

Comunicado Técnico

Vigilancia intensificada por laboratorio de resistencia a ceftazidima/avibactam mediada por betalactamasas en Enterobacterales, en Colombia

Coordinadora

Carolina Duarte Valderrama

Subdirectora

Omayda Cárdenas Bustamante

Elaborado por:

Sandra Yamile Saavedra Rojas
María Victoria Ovalle Guerrero
María Alejandra Gutierrez
Carolina Duarte Valderrama
Grupo de Microbiología

Revisado por:

Omayda Cárdenas Bustamante
Subdirectora técnica

Aprobado por:

Tomás Gilberto Prasca Cepeda
Director Técnico

Subdirección Laboratorio Nacional
de Referencia

Dirección Redes en Salud Pública

Subdirección Laboratorio Nacional
de Referencia

Dirección Redes en Salud Pública

Dirección Redes en Salud Pública

El documento requirió revisión por la Oficina Asesora de Jurídica: SI NO

El documento requirió revisión por una instancia externa asesora: SI NO ¿Cuál?
OPS/OMS y Asociación Colombiana de Infectología

Agosto de 2024. Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia

www.ins.gov.co



Vigilancia intensificada por laboratorio de resistencia a ceftazidima/avibactam mediada por betalactamasas en Enterobacteriales, en Colombia

La resistencia a carbapenémicos en Enterobacteriales es considerado un grave problema de salud pública, por su alta tasa de morbilidad y sus limitadas opciones de tratamiento (1). El principal mecanismo de resistencia a carbapenémicos, son las carbapenemasas, las más descritas a nivel mundial son KPC, NDM, VIM, IMP y OXA-48. En Enterobacteriales, la carbapenemasa más frecuente es KPC, enzima que hidroliza todos los betalactámicos y es resistente a los inhibidores clásicos de betalactamasas [clavulanato, sulbactam y tazobactam] (2). En los últimos años se han desarrollado nuevos inhibidores de betalactamasas tipo diazobicyclooctano (avibactam y relebactam) y derivados del ácido borónico (vaborbactam), los cuales, en combinación con otros betalactámicos, se han convertido en las nuevas opciones de tratamiento para infecciones causadas por microorganismos productores de betalactamasas de clases A, B, C y D (3). Ceftazidima/avibactam (CZA) es uno de estos nuevos medicamentos, aprobado en el 2015 por la Agencia del Gobierno de los Estados Unidos Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA U.S Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de infecciones causadas por Enterobacteriales productores de carbapenemasas tipo serina y *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento [DTR] (3). Avibactam es un inhibidor que actúa frente a betalactamasas de las clases A (como BLEE y carbapenemasas KPC), C (AmpC y PDC) y algunas de la clase D (OXA-48), pero no inhibe betalactamasas clase B o metalobetalactamasas “MBL” (como NDM, VIM e IMP), ni es activa frente a microorganismos con coproducción de KPC + MBL (4).

La resistencia a ceftazidima-avibactam se ha asociado con múltiples mecanismos diferentes a las MBL como: (i) carbapenemasas KPC mutantes (derivadas de KPC-2 o KPC-3), (ii) betalactamasas clase C como PAC-1, CMY-2 mutante y sobreexpresión de AmpC, (iii) betalactamasas tipo BLEE como PER-2 y variantes mutantes de CTX-M-14 y CTX-M-15, (iv) coproducción de GES-19 y GES-26 y (v) mecanismos combinados como mutaciones de porinas, incremento en la expresión de bombas de expulsión y/o sobreexpresión de algunas betalactamasas (2,5-8)

