

<https://doi.org/10.35839/repis.2.2.224>

BETALACTAMASAS: LA EVOLUCIÓN DEL PROBLEMA.

Astocondor-Salazar, Lilian^{1,a}

ABSTRACT

The problem of antimicrobial resistance, is as old as the creation of the first antimicrobial, its irrational and indiscriminate use, has put in competition to the same bacterium who trying to survive generates mechanisms to evade these antimicrobials that the human being creates for the purpose with more spectrum, generating a vicious and endless cycle. Among its most successful mechanisms is the creation of enzymes called beta-lactamases which hydrolyze beta-lactams, the most widely used antimicrobial family in our times. Generating real public health problems in countries where their presence is evident above 50%, dramatically affecting morbidity, mortality and costs. From the foregoing, we believe it is necessary to understand the problem from the beginning, evaluating its evolution in different realities and the therapeutic alternatives we have in front of them.

Key words: epidemiology; gram-negative bacteria; Enterobacteriaceae infections; carbapenemases; drug resistance; antibacterial agents; carbapenems, BLEE.

RESUMEN

El problema de la resistencia antimicrobiana es tan antiguo como la creación de los primeros antimicrobianos, su uso irracional e indiscriminado, ha puesto en competencia a la misma bacteria quien tratando de sobrevivir genera mecanismos para evadir estos antimicrobianos que el ser humano crea con la finalidad de con mayor espectro, generando un círculo vicioso e interminable. Entre sus mecanismos más exitosos esta la creación de enzimas llamadas betalactamasas las cuales hidrolizan a los betalactámicos, familia de antimicrobianos más usados en nuestros tiempos. Generando reales problemas de salud pública en países donde se evidencia presencia de los mismos por encima del 50% repercutiendo dramáticamente en la morbilidad, mortalidad y costos. Por lo expuesto anteriormente creemos necesario entender el problema desde sus inicios, evaluando su evolución en diferentes realidades y las alternativas terapéuticas que tenemos frente a ellos

Palabras Claves: Epidemiología, bacterias gram-negativas, Enterobacteriaceae, carbapenemasas, resistencia farmacológica, antibióticos, carbapenémicos, BLEE

¹Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión - Callao, Perú.

^a Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

Correspondencia a:

Lilian Astocondor Salazar
maritaastocondorsalazar@gmail.com

Fecha de recepción: 06 de agosto del 2018

Fecha de aprobación: 18 de noviembre del 2018

Citar como:

Astocondor-Salazar, L. Betalactamasas: La Evolución del Problema. Rev Peru Investig Salud. 2018;2(2):42-49



2616-6097/©2018. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

INTRODUCCIÓN

Las betalactamasas son enzimas que degradan el anillo betalactámico y actúan como mecanismos de resistencia natural de algunas bacterias. La primera vez que se identificaron estas enzimas fue en 1940 en una cepa de *E. Coli*¹. Estas enzimas naturales son utilizadas por las bacterias para competir por un nicho con otros microorganismos. Sin embargo, desde la masificación del uso de la penicilina (1941) empiezan a aparecer las primeras cepas de resistencia a *Staphylococcus* y con ellas las llamadas penicilinasas. Motivando la creación de nuevos antimicrobianos de mayor espectro y el inicio de la evolución de mecanismos de resistencia desarrollados por las bacterias para sobrevivir².

Estas betalactamasas pueden estar codificadas cromosómicamente en algunas bacterias o pueden ser transmitidas de manera horizontal a través de material genético localizados en elementos genético como los integrones o insertados en elementos móviles como transposones y plásmidos^{3,4}. En este último se basa su éxito, pues facilita su diseminación.

DEFINICIÓN

Los betalactámicos son una gran familia de antimicrobianos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, monobactams e inhibidores de penicilinasas), teniendo al anillo betalactámico como un componente en común, estos representan el 50% de los antimicrobianos prescritos a nivel mundial^{5,6}. Su mecanismo de acción consiste en la destrucción de la pared celular de las bacterias a través de fijación a las PBP⁶. Por lo tanto, las bacterias, en su mayoría gram negativas, utilizan enzimas llamadas betalactamasas para hidrolizar el anillo betalactámico, inhibiendo su mecanismo de acción.

