

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL “PEDRO KOURÍ”



TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA DE PRIMER GRADO
EN MICROBIOLOGÍA MÉDICA

Título: Detección de carbapenemasas y susceptibilidad a cefiderocol y
otros fármacos en bacilos gramnegativos resistentes a
carbapenémicos, Cuba 2024-2025

Autor: Johnny Leonardo Demera Ostaiza

Tutora: Dra. Dianelys Quiñones Pérez, Dr. C.

La Habana, Cuba

2026

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Fransheska Castro, por su apoyo incondicional pese a la distancia, su amor constante y su paciencia. Ha sido mi mayor motivación y ejemplo de que los sueños cobran sentido al compartirse.

Expreso mi más sincero y profundo agradecimiento a la doctora Dianelys Quiñones Pérez, cuya guía constante, valiosos consejos y apoyo incondicional han resultado imprescindibles en mi desarrollo como especialista. Su dedicación, exigencia y confianza en mis capacidades han sido pilares fundamentales a lo largo de este proceso formativo.

A la profesora Martica, María Teresa, Madelyn y Maribel, quienes en todo momento me ofrecieron el respaldo, la orientación y la motivación necesarias para superar cada desafío.

A todas las personas que, de una manera u otra, han formado parte esencial de este logro. Su colaboración, apoyo y compañía han sido fundamentales durante cada etapa de este viaje. Este logro no representa únicamente un éxito personal, sino también el fruto de la dedicación, el esfuerzo y la generosidad de quienes me acompañaron y creyeron en mí.

Al Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, donde tuve el privilegio de formarme como especialista en Microbiología Médica. Este centro es un verdadero pilar de conocimientos, valores y aprendizaje para mí. En especial, extendiendo mi gratitud a todos los profesores, cuya dedicación, compromiso y excelencia educativa han sido fundamentales en mi desarrollo profesional y personal. Gracias por contribuir de manera tan significativa a mi formación y por inspirarme a seguir creciendo en esta disciplina. Mil gracias a todos.

DEDICATORIA

A mi familia, especialmente a mi esposa y a mis pequeños hijos, que con sus sonrisas y cariño logran iluminar incluso los días más oscuros. Gracias por ser mi refugio, mi fortaleza y el motor que impulsa cada uno de mis sueños.

RESUMEN

Los bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos amenazan para la salud pública mundial. Entre estos, los Enterobacterales, el Complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* y *Pseudomonas aeruginosa* son los más prevalentes y críticos por su elevada mortalidad. Con el objetivo de identificar la producción de carbapenemasas, los tipos genéticos y la susceptibilidad antimicrobiana a cefiderocol y otros fármacos, se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el Laboratorio Nacional de Referencia de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” en el período enero 2024- febrero 2025. Este incluyó 30 aislados recuperados de sangre, orina y secreción respiratoria donde se determinó la producción de carbapenemasas por discos combinados y su tipo genético mediante inmunocromatografía. La susceptibilidad antimicrobiana se realizó por el método de microdilución en caldo y difusión en disco. Todos los aislados produjeron carbapenemasa donde 83,3 % fue NDM identificada en todos los bacilos gramnegativos. Se detectó la coproducción de NDM-KPC en *Serratia marcescens*. La unidad de cuidados intensivos aportó el mayor número de aislados. El cefiderocol y la colistina mostraron una excelente actividad con 96,7% y 80% de susceptibilidad, respectivamente, así como la fosfomicina para Enterobacterales (66,6%). Se observó resistencia universal a ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam en Enterobacterales productores de NDM mientras tasas elevadas de resistencia se detectaron para imipenem-relebactam, plazomicina y meropenem-vaborbactam. Se evidencia la necesidad de fortalecer el diagnóstico microbiológico precoz, la vigilancia epidemiológica y actualizar las estrategias terapéuticas ante la emergencia de carbapenemasas y las limitadas opciones terapéuticas.

ABREVIATURAS

ATCC: American Type Culture Collection

ATM: Aztreonam

AZA: Aztreonam-Avibactam

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

CAMHB: Caldo de Mueller-Hinton ajustado con cationes

CIM: Concentración inhibitoria mínima

CLSI: Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio

COVID-19: Enfermedad por coronavirus de 2019

CZA: Ceftazidima-avibactam

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

EPC: Enterobacterias productores de carbapenemasas

EUCAST: Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

IAAS: Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria

IDSA: Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas

IMI: Imipenemasa

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa

LNR-IAAS: Laboratorio Nacional de Referencia de infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria

MDR: Multidrogorresistentes

MEV: Meropenem-vaborbactam

MRC: Microorganismos resistentes a los carbapenémicos

NDM: New Delhi metalo- β -lactamasa

OMS: Organización mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OXA: Oxacilinas

PBO: Ácido Borónico

PDR: Pandrogorresistentes

PROA: Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos

PSA: Prueba de sensibilidad antimicrobiana

RAM: Resistencia a los antimicrobianos

ReLAVRA+: Red Latinoamericana y del Caribe de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos

