de contacto
 - aislamiento de los pacientes (en habitación individual o cohorte)
 - limpieza ambiental.

- **La realización de cultivos de vigilancia (muestras tomadas por hisopados rectales o perianales) para detectar colonización de EPC.**
 - pacientes con colonización/infección previa por EPC.
 - contactos de pacientes colonizados o infectados por la EPC
 - pacientes con antecedentes de hospitalización reciente en instituciones

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA TAMIZACIÓN DE PACIENTES CON RIESGO DE COLONIZACIÓN CON CARBAPENEMASAS

Clinical practice guideline for screening of patients at risk of colonization by carbapenemase-producing Enterobacterales and the treatment of infections caused by these bacteria

Guía de práctica clínica para la tamización de pacientes con riesgo de colonización por Enterobacterales productores de carbapenemasas y el manejo de infecciones causadas por estas bacterias

Jorge Alberto Cortés^{1,2}  Aura Lucía Leal^{2,3}  Gerardo Muñetón-López¹  Juan Sebastián Bravo-Ojeda¹  Laura Cristina Nocua-Báez¹  Vaneza Avila^{4,5}  Edwin Silva⁶  Carlos Arturo Alvarez-Moreno¹  Pilar Espitia⁷  Sandra Milena Gualtero^{4,5}  Sandra Liliana Valderrama^{4,5}  Fredy Orlando Guevara⁸  Germán Esparza⁹  Carlos Humberto Saavedra¹ 
Jorge Augusto Díaz¹⁰  Martha Carolina Valderrama-Rios^{1,2} 

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA COLOMBIA TAMIZACION DE CARBAPENEMASAS

Pregunta 1: ¿Qué pacientes deben ser examinados para la colonización con Enterobacteriales productores de carbapenemasas?

1. Vigilancia activa en pacientes colonizados con Bacterias CPE
2. Screening CPE en pacientes asintomáticos
3. Se recomienda en paciente que ha tenido historia de infección por bacterias CPE,
4. Pacientes que han estado en contacto con pacientes infectados o colonizados con CPE
5. Que tengan antecedentes de hospitalización de más de 24 horas en los últimos 6 meses
6. Pacientes que ingresan en las Unidades de cuidado intensivo
7. Pacientes de oncología, diálisis, hematología
8. Readmitidos en la UCI
9. Pacientes que han sido tratados con carbapenémicos
10. Pacientes que son remitidos de otras instituciones

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA COLOMBIA TAMIZACIÓN DE CARBAPENEMASAS

Pregunta 2: ¿Cuál es la tecnología recomendada para la detección de pacientes hospitalizados colonizados con Enterobacteriales productores de carbapenemasas?

