

Biomédica 2019;39(Supl. 1):199-220
doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4351>



Revisión de tema

Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016

Ana Mercedes Rada^{1,2}, Christian Hernández-Gómez³, Eliana Restrepo¹, María Virginia Villegas³

¹ Grupo de Bacterias y Cáncer, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Grupo de Biociencias, Facultad de Ciencias de la Salud, Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia, Medellín, Colombia

³ Grupo de Investigación en Resistencia Antimicrobiana y Epidemiología Hospitalaria, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

Las betalactamasas, enzimas con capacidad hidrolítica frente a los antibióticos betalactámicos, son responsables del principal mecanismo de resistencia en bacterias Gram negativas; las de mayor impacto clínico y epidemiológico en los hospitales, son las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), las de tipo AmpC y las carbapenemasas. El incremento en su frecuencia y su diseminación a nivel mundial ha limitado cada vez más las opciones terapéuticas tanto en infecciones adquiridas en los hospitales como las que se generan en la comunidad.

En Colombia, las redes de vigilancia y los grupos de investigación iniciaron su estudio desde finales de los años 90 y, así, se logró la caracterización molecular de las diferentes variantes; además, se reportó una gran prevalencia y diseminación en los hospitales de mediana y alta complejidad, y se describió el impacto clínico de las infecciones que causan. Dichos estudios han evidenciado el alto grado de endemia de algunas de estas betalactamasas y, en consecuencia, la necesidad de una inmediata implementación de programas para inducir el uso prudente de los antibióticos y de medidas de vigilancia, que permitan controlar y prevenir su diseminación, con el fin de disminuir la morbimortalidad en los pacientes y preservar las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

En esta revisión, se recopiló la información sobre las variantes, la distribución geográfica y la caracterización molecular de las betalactamasas en Colombia, así como los estudios llevados a cabo desde finales de la década de 90 hasta el 2016, lo cual permitió tener un panorama de las betalactamasas que circulan en diferentes regiones, su incremento en el tiempo y sus implicaciones clínicas.

Palabras clave: betalactamasas; bacterias Gram negativas; infecciones bacterianas; programas de optimización del uso de los antimicrobianos; Colombia.

Distribution and molecular characterization of beta-lactamases in Gram-negative bacteria in Colombia, 2001-2016

Beta-lactamases are enzymes with hydrolytic activity over beta-lactam antibiotics and they are the main resistance mechanism in Gram-negative bacteria. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), AmpC, and carbapenemases have the greatest clinical and epidemiological impact in hospital settings. The increasing frequency and worldwide spread of these enzymes have limited the therapeutic options in hospital-acquired infections and those originating in the community.

In Colombia, surveillance networks and research groups began studying them in the late 90s. Different variants of these enzymes have been molecularly characterized and their high prevalence and dissemination in medium and high complexity hospitals, along with a high clinical impact, have been reported. Furthermore, many studies in Colombia have evidenced high endemicity for some of these beta-lactamases, which requires an urgent implementation of antimicrobial stewardship programs in order to preserve the few therapeutic options and infection control strategies to prevent and limit their dissemination. In this publication, we carried out a review of the different enzyme variants, geographic distribution, and molecular characterization of these beta-lactamases in Colombia. Additionally, we describe the available information in the literature regarding studies conducted between the late 1990s and 2016, which provide an overview of the beta-lactamases circulating in different regions of Colombia, their increase over time, and their clinical implications.

Keywords: Beta-lactamases; Gram-negative bacteria; bacterial infections; antimicrobial stewardship; Colombia.

Las infecciones por bacterias Gram negativas resistentes a múltiples antibióticos, y su elevada frecuencia tanto en hospitales como en la

Recibido: 05/03/18
Aceptado: 03/10/18
Publicado: 12/10/18

Citación:

Rada AM, Hernández-Gómez C, Restrepo E, Villegas MV. Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. *Biomédica*. 2019;39(Supl. 1):199-220
<https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4351>

Correspondencia:

Ana Mercedes Rada, Facultad de Ciencias de la Salud, Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia, Carrera 78 No 65-46, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 444 5611
ana.rada@colmayor.edu.co

Contribución de los autores:

Ana Mercedes Rada: diseño del esquema del artículo, búsqueda y organización bibliográfica y elaboración de cuadros y figuras
María Virginia Villegas: diseño del esquema del artículo
Todos los autores participaron en la revisión del tema y en la escritura del manuscrito.

Financiación:

Colciencias - Programa Ciencia Tecnología e Innovación en Salud, código del proyecto: 111556933375

Conflicto de intereses:

Los autores del presente trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

comunidad, se ha convertido en un problema de salud pública en el mundo debido a su asociación con hospitalizaciones más prolongadas, mayores tasas de fracasos terapéuticos, aumento de la mortalidad y mayores costos de la atención hospitalaria (1-3).

Estas bacterias tienen diferentes mecanismos de resistencia a los antibióticos betalactámicos, y la producción de betalactamasas es el principal contra la familia de antibióticos más utilizada para combatir las infecciones bacterianas en el mundo (4).

Entre las betalactamasas de mayor impacto clínico, están las de espectro extendido (BLEE), las cuales se han identificado principalmente en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, y son codificadas por genes cromosómicos o plasmídicos (5,6). Las BLEE se definen como betalactamasas capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación, una o más oximino-cefalosporinas (en particular, cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima) y monobactámicos (aztreonam); una de sus características es ser sensibles a los inhibidores de las betalactamasas, como el ácido clavulánico, el sulbactam, el tazobactam y el avibactam (7,8).

Otras enzimas de importancia clínica son las betalactamasas de tipo AmpC, presentes en algunas enterobacterias y en bacterias Gram negativas no fermentadoras. Estas pueden ser codificadas por genes cromosómicos y presentarse de forma constitutiva o inducible, o ser adquiridas a través de plásmidos. Las enzimas AmpC son capaces de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y cefamicinas, y se diferencian de las BLEE en que no son sensibles a los inhibidores de las betalactamasas (9).

Por último, las betalactamasas de tipo carbapenemasas se han identificado principalmente en Enterobacteriaceae, en *Acinetobacter baumannii* y en *Pseudomonas aeruginosa*; su codificación puede ser cromosómica o generarse en genes asociados con varios elementos móviles, como los transposones, los integrones y una variedad de plásmidos, lo que permite su rápida diseminación entre las especies y dentro de ellas. Las carbapenemasas tienen un mayor espectro hidrolítico frente a casi todos los antibióticos betalactámicos, incluidos los carbapenémicos (10).

Los reportes sobre la difusión de las betalactamasas se comenzaron a conocer en Latinoamérica a partir de 1990, específicamente sobre las BLEE en enterobacterias, y algunas de las enzimas tuvieron su origen en este continente. Por otro lado, la aparición y la diseminación de las carbapenemasas en las enterobacterias, en *Pseudomonas* spp. y en *Acinetobacter* spp., dejan pocas opciones terapéuticas debido a la multiresistencia que confieren. El aumento de la frecuencia de los reportes de carbapenemasas en la región, sugiere que se han propagado con éxito y que, incluso, se han hecho endémicas en algunos países (11-13).

En Colombia, los reportes de resistencia se iniciaron a finales de los años noventa, cuando en diversos estudios se demostró un aumento de la frecuencia y la expresión de diferentes tipos de BLEE en *K. pneumoniae* y *E. coli* (14). Posteriormente, se identificaron diferentes clases de carbapenemasas en enterobacterias y bacterias Gram negativas no fermentadoras que, con el tiempo, se diseminaron (15,16).

El panorama de la resistencia de las bacterias Gram negativas en Colombia es complejo. Gracias a los múltiples estudios de caracterización

microbiológica y molecular llevados a cabo por diferentes grupos de vigilancia e investigación del país, se ha logrado conocer la prevalencia, las variantes, la distribución y las implicaciones clínicas de las betalactamasas en los hospitales de diferentes ciudades del país.

El propósito de esta revisión de tema fue recopilar la información disponible en la literatura sobre las diferentes clases y tipos de betalactamasas identificadas en bacterias Gram negativas, su incremento en el tiempo, su diseminación y su actual distribución geográfica en Colombia. Para ello, se hizo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, SciELO y Google Scholar, y se seleccionaron artículos en español e inglés publicados entre 2001 y 2016.

Clasificación de las betalactamasas

La resistencia a los antibióticos de las bacterias Gram negativas se produce mediante diversos mecanismos, entre los que se pueden mencionar la alteración del sitio blanco de ciertos antibióticos (17), el incremento de la expresión de los sistemas de eflujo (18), la alteración de la permeabilidad de la membrana externa por pérdida de porinas (19) y la producción de enzimas que inactivan los antibióticos, de las cuales las betalactamasas son las más prevalentes (7).

Estas enzimas escinden el enlace amida en el anillo beta-lactámico y se consideran el principal mecanismo de resistencia a la familia de antibióticos betalactámicos (20). Su clasificación se ha basado, tradicionalmente, en su estructura primaria o en sus características funcionales. Por un lado, Ambler las agrupa en cuatro clases moleculares (A a D) con base en la secuencia de aminoácidos (21) y, por el otro, Busch las clasifica en grupos funcionales con base en la inhibición de clases específicas de betalactámicos y en las propiedades de inactivación de los inhibidores de betalactamasas (22).

Entre los grupos funcionales, se encuentra el grupo 1, en el que se ubican las cefalosporinas de clase molecular C (21,22), las cuales son activas contra las cefalosporinas de tercera generación y cefamicinas, como el cefoxitin. Asimismo, usualmente son resistentes a la acción inhibitoria del ácido clavulánico y del sulbactam, y poseen una gran afinidad frente al aztreonam (23,24).

El grupo 2, o de clases moleculares A y D (21,22), incluye las serin-betalactamasas y múltiples subgrupos, de los cuales los de mayor importancia clínica son dos subgrupos de la clase A: las betalactamasas de espectro extendido, que hidrolizan cefalosporinas de amplio espectro y antibióticos monobactámicos, y son inhibidas por el ácido clavulánico, y las serin-carbapenemasas, con capacidad de hidrolizar toda clase de betalactámicos (25). Las de clase D poseen propiedades de hidrólisis frente a los carbapenémicos (26).

