

Comunicado Técnico 2

Detección de betalactamasa PAC-2 asociada con resistencia a ceftazidima-avibactam en aislamientos clínicos de Enterobacterales en tres departamentos de Colombia

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Coordinador encargado

Efraín Andrés Montilla Escudero

Subdirectora

Omayda Cardenas Bustamante

Elaborado por:

Sandra Yamile Saavedra
María Victoria Ovalle
Yeison Stid Torres
María Alejandra Gutiérrez
Grupo de Microbiología
Subdirección Laboratorio Nacional
de Referencia
Dirección Redes en Salud Pública

Revisado por:

Omayda Cárdenas Bustamante
Subdirectora Técnica
Subdirección Laboratorio Nacional
de Referencia
Marisol Galindo Borda
Directora Técnica (E)
Dirección Redes en Salud Pública

Aprobado por:

Diana Marcela Pava Garzón
Directora General
Instituto Nacional de Salud

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

El documento requirió revisión por una instancia externa asesora: SI ____ NO X ¿Cuál?

© marzo de 2025. Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia

www.ins.gov.co



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Detección de betalactamasa PAC-2 asociada con resistencia a ceftazidima-avibactam en aislamientos clínicos de Enterobacterales, en tres departamentos de Colombia

A nivel mundial, han incrementado los reportes de resistencia a ceftazidima-avibactam (CZA), lo cual puede llegar a comprometer el uso de este antimicrobiano como tratamiento de elección para infecciones producidas por *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos (ERC), principalmente los productores de KPC y OXA-48 (1,2). Esta situación es preocupante considerando que la FDA (Food and Drug Administration, por su sigla en inglés) aprobó este antimicrobiano hace una década.

La emergencia de resistencia a CZA, se encuentra asociada a diferentes mecanismos como: (i) variantes mutantes de KPC, (ii) betalactamasas de clase C como PAC, variantes de CMY y sobreexpresión de AmpC, (iii) betalactamasas tipo BLEE como, PER-2 y variantes mutantes CTX-M-14 y CTX-M-15 y (iv) presencia conjunta de GES-19 y GES-26 y (v) combinación de múltiples mecanismos como mutaciones de porinas, con sobreexpresión de bombas de expulsión y/o betalactamasas (1-5).

Situación en Colombia

En Colombia desde el 2018, el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos), aprobó CZA como tratamiento. Actualmente, sigue siendo la terapia de elección para *Enterobacterales* productores de KPC y OXA-48 (6), dado que otras combinaciones como imipenem-relebactam se encuentran en proceso de implementación.

Los primeros casos de resistencia a CZA mediada por KPC mutantes en Colombia fueron reportados en mayo de 2024 por De la cadena y colaboradores, quienes identificaron las variantes KPC-31 y KPC-197 en Cali y Medellín respectivamente (7).

En julio de 2024, el Instituto Nacional de salud (INS), informó la primera detección de PAC en Colombia, en un aislamiento de *Klebsiella quasipneumoniae* aislada en el departamento de Santander en 2023. La enzima PAC, es una betalactamasa clase C, considerada inusual, de la cual se había descrito solo una variante llamada "PAC-1", detectada en aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* (8) y ambientales de *Aeromonas enteropelogenes* (9).

Esta enzima PAC detectada en Colombia presentó tres mutaciones en comparación con la enzima PAC-1, por lo cual fue clasificada por el NCBI (National Center for Biotechnology Information, por su sigla en inglés), como una nueva variante llamada PAC-2 (GenBank: PQ567105.1), la cual fue identificada en un plásmido IncQ-like, a diferencia de PAC-1, que se encuentra ubicada en el cromosoma. (8,9).

Teniendo en cuenta, la emergencia por circulación de diferentes mecanismos de resistencia a CZA en el país, el Laboratorio Nacional de Referencia - Grupo de Microbiología de la Dirección Redes en Salud

Pública (DRSP), del INS, ha implementado las siguientes estrategias: (i) publicación y socialización del lineamiento técnico para intensificar la vigilancia de Enterobacterales con resistencia a CZA (10, 11) y (ii) la implementación de PCR para PAC de forma rutinaria a partir de enero de 2025.