Estas betalactamasas se diferencian por su espectro de resistencia, así tenemos las Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), la cual confiere resistencia a las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda (excepto las cefamicinas como la cefoxitina o cefotetan), tercera, cuarta generación y aztreonam, siendo inhibidas por los inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulámico y sensibles o los carbapenems⁷.

Las AmpC, se encuentran naturalmente codificadas a nivel cromosómico (gen ampC) en algunos géneros bacterianos, conocidos bajo el acrónimo de AMPCES como *Aeromonas* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, entre otras. Estas confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas de primera a tercera generación y aztreonam exceptuando las cefalosporinas de cuarta generación, no son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas, sensibles a carbapenems. Este tipo de mecanismo cromosomal sin embargo, también es frecuente encontrar en microorganismos no productores de AmpC (o productores débiles) como *Salmonella* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., cuya resistencia es codificadas en plásmidos^{8,9,10}.

Entonces las AmpC pueden clasificarse en cromosómicos y plasmídicos según su forma de obtención del gen de resistencia ampC, pero además según el sistema que regula la expresión del gen ampC siendo inducibles o constitutivos (llamados también no inducibles). Para entender este último punto es importante recordar que el gen ampC es inducido a producir la enzima AmpC para hidrolizar la acción de los betalactámicos, tras una serie de mecanismos iniciados por productos de degradación de la pared celular bacteriana 1,6 anhidromuropéptidos (1,6 amp), estos productos ingresan al citoplasma bacteriano a través de una permeasa AmpG (codificada por gen ampG) ya en el citoplasma estos 1,6 amp. Actúan como moléculas señal del inductor AmpR (codificado por gen ampR) al unirse inducirán la expresión del gen ampC para que realice su acción¹¹.

Por otro lado existe además un sistema de represión para controlar la inducción del gen ampC, la cual es realizado por la enzima AmpD (codificado por el gen ampD) que fragmenta el 1,6amp hasta convertirlo en otros péptidos los cuales son reusados para formar el UDP-N-acetilmuramilpentapéptido, esta al unirse al AmpR lo bloquea dejando de inducir la transcripción del gen ampC, también está involucrado el gen ampE quien junto con el gen ampD forman el operón ampDE la cual codifica una proteína sensora necesaria para la inducción. Las cepas desreprimidas son aquellas que presentan una hiperproducción de enzimas AmpC y esto se debe a una mutación de los genes ampR y ampD, perdiendo así su capacidad de ser inducidas de manera natural para convertirse en constitutivas¹¹.

Y finalmente están las carbapenemasas que representan a las betalactamasas con mayor espectro de hidrólisis sobre los antibióticos betalactámicos pues incluyen a los carbapenémicos. Entre los bacilos que mayormente se aísla este mecanismo de resistencia se encuentran *K. pneumoniae* y *E. coli*. Las bacterias productoras de estas carbapenemasas son una amenaza mundial según los continuos reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) por el aumento de la morbilidad y mortalidad que producen. Las carbapenemasas que se identifican con mayor frecuencia son KPC, NDM -1, IMP, VIM, OXA-48 y OXA-181.¹²

CLASIFICACIÓN

Ante el descubrimiento de varias betalactamasas fue necesario su clasificación. En el año 1980 Ambler las clasificó según su estructura, considerando la interacción enzima sustrato y sus secuencias de aminoácidos, distinguiendo 4 clases: A, B, C, D.¹

Las de clases A, C y D son serin-enzima, caracterizadas por la presencia obligada de una serina en el sitio activo, que media la hidrólisis.¹³

Las de clase B poseen una o dos moléculas de zinc asociados al sitio activo, llamadas metalo-B-lactamasas. Estas enzimas actúan a través de las moléculas de Zinc atacando directamente a los grupos carbonilo y amida de todos los B-lactámicos en general, salvo los monobactámicos.¹³

En el año 1989, Karen Bush establece una clasificación funcional de las B-lactamasas, En el año 1995 surgió otra clasificación realizada por Bush-Jacoby - Madeiros siendo actualizada en el 2010 por Bush y Jacoby. Considerando aspectos como los pesos moleculares, puntos isoeléctricos, perfiles de sustrato y capacidad de ser inhibidas por sustancias como el ácido clavulánico y tazobactam o EDTA.¹⁴ La clasificación de Bush y Jacoby como la de Ambler están correlacionadas¹⁵(Tabla 1)