Por último, las betalactamasas que requieren de iones divalentes de cinc, se clasifican en el grupo 3 como metalo-betalactamasas de clase molecular B (21,22) y se diferenciaron inicialmente por su habilidad para hidrolizar carbapenémicos, en contraste con su poca afinidad o capacidad hidrolítica frente a los monobactámicos; además, no son inhibidas por el ácido clavulánico o el tazobactam, pero sí por quelantes de iones de metal como el ácido etileno-diamino-tetraacético o EDTA (27).

Betalactamasas de espectro extendido en Colombia

Desde el momento en que se detectaron los primeros casos de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE en los hospitales latinoamericanos, se ha observado un aumento constante de la prevalencia y del número de estas enzimas, hasta el punto de considerarse endémica la producción de BLEE en *Klebsiella* spp. en Latinoamérica, con altas tasas de infecciones asociadas a la atención en salud en comparación con las de otras regiones del mundo (11).

La expansión de las BLEE se ha dado rápidamente, en especial las del tipo CTX-M, favorecida por la transferencia horizontal de plásmidos y clones exitosos (11). En Colombia, el panorama no difiere del mundial y en diversos estudios se ha evidenciado la tendencia al aumento de la expresión de CTX-M y su circulación estable, con la expresión simultánea de enzimas de tipo SHV y TEM (14).

Enzimas TEM y SHV

Las betalactamasas de espectro extendido de tipo temoniera (TEM) y la variable de sulfhidrilo (SHV), se derivaron de la sustitución de aminoácidos del grupo de penicilinasas 2b. Las BLEE de tipo TEM se derivaron de los grupos TEM-1 y TEM-2 (28), y las de tipo SHV se derivaron del SHV-1 (29). Son capaces de hidrolizar antibióticos betalactámicos de espectro extendido y son fuertemente inhibidas por el ácido clavulánico y el tazobactam. Estas enzimas se han encontrado más frecuentemente en *K. pneumoniae* y *E. coli*, y son codificadas en diferentes plásmidos asociados con otros genes de resistencia a los antibióticos (30). Actualmente, se han descrito 189 variantes alélicas de tipo SHV y más de 200 de tipo TEM (31).

El primer reporte de la enzima SHV en Suramérica se presentó en aislamientos de *K. pneumoniae* de Argentina y Chile en 1988 y 1989, donde se identificaron las variantes de tipo SHV-2 y SHV-5 (32), en tanto que el primer reporte de la TEM se presentó en el 2003 en Argentina, donde se detectaron los tipos TEM-10 y TEM-12 en *K. pneumoniae* (33).

En Colombia, la caracterización de esta familia de enzimas se hizo a partir de aislamientos de *K. pneumoniae* en 2001 y 2002. La betalactamasa SHV-5 fue la más frecuente, con una posible diseminación por transferencia horizontal de plásmidos de conjugación (34).

En 2004, en el estudio de caracterización epidemiológica y molecular llevado a cabo por Villegas, *et al.*, en ocho hospitales de tercer nivel de diferentes ciudades de Colombia, se encontró una alta prevalencia de diversas BLEE en diferentes cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*, con tasas similares a las reportadas en otros países latinoamericanos. Además, se detectó un alto nivel de resistencia simultánea a otra clase de antibióticos, lo que sugiere la presencia de otros posibles mecanismos de resistencia (35).

En los estudios posteriores desarrollados en algunas ciudades, se reportaron diversas BLEE de tipo SHV en *K. pneumoniae* y *E. coli*, entre ellas, las SHV-5, SHV-2a y SHV-12, además de algunas enzimas no detectadas previamente en el país, como SHV-86 y SHV-27 (36-41). Asimismo, este tipo de BLEE se reportó en enterobacterias como *Enterobacter cloacae*, originadas en hospitales y en la comunidad (39,42-44). Ciertos aislamientos presentaron diferentes perfiles de plásmidos, combinaciones de enzimas y resistencia a otros antibióticos no betalactámicos (cuadro 1) (figura 1).

Cuadro 1. Betalactamasas reportadas en Colombia, 2001-2016

Familia BLEE/AmpC/ carbapenemasa	Variante de enzima	Bacteria	Año de recolección del aislamiento	Departamento o ciudad	Año de publicación	Referencia
CTX-M-Grupo 1	Variante no identificada	<i>Kpn</i>	2001-2002	Bogotá*	2003	-
TEM SHV	TEM-1 SHV-5	<i>Kpn</i>	2001-2002	Bogotá	2004	34
TEM SHV CTX-M-Grupo 1	Variante no identificada	<i>Kpn</i> <i>Kox</i> <i>Eco</i>	2002	Medellín, Cali y Bogotá	2004	35
CTX-M-Grupo 1	CTX-M-12	<i>Kpn</i> <i>Kox</i> <i>Eco</i>	2002	Medellín, Cali y Bogotá	2004	52
CTX-M-Grupo 1 CTX-M-Grupo 2	Variante no identificada	<i>Kpn</i> <i>Kox</i> <i>Eae</i> <i>Eco</i>	2004	Bogotá*	2004	-
CTX-M-Grupo 9						
VIM	VIM-8	<i>Pae</i>	1999-2003	Cali	2004	90
VIM	VIM-2	<i>Pae</i>	2004	Barranquilla, Cali y Pereira	2006	16
TEM SHV CTX-M-Grupo 1	Variante no identificada	<i>Ecl</i>	2003	Bogotá	2006	43
CTX-M-Grupo 1	CTX-M-12	<i>Kpn</i>	2001	Bogotá	2006	53
CTX-M-Grupo 1 CTX-M-Grupo 2	CTX-M-15 CTX-M-2	<i>Enterobacteriaceae</i>	2005	Bogotá	2006	54
SHV KPC	KPC-2	<i>Kpn</i>	2005	Medellín	2006	72
Subgrupo OXA-23	OXA-23	<i>Aba</i>	2004-2005	Bogotá	2006	107
KPC	KPC-2	<i>Pae</i> <i>Cfr</i>	2006	Medellín	2007	73
Subgrupo OXA-23 Subgrupo OXA-51	OXA-23 OXA-51	<i>Aba</i>	2005	Cali, Bogotá, Medellín, Pereira, Bucaramanga y Barranquilla	2007	108
Subgrupo OXA-23 Subgrupo OXA-51	OXA-23 OXA-64 OXA-69	<i>Aba</i>	2004	Bogotá	2008	110
SHV CTX-M-Grupo 1 AmpC	Variante no identificada	<i>Kpn</i> , <i>Eco</i>	2005-2006	Barranquilla, Montería, Cartagena y Sincelejo	2009	38
CTX-M-Grupo 1	CTX-M-1 CTX-M-12 CTX-M-12a CTX-M-15 CTX-M-60	<i>Enterobacteriaceae</i>	2004-2005	Bogotá	2009	56
SHV	SHV-2 SHV-5	<i>Kpn</i> , <i>Eco</i>	2001-2003	Barranquilla y Montería	2010	36
	SHV-12 SHV-86	<i>Kpn</i>				
CTX-M-Grupo 1	CTX-M-12	<i>Eclo</i>				
SHV	SHV-2 SHV-12	<i>Kpn</i>	2003-2005	Bogotá	2011	37
CTX-M-Grupo 1	SHV-27 CTX-M-1 CTX-M-12 CTX-M-15 CTX-M-2					
CTX-M-Grupo 2						
TEM	TEM-1 CTX-M-12	<i>Eco</i>	2010	Cali	2011	57
CTX-M-Grupo 1	CTX-M-12a CTX-M-15					
KPC	KPC-2	<i>Pae</i>	2006-2010	Medellín, Bogotá, Barranquilla, Cali y Pereira	2011	76
KPC	KPC-2 KPC-3	<i>Kpn</i>	2008	Medellín	2011	80