En 2024, el INS confirmó 11 aislamientos de Enterobacterales con resistencia a CZA en los que se descartó presencia de carbapenemasas clase B. En estos aislamientos se realizó la evaluación de susceptibilidad antimicrobiana y detección de *blaKPC* mediante PCR, identificando que nueve de ellos eran portadores de KPC mutante.

En enero de 2025, de manera retrospectiva se realizó la evaluación de *blaPAC* por PCR a los 11 aislamientos resistentes a CZA caracterizados en 2024, identificando cuatro aislamientos positivos. De estos aislamientos, dos fueron positivos para PAC, y los dos restantes presentaron co-producción de KPC mutante y PAC. Los cuatro aislamientos positivos para PAC mostraron una concentración inhibitoria mínima (CIM) de CZA ≥ 256 $\mu\text{g/mL}$. Tres de ellos fueron sensibles a carbapenémicos, incluyendo un aislamiento co-productor de PAC y KPC y el aislamiento restante con co-existencia de PAC y KPC presentó resistencia a carbapenémicos (Tabla 1).

En los cuatro aislamientos positivos para PAC, se confirmó por secuenciación de genoma la variante PAC-2, la cual fue localizada en plásmidos tipo IncQ. Los aislamientos portadores de PAC-2, pertenecían a diferentes especies de Enterobacterales, tres de los aislamientos fueron identificados en una institución de Cali y uno en una institución de Bogotá (Figura 1).

En resumen, en Colombia se presenta emergencia debido a la circulación de PAC-2 en Valle del Cauca, Santander y Bogotá y a la presencia de variantes mutantes de KPC en Antioquia, Valle del Cauca y Bogotá (Figura 1). En este contexto, el INS como Laboratorio Nacional de Referencia, emite las siguientes recomendaciones a la red de laboratorios:

1. Mantener una vigilancia activa de resistencia a CZA en Enterobacterales siguiendo las recomendaciones dadas en el lineamiento publicado en agosto de 2024, disponible en el link: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/comunicado-tecnico-vigilancia-intensificada-por-laboratorio-de-resistencia-a-ceftazidimaavibactam-mediada-por-betalactamasas-en-enterobacterales-en-colombia.pdf> video socialización disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=h7AbukGdUwc> (10,11)
2. En pacientes que recibieron tratamiento previo o con tratamiento en curso con CZA, para Enterobacterales resistentes a carbapenémicos, se recomienda realizar un tamizaje sistemático de aislamientos con CZA, para determinar cambios en los perfiles de resistencia.

Tabla 1. Características fenotípicas y genotípicas de aislamientos de Enterobacteriales resistentes a ceftazidima-avibactam.

Identificación	Departamento	Fecha toma de muestra (dd/mm/aaa)	Microorganismo	Mecanismo asociado con resistencia a CZA	Servicio	Muestra	CIM CZA (µg/mL)	Perfil de susceptibilidad														BLEE	
								Determinación de disco															
								CZA	CAZ	CTX	FEP	FOX	IMI	MEM	ERT	AZT	PTZ	CIP	AK	GN	SXT		
GMR-RA-2034.23	Santander	10/10/2023	<i>Klebsiella quasipneumoniae</i>	PAC-2	UCI	Secreción bronquial	>=256	R	R	R	SDD	S	S	S	S	S	SDD	S	S	S	S	Negativo	
GMR-RA-1701.24	Valle del Cauca	02/09/2024	<i>Kluyvera sichuanensis</i>		Hospitalización	Líquido pleural	>=256	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	SDD	S	S	S	S	NR
GMR-RA-2147.24	Valle del Cauca	19/10/2024	<i>Klebsiella michiganensis</i>		Cirugia	Hueso	>=256	R	R	R	SDD	S	S	S	S	S	S	SDD	S	S	S	NR	Negativo
GMR-RA-963-24	Valle del Cauca	20/04/2024	<i>Enterobacter hormaechei</i>	PAC-2 + KPC mutante	Cirugia	Líquido peritoneal	>=256	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	I	S	S	R	NR	
GMR-RA-1949.24	Bogotá	12/09/2024	<i>Enterobacter hormaechei</i>		Recuperación	Dren jackson	>=256	R	R	R	R	R	I	I	R	R	R	S	S	S	R	NR	
GMR-RA-964-24	Valle del Cauca	28/04/2024	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC mutante	Hospitalización	Sangre	NR	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	I	S	S	R	Positivo	
GMR-RA-965-24	Valle del Cauca	29/04/2024	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		Hospitalización	Sangre	NR	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S	R	Positivo	
GMR-RA-1068-24	Antioquia	14/06/2024	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		Hospitalización	Sangre	NR	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	Negativo	
GMR-RA-1404-24	Antioquia	17/04/2023	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		Urgencias	Secreción hepática	NR	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S	R	Positivo	
GMR-RA-1514-24	Antioquia	202-05-19	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		Hospitalización	Sangre	NR	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	Negativo	
GMR-RA-1966.24	Bogotá	04/09/2024	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		UCI	Sangre	NR	R	R	R	R	R	S	R	R	I	R	R	S	I	R	Positivo	
GMR-RA-1990.24	Antioquia	17/10/2024	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		UCI	Líquido peritoneal	NR	R	R	S	SDD	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S	Positivo	