SME: *Serratia marcescens* enzima

SPM: Sao Paulo metalo- β -lactamasa

SUD: Sulbactam-durlobactam

UFC: Unidades formadoras de colonias

VIM: Verona integron-encoded metalo- β -lactamasa

XDR: Extremo drogo resistentes

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS.....	5
III.	MARCO TEÓRICO	6
III.1.	Clasificación y tipos de carbapenemasas.....	6
III.2.	Epidemiología	8
III.3.	Tratamiento.....	11
III.4.	Cefiderocol.....	15
III.5.	Espectro.....	15
III.6.	Mecanismos de acción	17
III.7.	Mecanismo de resistencia	17
III.8.	Punto de corte de susceptibilidad cefiderocol.....	20
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS	22
IV.1.	Tipo de estudio	22
IV.2.	Población de estudio.....	22
IV.3.	Selección y conformación de la muestra	22
IV.4.	Criterios de inclusión.....	23
IV.5.	Criterios de exclusión.....	23
IV.6.	Operacionalización de las variables	24
IV.7.	Procedimientos	25
IV.8.	Recopilación y gestión de datos	31
IV.9.	Análisis estadísticos.....	31
IV.10.	Consideraciones éticas.....	32
V.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33
VI.	CONCLUSIONES	52
VII.	RECOMENDACIONES	53
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
IX.	ANEXOS	

I. INTRODUCCIÓN.

I. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) representa una enorme crisis mundial de salud y una de las amenazas más graves que enfrentan los seres humanos. La amplia propagación de los bacilos gramnegativos resistente a carbapenémicos es una de las causas de mayor impacto de la RAM en la salud pública mundial, siendo Enterobacterales, Complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (Complejo ABC) y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) los patógenos más prevalentes y críticos por su elevada mortalidad asociada, según la OMS (1).

Entre los mecanismos emergentes de RAM, la producción de enzimas β -lactamasas que inactivan los β -lactámicos, una de las clases más importantes de antibióticos de uso clínico, acapara la atención desde los Laboratorios de Microbiología, los Programa de Control de Infecciones, los Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) y la asistencia médica en general (2,3).

Dentro de las β -lactamasas, la producción de carbapenemasas es el mecanismo de mayor repercusión clínica, microbiológica y epidemiológica ya que comprometen la eficacia de los carbapenémicos, antibióticos de "último recurso" para el tratamiento de las infecciones graves por bacilos gramnegativos. Entre estas enzimas, se citan con mayor frecuencia las β -lactamasas de clase A tipo KPC, las metalo- β -lactamasa de clase B tipo New Delhi metalo- β -lactamasa (NDM), la metalo- β -lactamasa codificada por el integrón Verona (VIM) e IMP y las β -lactamasas clase D tipo oxacilinasas y enzimas relacionadas (4).

Desde la pandemia Covid-19, se constata una emergencia global de bacterias doble productoras de carbapenemasas, fenómeno alarmante que agrava la crisis de la RAM ya que, desde el punto de vista evolutivo, la coexistencia de múltiples carbapenemasas confiere ventajas selectivas: mayor resistencia a múltiples clases de antibióticos y adquisición de factores de virulencia adicionales (5).

Enterobacterales, el Complejo ABC y *P. aeruginosa* se identifican como los principales microorganismos productores de carbapenemasas. La elevada prevalencia de infecciones asociadas a estos patógenos genera un impacto económico considerable, debido a la necesidad de prescribir antibióticos de mayor costo y a la prolongación de la estancia hospitalaria. Un manejo terapéutico

adecuado y oportuno resulta fundamental, ya que cualquier retraso en el tratamiento incrementa hasta cuatro veces la mortalidad. En consecuencia, es indispensable identificar el tipo genético de carbapenemasa y reforzar su vigilancia tanto a nivel hospitalario como nacional, considerando que el tratamiento antimicrobiano óptimo depende del genotipo específico involucrado (6).

El incremento de la resistencia a los carbapenémicos y a los antibióticos de última línea ha llevado al incremento de la incidencia de aislados extremodrogorresistentes (XDR) y pandrogorresistentes (PDR) a nivel global (7). Dicha emergencia es de gran preocupación clínica ya que la dinámica de la aparición de resistencias a los antibióticos es mucho más rápida que el descubrimiento de nuevas drogas lo que incrementa la probabilidad de propagación en entornos de atención médica, complican las decisiones terapéuticas y generando mayor mortalidad (8,9).

Debido a las limitadas opciones de antibioticoterapia contra estos bacilos gramnegativos productores de β -lactamasas, las nuevas opciones terapéuticas merecen particular atención. Recientemente, varios antibióticos activos contra los aislados resistentes a carbapenémicos se aprobaron para uso clínico, incluidos las combinaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas, como ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatina/relebactam y meropenem-vaborbactam, y la novedosa cefalosporina conjugada con sideróforo llamada cefiderocol (10).

La introducción en 2019 de cefiderocol, representó un avance trascendental en el tratamiento de las infecciones por bacilos gramnegativos multidrogorresistentes siendo estable a la hidrólisis de β -lactamasas como las de espectro extendido (BLEE), AmpC y carbapenemasas tipo serina y metalo- β -lactamasas (MBL) (11).

El cefiderocol utiliza el sistema de transporte bacteriano de hierro para ingresar al compartimento periplásmico y su resistencia se considera poco frecuente. Sin embargo, presenta desafíos relacionados a las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana dado su mecanismo de entrada celular mediado por sideróforos que impone condiciones de depleción de hierro para replicar su actividad in vivo y garantizar una determinación fiable de la concentración inhibitoria mínima (CIM) (requiere un caldo Mueller Hinton depletado de hierro). Esto generó diferencias en

los criterios de interpretación establecidos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) y el Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST, por sus siglas en inglés), cada uno con diferentes matices con respecto a microorganismos específicos a los que se pueden aplicar los puntos de corte (12,13).