VIM	VIM-24	<i>Kpn</i>	2010	Barranquilla	2011	91
TEM	TEM-1	<i>Eclo, Kpn</i>	2009	Medellín, Bogotá, Cali,	2012	39
SHV	SHV 1 ó 2	<i>Kpn</i>		Bucaramanga, Ibagué,		
	SHV-11	<i>Kpn</i>		Barranquilla y Pereira		
	SHV-12	<i>Eclo, Kox, Kpn</i>				
CTX-M-Grupo 1	CTX-M-12	<i>Eclo, Kox, Kpn, Sma</i>				
	CTX-M-15	<i>Kpn</i>				
KPC	KPC-2	<i>Eclo, Eco, Kpn, Sma</i>				
	KPC-3	<i>Kpn</i>				
TEM	CMY-2	<i>Eco, Kpn</i>	2011	Valledupar	2012	40
SHV		<i>Kpn</i>				
CTX-Grupo 1		<i>Eco, Kpn</i>				
AmpC		<i>Eco, Kpn</i>				
KPC	KPC-2	<i>Pae</i>	2010	Cali	2012	92
VIM	VIM-2					
Subgrupo OXA-23	OXA-23	<i>Aba</i>	2005-2007	Bogotá	2012	111
Subgrupo OXA-51	OXA-51					
Subgrupo OXA-24/40	OXA-72	<i>Api</i>	2010	Cali	2012	114
KPC	KPC-2	<i>Kpn</i>	2010	Cali	2013	15
VIM	VIM-24					
TEM	TEM-1	<i>Ecl, Sma, Cfr, Eco</i>	2006-2007	Medellín, Cali y Barranquilla	2013	44
SHV	SHV-12	<i>Ecl, Sma</i>				
CTX-M-Grupo 9	CTX-M-9	<i>Eco</i>				
KCP	KPC-2	<i>Ecl, Sma, Cfr, Eco</i>				
TEM	TEM-1	<i>Eco, Kpn</i>	2011	3 ciudades de Colombia	2013	60
	SHV-2	<i>Kpn</i>				
SHV	SHV-5	<i>Eco</i>				
	SHV-12	<i>Kpn, Eco</i>				
CTX-M-Grupo 1	CTX-M-15	<i>Kpn, Eco</i>				
AmpC	CMY-2	<i>Eco</i>				
KPC	KPC-3	<i>Kpn</i>				
NMC	NMC-A	<i>Ecl</i>	2009	Barranquilla	2013	69
KPC	KPC-2	<i>Pae</i>	2007-2008	Montería	2013	77
NDM	NDM-1	<i>Kpn</i>	2011	Bogotá	2013	99
Subgrupo OXA-23	OXA-23	<i>Aba, Ano</i>	2004-2005, 2007,2009	4 hospitales de Colombia	2013	113
Subgrupo OXA-51	OXA-51	<i>Aba</i>				
Subgrupo OXA-58	OXA-58	<i>Api</i>				
TEM	TEM-1		2008-2009	Villavicencio	2014	41
SHV	SHV-12	<i>Kpn</i>				
CTX-M-Grupo 1	CTX-M-12	<i>Kpn, Eco</i>				
CTX-M-Grupo 8	CTX-M-8	<i>Kpn</i>				
KPC	KPC-2	<i>Kpn</i>				
TEM	KPC-3	<i>Kpn</i>	2008-2010	Bogotá	2014	81
SHV						
CTX-M-Grupo 1						
CTX-M-Grupo 2						
KPC						
KPC		<i>Kpn, Pae</i>	2009-2010	Cali, Medellín, Barranquilla, Ibagué y Pereira	2014	78
IMP	Variante no identificada	<i>Pre</i>	2012-2014	Bogotá	2017	83
GES	Variante no identificada	<i>Citrobacter spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Pseudomonas spp</i>	2012-2014	Antioquia, Huila, Valle del cauca, Norte del Santander y Santander	2017	
				Norte del Santander		
Subgrupo OXA-143	OXA-143	<i>Acinetobacter spp.</i>	2012-2014		2017	
KPC	KPC-2	<i>Pae</i>	2012-2014	Medellín	2014	94
VIM	VIM-2					
NDM		<i>Pre, Mmo, Kpn, Eco, Aha, Sfo, Afa</i>	2014	Bogotá, Antioquia, Santander, Valle del Cauca, Huila y Nariño	2014	101
Subgrupo OXA-23	OXA-23	<i>Aba</i>	2009-2012	Medellín, Barranquilla, Bogotá, Pereira, Ibagué, Neiva, Pasto, Bucaramanga y Cali	2014	112

Subgrupo OXA-24/40 Subgrupo OXA-51	OXA-72	<i>Aba</i>	2006	Bogotá	2014	115
KPC	KPC-3	<i>Kpn</i>	2010-2011	Medellín	2015	82
KPC VIM	KPC-2 VIM-2	<i>Pae</i>	2008-2010	Siete ciudades de Colombia	2015	93
NDM	NDM-1	<i>Pre</i>	2012-2013	Bucaramanga, Bogotá y Madrid (Cundinamarca)	2017	100
KPC	KPC-2 KPC-3	<i>Kpn</i>	2012-2014	Medellín	2016	79
VIM	VIM-2	<i>Kpn, Ecl Pae</i>				
TEM SHV	TEM-1 SHV-12	<i>Kpn</i>	2012-2014	Medellín	2016	84
CTX-M-Grupo 1 CTX-M-Grupo 8 KPC	CTX-M-15 CTX-M-8 KPC-2 KPC-3					
VIM						
NDM	Variante no identificada	<i>Eco</i>	2015	Yopal	2016	102
Subgrupo OXA-48	OXA-48	<i>Kox</i>	2015	Medellín	2016	117

* Resumen de trabajo presentado en congreso.

Aba: *A. baumannii*; *Afa*: *A. faecalis*; *Aha*: *A. haemolyticus*; *Ano*: *A. nosocomialis*; *Api*: *A. pittii*; *Cfr*: *C. freundii*; *Eco*: *E. coli*; *Eae*: *E. aerogenes*; *Ecl*: *E. cloacae*; *Kpn*: *K. pneumoniae*; *Kox*: *K. oxytoca*; *Mmo*: *M. morganni*; *Pae*: *P. aeruginosa*; *Pre*: *P. rettgeri*; *Sma*: *S. marcescens*; *Sfo*: *S. fonticola*

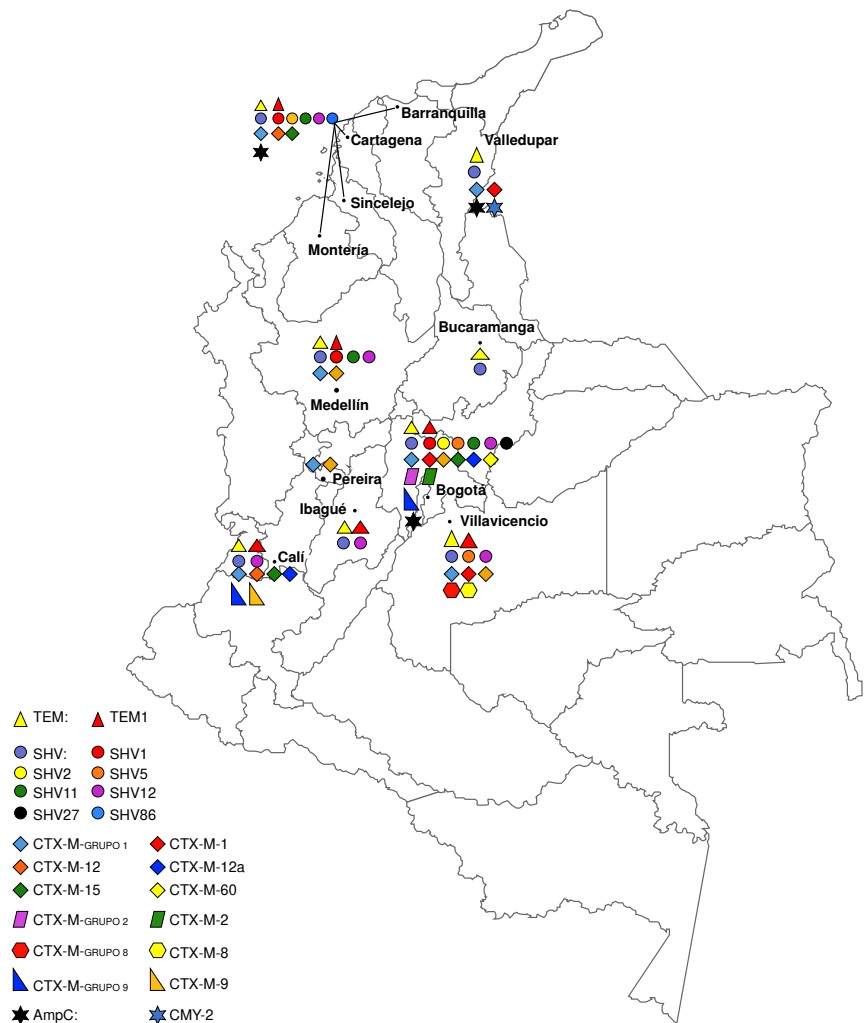


Figura 1. Distribución de BLEE y AmpC en enterobacterias en Colombia

Enzimas CTX-M

Las enzimas cefotaximasas (CTX-M) son un tipo de BLEE que no está relacionado con el grupo de las TEM o las SHV. Hidrolizan la cefotaxima y la ceftriaxona con mayor eficacia que a la ceftazidima, y también, hidrolizan la cefepima con gran eficiencia. Se inhiben mejor con el tazobactam que con el ácido clavulánico (45). Estas enzimas de tipo CTX-M han venido reemplazando las variantes TEM y SHV hasta constituirse en el tipo de BLEE más común y de carácter endémico en una amplia área geográfica, que incluye Latinoamérica, Norteamérica, Asia y Europa (46), y se encuentran tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad (47,48).

Hasta la fecha, se han identificado 172 variantes diferentes de las CTX-M (31), divididas en cinco grupos con base en la secuencia de aminoácidos que poseen: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 y CTX-M-25 (49).

Esta familia de enzimas se detectó inicialmente en 1989 en Alemania oriental, en un aislamiento clínico de *E. coli* (50), aunque fue en Suramérica donde comenzaron a identificarse con gran frecuencia, y es posible que hayan estado en constante circulación desde 1989, como lo sugieren Radice, *et al.* (51).

El primer informe de cefotaximasas del grupo CTX-M-1 en Colombia, se dio a conocer en el VI Congreso de Enfermedades Infecciosas (Cartagena, 2003). Posteriormente, se reportó la presencia del gen *bla*_{-CTX-M12} en uno de siete aislamientos clínicos de *K. pneumoniae* recolectados en 2002 (52). En los estudios posteriores en diferentes ciudades del país, se registró una alta prevalencia de la enzima CTX-M-12 en cepas de *K. pneumoniae* causantes de infecciones hospitalarias y se encontró, además, en otro tipo de enterobacterias como *E. coli* y *K. oxytoca* (36-38,53,54) (Mantilla JR, Valenzuela EM, González EB, Méndez EM, Leal AL, Sierra P, *et al.* Alta prevalencia de cefotaximasas del grupo CTX-M-1 en Enterobacteriaceae, asociadas a infección intrahospitalaria en Bogotá. Resumen, IV Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Infectio. 2004;8:143). Celis, *et al.*, sugirieron que la presencia de este gen, el *bla*_{-CTX-M12} en plásmidos de conjugación de alto peso molecular, fue la causa de su amplia diseminación entre enterobacterias causantes de infecciones hospitalarias en diferentes regiones del país (55).

Otras cefotaximasas reportadas en *E. cloacae* y *K. pneumoniae* fueron la CTX-M-12a y la CTX-M-15, así como una nueva variante la CTX-M-60, específicamente en *K. pneumoniae* (56), detectadas tanto en aislamientos hospitalarios como de la comunidad. Asimismo, se identificaron la CTX-M del grupo 8 (41) y la CTX-M del grupo 9 (44), con lo cual se demostró la diversidad y la evolución de este tipo de BLEE en el país.