Fuente: Grupo de Microbiología, SLNR-DRSP, 2023 – 2024.

CIM: Concentración Inhibitoria Mínima. CZA: Ceftazidima-avibactam. CAZ: Ceftazidima. CTX: Cefotaxima. FEP: Cefepima. FOX: Cefoxitina. IMI: Imipenem. MEM: Meropenem. ERT: Ertapenem. AZT: Aztreonam. PTZ: Piperacilina-tazobactam. CIP: Ciprofloxacina. AK: Amikacina. GN: Gentamicina. SXT: Trimetoprima-sulfametoxazol. BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido. R: Resistente. I: Intermedio. S: Sensible. SDD: Sensibilidad Dosis Dependiente. NR: No realizado.

Determinación de disco S: Sensible I: Intermedio y SDD R: Resistente NR: No realizado

www.ins.gov.co



@INSColombia



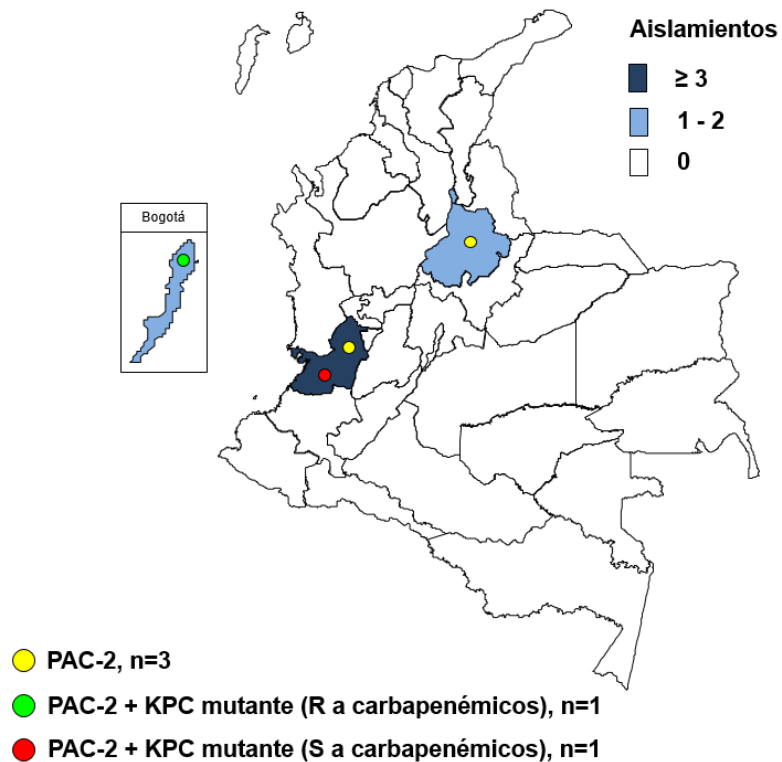
@insaludcolombia



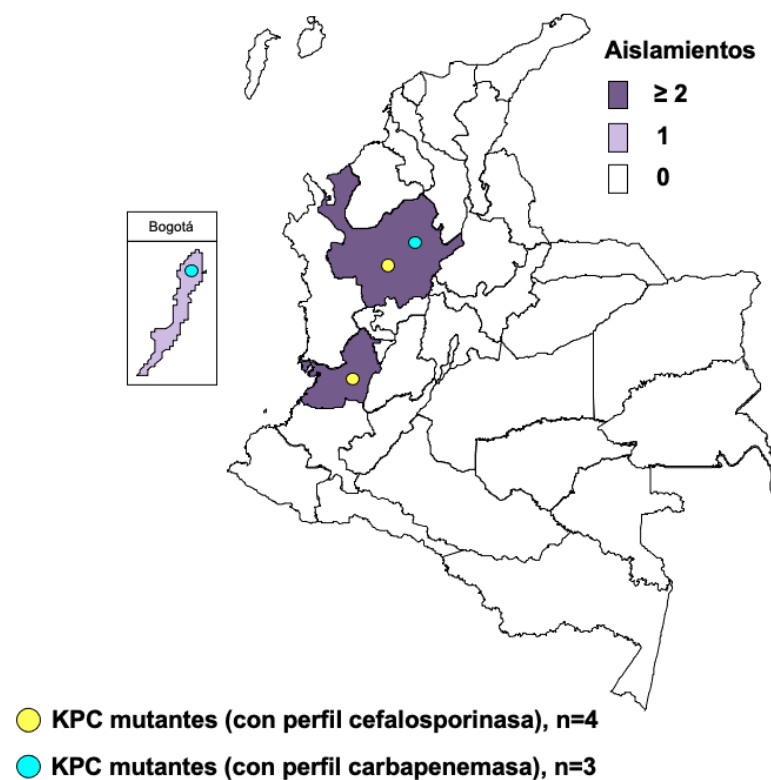
Instituto Nacional de Salud de Colombia

Figura 1. Distribución geográfica de betalactamasas asociadas con resistencia a ceftazidima-avibactam.

A. Distribución Geográfica de PAC-2.



B. Distribución Geográfica de KPC mutantes sin PAC-2.



Fuente: Grupo de Microbiología, SLNR-DRSP, 2023 – 2024.

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

Referencias

1. Hobson CA, Pierrat G, Tenaillon O, Bonacorsi S, Bercot B, Jaouen E, et al. 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.
2. Xiong L, Wang X, Wang Y, Yu W, Zhou Y, Chi X, et al. Molecular mechanisms underlying bacterial resistance to ceftazidime/avibactam. WIREs Mech Dis. 2022;14(6):e1571. doi: 10.1002/wsbm.1571. Epub 2022. PMID: 35891616.
3. 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