La microdilución en caldo es el método de referencia para evaluar la susceptibilidad a cefiderocol (8). No obstante, el uso de métodos estandarizados y reproducibles para las pruebas de susceptibilidad a esta droga en los Laboratorios de Microbiología de los hospitales es crucial para su aplicación clínica, la seguridad del paciente y la vigilancia.

De manera general, se reportan tasas bajas de resistencia para cefiderocol, pero el desarrollo de resistencia bacteriana, aun sin exposición al fármaco es una gran preocupación (11).

La resistencia a los carbapenémicos en Las Américas ha aumentado de forma lenta pero constante desde 2010 y se han emitido cinco alertas epidemiológicas hasta 2021, esta última relacionada con la emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas (coproducción de NDM y KPC) en Enterobacterales (14).

Esto subraya la necesidad de monitorear la susceptibilidad de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos no solo a cefiderocol, sino a nuevas drogas para fundamentar mejor las decisiones de tratamiento clínico y conocer la epidemiología de la resistencia a las nuevas drogas en América Latina y el Caribe.

Por tal motivo la OPS desarrolla un proyecto multinacional desde la Red Latinoamericana y del Caribe de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA+) para evaluar la susceptibilidad a cefiderocol y otros antibióticos activos en microorganismos resistentes a carbapenémicos en Enterobacterales, del Complejo ABC y *P. aeruginosa*, obtenidos de muestras del torrente sanguíneo, vías urinarias y respiratorias de pacientes de diferentes países de Latinoamericana y del Caribe.

Cuba, no ha quedado exenta de la emergencia de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos. Desde el primer reporte, en 2011, de tres *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) productoras de carbapenemasas se constata un

incremento de la incidencia de infecciones por patógenos productores de este mecanismo. Este aumento se acompaña de una diseminación progresiva entre diferentes especies y géneros de bacilos gramnegativos, lo que marca una emergencia epidemiológica en el país con impacto en la mortalidad (15).

Por la contribución del Laboratorio Nacional de Referencia de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria (LNR-IAAS) a la vigilancia regional de carbapenemasas, Cuba fue incluida en el proyecto multinacional anteriormente referido y el presente trabajo responde a dos de los objetivos de dicho proyecto.

A propósito de esta problemática se plantean las siguientes preguntas científicas:

¿Cuál es la frecuencia de producción de carbapenemasas y los tipos genéticos identificados en bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos causantes de infecciones en pacientes hospitalizados?

¿Cuál es su distribución de carbapenemasas según los servicios hospitalarios y provincias de procedencia?

¿Cuál es el perfil de susceptibilidad a cefiderocol, a otros antibióticos de nueva generación y a antibióticos clásicos de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos?

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

1. Identificar la producción de carbapenemasas y los tipos genéticos presentes en bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos, objetos de estudio.
2. Describir la distribución de las carbapenemasas según servicios hospitalarios y provincias de procedencia.
3. Determinar el perfil de susceptibilidad in vitro a cefiderocol, a otros antibióticos de nueva generación y a antibióticos clásicos en bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos.

III. MARCO TEÓRICO

III. MARCO TEÓRICO

Carbapenemasas

Las carbapenemasas pertenecen al grupo de β -lactamasas, enzimas que hidrolizan el anillo β -lactámico presente en distintos antibióticos, incluidos penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. Estas enzimas constituyen una de las principales amenazas para la seguridad sanitaria global, pues su propagación limita las opciones terapéuticas y pone en riesgo la efectividad de los tratamientos convencionales. Se clasifican principalmente según la estructura molecular y el mecanismo de acción propuesto por Ambler o la de Bush-Jacoby-Medeiros (16).

III.1. Clasificación y tipos de carbapenemasas

Los carbapenemasas son un tipo particular de β -lactamasas que confieren resistencia a los carbapenémicos mediante la hidrólisis de estos antibióticos. Según la clasificación de Ambler, se pueden diferenciar tres clases principales:

Clase A

Los enzimas de clase A son serina β -lactamasas, utilizan un residuo serina en el sitio activo para la hidrólisis del anillo β -lactámico y se agrupan funcionalmente en el subgrupo de serina-carbapenemasas (grupo 2f según Bush-Jacoby) por su capacidad para hidrolizar carbapenemes y otros β -lactámicos. Son enzimas heterogéneas en secuencia, pero comparten el mecanismo catalítico de serina- β -lactamasas. Entre los ejemplos más conocidos se encuentra la *K. pneumoniae* carbapenemasa (KPC), que posee un amplio espectro de sustratos y es capaz de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos e incluso algunos inhibidores clásicos de β -lactamasas como el ácido clavulánico (17).

Las clasificaciones filogenéticas muestran al menos seis grupos principales dentro de las clases A carbapenemasas, con cuatro grupos formados por GES, KPC, SME e IMI/NmcA y grupos separados para SHV-38 y SFC-1 (18).