En 2010, se hizo la primera caracterización molecular de cepas de *E. coli* productoras de CTX-M-15 pertenecientes a los clones ST131 y ST405, asociados con infecciones adquiridas en la comunidad (57). El potencial de propagación de estos clones se convirtió en un tema de gran preocupación, ya que existían pocos datos sobre los mecanismos de diseminación y control de bacterias resistentes en la comunidad, lo que incentivó el estudio de la prevalencia, el impacto clínico y los factores de riesgo de infección con este tipo de microorganismos (cuadro 1) (figura 1).

Betalactamasas de tipo AmpC en Colombia

Las betalactamasas de espectro extendido de tipo AmpC y de clase molecular C, son activas frente a las penicilinas pero aún más activas frente a las cefalosporinas: pueden hidrolizar oximino-cefalosporinas (ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona), cefamicinas (cefotixin y cefotetan) y monobactámicos (aztreonam), a excepción de las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima, ceftiproma) y los carbapenémicos. Además, son resistentes a la combinación de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, pero son inhibidas por el ácido borónico y la cloxacilina (25).

Comúnmente, son codificadas en el cromosoma de ciertas enterobacterias y bacterias Gram negativas no fermentadoras y, por lo general, se expresan de manera inducible por la exposición a ciertos betalactámicos. Asimismo, hay especies bacterianas con betalactamasas de tipo AmpC de codificación plasmídica, que pueden ser inducibles o no; sin embargo, *E. coli* presenta un gen *ampC* cromosómico que se expresa de manera constitutiva, además de los genes *ampC* transferidos mediante plásmidos desde otros microorganismos (9,25).

Las betalactamasas de tipo AmpC plasmídicas fueron descritas por primera vez en Suramérica, en Argentina, en la década de los 90, en un aislamiento de *K. pneumoniae* y fueron denominadas como FOX-1 (58). Posteriormente, se informó sobre la betalactamasa AmpC de tipo CMY-2 en *K. pneumoniae*, *Citrobacter koseri* y *Shigella flexneri* (59).

En Colombia, la primera detección fenotípica de betalactamasas de tipo AmpC se hizo en un estudio desarrollado en 2003 en *E. cloacae* y, de los aislamientos encontrados, 60,7 % presentaron betalactamasa AmpC 'desreprimida' y 32,1 % presentaron su forma inducible. En este estudio, se consideró la dificultad para interpretar la prueba fenotípica para estas enzimas y se sugirió la implementación de técnicas moleculares (43).

Entre 2005 y 2006, en hospitales de ciudades de la región Caribe, se reportó la detección molecular del gen *bla*_{AmpC} en aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE (38), así como la de enzimas AmpC de tipo CMY-2 en *E. coli* y *K. pneumoniae* provenientes de pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad (40,60). Uno de los estudios demostró que los aislamientos portadores de betalactamasa AmpC plasmídica de tipo CMY-2 no presentaban relación clonal, por lo cual Leal, *et al.*, sugirieron que su aparición era esporádica y probablemente asociada con brotes. Esta enzima se ha descrito en aislamientos de muestras de origen humano, y en otras de animales de granja o domésticos (60) (cuadro 1) (figura 1).

Betalactamasas de tipo carbapenemasas en Colombia

Las carbapenemasas representan la familia más versátil de betalactamasas, con capacidad de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. Los genes que las codifican están localizados en cromosomas y elementos genéticos como los plásmidos, lo que favorece su rápida propagación y la frecuente transferencia de múltiples genes de resistencia a los antibióticos (61). En la última década, se han convertido en una amenaza real para la salud pública a nivel mundial, ya que afectan la última línea terapéutica de betalactámicos disponibles para el tratamiento de infecciones graves por bacterias Gram negativas (62,63).

Las betalactamasas de tipo carbapenemasas se clasifican en dos grandes grupos según el mecanismo hidrolítico de su sitio activo. El primer grupo de estas betalactamasas lo integran las carbapenemasas que poseen serina y en él se encuentran las carbapenemasas de clase A (serin-carbapenemasas), que incluyen las enzimas IMP/NMC, SME, KPC y GES, y las carbapenemasas de clase D (oxacilinasas), que incluyen la enzima OXA. El segundo grupo es el de las carbapenemasas de clase B del grupo de las metalo-betalactamasas, el cual incluye las enzimas IMP, VIM, GIM, SIM y NDM, que necesitan átomos de cinc como cofactor para ejercer su actividad.

Carbapenemasas de clase A

Enzimas NMC-A

Las enzimas NMC-A (no metalo-carbapenemasas de clase A) se identificaron en Francia en 1990, en un aislamiento clínico de *E. cloacae* con resistencia a ampicilina, cefalotina e imipenem, pero con sensibilidad al cefoxitín y a las cefalosporinas de espectro extendido. El gen se codificó en el cromosoma de este microorganismo y difirió de las características fenotípicas de todas las carbapenemasas descritas previamente (64). Posteriormente, en 2003 y 2006, también se identificó en aislamientos de *E. cloacae* en Seattle, Washington y Nueva York (65,66), en el 2004 en Argentina (67), y en el 2012 en Finlandia (68).

El primer reporte en Colombia fue en el 2013, en un aislamiento de *E. cloacae* sensible a las cefalosporinas de espectro extendido, y resistente al cefoxitín y a todos los carbapenémicos (69), hallazgo relevante por ser un nuevo mecanismo de resistencia a los carbapenémicos; además, se encontró que la enzima estaba codificada a nivel cromosómico.

Enzimas KPC

Las enzimas KPC (*Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas) son de la clase molecular A y las más prevalentes a nivel mundial. Hidrolizan eficientemente las penicilinas, las cefalosporinas, los monobactámicos y los carbapenémicos; además, son inhibidas por el ácido borónico y, parcialmente, por los inhibidores de las betalactamasas, como el ácido clavulánico y el tazobactam (61). Actualmente, se reconocen 23 variantes (31).

La primera variante (KPC-1) fue inicialmente descrita en el 2001 en un aislamiento de *K. pneumoniae* en Carolina del Norte (70). Se diseminó rápidamente mediante plásmidos, y se reportó en otras enterobacterias y en bacterias Gram negativas no fermentadoras (71).

El primer reporte de enzimas KPC en Suramérica lo hicieron Villegas, et al., en el 2005 en Colombia. Estos autores detectaron la variante KPC-2 en dos aislamientos de *K. pneumoniae* de diferentes hospitales de Medellín (72). Posteriormente, en el 2007, apareció el primer reporte en el mundo de la KPC-2 en *P. aeruginosa* en esta misma ciudad (73). En el 2008, se caracterizó el transposón *Tn4401* de estos aislamientos, y se sugirió que constituía un elemento genético involucrado en la movilización del gen *bla*_{KPC} a plásmidos, con capacidad de desplazar el gen de su posición inicial a varias regiones del elemento móvil (74).

En los estudios posteriores, se pudo demostrar que los aislamientos de *K. pneumoniae* productores de la enzima KPC estaban asociados con un clon mayor de linaje genético ST258 y sus variantes cercanas, lo que sugirió que su propagación era internacional. Además, los genes *bla*_{KPC} ubicados en el

transposón *Tn4401* estaban presentes en una variedad de plásmidos, lo que facilitó la rápida propagación de la enzima KPC-2 a *K. pneumoniae* y a otras especies bacterianas (75).

La diseminación de este gen fue reportada en otras especies de enterobacterias y en *P. aeruginosa* en diferentes ciudades del país; el elemento genético móvil, o transposón *Tn4401b*, se caracterizó en algunas enterobacterias (44), lo que planteaba que había surgido tiempo atrás (39,41,76-79).

Otra variante de la enzima KPC, identificada como la KPC-3 en *K. pneumoniae*, causó un primer brote en Colombia. Se estableció que el paciente índice provenía de Israel, lo que evidenció la propagación intercontinental de *K. pneumoniae* productora de KPC-3 (80). Después de este reporte, se demostró que los aislamientos relacionados con el caso índice pertenecían al clon ST512, el cual se integra al complejo clonal 258, lo cual es congruente con estudios previos. Otros hallazgos demostraron la diseminación de la enzima KPC-3 perteneciente al clon ST258 (39,81,82) y su circulación por fuera del ambiente hospitalario en pacientes de diferentes ciudades del país (60). Por ello, Colombia es hoy considerada como una región endémica para las enzimas KPC, con una frecuencia que alcanza el 70,3 % en especies de enterobacterias, según lo ha reportado el grupo de vigilancia del Instituto Nacional de Salud (83).

Recientemente, se publicó un informe sobre la diseminación de la resistencia a los carbapenémicos debida a clones heterogéneos de *K. pneumoniae* no pertenecientes al grupo clonal 258 (GC258) en Medellín, y se sugirió que la transferencia horizontal del gen que codifica para las enzimas KPC ha contribuido a la diseminación de la resistencia a carbapenémicos en este lugar (84) (cuadro 1) (figura 2).

Enzimas GES

Los genes que codifican la familia de las betalactamasas de espectro extendido de Guyana (GES), se han detectado principalmente en integrones de clase 1, localizados en plásmidos y reportados en *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y Enterobacteriaceae. La primera enzima GES se detectó en 1998 en un aislamiento de *K. pneumoniae* (GES-1) en un hospital de Francia y, originalmente, se identificó como integrante de la familia de las BLEE por su espectro de hidrólisis contra penicilinas y cefalosporinas de espectro extendido. Sin embargo, la sustitución de aminoácidos específicos del sitio activo de algunas de las variantes de esta enzima, extendió el espectro de su actividad a los carbapenémicos (61).

Actualmente, se reconocen más de 27 variantes de enzimas GES (31). Estas se han reportado en países latinoamericanos como Brasil (GES-5, GES-16), México (GES-5) y Argentina (GES-2), en *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* y *Serratia marcescens* (13). En Colombia, el Instituto Nacional de Salud reportó por primera vez las enzimas GES en aislamientos de *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., y *Pseudomonas* spp., así como la producción simultánea de KPC más GES y de VIM más GES (83) (cuadro 1) (figura 2).