BLEE

La mayor parte de BLEE pertenece a la clase A, siendo los 3 tipos principales, TEM, SHV y CTX-M, y otros poco frecuentes como PER, GES, VEB, BES, BEL, TLA y SFO. Las BLEE tipo TEM y SHV se empezaron a describir en los años ochenta y derivan de sus predecesoras TEM-1, TEM-2 y SHV-1 por mutaciones puntuales que amplían el espectro. Las BLEE CTX-M derivan de enzimas cromosómicas de *Kluyvera* spp. Y tienen una

importancia clínica por una mayor expansión en los últimos años, tanto en el ámbito nosocomial como en la comunidad¹⁶. AmpC

Los genes que codifican las B-lactamasas AmpC conocidas como AmpC adquiridas o plasmídicas (AmpCp) confieren el mismo patrón de resistencia que el de la hiperproducción de B-lactamasas AmpC cromosómicas. Entre las AmpCp descritas están CMY, ACT, FOX, MOX, DHA, MIR, ACC, CFE y LAT, entre ellas la familia CMY es la más prevalente. Además, se han encontrado AmpC de espectro extendido, conocidas así por su ampliación de hidrólisis a cefalosporinas de cuarta generación.

Carbapenemasas

Las carbapenemasas se clasifican en las clases moleculares A, B y D. Entre la clase A son las de mayor diversidad y son, NMC

(not metallo enzyme carbapenemase), IMI (imipenem-hydrolyzing B-lactamase), SME (Serratia marcescens enzyme), GES (Guiana extended spectrum), la descrita con más frecuencia en enterobacterias es KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemase), que presenta actividad hidrolítica sobre todos los B-lactámicos y es inhibida parcialmente por ácido clavulánico, tazobactam y ácido borónico. Las carbapenemasas de clase B o metalo-B-lactamasas como IMP (active on imipenem), VIM (Verona integron-encoded metallo-b-lactamase) y NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) hidrolizan todos los B-lactámicos excepto aztreonam, y son inhibidas por quelantes metálicos como EDTA (ácido etilen-diamino-tetra-acético) y ácido dipicolínico. En el grupo de B-lactamasas de clase D, la más frecuente en enterobacterias es OXA-48, OXA 128.¹⁷.

Tabla 1. Comparando los sistemas de nomenclatura.

Bush-Jacoby	Ambler	Sustratos	Inhibidos por EDTA	Inhibidos por Ácido Clavulámico o Tazobactam	Tipos de Enzimas Betalactamasa	
1	Clase C	Cefalosporinasas Cefamicinasas	(-)	No	P99 FOX-4	
2	Clase A	Penicilinas	(-)	Si	PC1	
2a				Si	TEM -1, SHV-1	
2b				Si	TEM - 10, SHV-2	
2be		Cefalosporinas		Si	TEM - 30	
2br				No	TEM - 50	
2ber				No	RTG - 4	
2ce				Si	OXA - 1	
2d	Clase D	Penicilinas	(-)	Variable	OXA - 11	
2de		Cefalosporinas			OXA - 23	
2df		Carbapenémicos			CepA	
2e	Clase B	Carbapenémicos	(+)	Si	KPC-2	
2f				Variable		
3				B1	No	NDM-1, VIM-2, IMP-1
3a				B2		CphA
3b				B3		L1

Fuente: Robert A. Bonomo. b-Lactamasas: A Focus on Current Challenges. Cold Spring Harb Perspect Med 2017;7:a025239. Basado en datos de Bush y Jacoby (2010).

EPIDEMIOLOGÍA

La extensión de las betalactamasas a nivel mundial es alarmante, siendo la resistencia bacteriana a gram negativos

un tema urgente. Las bacterias gram negativas más representativas son; entre las Enterobacterias. *E.Coli* y *Klebsiella pneumoniae* y entre las ambientales *Pseudomonas* *Acinetobacter*.

Hospitalaria

Las tasas de BLEE nosocomiales en los Estados Unidos mostraron una tendencia significativamente creciente (7.8% en 2010 y 18.3% en 2014). En el sudeste y este de Asia, las tasas de detección nosocomial de aislamientos de *E. coli* BLEE fueron de 20 a 40%, y las tasas mostraron una tendencia creciente en muchos países. En China ha sido alta (60-70%) de detección de BLEE, siendo para *K. pneumoniae*, y *E. coli* un aumento entre (15-60%) y (50-60%) respectivamente¹⁸.