A nivel mundial, se han incrementado los casos de resistencia a CZA mediado por diferentes betalactamasas clase serina, principalmente nuevas variantes de KPC mutantes (2, 8). De acuerdo, con la base de datos del Centro Nacional para la Información Biotecnológica “NCBI” (National Center for Biotechnology Information por sus siglas en inglés), actualmente se han descrito 217 variantes de KPC de las cuales 139 son resistentes a CZA (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene/#KPC>). Las KPC con resistencia a CZA, presentan mutaciones que afectan su sitio activo, principalmente el bucle Ω , aunque también se han descrito mutaciones en los bucles 237 – 243 y 267 – 275 (2). Estas

mutaciones, producen cambios en la enzima KPC, haciendo que pierda su capacidad de unión a avibactam e incrementa su afinidad por ceftazidima generando resistencia a CZA (2,7-8); adicionalmente las KPC mutantes pueden presentar alteraciones en su actividad hidrolítica sobre betalactámicos, encontrándose aislamientos que mantienen su resistencia a carbapenémicos mientras que otros recuperan su sensibilidad a los carbapenémicos (2). Con base en estas características, clasificaremos las enzimas KPC mutantes en dos perfiles fenotípicos: (i) perfil carbapenemasa KPC con resistencia a CZA y (ii) perfil cefalosporinasa (con patrón de betalactamasa de espectro extendido [BLEE] o de una AmpC). A continuación, se hará una breve descripción de cada perfil:

1. **Perfil carbapenemasa KPC con resistencia a CZA**: se observa disminución en las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) a carbapenémicos (comportamiento variable en el antibiograma con tendencia a la sensibilidad), identificándose aislamientos que pueden presentar resistencia solo a uno de los carbapenémicos evaluados. Estos aislamientos conservan la resistencia a otros betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y piperacilina-tazobactam) y presentan resistencia a CZA. En cuanto a la identificación en laboratorio, las pruebas para detección de carbapenemasas (carbaNP y mCIM) pueden dar resultados variables (generalmente negativos), al igual que las pruebas con ácido fenil borónico [APB] (2, 8, 9). Mientras que pueden ser identificadas usando técnicas moleculares como PCR e inmunoensayo de flujo lateral con excepciones para algunas variantes como: KPC-33, KPC-71, KPC-76, KPC.80, KPC-96 entre otras, las cuales dan resultado negativo para el inmunoensayo (8, 11).
2. **Perfil cefalosporinasa (patrón BLEE/AmpC)**: Se observa resistencia a cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, ceftazidima o cefotaxime) y CZA; mientras que los carbapenémicos permanecen sensibles, de ahí que las pruebas para detección de carbapenemasas (carbaNP y mCIM) presentan resultados negativos y en algunos aislamientos se observan resultados positivos para la prueba BLEE (2, 8, 9). Este perfil, también puede observarse en aislamientos portadores de otras betalactamasas asociadas con resistencia a CZA como BLEE tipo PER-2 (10, 11) y AmpC tipo PAC-1 [resultado BLEE negativo] (6).

La detección de betalactamasas asociadas con resistencia a CZA, representa un desafío para el profesional del laboratorio. En el caso de las KPC mutantes con sensibilidad a carbapenémicos, las pruebas fenotípicas dan resultados negativos tanto en la detección de carbapenemasas, como en las pruebas con APB. En contraste, las pruebas de PCR y las inmunocromatografías de flujo lateral, son más efectivas para la detección de estas KPC mutantes; aunque algunos investigadores han reportado casos de falsos negativos en ensayos de inmunocromatografía de flujo lateral para ciertas variantes de KPC mutantes. En cuanto, a la detección de otras cefalosporinas como PER-2 y PAC-1, estas enzimas no se encuentran incluidas en las plataformas comerciales disponibles en la actualidad (2, 8, 9).

Respecto a la epidemiología de la región, desde 2020 fueron reportados los primeros casos de KPC con resistencia a CZA en Argentina (10, 11) y posteriormente en Brasil en 2023 (12). Otra betalactamasa reportada que se asocia con resistencia a CZA es PER-2, la cual se ha identificado en

Argentina (11) y otros países del Cono Sur como Uruguay y Paraguay. Mientras que, en Colombia a la fecha, la vigilancia Nacional del INS no ha identificado betalactamasas tipo PER.

