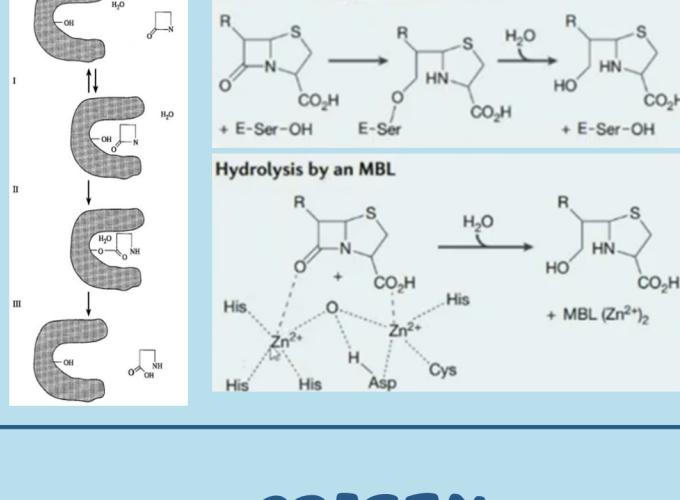


# BETALACTAMAS

Stephanie Casadiego  
Juan Pablo Betancur



## ¿Qué son?

- Enzimas que degradan el anillo betalactámico
- Hidrolisis irreversible del enlace amida del núcleo betalactámico.

+2000 tipos

## ORIGEN

- No bien definido
- Similitud en secuencia de aminoacidos con PBP
- PBP solubles?



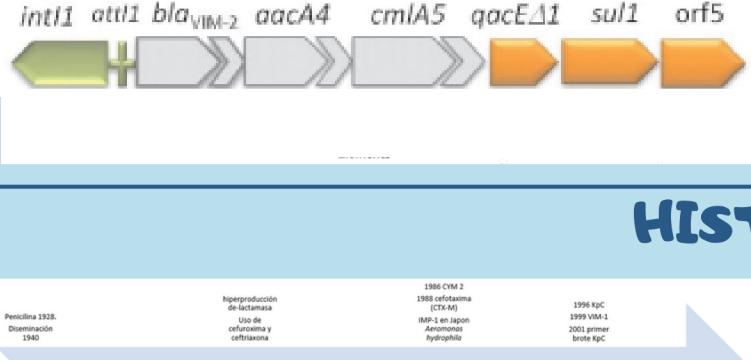
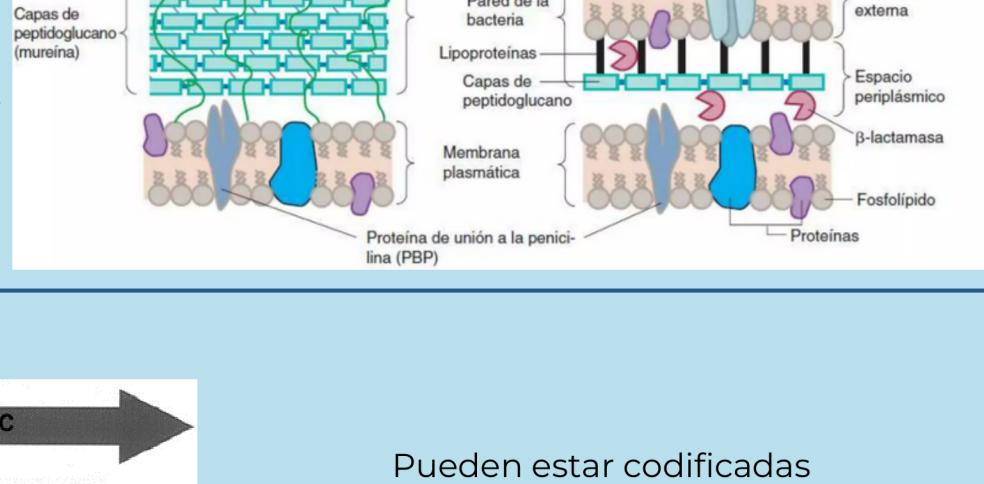
PBPs	62 S-X-X-K	159 S-X-C	298 H-T-G
Beta-lactamases	70 S-X-X-K	130 S-D-S	234 K-T-G R-S-G R-T-G
	64 S-X-X-K	150 Y-A-N	314 K-T-G
	70 S-X-X-K	144 Y-G-N	214 K-T-G