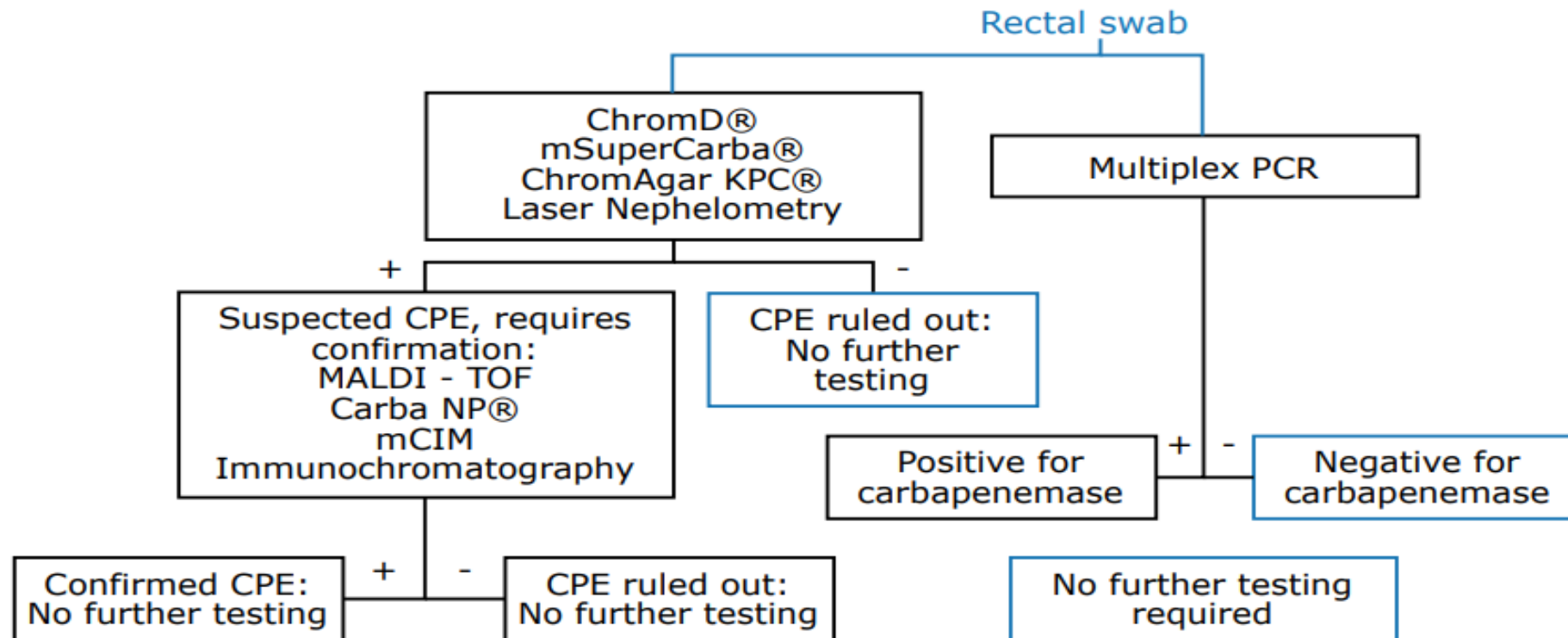


Figure 1. Algorithm for screening and confirming infection with carbapenemase-producing Enterobacteriales. Source: Own elaboration.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA COLOMBIA TAMIZACIÓN CARBAPENEMASAS

Pregunta 3: ¿Con qué frecuencia deben realizarse las pruebas de detección para Enterobacterales productores de carbapenemasas en los pacientes seleccionados?

1. Examen de hisopado rectal una vez por semana hasta el alta hospitalaria o hasta que se demuestre la colonización con CPE en pacientes en servicios con alto riesgo de infección.
2. Sugerimos usar una sola muestra de hisopo rectal para la detección pacientes que cumplen los criterios para el cribado al ingreso al centro de salud pero no requieren hospitalización en servicios de alto riesgo.

GUIA DE PRACTICA CLINICA COLOMBIA TAMIZACION CARBAPENEMASAS

Pregunta 4: Qué antimicrobianos se pueden utilizar para tratar infecciones causadas por enterobacteriales productoras de carbapenemasas y cuál es el mejor manejo?

1. Estimación de la puntuación de mortalidad mediante el instrumento INCREMENT-CPE, en pacientes con bacteriemia con CPE, se recomienda el tratamiento con combinación en aquellos con valores con un score ≥ 8 .
 2. Se sugiere terapia combinada (ceftazidima/avibactam en combinación con carbapenémicos, polimixinas, tigeciclina, aminoglucósido, fosfomicina sódica o fluoroquinolonas) como primera línea de tratamiento para las infecciones Clase A KPC.
 3. Se sugiere iniciar tratamiento con polimixina B o colistina en combinación con carbapenémicos, tigeciclina, aminoglucósido, fosfomicina sódica o fluoroquinolonas cuando ceftazidima/avibactam no está disponible o cuando los pacientes presentan resistencia a este último.
-

GUIA DE PRACTICA CLINICA COLOMBIA TAMIZACION CARBAPENAMASAS

Pregunta 4: Qué antimicrobianos se pueden utilizar para tratar infecciones causadas por enterobacteriales productoras de carbapenemasas y cuál es el mejor manejo?