Carbapenemasas de clase B

Enzimas IMP

La enzima IMP (betalactamasa de clase B que hidroliza imipenem) fue la primera carbapenemasa detectada de la familia de las metalo-betalactamasas en Japón, en un aislamiento clínico de *P. aeruginosa*; fue

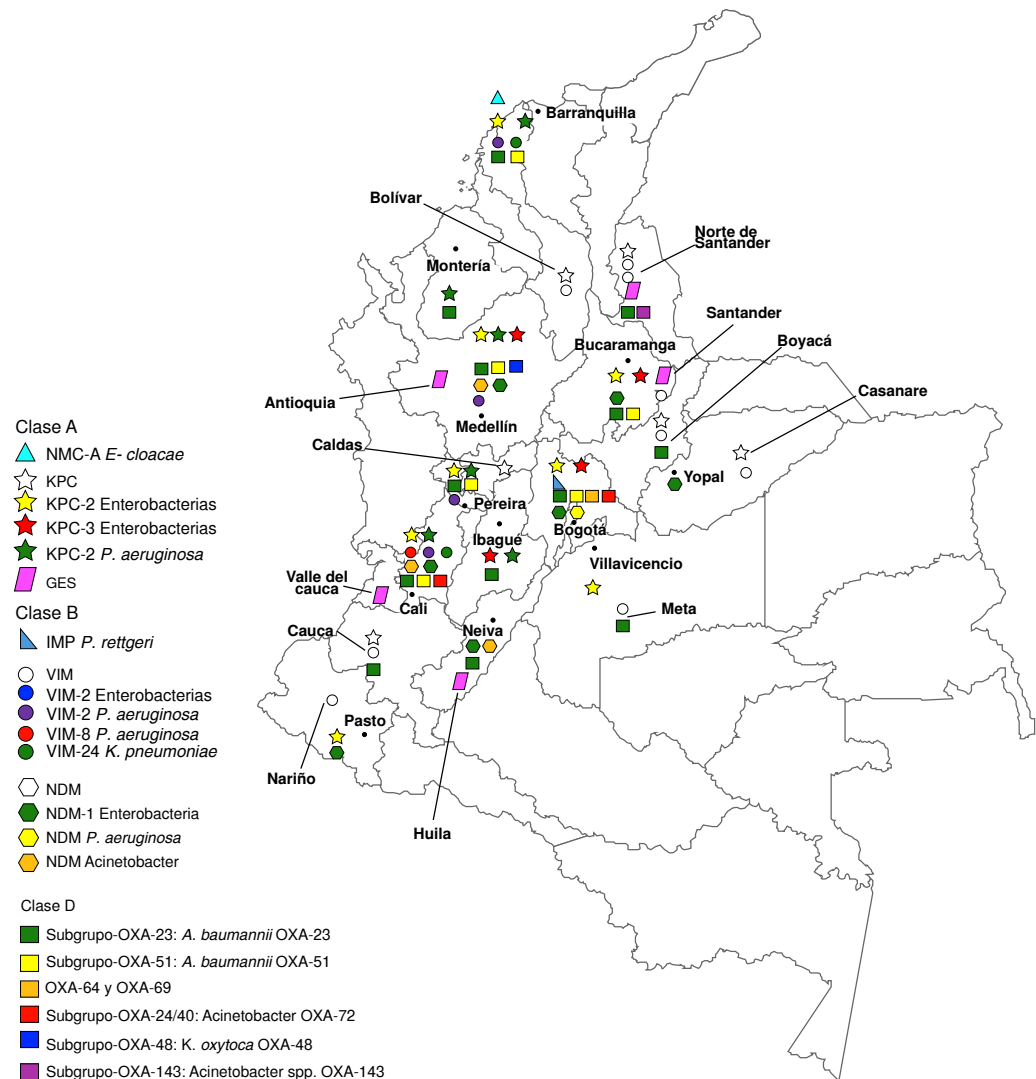


Figura 2. Distribución de carbapenemasas de clase A, B y D en Colombia

identificada en un plásmido de conjugación con un perfil de resistencia a imipenem y a cefalosporinas de espectro extendido (85). Más tarde, en ese mismo país, se identificó en un integrón de *S. marcescens* aislado de un paciente con infección urinaria (86). Las enzimas IMP se han reportado en otros países (61) y ya se han detectado más de 50 variantes (31).

En Latinoamérica, la primera descripción de una enzima IMP (IMP-1) se hizo en un aislamiento de *K. pneumoniae* multiresistente, tomado de una muestra de sangre de un paciente de 75 años de edad con neumonía asociada a la atención en salud (87). En Colombia, existe un solo reporte de enzimas IMP en un aislamiento de *Providencia rettgeri* en Bogotá (83) (cuadro 1) (figura 2).

Enzimas VIM

Entre las carbapenemasas de clase molecular B, se han identificado las enzimas VIM (metalo-betalactamasas codificadas por el integrón verona), las cuales constituyen uno de los más grandes subgrupos de las metalo-betalactamasas de subclase molecular B1 (MLB B1) (61), de la cual se han descrito 46 variantes (31).

La enzima VIM-1 se detectó por primera vez a finales de los años 90 en el norte de Italia, en un aislamiento clínico de *P. aeruginosa* resistente a los carbapenémicos y asociada con un casete genético insertado en un integrón de clase 1 situado en el cromosoma bacteriano (88). La enzima VIM-2, que comparte el 90 % de identidad con la VIM-1 por los aminoácidos que las componen, es la metalo-betalactamasa más extendida en *P. aeruginosa* y ha sido la fuente de múltiples brotes (89). En Latinoamérica, se ha reportado la enzima VIM-2 en Colombia, Chile, Venezuela, Brasil y Argentina, en aislamientos de *P. aeruginosa* (13).

La primera evidencia de este tipo de enzimas en Colombia se dio a conocer en un estudio realizado entre 1997 y 2003 en Cali, en un brote causado por *P. aeruginosa* productora de la VIM-8 (90). Posteriormente, en el 2006, se detectó la variante VIM-2 en *P. aeruginosa* en varias ciudades de Colombia, donde se identificó el gen *bla*_{VIM-2} en algunos clones sobre el mismo integrón y casete genético, así como la presencia de enzimas modificadoras de aminoglucósidos (16).

Una nueva variante es la enzima VIM-24, identificada en un aislamiento de *K. pneumoniae* en el 2011, documentado como el primer caso de una infección por enterobacterias con metalo-betalactamasas en el país. El gen fue localizado en un integrón de clase 1 y transportado en un plásmido grande, lo que originó la necesidad de estudios posteriores para aclarar su impacto epidemiológico y clínico (91). En un estudio posterior, en el 2013, se detectó la presencia simultánea de la VIM-24 y la KPC-2 en un aislamiento de *K. pneumoniae*, y su codificación en dos plásmidos diferentes, lo que significó nuevas limitaciones en las opciones terapéuticas (15).

También en Colombia, se describió la presencia de las enzimas VIM-2 y KPC-2 en un mismo aislamiento de *P. aeruginosa*, el cual pertenecía al clon ST111, considerado como un clon exitoso responsable de epidemias en todo el mundo (92). La diseminación de este clon de alto riesgo, se reportó en un estudio del 2014, en el que se incluyeron aislamientos de 16 hospitales de tercer nivel en siete ciudades de Colombia, donde casi todos los aislamientos que portaban el gen *bla*_{VIM-2} pertenecían al clon ST111 de *P. aeruginosa* y solo un tipo de secuencia ST235 se asoció con la enzima KPC-2 (93).

Recientemente, en un estudio de aislamientos de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos en cinco hospitales de tercer nivel de Medellín, se evidenció que la frecuencia de los aislamientos productores de la enzima VIM-2 era similar a la de los aislamientos productores de la KPC-2, lo que sugería una rápida difusión de *P. aeruginosa* productora de estas carbapenemasas. Además, se presentó una estrecha relación genética en los aislamientos dentro de cada hospital, lo que sugería su transmisión intrahospitalaria (94) (cuadro 1) (figura 2).

Enzimas NDM

Las enzimas NDM (metalo-betalactamasas de tipo Nueva Delhi) confieren una alta resistencia a la mayoría de los antibióticos y tienen un gran efecto negativo en los tratamientos. Esta familia de enzimas NDM pertenece a la clase molecular B y comprende 16 variantes (31). Se reportó por primera vez en el 2008 en Nueva Delhi, en un aislamiento de *K. pneumoniae* y *E. coli* recuperado de un paciente sueco. Las enzimas NDM son resistentes a los carbapenémicos y a todos los antibióticos probados, a excepción de la colistina (95). Su diseminación se ha detectado principalmente en enterobacterias y, en menor proporción, en *Acinetobacter* spp. y *P. aeruginosa* (96).

Las enzimas NDM se han reportado en diferentes países de Asia, Europa, África y Norteamérica (97). El primer reporte en Latinoamérica fue en el 2008 en Guatemala, en dos aislamientos de *K. pneumoniae* (98). En Colombia, la enzima NDM-1 se detectó por primera vez en seis aislamientos de *K. pneumoniae* recuperados de un brote que afectó pacientes en una unidad neonatal de Bogotá en el 2011, los cuales pertenecían al clon ST1043 (99).

En los estudios posteriores en diferentes ciudades de Colombia, se demostró la circulación de esta enzima en diferentes bacterias Gram negativas causantes de infecciones asociadas a la atención en salud (100-102), lo cual evidencia un grave problema para el país, por su capacidad de diseminación, incluso en la comunidad, y las pocas opciones terapéuticas para tratar a los pacientes infectados (cuadro 1) (figura 2).

Carbapenemasas de clase D

Enzimas OXA

Las metalo-betalactamasas de clase D se denominaron enzimas de tipo oxacilinasas (OXA), por su capacidad de hidrolizar la oxacilina y la cloxacilina. Sus genes están integrados en el cromosoma, los plásmidos o los integrones. Además, poseen una gran variabilidad en la secuencia de aminoácidos y se han identificado 498 variantes (31), las cuales se caracterizan porque son poco inhibidas por los inhibidores de las betalactamasas y EDTA (61).