Class A

Class C

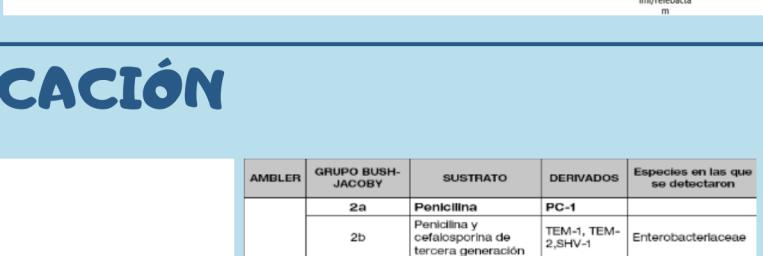
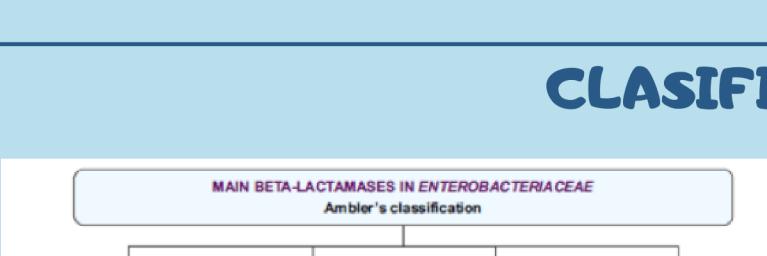
Class D

- Gram positivas:
  - Extracelulares
  - Bajo espectro (penicilinas)
- Gram negativas:
  - Periplasmáticas
  - Mayor capacidad de guardar
  - Mayor espectro
  - Traspaso con facilidad

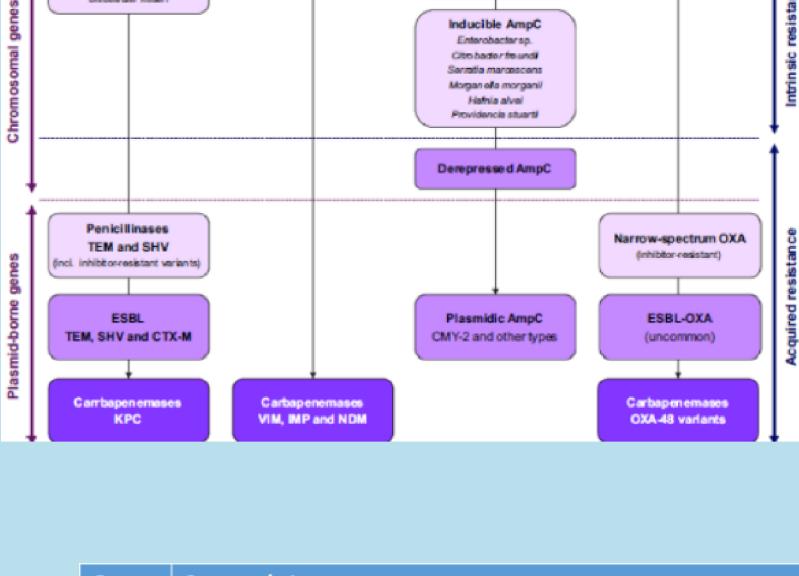


Pueden estar codificadas cromosómicamente o ser transmitidas de manera horizontal (integrones, transposones o plásmidos)

## HISTORIA

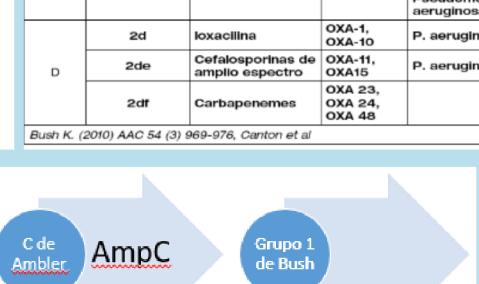


## CLASIFICACIÓN



AMBLER	GRUPO BUSH-JACOBY	SUSTRATO	DERIVADOS	Especies en las que se detectaron
A	2a	Penicillina	PC-1	
	2b	Penicillina y cefalosporina de tercera generación	TEM-1, TEM-2, SHV-1	Enterobacteriaceae
	2be	Cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER	Enterobacteriaceas, E. coli, Salmonella sp
	2br	penicilina	TEM-30, SHV-10	
	2ber	Cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos	TEM-50	
	2c	Cabermicilina	PSE-1, CARB-3	
	2ce	Cabermicilina y ceftazidime	RTG-4	
	2e	Cefalosporinas de amplio espectro (no actúa sobre monobactámicos)	CepA	
B	2f	Carbapenemes	KPC, IMI, SME	
	3a	Carbapenemes	VIM, IMP, GIM, SPM, SIM	
	3b	Carbapenemes	CAU, GOB, FEZ	
C	1	Cefalosporina y cefamicina	AmpC, CMY-2, FOX, MIR, ACT	Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens y Pseudomonas aeruginosa
	2d	Ioxacilina	OXA-1, OXA-10	P. aeruginosa
	2de	Cefalosporinas de amplio espectro	OXA-11, OXA-15	P. aeruginosa
	2df	Carbapenemes	OXA 23, OXA 24, OXA 48	