Antibiotic	Dosage in patients with normal renal function	Usage scenario	Most common adverse effects
Ceftazidime/ avibactam	2.5g every 8 hours	Complicated UTI, pyelonephritis, complicated intra-abdominal infection, nosocomial pneumonia, soft-tissue infection, etc.	Hypersensitivity reactions, <i>Clostridioides difficile</i> infection, nephrotoxicity

Es una combinación de una cefalosporina de tercera generación y un inhibidor de β -lactamasas . El mecanismo de acción de CAZ es similar al de otros betalactámicos. La resistencia bacteriana a CAZ se puede deber a la hidrólisis por betalactamasas (BLEE, SHV, AmpC) entre otros mecanismos. El AVI inhibe diversas betalactamasas de clase A y C de Ambler y algunas enzimas clase D (OXA-48 y sus variantes alélicas), incluyendo las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas KPC y OXA-48 (y sus variantes alélicas) y enzimas del tipo AmpC. Sin embargo. avibactam no inhibe enzimas clase B (metalo-betalactamasas) ni muchas enzimas clase D aisladas mayoritariamente en *Acinetobacter* spp. (OXA-23,-24,-58,-143,-235)

GENES ASOCIADOS A RESISTENCIA CEF/AVI



VIVE. Revista de Investigación en Salud
<https://revistavive.org>
Volumen 5 No. 13 enero-abril 2022
<https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i13.1146>
ISSN: 2664-3243
ISSN-L: 2664-3243
pp. 257 - 272



Mecanismos de resistencia bacteriana frente a ceftazidima avibactam. Revisión Sistemática

Mechanisms of bacterial resistance against ceftazidime avibactam. Systematic Review

Mecanismos de resistência bacteriana contra ceftazidima avibactam. Revisão sistemática

Daniel Fernando Idrovo Condo

daniel_21pe@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3883-648X>

Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador

Universidad Católica de Cuenca. Carrera de Medicina. Unidad de Salud y Bienestar. Cuenca, Ecuador

Recibido 16 de marzo 2022 / Arbitrado y aceptado 11 de abril 2022 / Publicado 27 de mayo 2022

GENES ASOCIADOS A RESISTENCIA CEF/AVI

Tabla 2. Resultados obtenidos de informes de resistencia a CAZ/AVI.

TITULO	AUTOR	PAIS	N° CEPAS AISLADAS	CARBAPENEMAZA PREVIA	BACTERIA	EXPOSICION PREVIA A CAZ/AVI	MIC	MECANISMO DE RESISTENCIA HA CAZ/AVI
Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne bla(KPC-3) Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> Infections	Shields et al. (21) 2017	EEUU	3	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	Si	32 µg/ml 64 µg/ml >256 µg/ml	KPC-31
Emergence of ceftazidime/avibactam non-susceptibility in an MDR <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolate	Both et al(34) 2017	Alemania	1	OXA-48 CTX-M-14	<i>K. pneumoniae</i>	Si	32 µg/ml	Dos SNP en el gen que codifica CTX-M-14 que conducen a dos cambios de aminoácidos (P170S y T264I)
In Vivo Emergence of Resistance to Novel Cephalosporin-beta-Lactamase Inhibitor Combinations through the Duplication of Amino Acid D149 from OXA-2 beta-Lactamase (OXA-539) in Sequence Type 235 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Fraile-Ribot et al(37) 2017	España	1	OXA-2	<i>P. aeruginosa</i>	Si	>32 µg/ml	OXA-539
Resistance to Ceftazidime-Avibactam in <i>Klebsiella pneumoniae</i> Due to Porin Mutations and the Increased Expression of KPC-3	Humphries et al(23) 2017	EEUU	1	KPC-3	<i>K. pneumoniae</i>	Si	32 µg/ml	Sobreexpresión de bla KPC-3 Mutaciones en OmpK35 y OmpK36