En el 2017 se realizó un metaanálisis, donde se evidencia que las tasas de detección de BLEE en centros de atención a largo plazo eran de 10 a 60% en Países europeos y 50% en China, mostrando similitud a los datos recogidos en hospitales.¹⁸

En Latinoamérica entre un 45 – 53% de *Klebsiella pneumoniae* aislados como causas de Infecciones asociadas a la atención en Salud son no susceptibles a cefalosporinas de tercera generación comparado con un 21 – 27% hallado en hospitales de Estados Unidos⁷.

La prevalencia de AmpC hasta el 2010 era menor que los BLEE, pero su capacidad de diseminación mediante plásmidos, cuyos genes tipo AMPC más frecuentes son gen *blaCMY2* (*E. Coli*) y el *blaDHA-1* (*K. pneumoniae*), han hecho que la prevalencia en países como Sudeste Asiático y Europa sea 12% y 10% respectivamente¹⁹.

Desde el primer reporte de KPC en el año 1996, en Carolina del Norte, y de la identificación de NDM en el 2008 en India, la diseminación de este mecanismo de resistencia es alarmante identificándose en Europa, Asia, Medio Oriente, América Central y del Sur, África y Oceanía. Incluso en el 2017 la OMS debido a los constantes reportes donde se evidencia un aumento del de resistencia a carbapenémicos de hasta 50% y con ello el aumento de la mortalidad, decidió publicar una lista de los patógenos considerados una amenaza para la salud humana, destacando en el grupo las enterobacterias, *Pseudomonas* y *Acinetobacter* resistentes a carbapenems.¹⁹

En países como India, Turquía y Grecia son considerados endémicos, presentando valores críticos por ejemplo Grecia ha experimentado una de las más altas resistencias a los carbapenémicos en bacterias gram negativas a nivel mundial. En el 2001, el sistema griego para la vigilancia de resistencia a los antimicrobianos reportaba resistencia al carbapenem de <1%; evidenciándose un aumentó a 30% en salas de hospital

y 60% en UCI hasta 2008. Tendencia que va en aumento según datos del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades EARS-Net del 2014, donde se evidenció que un 62.3% de *K. pneumoniae* aisladas fueron resistentes a los carbapenémicos²⁰.

De la misma manera en India, en el 2009 en un estudio para el monitoreo de la resistencia antimicrobiana, Trends 2009, se evidenció que un 28% de los aislamientos portaban más de 1 gen de carbapenemasas; siendo el gen más común *blaNDM-1*. Hospitales en India y Pakistan reportan tasas de prevalencia de bacterias productoras de blaNDM en las UCI que oscilan entre el 2% y el 13,5%²².

En nuestra región el 2006, Colombia fue el primer país. para informar sobre una *Pseudomonas aeruginosa* que produce KPC. Desde entonces, otros países, incluyendo Argentina, Chile, y México, han reportado la introducción de productores de KPC. enterobacterias: la mayor prevalencia de *blaKPC*-positivo Bacteria fuera de Colombia se encuentra en Brasil, con diseminación. Posteriormente en 2011 se empiezan a reportar aislamiento de NDM, este mecanismo de resistencia fue detectado en Guatemala. En 2012 se detectó en Colombia en *Klebsiella pneumoniae*, en Paraguay en *Acinetobacter pittii* y en Uruguay en *Providencia rettgeri*. Para el 2013 otros países habían reportado el hallazgo de la circulación de este mecanismo: Argentina en *P. rettgeri*, Brasil en *P. rettgeri*, Honduras en *A. baumannii*, México en *P. rettgeri*, Nicaragua en *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter Cloacae*; y, recientemente, Costa Rica en *E. coli*.²¹

La primera evidencia de este tipo de resistencia en hospitales peruanos fue el año 2013 con el aislamiento en hemocultivo de una *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en un paciente de UCI.²² Tres años después en el 2016 se publicó la primera serie de casos de aislamiento de *K. pneumoniae* productora de metalobetalactamasa tipo NDM, siendo 11 los casos en UCI.²³

Comunitario

La migración de Enterobacterias productoras de BLEE del entorno hospitalario al comunitario va en aumento para lo cual se destaca la emergencia y diseminación de las BLEE de tipo CTX-M en todo el mundo¹⁸.