En los años 80, se detectaron aislamientos de *A. baumannii* resistentes a los carbapenémicos debido a la presencia de betalactamasas codificadas en plásmidos y categorizadas como enzimas OXA (103). La primera metalo-betalactamasa de tipo OXA se describió en 1993, de un aislamiento de *A. baumannii* con resistencia a múltiples medicamentos, proveniente de un hospital escocés; posteriormente, se denominó OXA-23 y constituyó un nuevo subgrupo de la familia OXA (104,105). Otro subgrupo es el de la OXA-51, identificado por primera vez en *A. baumannii* en Argentina en el 2005, el cual correspondía a enzimas codificadas en el cromosoma y, por lo tanto, presentes de forma natural en este microorganismo (106). Además de estos subgrupos, se han reconocido otros, como los OXA-24/40, OXA-58, OXA-48, OXA-143 y OXA-235, en Latinoamérica y el Caribe (13).

Entre el 2004 y el 2005, en un grupo de aislamientos de *A. baumannii* resistentes a imipenem en una unidad de quemados de Colombia, se detectó el gen *bla*_{OXA-23}, el cual se identificó como un grupo endémico y se estudió durante los diez meses del estudio (107). En el 2007, Villegas, *et al.*, describieron por primera vez la diseminación de la enzima OXA-23 en Suramérica en 66 aislamientos de *A. baumannii* con multirresistencia, todos productores de carbapenemasas de tipo OXA-51 y, 65 de ellos, productores también del tipo OXA-23. La propagación clonal ocurrió entre hospitales de la misma ciudad y entre hospitales de diferentes ciudades (108). Además, se confirmó la presencia de la secuencia de inserción *ISAba1* corriente arriba del *bla*_{OXA-23} y el *bla*_{OXA-51}, lo que puede afectar la expresión de estos genes (108,109).

En ese mismo año, se demostró la incidencia de *A. baumannii* productora de la metalo-betalactamasa OXA-23, al detectarse un clon en varios servicios hospitalarios, lo que evidenció su dispersión y la causa de un brote que duró 10 meses, así como la presencia de otros tipos de carbapenemasas OXA-64 u OXA-69 (subgrupo OXA-51), lo que permitió sugerir que la resistencia de los

aislamientos a los carbapenémicos no se ha dado por la expresión conjunta de ambos genes, sino por la sobreexpresión de la carbapenemasa OXA-23 asociada con la presencia de la secuencia de inserción IS*Aba1* (110).

En estudios posteriores, se demostró la presencia de aislamientos de *A. baumannii* productores de OXA-23 en otras ciudades de Colombia (111,112), y se reportó por primera vez la carbapenemasa OXA-143 (91). Asimismo, en aislamientos de *A. nosocomialis* productores de la carbapenemasa OXA-23 y se reportó por primera vez en aislamientos de *A. pittii* y *A. baumannii*, la presencia de la OXA-58 y la OXA-72 del subgrupo OXA-24/40 (113-115).

La carbapenemasa OXA-48, que hidroliza de forma eficiente penicilinas y, debilmente, carbapenémicos, con muy poca actividad contra las cefalosporinas de espectro extendido, se ha reportado principalmente en enterobacterias y se ha detectado cada vez más en muchos países del mundo (116). El primer caso de esta carbapenemasa en Colombia, se registró en el 2016 en un aislamiento de *K. oxytoca* en un hospital de tercer nivel, en un paciente que había sido hospitalizado previamente en dos instituciones diferentes de Medellín y no había viajado a otros países en el año anterior (117). Sin embargo, hasta el momento no se han reportado otros casos de enterobacterias resistentes a los carbapenémicos que produzcan carbapenemasas de tipo OXA-48 en el país (cuadro 1) (figura 2).

En la figura 3, se resume la evolución de las betalactamasas mencionadas a lo largo del manuscrito según su año de aparición en Colombia.

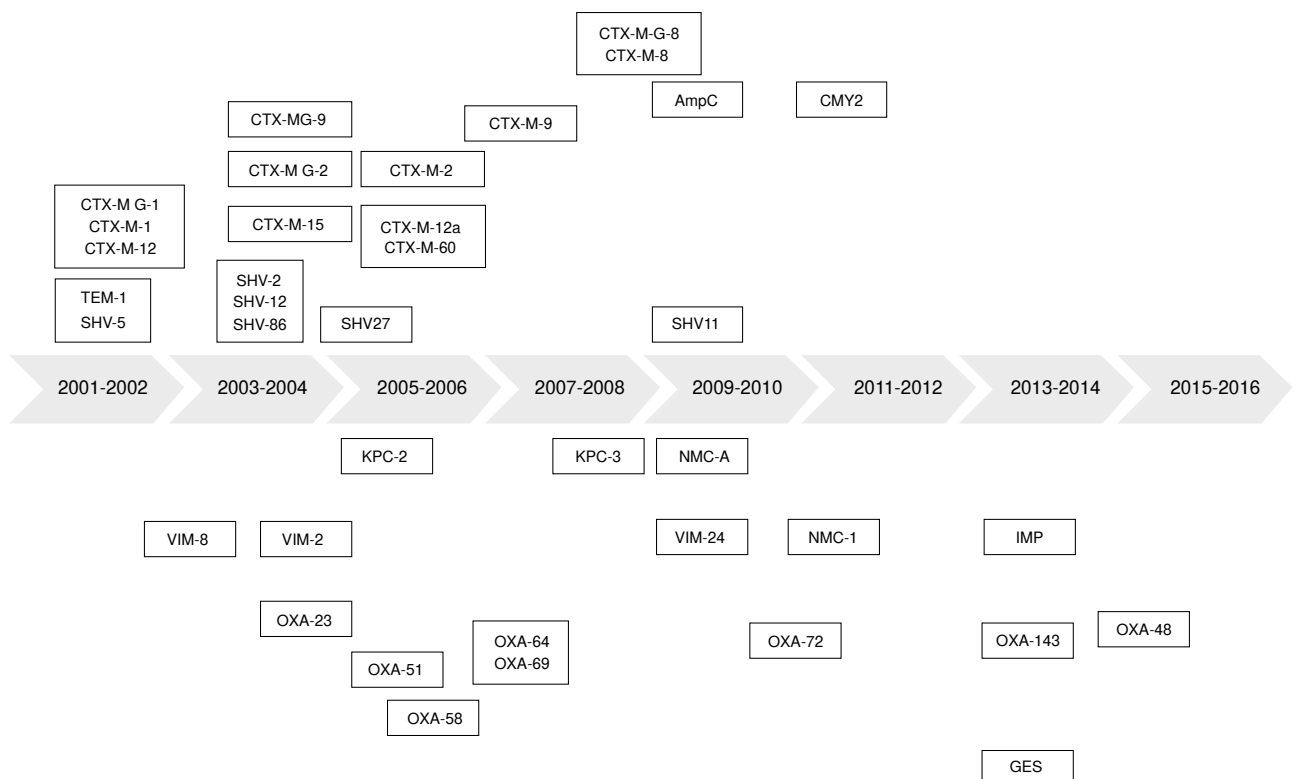


Figura 3. Variantes de BLEE, AmpC y carbapenemasas detectadas en Colombia, 2001-2016

Conclusión

Los estudios de caracterización fenotípica y molecular de la resistencia en enterobacterias, *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. llevados a cabo en varias ciudades de Colombia, han permitido conocer el panorama de la resistencia, la aparición, la circulación y la diseminación de diferentes tipos de betalactamasas, como las BLEE, las AmpC y las carbapenemasas, tanto en hospitales como en la comunidad.

Desde los primeros reportes hasta hoy, se han detectado diferentes variantes de estas enzimas y se ha registrado el aumento de su frecuencia, su rápida propagación y la aparición de clones exitosos. Hay una gran preocupación por la diseminación de carbapenemasas mediante elementos móviles, tanto en enterobacterias como en bacterias Gram negativas no fermentadoras, porque esta limita cada vez más las alternativas terapéuticas y convierte a Colombia en un país endémico para estas enzimas.

De ahí, la necesidad de implementar programas para el uso prudente de los antibióticos en los hospitales del país, de hacer seguimiento ampliado en las ciudades para vigilar su presencia en los hospitales, y de fortalecer las estrategias de prevención y control de infecciones. La detección temprana de estos mecanismos de resistencia, posibilita orientar la elección del mejor tratamiento, contener la diseminación de microorganismos resistentes, y disminuir el costo de la atención, la hospitalización y los fracasos terapéuticos.

Referencias

1. Balsalobre LC, Droga M, Matté MH. An overview of antimicrobial resistance and its public health significance. *Braz J Microbiol.* 2014;45:1-5. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822014005000033>
2. Paterson DL. Impact of antibiotic resistance in gram-negative bacilli on empirical and definitive antibiotic therapy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(Suppl.1):S14-20. <https://doi.org/10.1086/590062>
3. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11:321-31. <https://doi.org/10.1586/eri.13.4>
4. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SM, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi J Biol Sci.* 2015;22:90-101. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.08.002>
5. Rodríguez I, Thomas K, van Essen A, Schink AK, Day M, Chattaway M, *et al.* Chromosomal location of blaCTX-M genes in clinical isolates of *Escherichia coli* from Germany, The Netherlands and the UK. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43:553-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.02.019>
6. Chouchani C, El Salabi A, Marrakchi R, Abouelkacem N, Walsh TR. Occurrence of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* harboring chromosomally mediated and plasmid-mediated CTX-M-15 β -lactamase in a Tunisian hospital. *Can J Microbiol.* 2012;58:1099-103. <https://doi.org/10.1139/w2012-089>
7. Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care.* 2015;5:61. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0061-0>
8. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, *et al.* CTX-M: Changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:165-74. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl483>
9. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:161-82. <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-08>
10. Diene SM, Rolain JM. Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:831-8. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12655>

