

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

RESUMEN

La resistencia a los antibióticos representa una problemática a nivel mundial determinada por la capacidad que poseen las bacterias para desarrollar mecanismos de resistencia que les permitan adaptarse y sobrevivir en el entorno en el que se desenvuelven. La combinación ceftazidima-avibactam (CAZ/AVI) desde su aprobación en 2015 por la Food and Drug Administration (FDA) ha demostrado ser muy eficiente frente a bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas, pero al igual que otras estrategias frente a bacterias multiresistentes no está exenta del desarrollo de mecanismos de resistencia. **Métodos.** Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos Web of Science, PubMed y Scopus siguiendo la metodología PRISMA, se incluyeron 29 artículos en los que se reportó la resistencia a CAZ/AVI en aislados clínicos. **Resultados.** los mecanismos de resistencia más relevantes fueron las mutaciones en el gen blaKPC en la posición 179 (D179Y) en el bucle conservado omega estimulada por la exposición previa a CAZ/AVI, generando de esta forma nuevas variantes como blaKPC-31 y blaKPC-33. **Conclusiones.** la evidente presencia de mecanismos de resistencia a CAZ/AVI a pesar de ser una combinación de uso relativamente reciente hace un llamado al uso adecuado de esta combinación.

Palabras clave: ceftazidima-avibactam; Mutación KPC; Resistencia bacteriana a antibióticos; Resistencia a ceftazidima-avibactam; Enterobacterales resistentes a los carbapenemas

ABSTRACT

Antibiotic resistance represents a worldwide problem determined by the ability of batteries to develop resistance mechanisms that allow them to adapt and survive in the environment in which they operate. Since its approval in 2015 by the Food and Drug Administration (FDA), the ceftazidime-avibactam (CAZ/AVI) combination has proven to be very efficient against Gram-negative bacilli that produce carbapenemase, but like other strategies against multiresistant bacteria, it is not exempt from the development of resistance mechanisms. **Methods.** a systematic review of the literature was carried out in the Web of Science, PubMed and Scopus databases following the PRISMA methodology, including 29 articles in which resistance to CAZ/AVI was reported in clinical isolates. **Results.** The most relevant resistance mechanisms were mutations in the blaKPC gene at position 179 (D179Y) in the conserved omega loop, stimulated by previous exposure to CAZ/AVI, thus generating new variants such as blaKPC-31 and blaKPC-33. **Conclusions.** The evident presence of resistance mechanisms to CAZ/AVI, despite being a combination of relatively recent use, calls for the appropriate use of this combination.

Key words: Ceftazidime-avibactam; KPC mutation; Bacterial resistance to antibiotics; resistance to ceftazidime-avibactam; Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

RESUMO

A resistência aos antibióticos representa um problema mundial determinado pela capacidade das bactérias desenvolverem mecanismos de resistência que lhes permitem adaptar-se e sobreviver no ambiente em que operam. Desde sua aprovação em 2015 pela Food and Drug Administration (FDA), a combinação ceftazidima-avibactam (CAZ/AVI) tem se mostrado muito eficiente contra bacilos Gram-negativos produtores de carbapenemases, mas como outras estratégias contra bactérias multirresistentes, é não isentos do desenvolvimento de mecanismos de resistência. **Métodos.** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados Web of Science, PubMed e Scopus seguindo a metodologia PRISMA, incluindo 29 artigos nos quais foi relatada resistência ao CAZ/AVI em isolados clínicos. **Resultados.** Os mecanismos de resistência mais relevantes foram mutações no gene blaKPC na posição 179 (D179Y) na alça ômega conservada, estimuladas pela exposição prévia ao CAZ/AVI, gerando novas variantes como blaKPC-31 e blaKPC-31. **Conclusões.** A evidente presença de mecanismos de resistência ao CAZ/AVI, apesar de ser uma combinação de uso relativamente recente, exige o uso adequado dessa combinação.