4. Ding L, Shen S, Chen J, Tian Z, Shi Q, Han R, et al. 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.
5. Hernández-García M, Castillo-Polo JA, Cordero DG, Pérez-Viso B, García-Castillo M, Saez de la Fuente J, et al. . 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.
6. Álvarez-Moreno C.A., Guevara F.O., Ferrer L.E., Valderrama S.L., Cortés J.A., Osorio Lombana J.P., et al. Consenso de expertos para el tratamiento antimicrobiano de las infecciones causadas por bacilos gram negativos multirresistentes en pacientes adultos. Infectio. 2023. 27: 102-113. doi: 10.22354/24223794.1130.
7. De la Cadena E, Mojica MF, Rojas LJ, Castro BE, García-Betancur JC, Marshall SH, et al. 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.
8. Bour M, Fournier D, Jové T, Pouzol A, Miltgen G, Janvier F, et al. . 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
9. 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.
10. Lineamiento técnico vigilancia intensificada por laboratorio de resistencia a ceftazidima-avibactam en Enterobacterales. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/comunicado-tecnico-vigilancia-intensificada-por-laboratorio-de-resistencia-a-ceftazidimaavibactam-mediada-por-betalactamasas-en-enterobacterales-en-colombia.pdf>
11. Socialización lineamiento técnico vigilancia intensificada por laboratorio de resistencia a ceftazidima-avibactam en Enterobacterales. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=h7AbukGdUwc>