11. Guzmán-Blanco M, Labarca JA, Villegas MV, Gotuzzo E, Latin America Working Group on Bacterial Resistance. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:421-33. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.10.005>
12. Casellas JM. Antibacterial drug resistance in Latin America: Consequences for infectious disease control. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;30:519-28. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892011001200004>
13. Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;20:1-21. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1268918>
14. González L, Cortés JA. Systematic review of antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae isolates from Colombian hospitals. *Biomédica*. 2014;34:180-97. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.1550>
15. Rojas LJ, Mojica MF, Blanco VM, Correa A, Montealegre MC, De la Cadena E, *et al*. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* coharboring KPC and VIM carbapenemases in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1101-2. <https://doi.org/10.1128/AAC.01666-12>
16. Villegas M, Lolans K, del Rosario-Olivera M, Suárez CJ, Correa A, Queenan AM, *et al*. First detection of metallo-beta-lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Colombia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:226-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.1.226-229.2006>
17. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: Target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:1109-17. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg222>
18. Li XZ, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs*. 2004;64:159-204. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464020-00004>
19. Wolter DJ, Hanson ND, Lister PD. Insertional inactivation of oprD in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* leading to carbapenem resistance. *FEMS Microbiol Lett*. 2004;236:137-43. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2004.tb09639.x>
20. Jacoby GA, Muñoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med*. 2005;352:380-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041359>
21. Ambler RP. The structure of b-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980;289:321-31. <https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0049>
22. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for b-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1211-33. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.6.1211>
23. Bush K. β -lactamase inhibitors from laboratory to clinic. *Clin Microbiol Rev*. 1988;1:109-23. <https://doi.org/10.1128/CMR.1.1.109>
24. Bush K, Freudenberger JS, Sykes RB. Interaction of azthreonam and related monobactams with β -lactamase from gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;22:414-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.22.3.414>
25. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:969-76. <https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>
26. Walther-Rasmussen J, Hoiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:373-83. <https://doi.org/10.1093/jac/dki482>
27. Laraki N, Franceschini N, Rossolini GM, Santucci P, Meunier C, de Pauw E, *et al*. Biochemical characterization of the *Pseudomonas aeruginosa* 101/1477 metallo- β -lactamase IMP-1 produced by *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:902-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.4.902>
28. Sougakoff W, Goussard S, Gerbaud G, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to third-generation cephalosporins caused by point mutations in TEM-type penicillinase genes. *Rev Infect Dis*. 1988;10:879-84.
29. Tzouveleki LS, Bonomo RA. SHV-type β -lactamases. *Curr Pharm Des*. 1999;5:847-64.
30. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:933-51. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.933-951.2001>

31. Lahey Clinic. β -lactamase classification and amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant enzymes. Fecha de consulta: 15 de febrero de 2017. Disponible en: <https://www.lahey.org/studies/>
32. Casellas JM, Goldberg M. Incidence of strains producing extended spectrum beta-lactamases in Argentina. *Infection*. 1989;17:434-6. <https://doi.org/10.1007/BF01645567>
33. Paterson DL, Hujer KM, Hujer AM, Yeiser B, Bonomo MD, Rice LB, *et al.* Extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from seven countries: Dominance and widespread prevalence of SHV- and CTX-M-type β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3554-60. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.11.3554-3560.2003>
34. Espinal PA, Mantilla JR, Saavedra CH, Leal AL, Alpuche C, Valenzuela EM. Epidemiología molecular de infección nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido. *Biomédica*. 2004;24:252-61. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v24i3.1271>
35. Villegas MA, Correa A, Pérez F, Miranda MC, Zuluaga T, Quinn JP, *et al.* Prevalence and characterization of extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;49:217-22. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.03.001>
36. Espinal P, Garza-Ramos U, Reyna F, Rojas-Moreno T, Sánchez-Pérez A, Carrillo B, *et al.* Identification of SHV- thype and CTX-M-12 extended- spectrum β - lactamases (ESBLs) in multiresistant enterobacteriaceae from Colombian Caribbean hospitals. *J Chemother*. 2010;22:160-4. <https://doi.org/10.1179/joc.2010.22.3.160>
37. Pulido I, Mantilla J, Valenzuela E, Reguero M, González E. Distribución de genes codificadores de β -lactamasas de espectro extendido en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* de hospitales de Bogotá, D.C., Colombia. *Biomédica*. 2011;31:15-20. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i1.331>
38. Gaitán S, Espinal P, Grupo de Investigación en Resistencia Bacteriana Región Caribe. Caracterización molecular de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de β -lactamasas de espectro extendido en hospitales de la región Caribe, Colombia. *Rev Chil Infect*. 2009;26:239-246. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182009000400006>
39. Mojica MF, Correa A, Vargas DA, Maya JJ, Montealegre MC, Rojas LJ, *et al.* Molecular correlates of the spread of KPC-producing Enterobacteriaceae in Colombia. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40:277-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.05.006>
40. Martínez, P, Garzón D, Máttar S. CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from community-acquired urinary tract infections in Valledupar, Colombia. *Braz J Infect Dis*. 2012;16:420-5. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.05.001>
41. Martínez P, Sánchez L, Máttar S. Carbapenemase KPC-2 in ESBL-producing *Enterobacteriaceae* from two clinics from Villavicencio, Colombia. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:100-1. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.09.002>
42. García IA, Valenzuela EM, Saavedra CH, Leal AL, Eslava J, Mantilla JR. Caracterización molecular de aislamientos de *Enterobacter cloacae* multirresistentes, productores β -lactamasas provenientes de pacientes de un hospital de tercer nivel de Bogotá. *Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia*. 2005;53:148-59.
43. González E, Valenzuela E, Mantilla J, Leal A, Saavedra C, Eslava J. Resistencia a cefepime en aislamientos de *Enterobacter cloacae* provenientes de hospitales de Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública*. 2006;8:191-9. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642006000200007>
44. Cuzon G, Naas T, Correa A, Quinn JP, Villegas MV, Nordmann P. Dissemination of the KPC-2 carbapenemase in non-*Klebsiella pneumoniae* enterobacterial isolates from Colombia. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42:59-62. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.04.002>
45. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -Lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:657-86. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005>
46. Bonnet R. Growing group of extended spectrum b-lactamases: The CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1-14. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.1.1-14.2004>
47. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: An emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:159-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70041-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70041-0)
48. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso MP, Caniça MM, *et al.* Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:273-81. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm464>

49. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol.* 2010;300:371-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.04.005>
50. Rasmussen JW, Hoiby N. Cefotaximases (CTX-M-ases), an expanding family of extended-spectrum beta-lactamases. *Can J Microbiol.* 2004; 50:137-65. <https://doi.org/10.1139/w03-111>
51. Radice M, Power P, Di Conza J, Gutkind G. Early dissemination of CTX-M-derived enzymes in South America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:602-4. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.2.602-604.2002>
52. Villegas MV, Correa A, Pérez F, Zuluaga T, Radice M, Gutkind G, *et al.* CTX-M-12 β -lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:629-31. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.2.629-631.2004>
53. Mantilla JR, Reguero MT, González E, García I, Leal A, Espinal P, *et al.* Caracterización molecular de un brote por *Klebsiella pneumoniae* productora de CTX-M-12 en la unidad de cuidado intensivo neonatal de un hospital colombiano. *Biomédica.* 2006;26:408-14. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v26i3.359>
54. Valenzuela EM, Mantilla JR, Reguero MT, González EB, Pulido IY, Llerena ID, *et al.* Detection of CTX-M-1, CTX-M-15, and CTX-M-2 in clinical isolates of Enterobacteriaceae in Bogotá, Colombia. *J Clin Microbiol.* 2006;44:1919-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.5.1919-1920.2006>
55. Celis Y, Pulido I, Valenzuela-de Silva E, Reguero M, Mantilla J. Ambiente genético del gen *bla*CTX-M-12 en aislamientos hospitalarios de *Klebsiella pneumoniae*. *Rev Colomb Biotecnol.* 2009;11:48-58.
56. Mantilla JR, Barreto E, Reguero MT, Velandia DA. Identifying cefotaximase genes in *Enterobacteriaceae* hospital isolates by PCR-SSCP. *Rev Colomb Biotecnol.* 2009;11:57-65.
57. Ruiz SJ, Montealegre MC, Ruiz-Garbajosa P, Correa A, Briceño DF, Martínez E, *et al.* First characterization of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* ST131 and ST405 clones causing community-onset infections in South America. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1993-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.00045-11>
58. González LM, Pérez-Díaz JC, Ayala J, Casellas JM, Martínez-Beltrán J, Bush K, *et al.* Gene sequence and biochemical characterization of FOX-1 from *Klebsiella pneumoniae*, a new AmpC-type plasmid-mediated beta-lactamase with two molecular variants. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:2150-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.38.9.2150>
59. Rapoport M, Monzani V, Pasteran F, Morvay L, Faccone D, Petroni A, *et al.* CMY- 2-type plasmid-mediated AmpC beta-lactamase finally emerging in Argentina. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31:385-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.11.016>
60. Leal AL, Cortés JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, *et al.* Emergence of resistance to third generation cephalosporins by Enterobacteriaceae causing community-onset urinary tract infections in hospitals in Colombia. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2013;31:298-303. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.04.007>
61. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:440-58. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-07>
62. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:1099-106. <https://doi.org/10.1086/592412>
63. Marchaim D, Chopra T, Pérez F, Hayakawa K, Lephart PR, Bheemreddy S, *et al.* Outcomes and genetic relatedness of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae at Detroit medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:861-71. <https://doi.org/10.1086/661597>
64. Nordmann P, Mariotte S, Naas T, Labia R, Nicolas MH. Biochemical properties of a carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:939-46. <https://doi.org/10.1128/AAC.37.5.939>
65. Pottumarthy S, Moland ES, Juretschko S, Swanzy SR, Thomson KS, Fritsche TR. NmcA carbapenem-hydrolyzing enzyme in *Enterobacter cloacae* in North America. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:999-1002. <https://doi.org/10.3201/eid0908.030096>
66. Deshpande LM, Jones RN, Fritsche TR, Sader HS. Occurrence and characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000-2004). *Microb Drug Resist.* 2006;12:223-30. <https://doi.org/10.1089/mdr.2006.12.223>