Palavras-Chave: Ceftazidima-avibactam; Mutação KPC; Resistência bacteriana aos antibióticos; Resistência a ceftazidima-avibactam; Enterobacteriaceae resistente a carbapenem

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos es un problema de salud pública reconocido globalmente, que en un principio estaba restringido al ambiente hospitalario, sin embargo hoy en día dicha resistencia microbiana la pueden presentar también microorganismos extrahospitalarios (1). El uso indiscriminado de antibióticos a nivel comunitario y nosocomial, el empleo como profilaxis en la crianza de animales (2), la falta de conocimiento y conciencia de la población en el adecuado seguimiento a los tratamientos propuestos por galenos, entre otros. Son factores que favorecen el desarrollo de cepas

bacterianas multirresistentes. Por otro lado, el deficiente desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas refuerza la problemática y limita las opciones de tratamiento frente a microorganismos multirresistentes (3).

Las bacterias que mayor preocupación generan son los bacilos Gram negativos de la familia Enterobacteriaceae como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter* spp., y bacilos Gram negativos no fermentadores en especial *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, ya que poseen la capacidad de producir diversas enzimas denominadas betalactamasas, que en dependencia del tipo de enzima que posean son capaces de inactivar antibióticos betalactámicos como las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos (4,5).

La presencia de bacterias multirresistentes a nivel mundial, la facilidad con la que estas cepas adquieren mecanismos de resistencia y el deficiente desarrollo de nuevos antibióticos, son factores que exigen la búsqueda de distintas estrategias terapéuticas. La combinación de antibióticos de amplio espectro e inhibidores de betalactamasas es una estrategia válida y muy utilizada, como la combinación de ceftazidima y avibactam (CAZ/AVI) (6). CAZ/AVI fue aprobado en el 2015 por la Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos para el tratamiento de infecciones intrabdominales complicada, infecciones complicadas del tracto urinario y neumonía asociada a la ventilación mecánica (7).

CAZ/AVI es una combinación que tiene por un lado a una cefalosporina de tercera generación (ceftazidima) que en sus inicios demostró ser muy eficiente al ser un antibiótico de amplio espectro que inhibe la biosíntesis de peptidoglicano de la pared celular de las bacterias inhibiendo el crecimiento bacteriano y provocando lisis celular y muerte (8). Por otro lado, avibactam que es un inhibidor de las betalactamasas del tipo A, C y algunas de clase D que actúa potenciando la actividad de ceftazidima, que en conjunto se presentan como una alternativa terapéutica válida frente a bacterias productoras de carbapenemasas con la ventaja de que este antimicrobiano es bien tolerado por pacientes hospitalizados (9).

CAZ/AVI a pesar de que ha demostrado ser una combinación muy efectiva frente a diversos microorganismos, no está exenta del potencial que tienen las bacterias para desarrollar o adquirir mecanismos de resistencia que disminuyan la eficacia terapéutica de esta combinación. En este contexto, describimos los mecanismos por los cuales se evidenció resistencia a CAZ/AVI en diferentes Gram negativos.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura referente a la resistencia a CAZ/AVI y

