

CASO CLÍNICO: Desafíos diagnósticos en la práctica diaria: ENTEROBACTERIAS MULTIRRESISTENTES.

Pregunta 1:

Considerando el resultado del panel Phoenix BD™ NMIC-406: ¿Podemos decir que la resistencia a carbapenemes en esta cepa, se debe a la presencia de una carbapenemasa ?

- a) Si
- b) No
- c) No, siempre y cuando se complemente realizando una prueba enzimática de detección de carbapenemasas (Blue Carba / Carba NP / Carba Test) y el resultado sea negativo
- d) **Si, siempre y cuando se complemente realizando una prueba enzimática de detección de carbapenemasas (Blue Carba / Carba NP / Carba Test) y el resultado sea positivo**

Para postular que los mecanismos de resistencia a los carbapenemes se originan a través de la actividad enzimática, resulta imperativo que las pruebas demuestran la hidrólisis de los carbapenemes, o la presencia de la enzima, constituyendo así un paso diagnóstico natural después de detectar la resistencia mediante métodos de disco difusión, microdilución o nefelométricos. Estas técnicas, proporcionan resultados rápidos en menos de dos horas. En este punto, otras estrategias válidas son el uso del test de inhibidores, cuyos resultados se obtienen en 24 horas, o la aplicación de la inmunocromatografía para la detección de carbapenemasas, si bien este último método, aunque más costoso, permite identificar algunas de estas enzimas de forma precisa.

Navarro, F., Calvo, J., Cantón, R., Fernández-Cuenca, F., & Mirelis, B. (2011). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica*, 29(7), 524-534. Pasteran, F., Veliz, O., Ceriana, P., Lucero, C., Rapoport, M., Albornoz, E., ... & Corso, A. (2015). Evaluation of the Blue-Carba test for rapid detection of carbapenemases in gram-negative bacilli. *Journal of clinical microbiology*, 53(6), 1996-1998.

Pregunta 2:

¿Cuál/es es/son el mecanismo de resistencia/s más probable a β -lactámicos para esta cepa?

- a) BLEE + impermeabilidad
- b) bla_{KPC}
- c) **MBL + BLEE**
- d) bla_{KPC} + MBL

La falta de sinergia entre los carbapenemes y el ácido borónico descarta la posibilidad de la presencia de enzimas carbapenemasas de la clase A, como por ejemplo bla_{KPC}. Por otro lado, la observación de sinergia con el EDTA indica la posible existencia de al menos una carbapenemasa de clase B (metalo-beta-lactamasa, MBL). Del mismo modo, la resistencia

detectada en el antibiograma al aztreonam sugiere que la actividad enzimática no se limita únicamente a la producción de esta enzima, sino que existe un mecanismo adicional que afecta su efectividad. En este contexto, la detección de un halo fantasma entre este agente y el ácido clavulánico sugiere también la coexistencia de una betalactamasa de espectro extendido, la cual podría estar siendo producida en conjunto con la MBL.

Navarro, F., Calvo, J., Cantón, R., Fernández-Cuenca, F., & Mirelis, B. (2011). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica*, 29(7), 524-534. Ibrahim, Y., Sani, Y., Saleh, Q., Saleh, A., & Hakeem, G. (2017). Phenotypic detection of extended spectrum beta lactamase and carbapenemase co-producing clinical isolates from two tertiary hospitals in Kano, North West Nigeria. *Ethiopian journal of health sciences*, 27(1), 3-10.

Pregunta 3:

Teniendo en cuenta que la sinergia entre CAZ-AVI y aztreonam fue negativa: ¿Cuál es el mecanismo de resistencia probable que acompaña a la MBL y produce la sinergia entre AMC y aztreonam?

- a) BLEE bla_{CTX-M}
- b) BLEE bla_{PER}**
- c) BLEE bla_{SHV}
- d) bla_{KPC}

La singularidad de este caso radica en que la sinergia entre la ceftazidima/avibactam y el aztreonam no se manifiesta (no observándose el característico efecto de “halo fantasma”), debido al peculiar comportamiento de las betalactamasas de espectro extendido del tipo bla_{PER}, las cuales muestran una mayor capacidad de hidrólisis hacia el avibactam que hacia el ácido clavulánico, lo que se traduce en valores de CIM más elevados para el avibactam, o en nuestro contexto, en la ausencia de sinergia. Por consiguiente, la sinergia que pone al descubierto la coexistencia de ambas enzimas (de clase A y clase B) es la que se observa entre aztreonam y ácido clavulánico, y no entre aztreonam y ceftazidima/avibactam. Estas aproximaciones diagnósticas, basadas en técnicas fenotípicas de disco-difusión, siempre deben ser corroboradas mediante métodos de biología molecular. Es fundamental considerar que, al enfrentarse a enterobacterias productoras de carbapenemasas resistentes a ceftazidima/avibactam con sinergia negativa entre ceftazidima/avibactam y aztreonam, existen otras opciones diagnósticas además de las presentadas. Por ejemplo, se pueden mencionar las mutaciones en bla_{KPC-2} o bla_{KPC3}, entre otras posibilidades.

Ortiz de la Rosa, J. M., Nordmann, P., & Poirel, L. (2019). ESBLs and resistance to ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam combinations in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 74(7), 1934-1939. Wang, Y., Wang, J., Wang, R., & Cai, Y. (2020). Resistance to ceftazidime–avibactam and underlying mechanisms. *Journal of global antimicrobial resistance*, 22, 18-27. Rahimzadeh, M., Habibi, M., Bouzari, S., & Asadi Karam, M. R. (2020). First study of antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with urinary tract infection in Tehran, Iran. *Infection and Drug Resistance*, 533-541. Faccone, D., Gomez, S. A., de Mendieta, J. M., Sanz, M. B.,

Echegorry, M., Albornoz, E., ... & Pasterán, F. (2023). Emergence of Hyper-Epidemic Clones of Enterobacterales Clinical Isolates Co-Producing KPC and Metallo-Beta-Lactamases during the COVID-19 Pandemic. *Pathogens*, 12(3), 479.

Mendes, R. E., Doyle, T. B., Streit, J. M., Arhin, F. F., Sader, H. S., & Castanheira, M. (2021). Investigation of mechanisms responsible for decreased susceptibility of aztreonam/avibactam activity in clinical isolates of Enterobacterales collected in Europe, Asia and Latin America in 2019. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(11), 2833-2838.

Sanz, M. B., Pasteran, F., de Mendieta, J. M., Brunetti, F., Albornoz, E., Rapoport, M., ... & Gomez, S. A. (2024). KPC-2 allelic variants in *Klebsiella pneumoniae* isolates resistant to ceftazidime-avibactam from Argentina: bla KPC-80, bla KPC-81, bla KPC-96 and bla KPC-97. *Microbiology Spectrum*, e04111-23.

Echegorry, M., Olivieri, L., Faccone, D.,...Recapt-ar Group., Corso, A.,. Pasterán, P. (2022). Evaluación de desempeño de los algoritmos del laboratorio nacional de referencia y los hospitales participantes del RECAPT-AR en la detección de enterobacterales productores de carbapenemasas. XXII Congreso Argentina de Infectología.