Clase B

Los carbapenemasas de clase B, conocidos como metalo- β -lactamasas (MBL), requieren iones de zinc en su sitio activo para ejercer su función. Entre los MBL más relevantes se encuentran el New Delhi metalo- β -lactamasa (NDM), el Verona integron-encoded metalo- β -lactamasa (VIM) y el Imipenemasa (IMP) (17). Estas enzimas son de gran preocupación, ya que su espectro de hidrólisis abarca casi

todos los antibióticos β -lactámicos, salvo el aztreonam, permitiendo a los microorganismos dotados de estos genes mantenerse altamente resistentes. Esta resistencia se observa frecuentemente en patógenos como *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. La diseminación de carbapenemasas Clase B se ve facilitada por la diseminación clonal y la transmisión mediada por plásmidos, contribuyendo a la propagación global de Enterobacterales resistentes a carbapenemasa (19).

Clase D

Las carbapenemasas de clase D corresponden a las denominadas oxacilinasas (OXA). Los principales ejemplos de esta clase son OXA-48, OXA-181 y OXA-232. A diferencia de las demás clases, estas enzimas tienen una actividad de hidrolización más selectiva: son capaces de degradar penicilinas y carbapenémicos, pero, en general, dejan inactivas a las cefalosporinas y al aztreonam. Las β -lactamasas tipo OXA, como OXA-23, OXA-24/40 y OXA-58, son prevalentes en *A. baumannii*, mientras que OXA-48 es predominante en Enterobacterales. La enzima OXA-48, en particular, exhibe especificidad de sustrato única, prefiriendo imipenem sobre otros carbapenemes como meropenem. Esta especificidad se atribuye a la disposición estructural del sitio activo y las interacciones entre la enzima y el sustrato (20).

En la Tabla III.1.1 se muestran las clasificaciones más actuales de las carbapenemasas descritas por Ambler o la de Bush-Jacoby-Medeiros (21).

Tabla III.1.1 Clasificación de las carbapenemasa según Ambler y Bush-Jacoby-Medeiros.

Ambler	Bush-Jacoby-Medeiros	Derivados	Patógenos comunes
A	2f	KPC, NMC, IMI, SME, GES	Enterobacterales, <i>Acinetobacter</i> spp., raramente en <i>P. aeruginosa</i>
B	3a	IMP, VIM, GIM, SPM, SIM, NDM	<i>Acinetobacter</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , Enterobacterales
	3b	CAU, GOB, FEZ	
D	2df	OXA-23, 24/40, 48, 163	<i>Acinetobacter</i> spp., OXA-48 se describen en Enterobacterales

Fuente: Bush, K., G. A. Jacoby, and A. A. Medeiros. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995.

III.2. Epidemiología

La epidemiología de las carbapenemasas, enzimas que otorgan resistencia a los antibióticos carbapenémicos, constituye una problemática significativa a nivel global, con prevalencia destacada en América Latina. Estas enzimas se identifican principalmente en Enterobacterales, *P. aeruginosa* y Complejo ABC y su diseminación representa una seria amenaza para la salud pública debido a las opciones terapéuticas limitadas ante infecciones provocadas por bacterias resistentes. Los bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos representan una importante amenaza para la salud pública, contribuyendo a 2.2 millones de muertes a nivel mundial debido a la resistencia a múltiples fármacos y son designados, por la Organización Mundial de la Salud como patógenos de prioridad crítica (Enterobacterales, Complejo ABC) prioridad alta (*P. aeruginosa*) (22).

En América Latina, Europa y Cuba, la distribución y el impacto de estas enzimas difieren debido a las prácticas sanitarias regionales, la ecología microbiana y los patrones de uso de antibióticos. Estos patógenos están asociados a infecciones graves como la septicemia, la neumonía y las infecciones del tracto urinario, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 16% y el 24% en pacientes infectados por bacterias productoras de carbapenemasas. En las infecciones del torrente sanguíneo, la tasa de mortalidad puede llegar al 68,1% en el caso de las cepas resistentes a los carbapenémicos, en comparación con el 21,3% de las cepas sensibles a los carbapenémicos (23).

La OMS y la OPS hacen hincapié en la necesidad de coordinar los esfuerzos mundiales para combatir la propagación de las bacterias resistentes a los carbapenémicos. Esto incluye la vigilancia, las medidas de control de infecciones y el desarrollo de nuevos antibióticos. Estas organizaciones abogan por la implementación de medidas de control estrictas en los centros de salud para prevenir la aparición y diseminación de estos patógenos (24).

Aunque la mortalidad asociada a los bacilos gramnegativos productores de carbapenemasa es considerable, las acciones emprendidas por organismos internacionales como la OMS y la OPS son fundamentales para contrarrestar esta amenaza a la salud pública. Dichas acciones se orientan hacia el fortalecimiento de la vigilancia, el impulso de la investigación y desarrollo de nuevas alternativas

terapéuticas, así como la implementación de estrategias eficaces de control de infecciones. No obstante, el desafío persiste debido tanto a la rápida expansión de la resistencia como a la limitada disponibilidad de tratamientos efectivos.

La carbapenemasa tipo KPC y metalo- β -lactamasa tipo NDM, tienen tasas de mortalidad elevadas a los 30 días, con un 26,4% para infecciones por KPC y un 37% para NDM (25). Las carbapenemasas tipo KPC se han propagado internacionalmente, con altas tasas de letalidad asociadas a las infecciones debido a las limitadas opciones de tratamiento. Estados Unidos la primera cepa del KPC se registró en Carolina del Norte en 1996, seguida de informes en hospitales de la ciudad de Nueva York entre 1997 y 2001, desde entonces, se han detectado cepas aisladas positivas para el KPC en 39 estados y en Puerto Rico, aunque las infecciones siguen siendo poco frecuentes. El linaje ST258 de KPC ha sido fundamental en la diseminación mundial de las enzimas KPC. En Latinoamérica las enzimas KPC son endémicas en Colombia y se detectaron por primera vez en 2005. El Brasil también notificó sus primeras cepas aisladas de *K. pneumoniae* positivas para el KPC-2 en 2006, que se han vuelto endémicas (26).