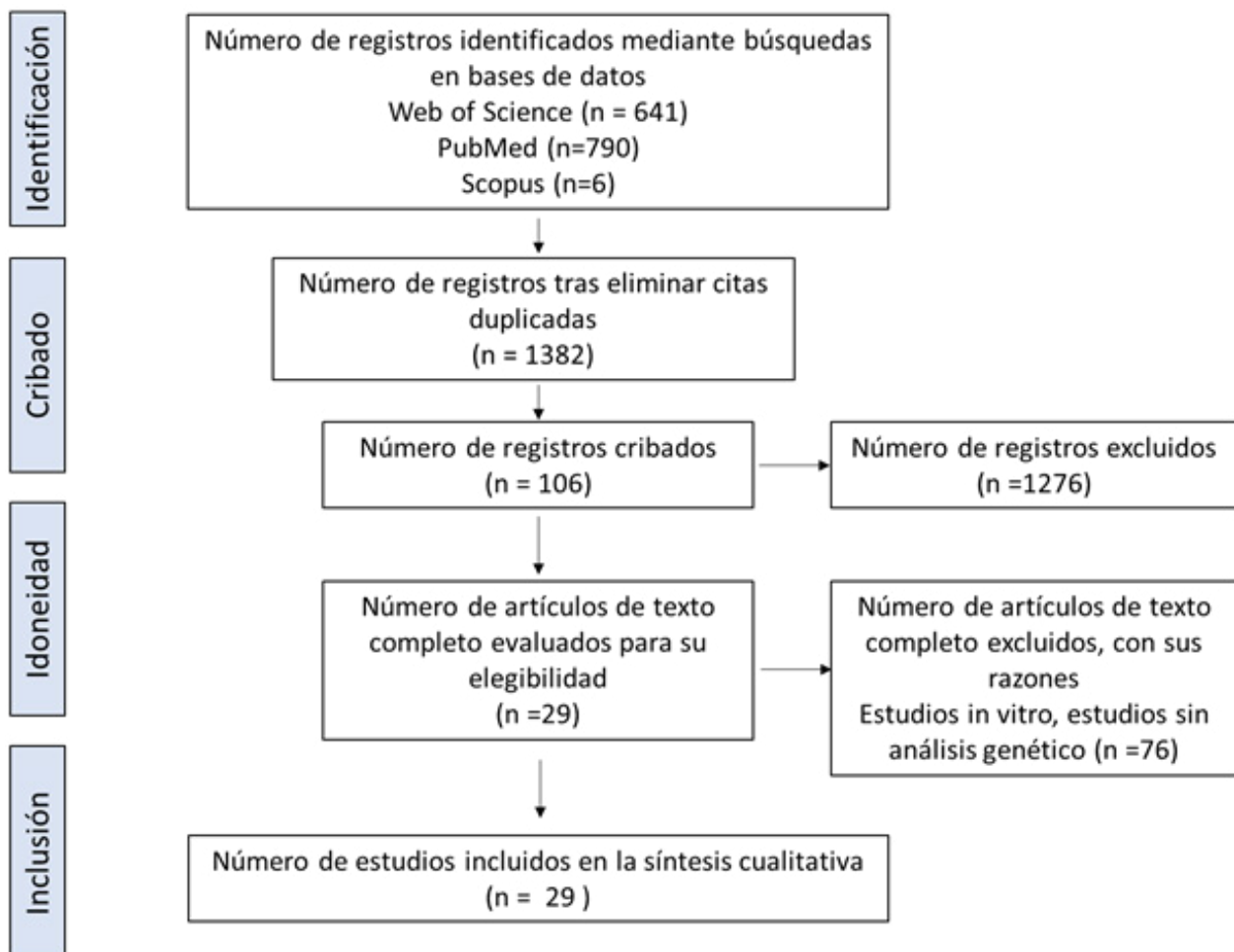
los mecanismos por los cuales presentan dicha resistencia en las bases de datos PubMed, Web of Science y Scopus siguiendo las directrices del informe para revisiones sistemáticas y metaanálisis según la declaración PRISMA (10). Se utilizó los siguientes descriptores DeCs y MeSH: ceftazidime avibactam, resistance, Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas, avycaz resistance y ceftazidime avibactam non-susceptibility utilizando los operadores booleanos AND y OR. Se consideraron artículos en inglés y español publicados entre 2010 y 2021.

Como criterios de inclusión se establecieron: a) Reportes de resistencia a CAZ/AVI en aislados clínicos en los que se mencione el componente genético de resistencia y la metodología utilizada para su determinación, b) estudios epidemiológicos y revisiones sistemáticas sobre resistencia antimicrobiana. Como criterios de exclusión se establecieron: a) estudios in vitro de mecanismos de resistencia a CAZ/AVI. La estrategia de búsqueda está definida en la Tabla 1.

Se identificaron 1437 artículos asociados a los descriptores DeCs y MeSH utilizados para la búsqueda tras eliminar las citas duplicadas fueron 1382, posterior al proceso de cribado y evaluación de idoneidad fueron 29 publicaciones las que se sometieron a evaluación de texto completo.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda utilizada en las diferentes bases de datos.