Situación en Colombia

En Colombia, de acuerdo con la vigilancia por Whonet realizada por el INS para el año 2023, la resistencia a carbapenémicos en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* provenientes de Unidades de Cuidados Intensivos adultos, fue superior al 25%. Nuestro país es endémico para KPC, y esta es la carbapenemasa más frecuentemente identificada en Enterobacterales, de acuerdo con los resultados de la vigilancia Nacional alrededor del 60% de aislamientos analizados entre 2012 y 2023 son positivos para KPC (<https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/vigilancia-de-carbapenemasas-en-enterobacterales-en-colombia-2012-2022.pdf>). Teniendo en cuenta los reportes de KPC mutantes en la región (10-12), desde el año 2023 el Grupo de Microbiología – Dirección de Redes en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud “INS”, incluyó dentro de los criterios de envío de aislamientos bacterianos recuperados de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS), **los lineamientos para la vigilancia de Enterobacterales resistentes a ceftazidima-avibactam, sensibles a carbapenémicos y resistentes a cefalosporinas de tercera generación** (<https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/criterios-envio-aislamientos-bacterianos-y-levaduras-candida-spp-recuperados-en-iaas.pdf>).

En Colombia, las primeras KPC mutantes fueron reportadas en mayo de 2024 (de muestras recuperadas en 2023) por De la Cadena et al, (13), las variantes identificadas fueron KPC-31 y KPC-197 recuperadas en Cali y Medellín respectivamente. KPC-31 presentó un perfil de carbapenemasa KPC (únicamente resistente a ertapenem) con resistencia a CZA, mientras que KPC-197 mostró un perfil de cefalosporinasa (sensible a carbapenémicos). Ambos aislamientos fueron negativos para CarbaNP y positivos para KPC usando PCR e inmunocromatografía de flujo lateral (13).

Teniendo en cuenta los criterios de envío, en diciembre de 2023 el INS recibió desde el departamento de Santander, un aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* para evaluar la resistencia a CZA. En el aislamiento se confirmó resistencia a CZA (≥ 256 $\mu\text{g/mL}$), ceftazidima, cefotaxima, piperacilina-tazobactam y cefepime; mientras que fue sensible a carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem). El aislamiento fue negativo para las betalactamasas evaluadas por PCR (KPC, NDM, IMP, OXA-48, GES, VIM, CTX-M, SHV, TEM), por lo cual para establecer el mecanismo de resistencia a CZA, se realizó secuenciación de genoma, usando la plataforma GridION.

Los resultados de secuenciación confirmaron la identificación del aislamiento como *Klebsiella quasipneumoniae* portador de betalactamasas PAC-1 y OKP-A-11. La enzima PAC-1, es una betalactamasa clase C, asociada con resistencia a CZA y ceftolozano-tazobactam, que ha sido identificada en aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* (14) y aislamientos ambientales de

Aeromonas enteropelogenes (15), mientras que OKP-A-11 es una betalactamasa de espectro ampliado (BLEA).

En Colombia, CZA fue aprobado por INVIMA como tratamiento desde el año 2018 y se encuentra recomendado como primera elección para el tratamiento de carbapenemasas tipo KPC y en combinación con aztreonam para el tratamiento de MBL y coproducciones de KPC+MBL de acuerdo con las guías de la Asociación Colombiana de Infectología (16). Teniendo en cuenta nuestra epidemiología es importante vigilar la circulación de mecanismos de resistencia a CZA, mediada por enzimas KPC mutantes y otras betalactamasas tipo serina. Por lo anterior, se proponen las siguientes recomendaciones para la vigilancia de estos mecanismos de resistencia a CZA en Colombia.