Complejo ABC, otro patógeno prioritario con resistente a carbapenémicos constituye un reto de importancia internacional. Entre los clones predominantes a nivel mundial se encuentran IC2 e IC5, siendo este último particularmente prevalente en América Latina. Los genes *blaOXA-23* y *blaOXA-40* son las carbapenemasas más frecuentemente identificadas en Complejo ABC en diversas regiones, mientras que la presencia de metalo- β -lactamasas en este microorganismo es relativamente infrecuente. América Latina tiene una de las tasas más altas de resistencia a los carbapenémicos, particularmente en Complejo ABC, donde la enzima *blaOXA-23* está ampliamente diseminada. Otras carbapenemasas como la *blaOXA-72* y la NDM-1 también han surgido en la región (27).

La *P. aeruginosa*, otro patógeno nosocomial importante, por su difícil tratamiento, presenta resistencia a través de diversas carbapenemasas, como la KPC, la VIM y la NDM, que se distribuyen por todo el mundo. La diversidad genética y la adaptabilidad de estas enzimas contribuyen a su amplia diseminación. Países como Brasil, Colombia, Argentina y México registran la mayoría de los casos de carbapenemasas, siendo las de tipo KPC las más prevalentes (28).

La epidemiología de las bacterias productoras de carbapenemasas en Cuba revela un importante desafío de salud pública, que se caracteriza por la prevalencia de enzimas tipo NDM entre los Enterobacteriales y otras bacterias gramnegativas. Esta situación se ve agravada por los limitados recursos de salud disponibles en el país, lo que complica el manejo y el control de estas cepas resistentes. La propagación de estas bacterias es principalmente nosocomial, afecta a poblaciones de pacientes vulnerables y provoca altas tasas de mortalidad.

Un estudio multicéntrico realizado en La Habana entre 2016 y 2021 identificó 152 cepas aisladas de Enterobacteriales resistentes a los carbapenémicos, todas ellas productoras de carbapenemasas de tipo NDM. *K. pneumoniae* fue la especie más prevalente (69,7%), seguida del Complejo *Enterobacter cloacae* (Complejo *E. cloacae*) (13,2%) y *E. coli* (5,9%). En un estudio retrospectivo realizado en un hospital terciario, se analizaron 124 cepas aisladas de Enterobacteriales resistentes a los carbapenémicos, en las que predominó la carbapenemasa tipo NDM. El estudio puso de relieve las altas tasas de resistencia a la mayoría de los antibióticos, excepto a la colistina (29).

Un hallazgo relevante en Cuba fue la identificación del gen NDM-1 en *E. coli* patógena extraintestinal, lo que indica que se ha extendido más allá de los hospitales (30). A través del análisis genético de cepas de *Acinetobacter* spp. causantes de infecciones dentro del país se reveló la presencia significativa de carbapenemasas de tipo NDM, siendo Complejo ABC la especie más común. Si bien el gen *bla*NDM se detectó en el 15% de los aislados, los genes de carbapenemasas adquiridos más comúnmente detectados en general Complejo ABC fueron los genes de carbapenemasas *bla*OXA-23 (49%) y *bla*OXA-24 (20%). Esto indica una epidemiología compleja de la resistencia a los carbapenémicos, en la que intervienen múltiples tipos de genes, lo que refleja la diversidad clonal y la propagación de los genes de resistencia en diferentes especies bacterianas (31). En Cuba estos hallazgos son preocupantes, ya que indica la posibilidad de una amplia diseminación de estos genes de resistencia. La alta prevalencia de los genes de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) del tipo CTX-M en el ámbito nacional complica aún más el panorama del tratamiento, ya que estos genes suelen coexistir con los genes de las carbapenemasas, lo que provoca infecciones resistentes a múltiples medicamentos (30).

Si bien la epidemiología de las bacterias productoras de carbapenemasa en Cuba es preocupante, forma parte de una tendencia mundial más amplia de aumento de la resistencia a los antibióticos. La propagación de las Enterobacterias productoras de carbapenemasas no es exclusiva de Cuba y refleja un desafío a nivel mundial que requiere esfuerzos coordinados en materia de vigilancia, control de infecciones y control en la administración de los antimicrobianos para mitigar su impacto, la región del Caribe en general enfrenta desafíos relacionados con las Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria (IAAS) por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasas. La detección y el manejo de estas enzimas a menudo se ven obstaculizados por las limitaciones de recursos, lo que afecta a la capacidad de realizar análisis a nivel molecular. Abordar estos problemas requiere esfuerzos coordinados a nivel mundial y regional, incluidos programas mejorados de vigilancia, control de infecciones y administración de los antimicrobianos basados en tratamientos selectivos por profesionales expertos (32).