Base de datos	Combinación de términos
Web of Science	Ceftazidime-avibactam resistance and Klebsiella or ceftazidime-avibactam resistance and klebsiella or avycaz resistance and klebsiella or ceftazidime-avibactam resistance and Escherichia coli or ceftazidime-avibactam resistance and Escherichia coli or avycaz resistance and Escherichia coli or ceftazidime-avibactam resistance and Pseudomonas or ceftazidime-avibactam resistance and Pseudomonas or avycaz resistance and Pseudomonas or ceftazidime avibactam non-susceptibility
PubMed	Resistance to ceftazidime-avibactam
Scopus	Ceftazidime-avibactam resistance or avycaz resistance or ceftazidime avibactam non-susceptibility

**Figura 1.** Diagrama de flujo, estrategia de búsqueda utilizada para la revisión de los reportes de resistencia a CAZ/AVI y los mecanismos de resistencia asociados.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Luego de realizar la búsqueda sistematizada en las bases de datos Web of Science, PubMed y Scopus se obtuvieron 1437 registros de publicaciones relacionadas con el tema de investigación, tras eliminar las citas duplicadas fueron 1382 los registros y siguiendo la metodología de cribado se estableció que 106 artículos se relacionaban con la temática de investigación de los cuales tras aplicar los criterios de inclusión declarados en la metodología se eligieron 29 estudios. El año de publicación de los reportes oscila entre los años 2017 y 2021. En todos los estudios se utilizaron métodos moleculares para identificar y validar los mecanismos de resistencia a CAZ/AVI.

La resistencia a CAZ/AVI se evidenció mediante la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) siguiendo los puntos de corte establecidos por el American Clinical & Laboratories Standards Institute (CLSI) o por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ($\leq 8/4 \mu\text{g/ml}$).

Italia es el país en donde más reportes se registraron (11–17) , 7 reportes, seguido por Estados Unidos (18–23) y China (24–29) con 6 cada uno, Grecia con 4 reportes (30–33), luego Alemania (34,35) y España (36,37) con 2 reportes cada uno, por último, Suiza (38) y Puerto Rico (39) con 1 reporte cada uno. Las bacterias en las que se reportó resistencia a CAZ/AVI fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii* y *Citrobacter koseri*, 24

de los 29 reportes de resistencia a CAZ/AVI fueron en *K. pneumoniae* con un total de 104 cepas aisladas, cómo se puede evidenciar en la Tabla 2. En total fueron 182 cepas en las que se evidencio resistencia a CAZ/AVI. En 27 de 29 reportes se determinó la presencia del gen bla KPC y las variantes bla KPC-2 y bla KPC-3 fueron las que se detectaron previo al desarrollo de resistencia, también se reportó la presencia de bla OXA-2 (37) , bla OXA-48 y bla CTX-M-14 (34), hay que destacar también que en 19 reportes se informó exposición previa a CAZ/AVI antes de desarrollar resistencia (Tabla 2).

Mutaciones en el gen bla KPC, mutaciones en las porinas Ompk35 y Ompk36, sobreexpresión del gen bla KPC-2, bla KPC-3 y la presencia de genes que codifican betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fueron los mecanismos por los cuales los diferentes aislados presentaron resistencia a CAZ/AVI. Las variantes de bla KPC, bla KPC-31 y bla KPC-33 derivadas de mutaciones de bla KPC 3 y bla KPC 2 producto de la mutación en la posición 179 (D179Y) en el bucle conservado omega del gen bla KPC fueron las más frecuentes, también se exhibieron variantes como bla KPC-8, bla KPC-35, bla KPC-44, bla KPC-50 bla KPC-57, bla KPC-82 entre otras que codifican carbapenemasas que les confieren a las bacterias identificadas resistencia a CAZ/AVI. Tabla 2.

En 13 reportes (12,13,16,19,21,22,24,25,28,29,32,35,39) en los que se mencionó mutación del gen bla KPC se informó la exposición previa a CAZ/AVI como un factor que promueve la mutación de dicho

gen a excepción de Gaibani et al. (11) que concluyeron en su reporte que la resistencia en una cepa se generó por la presencia de una mutación independientemente se la exposición a CAZ/AVI por otro lado Galani et al. (32) concluyeron que la resistencia pudo generarse por transmisión horizontal de genes independientemente de la exposición previa. Las mutaciones en bla KPC 2 sobre todo en la posición 179 (D179Y) en el bucle conservado omega se las asoció con la restauración de la susceptibilidad a meropene (21,24).

La sobreexpresión de bla KPC-2 (27) y bla KPC-3 (12,16,23) también se informaron como mecanismos que confieren resistencia a CAZ/AVI, Zhang et al. (27) informaron que la sobreexpresión de bla KPC está relacionada

con la resistencia a CAZ/AVI ya que la dosis de AVI es insuficiente para inactivar el aumento de KPC. Variantes de β -lactamasas de espectro extendido VEB 14 y VEB-25 (30,32) también se reportaron como mecanismo de resistencia a CAZ/AVI independientemente de la exposición previa a dicha combinación.