RECOMENDACIONES PARA LA VIGILANCIA POR LABORATORIO DE RESISTENCIA A CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM EN ENTEROBACTERIALES

- Los profesionales de los laboratorios de microbiología deberán seguir el flujograma “**Criterios para la confirmación de resistencia a ceftazidima-avibactam en Enterobacteriales**” (anexo 1), realizado por el Grupo de Microbiología – Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Nacional de Salud (INS).
- Se recomienda realizar tamizaje de CZA en todos los aislamientos de Enterobacteriales resistentes a por lo menos un carbapenémico y/o positivos para KPC (pruebas moleculares o inmunocromatografía) o carbapenemasas tipo serina A (pruebas de APB positivo). Para aplicar esta recomendación tenga en cuenta que, aislamientos de *Proteus spp.*, *Morganella spp.*, y *Providencia spp.*, pueden presentar resistencia a imipenem, por mecanismos diferentes a la producción de carbapenemasas; por lo cual para estos microorganismos adicional a la resistencia a imipenem, deben tenerse en cuenta los resultados en rango intermedio o resistente para ertapenem y/o meropenem
- En Enterobacteriales sensibles a carbapenémicos y resistentes a ceftazidima-avibactam (CZA), se recomienda confirmar el resultado a CZA con una segunda metodología o repitiendo el panel del sistema automatizado y siguiendo las recomendaciones de control de calidad. Si se encuentran discrepancias en el resultado, revise la pureza, homogenización y densidad del inóculo bacteriano y los controles de calidad internos y externos. Recuerde que solo deben ser enviados para confirmación únicamente aquellos aislamientos con resistencia a CZA confirmada.
- Debido a que en los aislamientos de Enterobacteriales resistentes a CZA y sensibles a carbapenémicos los sistemas automatizados de microbiología suprimen el reporte de CZA, se recomienda al profesional del laboratorio incluir la siguiente nota en el resultado del antibiograma “**aislamiento resistente a ceftazidima-avibactam y sensible a carbapenémicos**”.

www.ins.gov.co



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá D.C. - Colombia



PBX: (601) 220 77 00 / exts. 1101 - 1214



contactenos@ins.gov.co

Adicionalmente, si el valor de CIM a CZA, no pasa a la base de datos Whonet por supresión del antibiótico en el equipo automatizado, este dato debe ser digitado manualmente en la base de datos.

- Todo aislamiento con resistencia a CZA, ya sea con sensibilidad a carbapenémicos o con resistencia a carbapenémicos asociada a una KPC mutante (aislamientos en los que se ha descartado una MBL), debe ser reportado por el laboratorio al comité o equipo de control y prevención de infecciones de la institución, para que se tomen las medidas respectivas.
- Para los aislamientos de Enterobacterales con resistencia a CZA y resistencia a carbapenémicos, sólo se recibirán en el INS para confirmación de resistencia a CZA, aquellos aislamientos en los que se ha descartado la presencia de MBL (por prueba fenotípica o genotípica) y el resultado de esta prueba debe reportarse en el formato de envío al INS.
- Sólo se deben remitir al INS aislamientos de Enterobacterales con resistencia a CZA, recuperados de muestras invasoras (tomadas de sitios estériles). Los aislamientos de secreciones bronquiales y traqueales se recibirán únicamente si fueron tomadas con circuito cerrado (trampa de Lukens) según lo establecido por la OPS (<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/33851/9789275331477-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>) o con técnicas que garanticen una toma adecuada y minimicen la contaminación.
- No se recibirán aislamientos recuperados de muestras de orina tomadas por micción espontánea o chorro medio. Sólo se recibirán aislamientos provenientes de orina tomadas con sonda (permanente o cateterismo), punción suprapúbica, urostomías o nefrostomías.
- Solo se recibirán aislamientos provenientes de los servicios de UCI y hospitalización, no se recibirán aislamientos de consulta externa ni de urgencias y solo se remitirá un aislamiento por paciente.
- Todos los aislamientos que cumplan con los criterios establecidos en este lineamiento técnico y el flujograma, deberán ser remitidos a los Laboratorios de Salud Pública Departamentales (LSPD) acompañados de: (i) el reporte de antibiograma original (donde se evidencia el resultado de CZA) y (ii) el formato de **“Envío de aislamientos para confirmación de sensibilidad antimicrobiana versión 06”** completamente diligenciado.