III.3. Tratamiento

Manejo terapéutico de infecciones por Enterobacterales, Complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* y *Pseudomonas aeruginosa*

El tratamiento terapéutico de las infecciones causadas por Enterobacterales, Complejo ABC y *P. aeruginosa*, productores de carbapenemasas, es un desafío complejo y en constante evolución debido a la creciente prevalencia de la resistencia a los antimicrobianos. La Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y otros estudios brindan orientación sobre el uso de antibióticos y estrategias de tratamiento novedosos para combatir estos patógenos resistentes. Los avances recientes en la terapia con antibióticos y los tratamientos combinados han demostrado ser prometedores para controlar estas infecciones, aunque es fundamental tener en cuenta cuidadosamente los patrones de resistencia y la farmacocinética (1).

Tratamiento de infecciones por Enterobacterales productores de carbapenemasas

El manejo clínico de las infecciones causadas por Enterobacterias productores de carbapenemasas (EPC) es un desafío importante debido a los altos niveles de resistencia y las limitadas opciones de tratamiento. La aparición de cepas

productoras de metalo- β -lactamasa tipo NDM y oxa-48 ha complicado aún más las estrategias de opciones terapéuticas. Los enfoques actuales se centran en el uso de nuevas combinaciones de antibióticos β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas y otros fármacos emergentes. La elección del tratamiento suele guiarse por los mecanismos de resistencia específicos presentes en el patógeno, la gravedad de la infección y los factores específicos del paciente. Estas combinaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas se han sugerido para tratar infecciones causadas por bacterias productoras de ampC, carbapenemasas y BLEE.

Se recomiendan las combinaciones de β -lactámicos con inhibidores de las β -lactamasas, como el ceftazidima-avibactam y el meropenem-vaborbactam, para tratar las infecciones causadas por productores de carbapenemasas y BLEE, a pesar de su utilidad, estas combinaciones no son eficaces contra todas las carbapenemasas y se ha documentado la resistencia a las mismas en cepas clínicas aisladas sobre todo aquella metalo- β -lactamasa tipo NDM (33).

El ceftazidima-avibactam (CZA) y su combinación con el aztreonam (ATM) son los tratamientos preferidos para las infecciones causadas por Enterobacteriales productoras de carbapenemasa (KPC) y metalo- β -lactamasa de *K. pneumoniae*. El uso de CZA a corto plazo, así como su administración en combinación con aztreonam, ha demostrado eficacia en pacientes que presentan respuesta clínica y control adecuado del foco infeccioso. Estos hallazgos sugieren que, en determinados casos, una reducción en la duración del tratamiento podría ser apropiada (34).

Aztreonam-Avibactam (AZA): Esta combinación ha demostrado una potente actividad contra los Enterobacteriales productoras de metalo- β -lactamasa y se considera una opción favorable para estas infecciones (35).

El meropenem combinado con el xeruborbactam, un inhibidor de la β -lactamasa de tipo boronato de amplio espectro, ha demostrado una potente actividad contra una amplia gama de enterobacterias productoras de carbapenemasas, incluidas las cepas resistentes a otras combinaciones de inhibidores de las β -lactámicos y las β -lactamasas. Esta combinación es particularmente eficaz contra las cepas con variantes del KPC y metalo- β -lactamasas (36).

Meropenem-vaborbactam (MEV) es un tratamiento viable para las infecciones por EPC, ya que ofrece una eficacia comparable a la de los tratamientos existentes y, al mismo tiempo, puede mejorar la supervivencia de los pacientes y reducir los efectos secundarios relacionados con la función renal (37).

El cefiderocol, una cefalosporina conjugada con sideróforos sigue siendo muy activo contra las EPC, incluidas las que contienen serin carbapenemasas (KPC y OXA-48) y metalo- β -lactamasas (NDM, IMP y VIM). Ha mostrado tasas de susceptibilidad más altas en comparación con las combinaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas, lo que convierte al cefiderocol en una opción de tratamiento viable para las infecciones por EPC (38).

El uso de carbapenémicos puede seguir siendo beneficioso en función del valor de la concentración inhibitoria mínima (CIM) y del origen de la infección. Sin embargo, la aparición de resistencias exige el desarrollo y el uso de nuevos fármacos con actividad contra diferentes clases de carbapenemasa. La prevalencia de EPC ha aumentado, especialmente en la era posterior a la COVID-19, lo que pone de manifiesto la necesidad de alternativas terapéuticas eficaces y de una mejor administración de los antimicrobianos (39).

Tratamiento de las infecciones por el Complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*

El tratamiento del Complejo ABC, productor de carbapenemasas, es un desafío importante debido a su naturaleza multirresistente y a la eficacia limitada de los antibióticos, es un patógeno crítico, que a menudo se asocia con infecciones graves en los centros de atención médica, afectan especialmente a los pacientes inmunodeprimidos. El principal mecanismo de resistencia es la producción de carbapenemasas, lo que requiere el uso de estrategias terapéuticas alternativas.

Sulbactam-durlobactam (SUD): Aprobado por la FDA en 2023, esta combinación ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de infecciones causadas por Complejo ABC, particularmente en casos de neumonía asociada al entorno hospitalario y a la ventilación mecánica asistida. Suele emplearse junto con carbapenémicos y, según ensayos clínicos, no ha demostrado inferioridad respecto a la colistina (40).

Otras posibilidades incluyen las combinaciones de SUD con cefiderocol o con colistina, y la triple terapia de SUD con cefiderocol y minociclina. Otra opción (si no está disponible SUD) puede emplearse sulbactam + una tetraciclina (minociclina o eravaciclina), polimixina B o colistina, o cefiderocol. En caso de resistencia al sulbactam, considerar combinaciones de cefiderocol + minociclina, eravaciclina, colistina o polimixina B.