Both et al. (34) informaron que la isoforma CTX-M-14 mutada también es un mecanismo potencial de resistencia a CAZ/AVI ya que la cepa aislada por ellos, portadora de esta mutación, exhibió una actividad hidrolítica aumentada de ceftazidima, posterior a la exposición pero no fue suficiente para la resistencia completa ya que la CIM fue de 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ similar a al punto de corte según EUCAST

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

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	Hemrajata 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

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)

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	<i>K. pneumoniae</i>	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	<i>K. pneumoniae</i>	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	<i>K. pneumoniae</i>	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	<i>K. pneumoniae</i>	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	<i>K. pneumoniae</i>	Si	> 256 µg/ml	KPC-33

Discusión

La presencia de cepas resistentes a CAZ/AVI en Europa, Asia y el continente americano evidencia la capacidad de las bacterias para adaptarse al medio en el que se desarrollan y la capacidad para generar mecanismos que les confieren resistencia frente a diversos antibióticos. Es así que, a través de mutaciones en genes asociados con el mecanismo de acción del antibiótico y/o la adquisición de material genético ajeno mediante la transferencia horizontal de genes (40) se evidencia cada vez más el incremento de la resistencia bacteriana. Un claro ejemplo es CAZ/AVI, que a pesar de ser un antibiótico de uso reciente resalta la problemática frente a gran capacidad de las bacterias de mutar para resistir el accionar de los antibióticos.

K. pneumoniae productora de carbapenemasas, un bacilo Gram negativo perteneciente a la familia Enterobacteriaceae uno de los microorganismos indicados para el tratamiento con CAZ/AVI (7) y a la vez catalogado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro del grupo de prioridad crítica por presentar multiresistencia a los antibióticos (41) se mencionó en 24 reportes, con un total de 104 cepas aisladas resistentes a CAZ/AVI, con CIM que oscilan entre >8 hasta >256 µg/ml, hace evidente la necesidad de un estricto seguimiento al tratamiento con CAZ/AVI en estos microorganismos ya que poseen la capacidad de adquirir mecanismos

de resistencia con relativa facilidad mediante alteraciones a nivel genómico y sobre todo por el transporte de determinantes de resistencia a través de plásmidos. (42)

Los mecanismos de resistencia reportados con mayor incidencia son; la producción de la enzima KPC-33 que se informó en 10 reportes (11,18,22,24,25,27–29,31,39) y KPC-31 que se informó en 6 (12,13,16,17,21,35) en total fueron 17 cepas productoras de KPC-33 y 17 cepas de 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, 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. La exposición previa a CAZ/AVI se mencionó como un factor determinante en la aparición de las mutaciones en el gen bla KPC (D179Y), motivo por el cual se debe promover estudios en los que se investigue la dosis correcta para evitar la aparición de mutaciones que promuevan resistencia. También se informó que la presencia de la mutación del gen bla KPC en la posición 179 (D179Y) en el bucle conservado omega, restauró la sensibilidad a meropenem (21,24) lo que teóricamente sugiere que se podría utilizar nuevamente meropenem para el tratamiento de estas cepas.

Antinori et al. (14) informaron resistencia a CAZ/AVI en una cepa de *K. pneumoniae*

originada por una delección de los aminoácidos 167-168 en el bucle omega del gen bla KPC de una variante de KPC3 lo que mejoro la afinidad de ceftazidima evitando la unión de avibactam. Por otro lado, Di Pilato et al. (15) en un aislado clínico de *K. pneumoniae* reportaron una duplicación de Leu167 y Glu168 en el bucle Ω y una pérdida de actividad de carbapenemasa, las alteraciones en el bucle omega resultan ser importantes en el desarrollo de resistencia sean delecciones, duplicaciones o mutaciones.