Bush K. (2010) AAC 54 (3) 969-976, Canton et al



# PENICILINAS DE ESPECTRO REDUCIDO (2A)

ANTIBIÓTICO	CIM	I
Ampicilina	>8	R
Ampicilina/Subactam	≤8	S
Cefotaxima	<4	S
Ciprofloxacino	≤1	S
Cíndamicina	≤0.5	S
Entromicina	>4	S
Gentamicina	≤4	S
Levofloxacina	≤1	S
Líneazolid	≤1	S
Oxacilina	≤0.25	S
Quinupristina/Dalfopristina	≤1	S
Rifampicina	≤1	S
Tetraciclina	≤4	S
Trimetoprim/Sulfametoxazol	≤0.5	S
Vancomicina	≤0.25	S
Amoxicilina/Clavulanico	≤4	S
Cefazolina	≤4	S
Daptomicina	≤0.5	S
Penicilina	>8	R

MOLECULAR	FUNCIONAL	Enzima	Ejemplos más representativos	Penicilina	Carbenicilina	Oxacilina	C1G	C1G	Aztreonam	Imipenem	Cilastatina	EDTA	Avibactam
	2a	Penicilinasas de espectro reducido	Penicilinasa de <i>S. aureus</i>	+++	++	-	+/-	-	-	-	+++	-	+++

*S. aureus*  
*E. faecalis*  
*N. gonorrhoeae*  
*M. catarrhalis*  
*H. influenzae*  
*Bacteroides*

# PENICILINAS DE ESPECTRO AMPLIADO (2B)

- Hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de 1ra generación, podrían 2da (excepto cefamicinas)
- TEM y SHV
- Terapéutica: cefuroxima, inhibidores, cefalosporinas 3ra

E. coli		
Amikacina	<=16	Sensible
Ampicilina	>16	Resistente
Amoxicilina	>8	Resistente
Ampicilina/Subactam	<=2	Sensible
Amoxicilina/Clavulanato	<=2	Sensible
Cefotaxime/Clavulanato	<=0.5	-
Cefotaxime	<=1	Sensible
Cefazolina	<2	Resistente
Ertapenem	<=0.5	Sensible
Cefepime	<=1	Sensible
Cefoxitina	<=4	Sensible
Gentamicina	<=4	Sensible
Meropenem	<=0.25	Sensible
Nitrofurantoina	<=16	Sensible
TMP/SMX	<=1	Sensible
Tigeciclina	<=1	Sensible
Pip/Tazo	<=16	Sensible

Fenotipo	AMP	AMC	TIC	PIP	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CARB	Incidencia <sup>a</sup>	Observaciones
Grupo 1 <i>E. coli, Shigella, P. mirabilis, Salmonella</i>												
Penicilinasa R	S	R	r	S/r	S	S	S	S	S	S	Moderada	Las enzimas más frecuentes son TEM-1, TEM-2 y SHV-1 Informar como resistentes las C1G En caso de tratarse de SHV-1 puede llegar a afectar ligeramente a la ceftazidima
Penicilinasa ↑	R	r	R	R	R	S	S	S	S	S	Baja	

# IRT "INHIBITOR TEM RESISTANT" 2BR

- Hidrolizan penicilinas, penicilinas con inhibidor y podrían cefalosporinas de primera
- TEM 30-31, SHV 10 (años 90 luego de inhibidores)

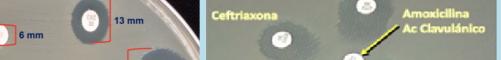
Fenotipo	AMP	AMC	TIC	PIP	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CARB	Incidencia <sup>a</sup>
Grupo 1 <i>E. coli, Shigella, P. mirabilis, Salmonella</i>											
IRT R R R R S S S S S S Rara											

# BETALACTAMAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) 2BE

- Hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda (excepto cefamicinas), tercera y cuarta generación
- Grupo diverso y heterogéneo variantes TEM, SHV y CTX-M
  - CTX-M cefotaxime, mas extendida
- Perfiles hidrolíticos varian, siendo mas resistente *K. pneumoniae* comparativamente con *E. coli*
- Nunca informarse ampicilina/sulbactam sensible si se tiene Ceftriaxona R

Fenotipo	AMP	AMC	TIC	PIP	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CARB	Incidencia
Grupo 1 <i>E. coli, Shigella, P. mirabilis, Salmonella</i>											
BLEE R V R R R S R S/R S/R S Baja											