RECOMENDACIONES PARA LA VIGILANCIA EN PACIENTES CON INFECCIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIALES CON RESISTENCIA A CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM

- El equipo de control de infecciones deberá fortalecer la comunicación con el laboratorio de microbiología, con el objetivo de identificar Enterobacterales con resistencia a CZA (según flujograma) y cumplir con las indicaciones dadas en este documento.
- Ante la identificación de un aislamiento con resistencia a CZA, el laboratorio de microbiología debe reportar inmediatamente al equipo de vigilancia epidemiológica y control de infecciones

www.ins.gov.co



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá D.C. - Colombia



PBX: (601) 220 77 00 / exts. 1101 - 1214



contactenos@ins.gov.co

de la institución, para realizar la caracterización de brote por cambio en el perfil de resistencia (nuevo perfil de resistencia), e instaurar las medidas de control pertinentes.

- Realizar la notificación inmediata de este evento a la Entidad territorial y posteriormente al INS cumpliendo con el flujo de notificación establecido para el sistema de vigilancia en salud pública-Sivigila, siguiendo los lineamientos establecidos en el protocolo de brotes de IAAS, disponible en: <https://doi.org/10.33610/DEET5834>.
- Se recomienda fortalecer la vigilancia del consumo de antibióticos en el ámbito hospitalario, con la finalidad de realizar seguimiento al comportamiento de las dosis diarias definidas de los antibióticos objetos de vigilancia, entre los cuales se encuentran ceftazidima-avibactam e identificar consumos elevados. Esto permitirá la implementación de acciones correctivas desde el Programa de Optimización de uso de los Antibióticos (PROA).
- Se debe tener en cuenta que CZA es un antimicrobiano recomendado como primera línea para infecciones causadas por Enterobacterales productores de KPC, OXA-48 y *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento (DTR). Mientras que CZA en combinación con aztreonam, es la recomendación en casos de Enterobacterales productores de MBL (NDM; VIM, IMP etc.) o coproducciones de KPC + MBL. Las infecciones en que se recomienda este antimicrobiano son: infección intraabdominal complicada, neumonía asociada a la atención en salud y neumonía asociada a la ventilación mecánica, infección urinaria complicada e infecciones en donde no existen alternativas terapéuticas (16). También puede usarse CZA en paciente crítico que presenta un cuadro clínico de choque séptico con colonización por Enterobacterales productor de carbapenemasas en el tamizaje rectal.
- En el manejo clínico de las infecciones se recomienda siempre evitar el uso de antibióticos de amplio espectro y sobre todo si los factores de riesgo del paciente y/o su condición clínica no obligan a lo contrario. Considere la estratificación por severidad, los factores de riesgo para Gram negativos MDR, el estado de colonización rectal si está disponible y la epidemiología local, para que la terapia inicial ofrezca una cobertura y eficacia adecuada, reservando el uso de antibióticos de amplio espectro para pacientes en situaciones críticas o en instituciones con alta endemicidad de bacterias multirresistentes. CZA es una opción importante en el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias multirresistentes; sin embargo, su uso debe ser cuidadosamente controlado en el marco del PROA y limitado a casos donde esté justificado como en casos de pacientes críticos con colonización rectal, situaciones de alta endemicidad de carbapenemasas y resultados de pruebas microbiológicas. Recuerde que en casos diferentes a los mencionados CZA no debe ser considerado como tratamiento empírico de primera elección.
- En caso de contemplarse el uso de CZA debe siempre apoyarse del infectólogo de la institución, grupo PROA o el comité de infecciones institucional. Tenga en cuenta el consenso de expertos para el tratamiento antimicrobiano de las infecciones causadas por bacilos Gram negativos multirresistentes en pacientes adultos de Colombia (16) o la última edición de la guía de IDSA

(Infectious Diseases society of America) para el manejo de Gram negativos multirresistentes en su edición más reciente, dado que se actualiza regularmente (17).