La sobreexpresión de bla KPC-2 (26,27) y bla KPC-3 (12,16,23) generó resistencia debido a que la dosis de AVI es insuficiente para inactivar el aumento en la producción de KPC, este aumento se podría atenuar con la dosificación de una mayor concentración de avibactam (27) siempre teniendo en cuenta que se pueden originar mutaciones a partir de estos genes. Variantes de β -lactamasa de espectro extendido VEB 14 y VEB-25 (30,32) también se reportaron como mecanismo de resistencia a CAZ/AVI independientemente de la exposición previa a dicha combinación, sin embargo al resistencia no fue completa.

Al ser KPC una carbapenemasa extendida por todo el mundo, la aparición de mutantes resistentes estimulados por el uso de CAZ/AVI parece ser una problemática no muy lejana en Latinoamérica con el uso creciente de CAZ/AVI, por otro lado la transmisión horizontal de genes es una estrategia de propagación de mecanismos de resistencia que puede ahondar

la problemática esto junto a las limitaciones de muchos laboratorios para realizar una correcta identificación de los mecanismos de resistencia y una adecuada valoración de la CIM de los diferentes antibióticos utilizados son situaciones a tener en cuenta para un manejo adecuado de nuevas estrategias terapéuticas que se proponen para los tratamientos de microorganismos multirresistentes.

CONCLUSIONES

Las alteraciones en el bucle omega del gen bla KPC producto de mutaciones, delecciones o inserciones resultan ser las de mayor importancia, en la mayoría de los casos se las observo después de una exposición previa a la combinación CAZ/AVI, también cepas productoras de KPC2 o KPC3 aisladas en pacientes deben ser tratadas adecuadamente con esta combinación para evitar generar resistencia. Los reportes de resistencia a CAZ/AVI, aunque son pocos generan un llamado de atención al uso correcto de esta combinación, a continuar con investigaciones que puedan verificar la dosis correcta para evitar se generen mutaciones que confieran resistencia. Es importante también implementar laboratorios que realicen una adecuada identificación de cepas portadoras de carbapenemasas y sobre todo promover el correcto uso de los antibióticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Vivas R, Barbosa AAT, Dolabela SS, Jain S. Multidrug-Resistant Bacteria and Alternative Methods to Control Them: An Overview. *Microb Drug Resist* Larchmt N. agosto de 2019;25(6):890-908.
2. Márquez A, Ortega-Paredes D, Moreira E, Vinuesa C. Prevalencia de *Escherichia coli* resistente a colistina y cefalosporinas de tercera generación aisladas de carcasas y ciegos de pollos broiler en Quito-Ecuador. 25 de abril de 2020;7.
3. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de diciembre de 2015;33(10):692-9.
4. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. junio de 2013;31(6):402-9.
5. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública- INSPI. REPORTE DE DATOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN ECUADOR 2014-2018 [Internet]. 2019 ago [citado 9 de junio de 2021]. Report No.: 1. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf
6. Nguyen CP, Dan Do TN, Bruggemann R, Ten Oever J, Kolwijck E, Adang EMM, et al. Clinical cure rate and cost-effectiveness of carbapenem-sparing beta-lactams vs. meropenem for Gram-negative infections: A systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness analysis. *Int J Antimicrob Agents*. diciembre de 2019;54(6):790-7.
7. Mosley JF, Smith LL, Parke CK, Brown JA, Wilson AL, Gibbs LV. Ceftazidime-Avibactam (Avycaz). *Pharm Ther*. Agosto de 2016;41(8):479-83.
8. Rains CP, Bryson HM, Peters DH. Ceftazidime. *Drugs*. 13 de octubre de 2012;49(4):577-617.
9. Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilarranz R, et al. Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. febrero de 2017;61(2):e01964-16.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol*. 1 de octubre de 2009;62(10):1006-12.
11. Gaibani P, Re MC, Campoli C, Viale PL, Ambretti S. Bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to ceftazidime/avibactam: epidemiology and genomic characterization. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. abril de 2020 [citado 24 de noviembre de 2021];26(4). Disponible en: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000523559800027>
12. Cavallini S, Unali I, Bertonecchi A, Cecchetto R, Mazzariol A. Ceftazidime/avibactam resistance is associated with different mechanisms in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* strains. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 5 de noviembre de 2021;2021.01626.
13. Fontana C, Favaro M, Campogiani L, Malagnino V, Minelli S, Bossa MC, et al. Ceftazidime/Avibactam-Resistant *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* Isolates in a Tertiary Italian Hospital: Identification of a New Mutation of the Carbapenemase Type 3 (KPC-3) Gene Conferring Ceftazidime/Avibactam Resistance. *Microorganisms*. 15 de noviembre de 2021;9(11):2356.
14. Antinori E, Unali I, Bertonecchi A, Mazzariol A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) producer resistant to ceftazidime-avibactam due to a deletion in the bla KPC3 gene. *Clin Microbiol Infect*. Julio de 2020;26(7):946.e1.