Criteria for Performance of ESBL Test	Disk diffusion	Broth microdilution	Disk diffusion	Broth microdilution
MHA		CAMHB		CAMHB
For <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , and <i>E. coli</i> :				
Cefotaxime 10 µg or Cefazidime 30 µg or Ciprofloxacin 30 µg or Cefotaxime/Clavulanato <=0.25	For <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , and <i>E. coli</i> :	30 µg	Ceftazidime 0.25-128 µg/mL	Ceftazidime-clavulanate 0.25/4-128/4 µg/mL
Cefotaxime 30 µg or Cefazidime 1 µg/ml or Ciprofloxacin 1 µg/ml or Cefotaxime-clavulanato <=0.25	Cefotaxime 30 µg or Cefazidime 1 µg/ml or Ciprofloxacin 1 µg/ml or Cefotaxime-clavulanato <=0.25	and	and	
Cefotaxime 30 µg or Cefazidime 1 µg/ml or Ciprofloxacin 1 µg/ml or Cefotaxime-clavulanato <=0.25	Cefotaxime 30 µg or Cefazidime 1 µg/ml or Ciprofloxacin 1 µg/ml or Cefotaxime-clavulanato <=0.25	30 µg/10 µg	Cefotaxime 0.25-64 µg/mL	Cefotaxime-clavulanate 0.25/4-64/4 µg/mL
Cefotaxime 30 µg or Cefazidime 1 µg/ml or Ciprofloxacin 1 µg/ml or Cefotaxime-clavulanato <=0.25	Cefotaxime 30 µg or Cefazidime 1 µg/ml or Ciprofloxacin 1 µg/ml or Cefotaxime-clavulanato <=0.25			
For <i>P. mirabilis</i> :				
Cefotaxime 10 µg or Cefazidime 30 µg or Ciprofloxacin 30 µg or Cefotaxime/Clavulanato <=0.25	For <i>P. mirabilis</i> :	10 µg or 30 µg or 1 µg/mL or 1 µg/mL or 1 µg/mL	Cefotaxime 30 µg or Cefazidime 1 µg/mL or Ciprofloxacin 1 µg/mL or Cefotaxime-clavulanato <=0.25	Cefotaxime 0.25-64 µg/mL
Cefotaxime 30 µg or Cefazidime 1 µg/ml or Ciprofloxacin 1 µg/ml or Cefotaxime-clavulanato <=0.25	Cefotaxime 30 µg or Cefazidime 1 µg/ml or Ciprofloxacin 1 µg/ml or Cefotaxime-clavulanato <=0.25			



Doble disco combinado

Sinergia

Difusión en Gradiante

ESBL NDP Test



Agares cromogénicos

Inmunoensayo Lateral flow

Automatizados

Multiplex PCR



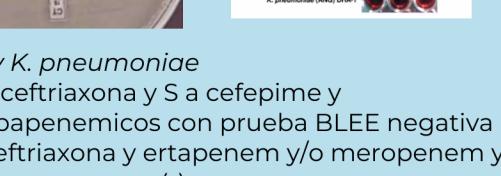
Cefotaxime

Ceftriaxona

Amoxicilina Ac Clavulánico

Cefotetan

Ceftazidime



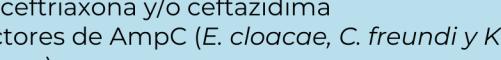
Ceftriaxona

Cefotaxime

Cefotetan

Ceftazidime

Cefotetan



Ceftriaxona

Cefotaxime

Cefotetan

Ceftazidime

Cefotetan



Ceftriaxona

Cefotaxime

Cefotetan

Ceftazidime

Cefotetan



Ceftriaxona

Cefotaxime

Cefotetan

Ceftazidime

Cefotetan



Ceftriaxona

Cefotaxime

Cefotetan

Ceftazidime

Cefotetan



Ceftriaxona

Cefotaxime

Cefotetan

Ceftazidime

Cefotetan



A	• Aeromonas - <i>Acinetobacter baumannii</i>
M	• <i>Morganella morganii</i>
P	• <i>Proteus indol (+)</i> - <i>Pseudomonas, Providencia</i>
C	• <i>Citrobacter freundii</i>
E	• <i>Enterobacter spp</i>
S	• <i>Serratia marcescens</i>
H	• <i>Hafnia</i>
K	• <i>Klebsiella aerogenes</i>

Amikacina	<=8	S
Ampicilina	16	R
Cefepime	<=1	S
Cefoxitina	>16	R
Ceftazidima	<=1	S
Ceftriaxona	<=1	S
Cefuroxime	8	R
Ciprofloxacin	<=.125	S
Ertapenem	<=.25	S
Gentamicina	<=2	S
Imipenem	<=.25	S
Levofoxacin	<=1	S
Meropenem	<=.5	S
Norfloxacin	<=2	S
Piperacilina/Tazobactam	<=4	S
Tetraciclina	<=2	S
Cefazolina	<=2	R

- E** *Enterobacter cloacae*
- C** *Citrobacter freundii*
- K** *lebsiella aerogenes*
- Y** *ErSinia enterocolitica*

- Inductores fuertes:
  - Bencilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, cefazolina y cefalotina
  - Imipenem y cefoxitina, inductores pero estables para hidrolisis
- Inductores débiles:
  - Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime, cefuroxima, piperacilina y aztreonam.