- Tenga en cuenta que el uso de CZA debe estar reservado para el manejo de Enterobacterales resistentes a carbapenémicos con producción de carbapenemasas y *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento (16). Recuerde que **no se considera apropiado el uso de CZA en casos de Enterobacterales productores de BLEE, AmpC u otro tipo de resistencia diferente a las ya mencionadas.**

Agradecimientos

Agradecemos a los profesionales que nos aportaron sus conocimientos para la realización de este documento.

Gerson Arias MD. Infectólogo - Asociación Colombiana de Infectología – Capitulo central

Juan Pablo Osorio MD. Infectólogo - Asociación Colombiana de Infectología – Capitulo central

German Esparza -Organización Panamericana de la Salud Washington DC.

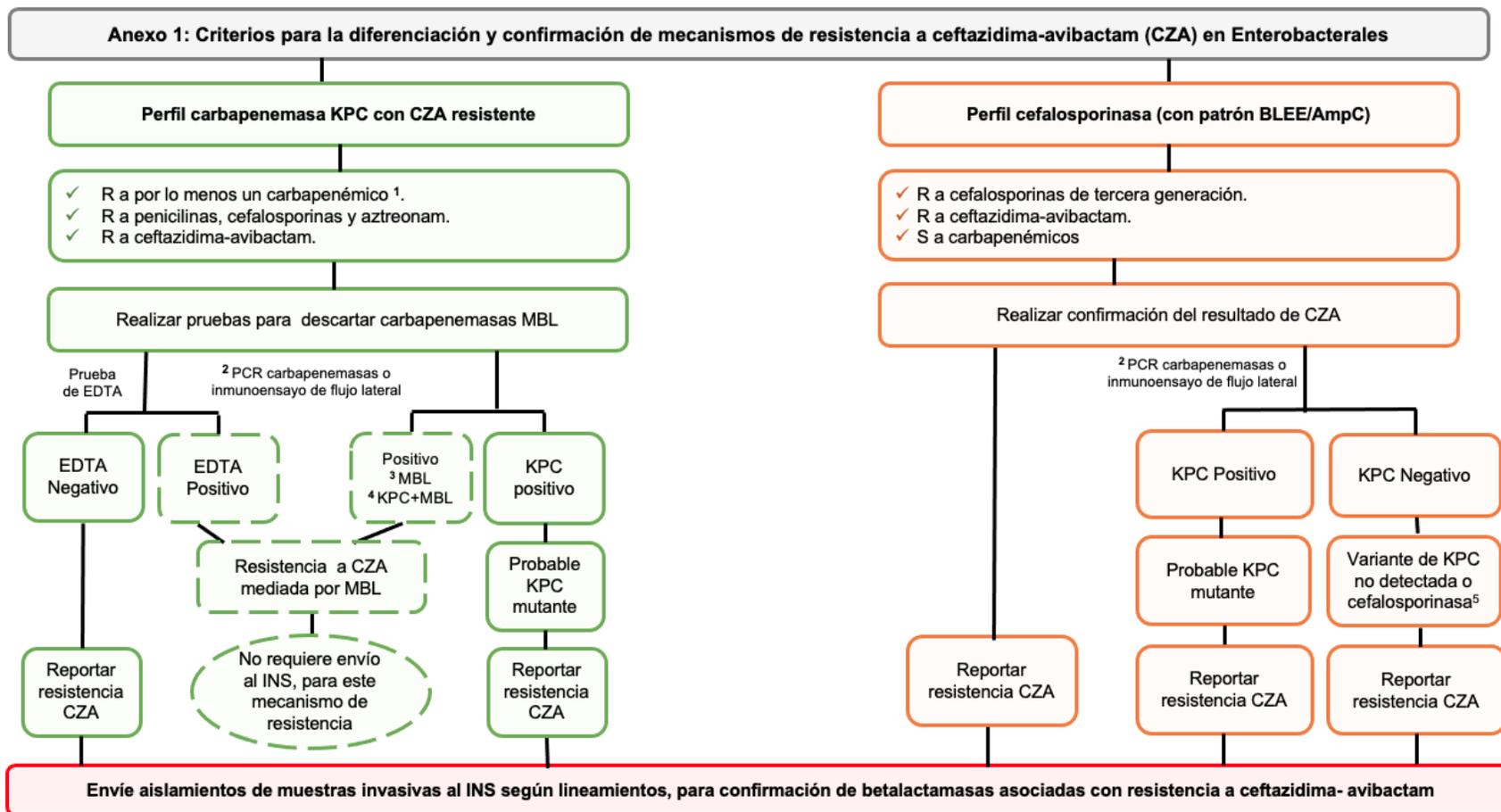
Marcelo Galas - Oficial Técnico de Vigilancia de RAM, Programa Especial de Resistencia a los Antimicrobianos, Departamento de Prevención, Control y Eliminación de Enfermedades Transmisibles, OPS/OMS