GENES ASOCIADOS A RESISTENCIA CEF/AVI

TITULO	AUTOR	PAIS	N° CEPAS AISLADAS	CARBAPENEMAZA PREVIA	BACTERIA	EXPOSICION PREVIA A CAZ/AVI	MIC	MECANISMO DE RESISTENCIA HA CAZ/AVI
Analyses of a Ceftazidime-Avibactam-Resistant <i>Citrobacter freundii</i> Isolate Carrying bla(KPC-2) Reveals a Heterogenous Population and Reversible Genotype	Castanheira et al.(18) 2018	EEUU	1	KPC-2	<i>C. freundii</i>	Si	64 µg/ml	KPC-33
Meropenem-Vaborbactam as Salvage Therapy for Ceftazidime-Avibactam-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> Bacteremia and Abscess in a Liver Transplant Recipient	Athans et al.(22) 2018	EEUU	1	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	Si	128 µg/ml	KPC-33
Successive Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance through Distinct Genomic Adaptations in bla(KPC-2)-Harboring <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sequence Type 307 Isolates	Giddins et al.(39) 2018	Puerto Rico	3	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	Si	>256 µg/ml	KPC-33
Ceftazidime/avibactam resistance associated with L169P mutation in the omega loop of KPC-2	Hemarajata et al.(19) 2019	EEUU	1	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	Si	N/A	KPC-35
Detection in two hospitals of transferable ceftazidime-avibactam resistance in <i>Klebsiella pneumoniae</i> due to a novel VEB beta-lactamase variant with a Lys234Arg substitution, Greece, 2019	Voulgari et al.(30) 2019	Grecia	2	KPC	<i>K. pneumoniae</i>	No	32 µg/ml y 128 µg/ml	VEB-25

GENES ASOCIADOS A RESISTENCIA CEF/AVI

TITULO	AUTOR	PAIS	N° CEPAS AISLADAS	CARBAPENEMAZA PREVIA	BACTERIA	EXPOSICION PREVIA A CAZ/AVI	MIC	MECANISMO DE RESISTENCIA HA CAZ/AVI
Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in KPC-3-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in vivo	Göttig et al.(35) 2019	Alemania	1	KPC-3	<i>K. pneumoniae</i>	Si	>256 µg/ml	KPC-31
Molecular and phenotypical characterization of two cases of antibiotic-driven ceftazidime-avibactam resistance in bla(KPC-3)-harboring <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Venditti et al.(16) 2019	Italia	2	KPC-3	<i>K. pneumoniae</i>	Si	>256 µg/ml 96 µg/ml	KPC-31
Genomic characterization of a KPC-23-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> ST258 clinical isolate resistant to ceftazidime-avibactam	Galani et al.(33) 2019	Grecia	1	KPC	<i>K. pneumoniae</i>	No	16 µg/ml	KPC-23
Bloodstream infection caused by KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistant to ceftazidime/avibactam: epidemiology and genomic characterization	Gaibani et al.(11) 2020	Italia	3	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	No	32 µg/mL	KPC-33
Emergence and Recovery of Ceftazidime-avibactam Resistance in bla(KPC-33)-Harboring <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sequence Type 11 Isolates in China	Shi et al.(25) 2020	China	1	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	Si	>64 µg/ml	KPC-33
Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> in China	Zhang et al.(27) 2020	China	13	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	No	>128 µg/ml (1) 16 y 64 µg / ml (12)	KPC-33 (1) Sobreexpresión de blaKPC-2 (12)

GENES ASOCIADOS A RESISTENCIA CEF/AVI

TITULO	AUTOR	PAIS	N° CEPAS AISLADAS	CARBAPENEMAZA PREVIA	BACTERIA	EXPOSICION PREVIA A CAZ/AVI	MIC	MECANISMO DE RESISTENCIA HA CAZ/AVI
Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) producer resistant to ceftazidimeavibactam due to a deletion in the blaKPC3 gene-Web of Science Core Collection	Antinori et al.(14) 2020	Italia	1	KPC-3	K. pneumoniae	N/E	16 µg/ml	Delección de los aminoácidos 167-168 de una variante de KPC3
KPC-50 Confers Resistance to Ceftazidime-Avibactam Associated with Reduced Carbapenemase Activity	Poirel et al.(38) 2020	Suiza	1	KPC-3	K. pneumoniae	N/E	>256 µg/ml	KPC-50
Outbreak of KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae endowed with ceftazidimeavibactam resistance mediated through a VEB-1-mutant (VEB-25), Greece, September to October 2019	Galani et al.(32) 2020	Grecia	6	KPC-2	K. pneumoniae	No	entre 32 y 64 µg/ml	VEB 14 VEB-25
Phenotypic and genotypic analysis of KPC-51 and KPC-52, two novel KPC-2 variants conferring resistance to ceftazidime/avibactam in the KPC-producing Klebsiella pneumoniae ST11 clone background	Sun et al.(29) 2021	China	4	KPC-2	K. pneumoniae	Si	128 µg/ml 256 µg/ml	KPC-33 (2 cepas) KPC-51 (1 cepas) KPC-52 (1 cepas)
Ceftazidime-Avibactam Resistance in Klebsiella pneumoniae Sequence Type II Due to a Mutation in Plasmid-Borne bla(kpc-2) to bla(kpc-33), in Henan, China	Li et al.(24) 2021	China	3	KPC-2	K. pneumoniae	Si	> 256 µg/ml	KPC-33

GENES ASOCIADOS A RESISTENCIA CEF/AVI

Tabla 2. Resultados obtenidos de informes de resistencia a CAZ/AVI.