15. Di Pilato V, Aiezza N, Viaggi V, Antonelli A, Principe L, Giani T, et al. KPC-53, a KPC-3 Variant of Clinical Origin Associated with Reduced Susceptibility to Ceftazidime-Avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* enero de 2021;65(1):e01429-20.
16. Venditti C, Butera O, Meledandri M, Balice MP, Cocciolillo GC, Fontana C, et al. Molecular analysis of clinical isolates of ceftazidime-avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect [Internet]*. julio de 2021 [citado 24 de noviembre de 2021];27(7). Disponible en: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000697120500024>
17. Venditti C, Nisii C, D'Arezzo S, Vulcano A, Capone A, Antonini M, et al. Molecular and phenotypical characterization of two cases of antibiotic-driven ceftazidime-avibactam resistance in bla(KPC-3)-harboring *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1935-40.
18. Castanheira M, Arends SJR, Davis AP, Woosley LN, Bhalodi AA, MacVane SH. Analyses of a Ceftazidime-Avibactam-Resistant *Citrobacter freundii* Isolate Carrying bla(KPC-2) Reveals a Heterogenous Population and Reversible Genotype. *Msphere.* octubre de 2018;3(5):e00408-18.
19. Hemarajata P, Humphries RM. Ceftazidime/avibactam resistance associated with L169P mutation in the omega loop of KPC-2. *J Antimicrob Chemother.* mayo de 2019;74(5):1241-3.
20. Lebreton F, Corey BW, McElheny CL, Iovleva A, Preston L, Margulieux KR, et al. Characterization of KPC-82, a KPC-2 Variant Conferring Resistance to Ceftazidime-Avibactam in a Carbapenem-Nonsusceptible Clinical Isolate of *Citrobacter koseri*. *Antimicrob Agents Chemother.* julio de 2021;65(7):e00150-21.
21. Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A, et al. Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne bla(KPC-3) Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* marzo de 2017;61(3):e02097-16.
22. Athans V, Neuner EA, Hassouna H, Richter SS, Keller G, Castanheira M, et al. Meropenem-Vaborbactam as Salvage Therapy for Ceftazidime-Avibactam-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia and Abscess in a Liver Transplant Recipient. *Antimicrob Agents Chemother.* enero de 2019;63(1):e01551-18.
23. Humphries RM, Hemarajata P. Resistance to Ceftazidime-Avibactam in *Klebsiella pneumoniae* Due to Porin Mutations and the Increased Expression of KPC-3. *Antimicrob Agents Chemother.* junio de 2017;61(6):e00537-17.
24. Li D, Li K, Dong H, Ren D, Gong D, Jiang F, et al. 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. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1725-31.
25. Shi Q, Yin D, Han R, Guo Y, Zheng Y, Wu S, et al. Emergence and Recovery of Ceftazidime-avibactam Resistance in bla(KPC-33)-Harboring *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 11 Isolates in China. *Clin Infect Dis.* 15 de noviembre de 2020;71:S436-9.
26. Zhu Y, Chen J, Shen H, Chen Z, Yang Q-W, Zhu J, et al. Emergence of Ceftazidime- and Avibactam-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* in China. *mSystems.* 2 de noviembre de 2021;e0078721.
27. Zhang P, Shi Q, Hu H, Hong B, Wu X, Du X, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clin Microbiol Infect [Internet]*. enero de 2020 [citado 24 de noviembre de 2021];26(1). Disponible en: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000505052600022>