Hace más de 12 años, la prevalencia reportada para cepas portadoras de BLEE adquiridas en la comunidad era menor al 5%²⁴, ahora estudios más actuales como en el 2015 reportan en Chile un valor cercano al 17%²⁵.

En el del 2010, estimaron el transporte comunitario de BLEE en Asia, la Cuenca del Mediterráneo Oriental y África de fueron de 70%, 35% y 15% respectivamente.²³ La falta de higiene y el consumo descontrolado de antibióticos observados en países de bajos ingresos ciertamente contribuyeron a la diseminación de estas enzimas a través de la transmisión fecal.

Por contraste, la prevalencia del transporte de BLEE en las comunidades europeas y norteamericanas sigue siendo bastante baja (<10%), aunque aumenta constantemente.²⁶ Por lo tanto, las personas que viajan desde un área de baja prevalencia a un área endémica tendrían mayor riesgo de adquirir bacterias resistentes a múltiples fármacos.¹⁸

En nuestro país, un estudio realizado en Perú en el año 2015 revela que de las 235 muestras fecales de pacientes ambulatorios con cuadros de gastroenteritis se aislaron un 64,2% de enterobacterias productoras de BLEE siendo *Escherichia coli* 86,1%, *Klebsiella pneumoniae* 7,9%, *Salmonella sp.* 2,6%, *Enterobacter cloacae* 2,0% y *Proteus mirabilis* 1,3%. El 89,1% de las enterobacterias productoras de BLEE presentaron el gen blaSe.²⁷ Otro estudio realizado en el 2016 para determinar portadores de Enterobacterias en pacientes comunitarios y sus mascotas, se aislaron 61,0 % (36/59) de portadores fecales de enterobacterias productoras de BLEE en muestras de heces de humanos y que el 65,4% (17/26) de la muestra fueron positivos para enterobacterias productoras de BLEE en las heces de sus mascotas.²⁸

Sorprendentemente las metalobetalactamasas de tipo NDM están siendo reportadas en ambientes comunitarios. Una evaluación realizada al agua potable y de filtración en la India en el 2011, evidenció que el 4% de las muestras de agua potable y un 30% de muestras de agua de filtración contenían bacterias blaNDM-1.^{20,29}

Viajeros

Los viajeros internacionales que adquieren bacterias BLEE durante estancia en países en desarrollo, es más frecuente. En Europa, el 20-50% de los viajeros mostraron colonización fecal de Bacterias productoras de BLEE después de su viaje¹⁶. Las tasas de adquisición más altas se observaron después de viajar

a Asia, y más precisamente al sur de Asia, con un rango de 46% a 85% respectivamente. En India se puede llegar al 90% de los viajeros²⁶.

Los viajes a Oriente Medio o África del Norte también están asociados con altas tasas de la adquisición (13–44%), mientras viajar a África subsahariana (10–47%) o América Latina (0–31%) presentan tasa de adquisición más baja. Sin embargo, existen diferencias significativas entre países de cada continente. Por ejemplo, en el estudio VOYAG-R se observó que, en América del Sur, la tasa de adquisición al regresar de Perú alcanzó el 85%, mientras solo un 2% los que regresaron de la Guayana Francesa^{9,26}.

TRATAMIENTO

Carbapenémicos

Son la primera elección frente a las bacterias gram negativas productoras de BLEE y AmpC, sin embargo, debido a la presión selectiva que pueda generar Imipenem o Meropenem frente a *Pseudomonas*, *Acinetobacter* u otras Enterobacterias y ante la expansión de las carbapenemasas se recomienda el uso de un carbapenémico de menor espectro como Ertapenem. Exceptuando los casos en que el paciente se encuentre en estado crítico.³⁰

Inhibidores de Betalactamasas

Resulta ser una buena alternativa para las AmpC donde no se evidencia hidrólisis para Inhibidores de betalactamasas, se plantea el uso de Piperacilina/Tazobactam, es una indicación controversial en el caso de pacientes críticos. Existen estudios en paciente con Bacteremia para ver mortalidad relacionado con tratamiento empírico, uno de ellos fue realizado por Tamma et al concluyen que los pacientes que reciben piperacilina/tazobactam tenían dos veces más riesgo de morir en comparación con los tratados con carbapenémicos, sin embargo, en otro estudio realizado por Guitierrez – Guitierrez et al no confirman lo mismo. Finalmente, el estudio de MERINO concluye que se debe realizar el cambio a carbapenémicos si se aísla la presencia de una bacteremia por Enterobacteria productora de BLEE o AmpC. Se menciona como buena alternativa a piperacilina/tazobactam cuando el MIC es < 16/4.³⁰