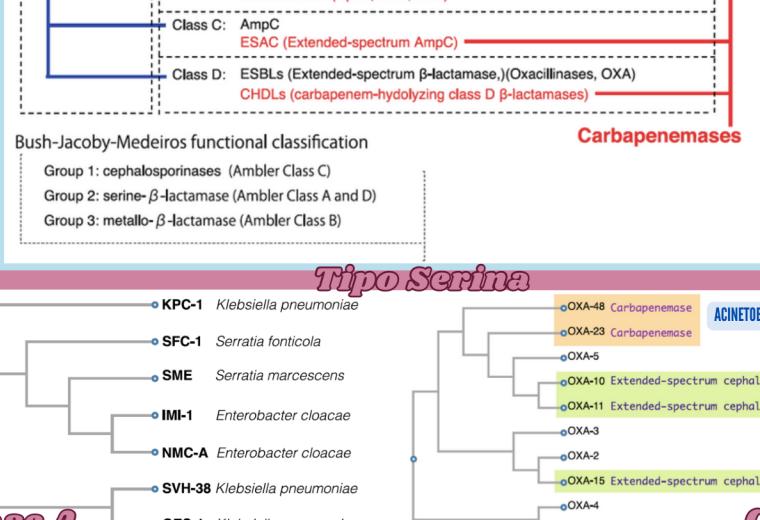


Figure 3: Agar diffusion disk diffusion test. Piping of zone of inhibition. A: 30 µg imipenem disk. B: 30 µg piperacilina disk. C: 30 µg cefazolina disk.



- No estandarizadas
- No de rutina

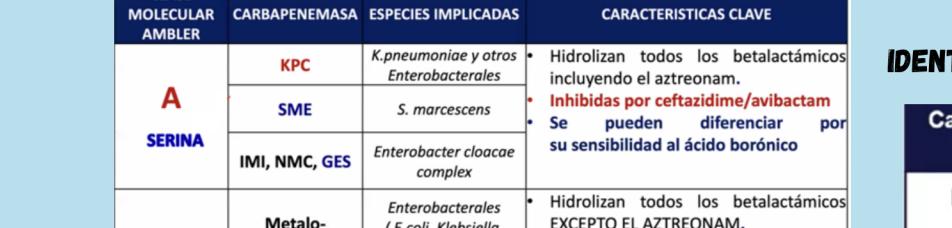
## CARBAPENEMAS



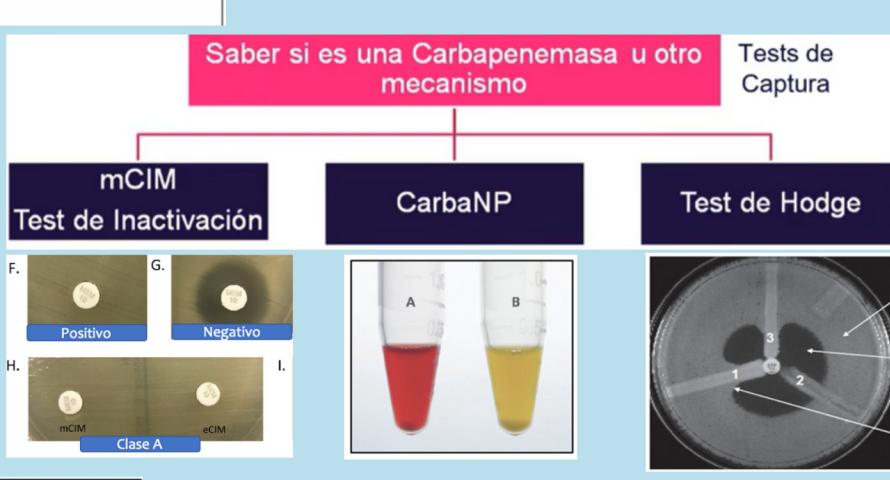
Bush-Jacoby-Medeiros functional classification

- Group 1: cephalosporinases (Ambler Class C)
- Group 2: serine-β-lactamase (Ambler Class A and D)
- Group 3: metallo-β-lactamase (Ambler Class B)