Cefiderocol: ha demostrado una buena actividad, aunque no siempre se recomienda su uso como monoterapia debido a los resultados variables en los diferentes tipos de infección (41). Las altas tasas de resistencia y la limitada eficacia de algunos fármacos, como la tigeciclina y el cefiderocol, en las infecciones pulmonares ponen de manifiesto la necesidad de seleccionar cuidadosamente los regímenes de tratamiento según el sitio de la infección y el estado del paciente (42). La integración de fármacos nuevos, como el SUD y el cefiderocol, junto con terapias combinadas innovadoras, ofrece esperanzas de mejorar el tratamiento de estas infecciones. Sin embargo, la variabilidad de los resultados clínicos y la posibilidad de desarrollar resistencias requieren una investigación continua y una aplicación clínica cuidadosa de estas terapias en este patógeno.

Tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

El tratamiento de la *P. aeruginosa* productora de carbapenemasas es un desafío importante debido al alto nivel de resistencia que presentan estas bacterias a muchos antibióticos, incluidos los carbapenémicos.

Ceftazidima-avibactam y aztreonam: Esta combinación ha demostrado ser prometedora contra la *P. aeruginosa*, especialmente contra las que producen metalo- β -lactamasas. Si bien las combinaciones de carbapenémicos, como el imipenem y el meropenem, han demostrado algunos efectos sinérgicos in vitro, su eficacia in vivo es limitada. La monoterapia con meropenem ha demostrado ser prometedora debido a su capacidad para lograr una exposición suficiente a los antimicrobianos en los sitios de infección, a pesar de las altas concentraciones inhibitorias mínimas (43).

Cefiderocol: Esta cefalosporina siderófora ha demostrado una actividad bactericida constante contra la *P. aeruginosa* altamente resistente a los fármacos, incluidas aquellas que contienen carbapenemasas. Ha resultado eficaz tanto en ensayos de

destrucción temporal como en modelos quimiostáticos, lo que la convierte en una opción viable en monoterapia (44).

El tratamiento de la *P. aeruginosa* se complica por la alta transmisibilidad de estas cepas en los centros de atención de salud, como lo demuestran los brotes relacionados con fuentes ambientales, como los desagües de sumideros. La vigilancia continua y la detección rápida de la producción de carbapenemasas son cruciales para controlar la propagación de estas infecciones y orientar el tratamiento adecuado (45). Además, las tendencias epidemiológicas indican un cambio en la prevalencia de los diferentes tipos de carbapenemasas, por lo que es necesario realizar un seguimiento continuo para adaptar las estrategias de tratamiento en consecuencia.

III.4. Cefiderocol

El cefiderocol, aprobada el 2019 por la FDA, nueva cefalosporina de 4ta generación, conjugada con un grupo catecol en posición C3, que actúa como sideróforo, ha mostrado resultados prometedores en estudios recientes para el tratamiento de infecciones bacterianas gramnegativas resistentes a múltiples fármacos. Su mecanismo de acción único, que consiste en secuestrar el sistema de transporte de hierro de las bacterias, le permite penetrar eficazmente las cepas resistentes y actuar contra ellas. Investigaciones recientes destacan su eficacia contra varios patógenos, como las Enterobacterales, *P. aeruginosa*, Complejo ABC y en particular los resistentes a los carbapenémicos y otros antibióticos (46).

III.5. Espectro

La obtención de las CIM de cefiderocol utilizando la microdilución en caldo, el estándar de referencia requiere el uso de caldo Mueller-Hinton ajustado con cationes y sin hierro. El sistema humanitario humano minimiza el hierro libre disponible durante las infecciones bacterianas agudas. Para sobrevivir en condiciones de escasez de hierro, los sideróforos bacterianos están regulados al alza, lo que es ventajoso para que el cefiderocol entre en las células bacterianas.

Microorganismos grampositivos: Activo frente a *S. pneumoniae* CIM₉₀ 2 µg/mL, *Staphylococcus* y *Enterococcus spp* son resistentes.

Microorganismos gramnegativos: Los Enterobacterales (*Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Salmonella* y *Yersinia spp*) son sensibles,

incluyendo las cepas productoras de BLEEs, cefamicinasas y carbapenemasas (serin- β -lactamasas y metalo- β -lactamasas) $CIM_{90} \leq 4 \mu\text{g/mL}$. Las cepas productoras de NDM son a menudo resistentes. Los bacilos gramnegativos no fermentadores en general son sensibles, incluyendo: *P. aeruginosa* CIM_{90} 0,5 $\mu\text{g/mL}$, frente a cepas de *P. aeruginosa* con diferentes grados de resistencia, por pérdida de OprD, sobreexpresión de bombas o producción de carbapenemasas, la CIM_{90} es $\leq 4 \mu\text{g/mL}$; *B. cepacia* CIM_{90} 1 $\mu\text{g/mL}$, *B. pseudomallei* CIM_{90} 0,12 $\mu\text{g/mL}$, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *S. maltophilia* CIM_{90} 0,5 $\mu\text{g/mL}$, y Complejo *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* CIM_{50} 0,5 $\mu\text{g/mL}$ y CIM_{90} 4 $\mu\text{g/mL}$ (47).