Con respecto al tratamiento de KPC el uso de Carbapenémicos aún es controversial, considerando una mejor la terapia

combinada, en un estudio de Tumbarello se observó que la mortalidad era menor en tratamiento combinado con meropenem con MIC < 16, llegando a una supervivencia en 87% para meropenem con MIC >4 mg/L, 75% de supervivencia con meropenem con MIC < 8 mg/L % en meropenem y 65% de supervivencia para MIC > 16 mg/L.³¹

Tigeciclina

La evidencia in vivo de la eficacia de Tigeciclina en infecciones causadas por las BLEE son escasas. Tigeciclina utilizado solo o en combinación ha demostrado ser eficaz (63–91%) contra infecciones intraabdominales, piel y tejidos blandos producido por bacterias MDR, incluida la BLEE Enterobacterias.³¹

Con respecto a su uso para bacterias productoras de carbapenemasas, la tigeciclina es efectiva y bien tolerada, pero como parte de una terapia combinada y con un MIC 1mg/ml o menos con dosis altas (200 mg como dosis de carga luego 100mg cada 12h).³¹

Aminoglucósidos

Su uso como monoterapia no es recomendada. Sin embargo, su asociación con betalactámicos ha demostrado sinergia in vitro, por lo cual podría usarse en combinación con otros fármacos en pacientes con infecciones abdominales y de tracto urinario con BLEE confirmada o sospechada para evitar el uso de carbapenémicos. In vitro algunas bacterias KPC son sensibles a gentamicina siendo una opción para terapia combinada con tigeciclina o colistina, considerando el riesgo de nefrotoxicidad.³¹

Fosfomicina

La formulación oral de fosfomicina es usada en el tratamiento de Cistitis por BLEE. La susceptibilidad a la fosfomicina de las enterobacterias productoras de BLEE es alta (95.1% para *E. coli* y 83.8% para *K. pneumoniae*). Sin embargo, la resistencia reportada a Fosfomicina por *E. coli* podría llegar hasta un 7%.³²

Colistina

Consideraba una buena opción contra bacterias productoras de KPC, sin embargo, la nefrotoxicidad como una reacción adversa frecuente a altas dosis, puede limitar su uso e

indicación de dosis subóptimas que contribuyan también a la resistencia a colistina. Se recomienda en tratamientos para bacterias productoras de carbapenemasas incluir colistina en combinación a altas dosis (9 millones de unidades, Como dosis de carga seguida de 4.5 millones de unidades cada 12 h en un paciente con función renal normal). Monitorizando toxicidades mencionadas.³³

Nuevos antibióticos

Avibactam, es el primer inhibidor de beta-lactamasa que no tiene un anillo de beta-lactamas. En su lugar, tiene una estructura de diaza-biciclo-octano (DBO) como marco principal. Este núcleo heterocíclico es el principal acilador nucleofílico para atacar la carbapenemasa basada en serina. Además, es un inhibidor reversible, por lo tanto, una molécula de avibactam se puede reciclar y puede inactivar varias moléculas de carbapenemasa de forma casi indefinida, lo cual lo hace más efectiva. Su combinación con ceftazidima obtuvo un espectro de inhibición efectiva de KPC, AmpC y OXA-48 (parcialmente), pero no es efectivo para Metalobactamasas.

Sin embargo, la unión de Avibactam con el Aztreonam puede ser prometedor, pues recordemos que este último es intrínsecamente resistente a las metalobetalactamasas, lo cual podría potenciarse con la acción del Avibactam.³⁴

Vaborbatam – meropenem. Vaborbatam es un inhibidor que no tiene un anillo de betalactámicos. Tiene en su estructura el ácido borónico, reaccionando con la serina en el sitio activo de la carbapenemasa para inactivarla. Su combinación con meropenem es efectiva en la clase A (KPC), la clase C (AmpC) y la clase D OXA, pero no se espera ningún efecto en la clase B MBL como NDM-1.³⁴