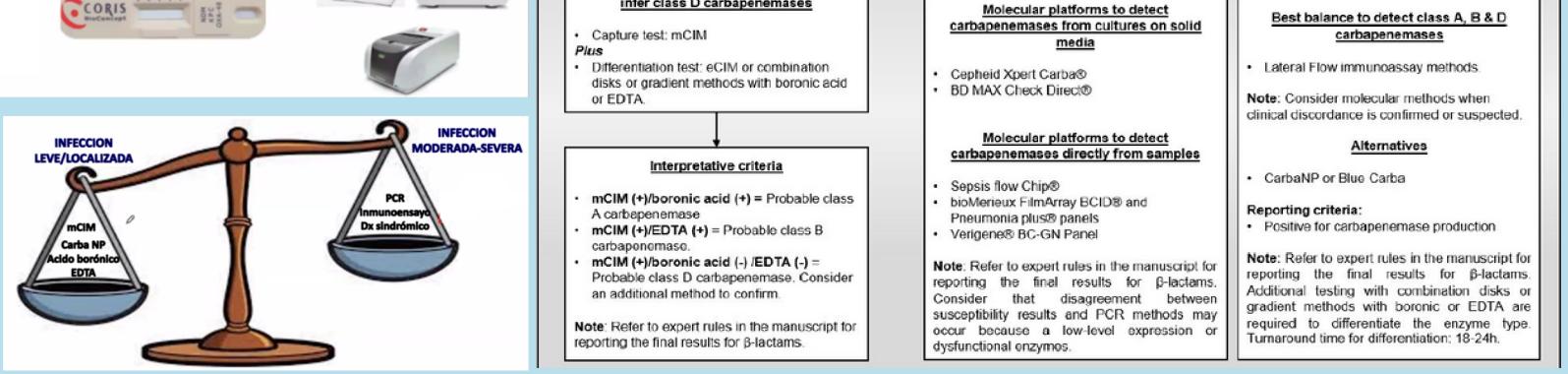
### Tipo Serina



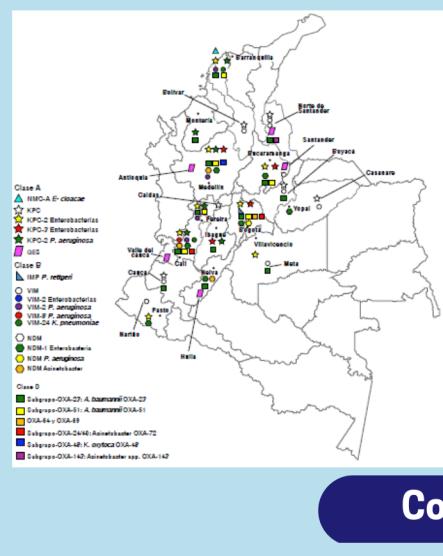
### IDENTIFICACIÓN EN EL LABORATORIO:



PRUEBA	TIEMPO DE ENTREGA	VENTAJAS	DESVANTAJES	RECOMENDACIÓN	PRUEBA	TIEMPO DE ENTREGA	VENTAJAS	DESVANTAJES	RECOMENDACIÓN
TEST DE HODGE MODIFICADO. ( THM )	18-24h	Detección adecuada de carbapenemasas KPC y OXA-48 (>90% de sensibilidad y especificidad). Es económico. Fácil de montar.	90% Falsos negativos para metallocarbapenemasas. Subjetivo para la lectura. NO DETECTA COPRODUCCIONES. NO detecta las enzimas y es DEMORADO para pacientes críticos. Falsos (+) con AmpC y algunas BLEE con impermeabilidad.	DESCONTINUAR Un falso (-) o (+) tiene importantes repercusiones clínicas en los pacientes.	Sinergia con EDTA	18-24 h	Detección adecuada de MBLs (VIM, NDM, etc) cuando no hay carbapenemasas de serina simultáneamente. Económico y fácil de montar.	Demorado. Falsos (+) porque interactúa con las porinas rompiéndolas. MUY subjetivo para la lectura. No detecta coproducciones.	Utilizar para aislamientos en los que no requiere resultados el mismo día (pacientes no críticos) SIEMPRE LEER CON UNA PRUEBA DE CAPTURA POSITIVA.
TEST MODIFICADO DE INACTIVACIÓN DE CARBAPENEM ( mCIM/eCIM )	18-24h	Detección adecuada para las carbapenemasas A, B & D (94-100 % de S + E). La versión con EDTA permite diferenciar las MBLs. Económico.	Engorroso debido a que requiere una pre-incubación de 4h. Demora para pacientes críticos. Algunas OXA-48, falsos (-). Algunos <i>E. cloacae</i> complex con alta AmpC y falsos (+). NO DETECTA COPRODUCCIONES	Utilizar si no requiere resultados en el mismo día y complementar con pruebas de diferenciación	Sinergia con ácido borónico	18-24 h	Detección adecuada de KPC en <i>E.coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> cuando no hay metallocarbapenemasas simultáneamente. Económico y fácil de montar.	Demorado. Falsos (+) con hiper AmpC. MUY subjetivo para la lectura. No detecta coproducciones.	Utilizar para aislamientos en los que no requiere resultados el mismo día (pacientes no críticos) SIEMPRE LEER CON UNA PRUEBA DE CAPTURA POSITIVA.
CARBA NP ( RAPIDEC CARBA® )	2h	Detección adecuada de Carbapenemasas A, B & D. (>95 % S + E). Rápido para pacientes críticos. Prueba Back Up de sistemas moleculares y de lateral flow, ya que es de amplio espectro y mide la actividad de la enzima.	Es subjetivo para lectura por leves cambios de color. Falsos (-) en cepas mucoides. Falsos (-) en algunas OXA-48 por lenta hidrólisis. Tenga en cuenta su epidemiología local y SIEMPRE prueba ceftazidime/avibactam. No puede montarse de agares que tengan azúcar por falsos (+).	Utilizar si resultados son requeridos el mismo día y complementar con pruebas de diferenciación. Utilizar como prueba Back Up en aislamientos negativos para carbapenemasas por PCR o inmunoensayo en donde persista alta sospecha de carbapenemasa Ej. <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	PCR multiplex	45 min	Detección adecuada y rápida de KPC, NDM, VIM, IMP, OXA48 S (100%) E (99%) Detecta co-producciones de enzimas	Limitado al número de variantes detectadas: KPC (2), NDM (6), IMP (3), VIM (35), OXA48 (9). Alto costo/prueba.	Deben ser las pruebas de elección si se requieren resultados en pacientes críticos o grupos de riesgo. Para que sean costo/efectivas deben encuadrarse en un programa de diagnostic stewardship.