Referencias

1. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, Han C, Bisignano C, Rao P, Wool E, Johnson SC. a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0 2022. PMID: 35065702.
2. Hobson CA, Pierrat G, Tenailon O, Bonacorsi S, Bercot B, Jaouen E, Jacquier H, Birgy A. Klebsiella pneumoniae Carbapenemase Variants Resistant to Ceftazidime-Avibactam: an Evolutionary Overview. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66(9):e0044722. doi: 10.1128/aac.00447-22. PMID: 35980232.
3. Papp-Wallace KM. The latest advances in β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; (17):2169-2184. doi: 10.1080/14656566.2019.1660772. PMID: 31500471.
4. Yahav D, Giske CG, Grāmatniece A, Abodakpi H, Tam VH, Leibovici L. New β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Microbiol Rev*. 2020; 34(1):e00115-20. doi: 10.1128/CMR.00115-20. PMID: 33177185.
5. Xiong L, Wang X, Wang Y, Yu W, Zhou Y, Chi X, Xiao T, Xiao Y. Molecular mechanisms underlying bacterial resistance to ceftazidime/avibactam. *WIREs Mech Dis*. 2022;14(6):e1571. doi: 10.1002/wsbm.1571. Epub 2022. PMID: 35891616.
6. Philippon A, Arlet G, Labia R, Iorga BI. Class C β -Lactamases: Molecular Characteristics. *Clin Microbiol Rev*. 2022; 35(3):e0015021. doi: 10.1128/cmr.00150-21. PMID: 35435729.
7. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 22:18-27. doi: 10.1016/j.jgar.2019.12.009. PMID: 31863899
8. Ding L, Shen S, Chen J, Tian Z, Shi Q, Han R, Guo Y, Hu F. Klebsiella pneumoniae carbapenemase variants: the new threat to global public health. *Clin Microbiol Rev*. 2023;36(4):e0000823. doi: 10.1128/cmr.00008-23. PMID: 37937997.