Relebactam-imipenem / cilastatina. El Relebactam es la estructura del avibactam con la adición del anillo de piperidina al grupo carbonilo del segundo carbono. Como resultado, el relebactam puede mostrar un impedimento estérico de la bomba de salida bacteriana, así como la capacidad de inhibir la carbapenemasa basada en la serina-proteasa. La combinación de relebactam con imipenem / cilastatina está bajo evaluación clínica.³⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salim Máttar et. Al. Emergencia de la resistencia antibiótica debida a las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE): detección, impacto clínico y epidemiología. *Infectio* 2007; 11(1): 23-35.
2. Moises Morejón García. Betalactamasas de espectro extendido. *Revista Cubana de Medicina*. 2013;52(4):272-280.
3. Suárez, C., & Gudiol, F. (2009). Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(2), 116–129.
4. Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(4):648-56.
5. King D, Sobhanifar S, Strynadka N. The Mechanisms of Resistance to β -Lactam Antibiotics. In: Gotte M, Berghuis A, Matlashewski G, Wainberg M, Sheppard D, editores. *Handbook of Antimicrobial Resistance*. New York: Springer Science; 2017. p. 177-95.
6. Quiñones Pérez Dianelys. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2017;69(3)
7. Jorge Calvo et. Al. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gram negativos. *Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011.
8. Manuel Guzmán-Blanco. et. Al. Extended spectrum B-lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(4):421–433.
9. Cordeiro NF, Nabón A, García-Fulgueiras V, Álvarez M, Sirok A, Camou T, et al. Analysis of plasmid mediated quinolone and oxyimino-cephalosporin resistance mechanisms in Uruguayan *Salmonella enterica* isolates from 2011 to 2013. *J Glob Antimicrob Resist* 2016;(6):165-171.
10. Cejas D, Vignoli R, Quinteros M, Marino R, Callejo R, Betancor L, et al. First detection of CMY-2 Plasmid Mediated β -lactamase in *Salmonella Heidelberg* in South America. *Rev Argent Microbiol*2014;46(1):30-3.
11. Del Valle Martínez Rojas D. Betalactamasas tipo AmpC: generalidades y métodos para detección fenotípica. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología* 2009; 29:78-83.
12. Alejandra Vera-Leiva, et.al. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (5): 476-484.
13. Palzkill T. Metallo-beta-lactamase structure and function. *Ann N Y Acad Sci Jan*;1277:91-104.
14. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 March 1, 2010;54(3):969-76.
15. Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(4):648-56.
16. A. Rivera et al. Importancia de los controles de calidad para la detección de la resistencia a antibióticos β -lactámicos en enterobacterias *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(Supl 1):30-36
17. Vera-Leiva Alejandra, et.al. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (5): 476-484.
18. Yong Chong, Shinji Shimoda, Nobuyuki Shimono. Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infection, Genetics and Evolution*.
19. World Health Organization. www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteriaantibiotics-needed/en WHO Junio 2017.
20. Latania K. Logan, Robert A. Weinstein. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(S1):S28–36.
21. Leiva Alejandra, et.al. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (5): 476-484.
22. Jorge Velásquez, et.al. *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes. Primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú. *Rev Soc Peru Med Interna* 2013; vol 26 (4).
23. Cristhian Resurrección-Delgado, et.al. *Klebsiella pneumoniae* nueva Delhi metalo-betalactamasa en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.
24. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum betalactamasas. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(4):780–3.
25. Avilés C, Betancour P, Velasco CL, Godoy R, Barthel E, Martínez F. Factores asociados a infecciones urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido: una cohorte prospectiva. *Rev Chilena Infectol*. 2016;33(6):628-634.



26. L.Armand-Lefèvre, b, et.al. Travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Médecine et maladies infectieuses* xxx (2017) xxx-xxx.
27. Fabiola Colquechagua Aliaga, Carlos Sevilla Andrade, Edgar Gonzales Escalante. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú. *Rev. peru. med. exp. salud publica* vol.32 no.1 Lima ene./mar. 2015.
28. Franklin R. Aguilar-Gamboa, Olivia Santamaría-Veliz, Nieves Elizabeth Vargas Machuca-Acevedo, Heber Silva-Díaz. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales de humanos y mascotas. Chiclayo, Perú. *Rev. peru. med. exp. salud publica* vol.33 no.2 Lima abr./jun. 2016.
29. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis*.2011; 11:355-62.
30. Matteo Bassetti, et.al. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis* 2016, 29:583-594.
31. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55:943-950.