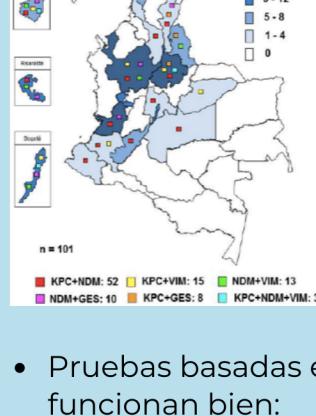


## EN COLOMBIA:

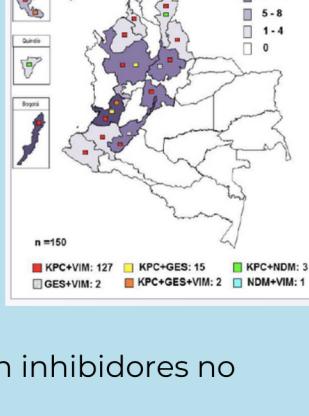


## Coproducción

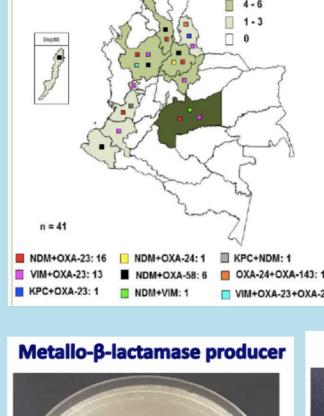
### Enterobacterias



### Pseudomonas spp.



### Acinetobacter spp.



## Coproducción en LA

Tabla 1. New reported cases, from 2016 to 2019 of Gram-negative bacilli co-harboring different carbapenemase-encoding genes in Latin America and the Caribbean.						
Microorganism	Enzyme family	KPC	NDM	IMP	VIM	SPM
<i>Klebsiella</i> spp.						
<i>K. pneumoniae</i>	KPC	UV	NDM	IMP	VIM	SPM
<i>K. pneumoniae</i>	KPC-UV/NDM-1					
<i>E. coli</i>	KPC-2/NDM-1					
<i>Enterobacter</i> spp.	KPC-2/NDM-2					
<i>Citrobacter</i> spp.	KPC-UV/VIM-UV					
<i>P. aeruginosa</i>	KPC-UV/VIM-UV					
<i>S. marcescens</i>	KPC-2/NDM-1/OXA-232					
<i>Pseudomonas</i> spp.	KPC-UV/VIM-UV					
<i>Pseudomonas</i> spp.	NDM-UV/VIM-UV					
<i>P. aeruginosa</i>	KPC-2/IMP-2					
<i>P. aeruginosa</i>	KPC-UV/VIM-UV					
<i>P. aeruginosa</i>	VIM-UV/SPM-UV					
<i>P. aeruginosa</i>	VIM-UV/GIM-UV					
<i>P. aeruginosa</i>	IMP-UV/VIM-UV					
<i>Acinetobacter</i> spp.	KPC-UV/VIM-UV					
<i>Acinetobacter</i> spp.	KPC-UV/NDM-1					
<i>Acinetobacter</i> spp.	KPC-UV/OXA-23					
<i>Acinetobacter</i> spp.	VIM-UV/OXA-23					
<i>A. baumannii</i>	OXA-24/OXA-143					
<i>A. baumannii</i>	OXA-23/OXA-255					
<i>A. baumannii</i>	OXA-23/OXA-51					
<i>A. baumannii</i>	OXA-180/NDM-1					
<i>A. baumannii</i>	OXA-23/OXA-64					
<i>A. baumannii</i>	OXA-23/OXA-58					
<i>A. baumannii</i>	OXA-23/NDM-1					
<i>A. ursingii</i>	IMP-1/OXA-58					

## PROBLEMAS EN EL LABORATORIO?

- Perfiles hidrolíticos variables.
- No existe prueba 100% sensible y específica para TODAS las carbapenemases.
- Condicionado a recursos del laboratorio
- Co-producción (A+B o B+D) frecuente y requiere métodos inmunoensayo o PCR
- El subdiagnóstico trae repercusiones clínicas importantes

- Pruebas basadas en inhibidores no funcionan bien:
- 73% de los casos confirmados de coproducción tuvieron resultados errados con borónico y EDTA.
- Detección incompleta o ausente.