TITULO	AUTOR	PAIS	N° CEPAS AISLADAS	CARBAPENEMAZA PREVIA	BACTERIA	EXPOSICION PREVIA A CAZ/AVI	MIC	MECANISMO DE RESISTENCIA HA CAZ/AVI
Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne bla(KPC-3) Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infections	Shields et al. (21) 2017	EEUU	3	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	Si	32 µg/ml 64 µg/ml >256 µg/ml	KPC-31
Emergence of ceftazidime/avibactam non-susceptibility in an MDR Klebsiella pneumoniae isolate	Both et al.(34) 2017	Alemania	1	OXA-48 CTX-M-14	<i>K. pneumoniae</i>	Si	32 µg/ml	Dos SNP en el gen que codifica CTX-M-14 que conducen a dos cambios de aminoácidos (P170S y T264I)
In Vivo Emergence of Resistance to Novel Cephalosporin-beta-Lactamase Inhibitor Combinations through the Duplication of Amino Acid D149 from OXA-2 beta-Lactamase (OXA-539) in Sequence Type 235 Pseudomonas aeruginosa	Fraile-Ribot et al.(37) 2017	España	1	OXA-2	<i>P. aeruginosa</i>	Si	>32 µg/ml	OXA-539
Resistance to Ceftazidime-Avibactam in Klebsiella pneumoniae Due to Porin Mutations and the Increased Expression of KPC-3	Humphries et al.(23) 2017	EEUU	1	KPC-3	<i>K. pneumoniae</i>	Si	32 µg/ml	Sobreexpresión de bla KPC-3 Mutaciones en OmpK35 y OmpK36

CONCLUSIONES

1. Las carbapenémicas se han convertido en un desafío terapéutico en los hospitales
2. Se evidencia un gran aumento en bacterias Gramnegativas con presencia Carbapenemasas. Adicionalmente se ha aumentado la presencia coproducción de 2 o más carbapenemasas en infecciones por bacilos Gram negativos en Latinoamérica incluyendo Colombia. La asociación más comúnmente detectada ha sido KPC-NDM.
3. Existen Metodologías en Colombia que tienen la capacidad de detectar la presencia de carbapenemasas y también de diferenciarlas . Lo importante detectar apropiadamente una verdadera resistencia a los carbapenémicos y aplicar las pruebas confirmatorias de acuerdo con los recursos, epidemiología local, prevalencia de la resistencia, oportunidad de resultados y facilidad de manejo.

CONCLUSIONES

4. La gran importancia de tener un algoritmo sugerido en Colombia y aplicarlo en las instituciones de salud “Guía de práctica clínica para la tamización de pacientes con riesgo de colonización por Enterobacteriales productores de carbapenemasas y el manejo de infecciones causadas por estas bacterias”
5. Ser consciente que el mal uso de los antibióticos ayudan a aumentar la resistencia bacteriana. Siempre apoyarse en un buen programa de uso racional de Antibióticos
6. Los mecanismos de resistencia reportados con mayor incidencia son; la producción de la enzima KPC-33 y KPC-31 producto de la mutación del gen bla KPC-2 y bla KPC-3 en la posición 179 (D179Y) en el bucle conservado omega del gen bla KPC. Esta mutación que aumenta la hidrólisis de ceftazidima y disminuye la inhibición por avibactam, los reportes de estas mutaciones exhibieron los CIM más altas, variando de 128-256 µg/ml.



VELEZ - LAB

SERVICIO POR EXCELENCIA

¡Gracias!

Shirley Acosta
Magister Ciencias de la Microbiología
Universidad Nacional
sacosta@velelab.com.co