9. Hernández-García M, Castillo-Polo JA, Cordero DG, Pérez-Viso B, García-Castillo M, Saez de la Fuente J, Morosini MI, Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Impact of Ceftazidime-Avibactam Treatment in the Emergence of Novel KPC Variants in the ST307-Klebsiella pneumoniae High-Risk Clone and Consequences for Their Routine Detection. *J Clin Microbiol.* 2022; 60(3):e0224521. doi: 10.1128/jcm.02245-21. PMID: 35107303.
10. García J, Nastro M, Cejas D, Santana G, Mancino MB, Hidalgo M, Maccallini G, Vay C, Radice M, Dabos L, Famiglietti A, Rodríguez H. 2020. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in KPC-8-producing Klebsiella pneumoniae in South America. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(9):1264-1265. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.013. PMID: 32217161.
11. Sanz MB, Pasteran F, de Mendieta JM, Brunetti F, Albornoz E, Rapoport M, Lucero C, Errecalde L, Nuñez MR, Monge R, Pennini M, Power P, Corso A, Gomez SA. KPC-2 allelic variants in Klebsiella pneumoniae isolates resistant to ceftazidime-avibactam from Argentina: blaKPC-80, blaKPC-81, blaKPC-96 and blaKPC-97. *Microbiol Spectr.* 2024;12(3):e0411123. doi: 10.1128/spectrum.04111-23. PMID: 38319084.
12. Vásquez-Ponce F, Bispo J, Becerra J, Fontana H, Pariona JGM, Esposito F, Fuga B, Oliveira FA, Brunetti F, Power P, Gutkind G, Schreiber AZ, Lincopan N. 2023. Emergence of KPC-113 and KPC-114 variants in ceftazidime-avibactam-resistant Klebsiella pneumoniae belonging to high-risk clones ST11 and ST16 in South America. 2023;11(5):e0037423. doi: 10.1128/spectrum.00374-23. PMID: 37671877.
13. De la Cadena E, Mojica MF, Rojas LJ, Castro BE, García-Betancur JC, Marshall SH, Restrepo N, Castro-Caro NP, Fonseca-Carrillo M, Pallares C, Bonomo RA, Villegas MV. First report of KPC variants conferring ceftazidime-avibactam resistance in Colombia: introducing KPC-197. *Microbiol Spectr.* 2024;12(6):e0410523. doi: 10.1128/spectrum.04105-23. PMID: 38700337.
14. Bour M, Fournier D, Jové T, Pouzol A, Miltgen G, Janvier F, Jeannot K, Plésiat P. Acquisition of class C β -lactamase PAC-1 by ST664 strains of Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(12):e01375-19. doi: 10.1128/AAC.01375-19. PMID: 31527025; PMCID: PMC6879236
15. Zhong Y, Guo S, Thong S, Schlundt J, Kwa AL. First report of environmental blaPAC-1-carrying Aeromonas enteropelogenes. *Microbiol Spectr.* 2023;11(6):e0139123. doi: 10.1128/spectrum.01391-23. PMID: 37909756.
16. Álvarez-Moreno CA, Guevara FO, Ferrer LE, Valderrama SL, Cortés JA, Osorio Lombana JP, Oñate Gutiérrez JM, Villegas MV, Esparza GF, Cely JL, Saavedra Rojas SY. Consenso de expertos para el tratamiento antimicrobiano de las infecciones causadas por bacilos Gram negativos multirresistentes en pacientes adultos. 2023. *Infectio.* 27(2). 102-113.
17. Pranita D, Tamma, Emily L. Heil, Julie Ann Justo, Amy J. Mathers, Michael J. Satlin, Robert A. Bonomo, Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. *Infectious Diseases Society of America* 2024; Version 4.0. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>.

Anexo 1. Flujograma criterios para la confirmación de resistencia a ceftazidima-avibactam en Enterobacterales



R: Resistente. S: Sensible. ¹ Para *Proteus*, *Morganella* y *Providencia* además del resultado I/R para imipenem, debe presentar I/R para ertapenem y/o meropenem. ² Si es factible para su institución realice pruebas de PCR o inmunoensayo de flujo lateral para detección de KPC mutantes. ³ Positivo para cualquiera de las MBL evaluadas: NDM, VIM o IMP. ⁴ No se puede descartar KPC mutante en la combinación KPC+MBL. ⁵ Cefalosporinas AmpC tipo PAC o CMY mutante o BLEE tipo PER o CTX-M mutantes