- 28.** Wang C, Zhao J, Liu Z, Sun A, Sun L, Li B, et al. In vivo Selection of Imipenem Resistance Among Ceftazidime-Avibactam-Resistant, Imipenem-Susceptible *Klebsiella pneumoniae* Isolate With KPC-33 Carbapenemase. *Front Microbiol.* 23 de septiembre de 2021;12:727946.
- 29.** Sun L, Chen W, Li H, Li L, Zou X, Zhao J, et al. 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. *J Antimicrob Chemother.* 1 de octubre de 2020;75(10):3072-4.
- 30.** Voulgari E, Kotsakis SD, Giannopoulou P, Perivolioti E, Tzouveleki LS, Miriagou V. Detection in two hospitals of transferable ceftazidime-avibactam resistance in *Klebsiella pneumoniae* due to a novel VEB beta-lactamase variant with a Lys234Arg substitution, Greece, 2019. *Eurosurveillance.* 16 de enero de 2020;25(2):2-6.
- 31.** Galani I, Karaikos I, Angelidis E, Papoutsaki V, Galani L, Souli M, et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance through distinct genomic adaptations in KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* of sequence type 39 during treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* enero de 2021;40(1):219-24.
- 32.** Galani I, Karaikos I, Souli M, Papoutsaki V, Galani L, Gkoufa A, et al. Outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* endowed with ceftazidime-avibactam resistance mediated through a VEB-1-mutant (VEB-25), Greece, September to October 2019. *Eurosurveillance.* 23 de enero de 2020;25(3):10-6.
- 33.** Galani I, Antoniadou A, Karaikos I, Kontopoulou K, Giamarellou H, Souli M. Genomic characterization of a KPC-23-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 clinical isolate resistant to ceftazidime-avibactam. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* junio de 2019;25(6):763.e5-763.e8.
- 34.** Both A, Buettner H, Huang J, Perbandt M, Campos CB, Christner M, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam non-susceptibility in an MDR *Klebsiella pneumoniae* isolate. *J Antimicrob Chemother.* septiembre de 2017;72(9):2483-8.
- 35.** Göttig S, Frank D, Mungo E, Nolte A, Hogardt M, Besier S, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in vivo. *J Antimicrob Chemother.* 1 de noviembre de 2019;74(11):3211-6.
- 36.** Hernandez-Garcia M, Sanchez-Lopez J, Martinez-Garcia L, Becerra-Aparicio F, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, et al. Emergence of the New KPC-49 Variant Conferring an ESBL Phenotype with Resistance to Ceftazidime-Avibactam in the ST131-H30R1 *Escherichia coli* High-Risk Clone. *Pathogens.* enero de 2021;10(1):67.
- 37.** Fraile-Ribot PA, Mulet X, Cabot G, del Barrio-Tofino E, Juan C, Perez JL, et al. 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*. *Antimicrob Agents Chemother.* septiembre de 2017;61(9):e01117-17.
- 38.** Poirel L, Vuillemin X, Juhas M, Masseron A, Bechtel-Grosch U, Tiziani S, et al. KPC-50 Confers Resistance to Ceftazidime-Avibactam Associated with Reduced Carbapenemase Activity. *Antimicrob Agents Chemother.* agosto de 2020;64(8):e00321-20.
- 39.** Giddins MJ, Macesic N, Annajhala MK, Stump S, Khan S, McConville TH, et al. Successive Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance through Distinct Genomic Adaptations in bla(KPC-2)-Harboring *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 307 Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* Marzo de 2018;62(3):e02101-17.

40. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. abril de 2016;4(2).

41. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

42. Clegg S, Murphy CN. Epidemiology and Virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol Spectr* [Internet]. 5 de febrero de 2016

[citado 16 de enero de 2022]; Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/microbiolspec.UTI-0005-2012>

Conflicto de intereses: Ninguno declarado por los autores.

Financiación: Ninguna declarada por los autores.

Agradecimiento: Q.F. Jonathan Ortiz. MSc y Carem Francelys Prieto Fuenmayor por su colaboración, asesoría, conocimiento y palabras de aliento para culminar con este trabajo de investigación.

ACERCA DE LOS AUTORES

Daniel Fernando Idrovo Condo. Licenciado en Laboratorio Clínico-Universidad de Cuenca, Especialista en Hematología en el Laboratorio Clínico y Manejo del Banco de Sangre -Pontificia Universidad Javeriana Bogotá-Colombia. Docente de la carrera de Laboratorio Clínico Universidad de Cuenca. Jefe Administrativo de Laboratorio Hospital Santa Inés de Cuenca, Ecuador.