67. Radice M, Power P, Gutkind G, Fernández K, Vay C, Famiglietti A, *et al.* First class A carbapenemase isolated from Enterobacteriaceae in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1068-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.3.1068-1069.2004>
68. Osterblad M, Kirveskari J, Hakanen AJ, Tissari P, Vaara M, Jalava J. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Finland: The first years (2008-11). *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2860-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dks299>
69. Blanco VM, Rojas LJ, De La Cadena E, Maya JJ, Camargo RD, Correa A, *et al.* First report of a nonmetallocarbapenemase class A carbapenemase in an *Enterobacter cloacae* isolate from Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:3457. <https://doi.org/10.1128/AAC.02425-12>
70. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sánchez A, Biddle JW, Steward CD, *et al.* Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1151-61. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001>
71. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:228-36. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70054-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70054-4)
72. Villegas M, Lolans K, Correa A, Suárez JC, López JA, Vallejo M, *et al.* First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2880-2. <https://doi.org/10.1128/AAC.00186-06>
73. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, López JA, Quinn JP. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1553-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.01405-06>
74. Naas T, Cuzon G, Villegas MV, Lartigue MF, Quinn JP, Nordmann P. Genetic structures at the origin of acquisition of the β -lactamase blaKPC gene. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1257-63. <https://doi.org/10.1128/AAC.01451-07>
75. Cuzon G, Naas T, Truong H, Villegas MV, Wisell KT, Carmeli Y, *et al.* Worldwide diversity of *Klebsiella pneumoniae* that produce β -lactamase blaKPC-2 gene. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1349-56. <https://doi.org/10.3201/eid1609.091389>
76. Cuzon G, Naas T, Villegas MV, Correa A, Quinn JP, Nordmann P. Wide dissemination of *Pseudomonas aeruginosa* producing β -lactamase blaKPC-2 gene in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5350-3. <https://doi.org/10.1128/AAC.00297-11>
77. Buelvas FA, Díaz MA, Muñoz AB, Tovar C. Aislamiento clínico de *Pseudomonas aeruginosa* productor de KPC-2 en la ciudad de Montería, Córdoba, Colombia. *Infectio.* 2013;17:35-8.
78. Pacheco R, Osorio L, Correa A, Villegas MV. Prevalencia de bacterias Gram negativas portadores del gen bla_{KPC} en hospitales de Colombia. *Biomédica.* 2014;34(Supl.1):81-90. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1642>
79. Vanegas JM, Parra OL, Jiménez JN. Molecular epidemiology of carbapenem resistant gram-negative bacilli from infected pediatric population in tertiary - care hospitals in Medellín, Colombia: An increasing problem. *BMC Infect Dis.* 2016;16:463. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1805-7>
80. López JA, Correa A, Navon-Venezia S, Correa AL, Torres JA, Briceño DF, *et al.* Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:52-6. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03209.x>
81. Rodríguez E, Saavedra Y, Leal A, Álvarez C, Olarte N, Valderrama A, *et al.* Diseminación de *Klebsiella pneumoniae* productoras de KPC-3 en hospitales de Bogotá durante un periodo de tres años. *Biomédica.* 2014;34(Supl.1):224-31. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1696>
82. Ocampo AM, Vargas CA, Sierra P, Cienfuegos AV, Jiménez J. Caracterización molecular de un brote de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en un hospital de alto nivel de complejidad de Medellín, Colombia. *Biomédica.* 2015;35:496-504. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i4.2610>
83. Ovalle MV, Saavedra SY, González MN, Hidalgo AM, Duarte C, Beltrán M. Resultados de la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en infecciones asociadas a la atención de salud, Colombia, 2012-2014. *Biomédica.* 2017;37:473-85. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i4.3432>

84. Ocampo AM, Chen L, Cienfuegos AV, Roncancio G, Chavda KD, Kreiswirth BN, *et al.* A two-year surveillance in five Colombian tertiary care hospitals reveals high frequency of non-CG258 clones of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with distinct clinical characteristics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:332-42. <https://doi.org/10.1128/AAC.01775-15>
85. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:147-51. <https://doi.org/10.1128/AAC.35.1.147>
86. Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, Ito H, *et al.* Molecular characterization of an enterobacterial metallo β -lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:71-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.38.1.71>
87. Lincopan N, McCulloch JA, Reinert C, Cassettari VC, Gales AC, Mamizuka EM. First isolation of metallo- β -lactamase-producing multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a patient in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2005;43:516-9. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.1.516-519.2005>
88. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, *et al.* Cloning and characterization of *blaVIM*, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:1584-90. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.7.1584>
89. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: The quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:306-25. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.2.306-325.2005>
90. Crespo MP, Woodford N, Sinclair A, Kaufmann ME, Turton J, Glover J, *et al.* Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5094-101. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.11.5094-5101.2004>
91. Montealegre MC, Correa A, Briceño DF, Rosas NC, De La Cadena E, Ruiz SJ, *et al.* Novel VIM metallo-beta-lactamase variant, VIM-24, from a *Klebsiella pneumoniae* isolate from Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:2428-30. <https://doi.org/10.1128/AAC.01208-10>
92. Correa A, Montealegre MC, Mojica MF, Maya JJ, Rojas LJ, De La Cadena EP, *et al.* First report of a *Pseudomonas aeruginosa* isolate coharboring KPC and VIM carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5422-3. <https://doi.org/10.1128/AAC.00695-12>
93. Correa A, Del Campo R, Perenguez M, Blanco VM, Rodríguez-Baños M, Perez F, *et al.* Dissemination of high-risk clones of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:2421-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.03926-14>
94. Vanegas JM, Cienfuegos AV, Ocampo AM, López L, del Corral H, Roncancio G, *et al.* Similar frequencies of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing KPC and VIM carbapenemases in diverse genetic clones at tertiary-care hospitals in Medellín, Colombia. *J Clin Microbiol.* 2014;52:3978-86. <https://doi.org/10.1128/JCM.01879-14>
95. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, *et al.* Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla(NDM-1)*, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5046-54. <https://doi.org/10.1128/AAC.00774-09>
96. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *Biomed Res Int.* 2014;2014:249856. <https://doi.org/10.1155/2014/249856>
97. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1791-8. <https://doi.org/10.3201/eid1710.110655>
98. Pasteran F, Albornoz E, Faccone D, Gómez S, Valenzuela C, Morales M, *et al.* Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Guatemala. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:1795-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dks101>
99. Escobar-Pérez JA, Olarte-Escobar NM, Castro-Cardozo B, Valderrama-Márquez IA, Garzón-Aguilar MI, Martínez-de la Barrera L, *et al.* Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1957-60. <https://doi.org/10.1128/AAC.01447-12>

100. Saavedra-Rojas SY, Duarte-Valderrama C, González-de Arias MN, Ovalle-Guerro MV. Emergence of *Providencia rettgeri* NDM-1 in two departments of Colombia, 2012-2013. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:354-8. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.05.011>
101. Instituto Nacional de Salud. Circulación de carbapenemasas tipo Nueva Delhi metalo-betalactamasa (NDM) en Colombia 2012-2014. Bogotá, D.C.: INS; 2014.
102. Correa C, Castro E, Salamanca D, Bustacara L, Lemos E. *Escherichia coli* productora de Nueva Delhi metalo-b-lactamasa en Colombia: reporte de caso. *Infectio*. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2016.05.002>
103. Evans BA, Amyes SG. OXA β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:241-63. <https://doi.org/10.1128/CMR.00117-13>
104. Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SG, Miles RS, Amyes SG. ARI 1: β -lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 1993;2:81-7. [https://doi.org/10.1016/0924-8579\(93\)90045-7](https://doi.org/10.1016/0924-8579(93)90045-7)
105. Donald HM, Scaife W, Amyes SG, Young HK. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA β -lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:196-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.1.196-199.2000>
106. Brown S, Young HK, Amyes SG. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:15-23. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01016.x>
107. Pinzón JO, Mantilla JR, Valenzuela EM, Fernández F, Álvarez CA, Osorio E. Caracterización molecular de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* provenientes de la unidad de quemados de un hospital de tercer nivel de Bogotá. *Infectio*. 2006;10:71-8.
108. Villegas MV, Kattan JN, Correa A, Lolans K, Guzmán AM, Woodford N, *et al.* Dissemination of *Acinetobacter baumannii* clones with OXA-23 carbapenemase in Colombian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:2001-4. <https://doi.org/10.1128/AAC.00226-07>
109. Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, *et al.* The role of ISAb1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett*. 2006;258:72-7. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00195.x>
110. Saavedra SY, Núñez JC, Pulido IY, González EN, Valenzuela EM, Reguero MT, *et al.* Characterisation of carbapenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex isolates in a third-level hospital in Bogotá, Colombia. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31:389-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.12.008>
111. Martínez P, Máttar S. Imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the ISAb1-*bla*_{OXA-23,51} and ISAb1-*bla* ADC-7 genes in Montería, Colombia. *Braz J Microbiol*. 2012;43:1274-80. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822012000400006>
112. Hernández-Gómez C, Blanco VM, Motoa G, Correa A, Maya JJ, de la Cadena E, *et al.* Evolución de la resistencia antimicrobiana en bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomédica*. 2014;34(Supl.1):91-100. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1667>
113. Reguero MT, Medina OE, Hernández MA, Flórez DV, Valenzuela EM, Mantilla JR. Antibiotic resistance patterns of *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex species from Colombian hospitals. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:142-6. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.07.013>
114. Montealegre MC, Maya JJ, Correa A, Espinal P, Mojica MF, Ruiz SJ, *et al.* First identification of OXA-72 carbapenemase from *Acinetobacter pittii* in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:3996-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.05628-11>
115. Saavedra SY, Cayô R, Gales AC, Leal AL, Saavedra CH. Early dissemination of OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* strain in Colombia: A case report. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:678-80. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.05.017>
116. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: The phantom menace. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1597-606. <https://doi.org/10.1093/jac/dks121>
117. Vanegas JM, Ospina WP, Felipe Higuera-Gutiérrez L, Natalia Jiménez J. First reported case of an OXA-48-producing isolate from a Colombian patient. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016;6:67-8. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.04.001>