## RECUERDE ANTES DE DEFINIR EL TRATAMIENTO:



## IDSA 2022:

### Cistitis no complicada:

Ciprofloxacina, levofloxacina, TMP-S, nitrofurantoína, aminoglucósido.

Meropenem: si ertapenem MIC > 2 mcg/ml y meropenem MIC < 1 mcg/ml.

### Pielonefritis e ITU complicada:

Ciprofloxacina, levofloxacina, TMP-S.

Meropenem (MIC < 1 mcg/ml).

Alternativas: ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam y cefiderocol.

### Fuera del tracto urinario:

- R a ertapenem y S a meropenem o sin pruebas de carbapenemases: infusión extendida de meropenem. Alternativa: ceftazidime-avibactam.
- R a ambos, sin prueba o negativa: ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam.

### Fuera del tracto urinario con producción de carbapenemases:

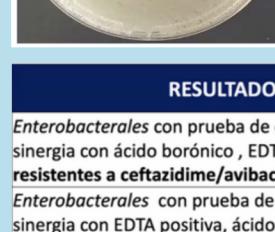
- KPC: meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam. Alternativa: cefiderocol.
- MBL: ceftazidime-avibactam + aztreonam o cefiderocol.
- OXA-48: ceftazidime-avibactam. Alternativa: cefiderocol.

## CLAVES PARA EL TRATAMIENTO:

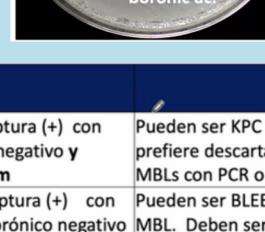
¿La resistencia a carbapenémicos es por producción de carbapenemases o por otro mecanismo?

¿En qué tipo de muestra se identificó el microorganismo? ¿Cuál es el diagnóstico infeccioso?

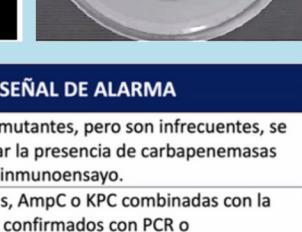
### Metallo-β-lactamase producer



### KPC producer



### KPC + VIM + ESBL



### RESULTADO

Enterobacteriales con prueba de captura (+) con sinergia con ácido borónico, EDTA negativo y resistentes a ceftazidime/avibactam

Pueden ser KPC mutantes, pero son infrecuentes, se prefiere descartar la presencia de carbapenemases MBLs con PCR o inmunoensayo.

Enterobacteriales con prueba de captura (+) con sinergia con EDTA positiva, ácido borónico negativo y resistentes al aztreonam

Pueden ser BLEEs, AmpC o KPC combinadas con la MBL. Deben ser confirmados con PCR o inmunoensayo.

Enterobacteriales con prueba de captura (+) con sinergias negativas para EDTA y ácido borónico que presenten resistencia a ceftazidime/avibactam

Puede ser OXA-48, pero es infrecuente. Considere que podría ser KPC+MBL. Deben ser confirmados con PCR o inmunoensayo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Tooke CL, et al. J Mol Biol. 2019 Aug 23;431(18):3472-3500
- Aruhomukama D. Afr Health Sci. 2020 Sep;20(3):1090-1108.
- Bush K, Jacoby GA. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Mar;54(3):969-76.
- CLSI100 33nd edition 2023
- Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. JAC Antimicrob Resist. 2021. Jul 16;3(3): dlab092
- Potz NA, et al. JAntimicrob Chemother. 2004 mar; 53 (3):545-7
- Sawa et al. Journal of Intensive Care (2020) 8:13
- M.V. Villegas, et al. Infectio 2019; 23(4): 388-398
- Esparza, G. Conferencia detección de mecanismos de resistencia en el laboratorio. Diplomatura Resistencia antimicrobiana 2023. Universidad de Antioquia.
- Tamma PD, et al. Clin Infect Dis. 2022 Aug 25;75(2):187-212.
- Rada AM, Hernández-Gómez C, Restrepo E, Villegas MV. Biomédica. 2019;39(Supl.1):199-220
- García-Betancur, et al (2021). Expert Review of Anti-infective Therapy, 19:2, 197-213.
- Tamma PD, Simner PJ. J Clin Microbiol. 2018 Oct 25;56(11):e01140-18.