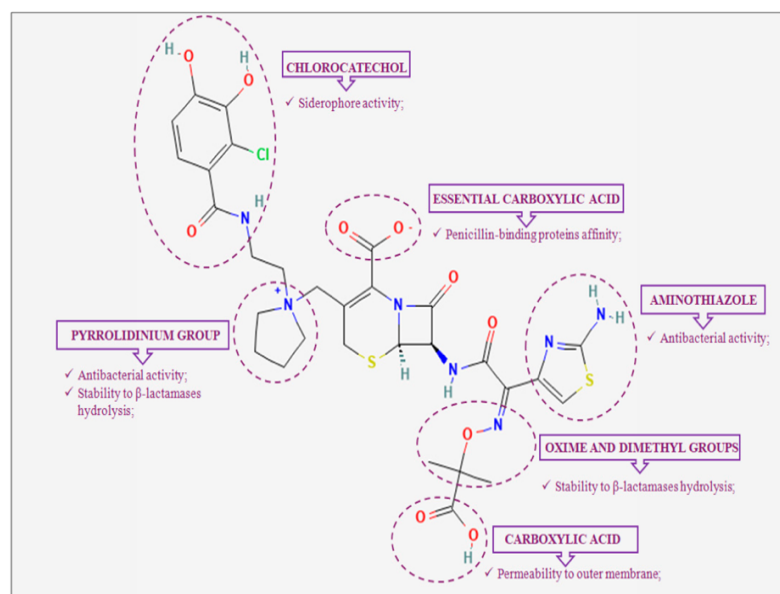


Figura 1. Representación bidimensional del cefiderocol. La relación estructura actividad en bacterias Gram negativas se destaca mediante círculos. (Fuente Grabiele B, 2024).

Se ha observado que las pruebas de sensibilidad in vitro de cefiderocol contra Complejo ABC pueden sobrestimar su actividad in vivo. Complejo ABC expuesto a los fluidos corporales humanos (suero, albúmina o líquido pleural) puede modular a la baja la expresión de los genes de captación de hierro, y al alza la producción de β -lactamasas. Alrededor del 50% de los aislados muestran el fenómeno de heterorresistencia.

El empleo de cefiderocol en monoterapia puede seleccionar mutantes de Complejo ABC resistentes cuando la CIM es $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ y/o la carga bacteriana es elevada. La respuesta clínica al tratamiento de la infección por Complejo ABC con cefiderocol es inferior a la tasa de respuestas en infecciones por *P. aeruginosa* o por Enterobacterales (48).

III.6. Mecanismos de acción

Entrada mediada por sideróforos, imita a los sideróforos naturales, que son moléculas que las bacterias utilizan para eliminar el hierro de su entorno. Al unirse al hierro, forma compleja de hierro férrico, estos complejos se unen a receptores (proteínas transmembrana transportadora de Fe) presentes en bacilos gramnegativos, que facilitan su entrada al espacio periplásmico, sin necesidad de pasar por las porinas, evitando muchos mecanismos de resistencia que bloquean la entrada de antibióticos (49).

Inhibición de la síntesis de peptidoglicanos: Una vez dentro de la célula bacteriana, el cefiderocol se une a las proteínas de unión a la penicilina (PBP), preferentemente a la PBP3, PBP1a, PBP1b y PBP2, lo que inhibe la síntesis de peptidoglicanos, que es crucial para la integridad de la pared celular bacteriana. Esto conduce a la lisis y muerte celular, tiene actividad bactericida tiempo-dependiente (50).

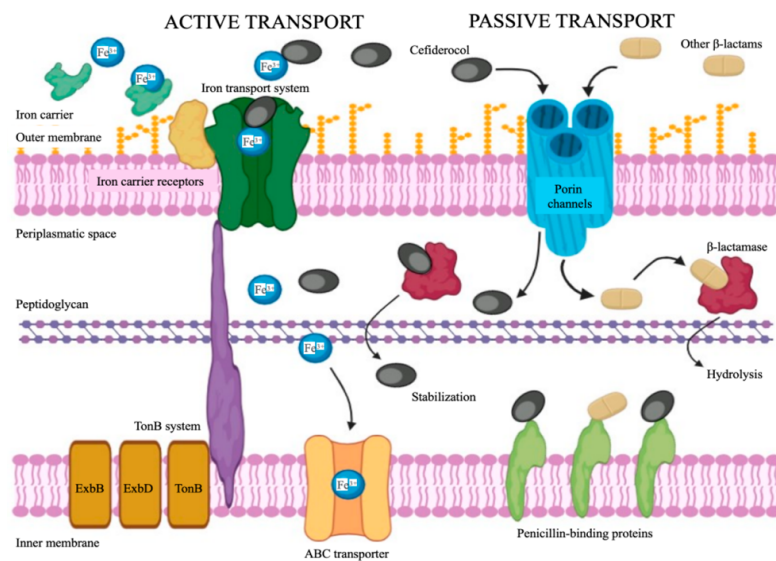


Figura 2. Mecanismos de acción del cefiderocol sobre bacterias Gramnegativas. (Fuente Grabele B, 2024).

III.7. Mecanismo de resistencia

Cefiderocol presenta estabilidad frente a las BLEEs y la mayoría de carbapenemasas de clase A, en particular frente a las β -lactamasas tipo GES, aunque muestra menor eficacia ante las de tipo NDM. Asimismo, ofrece resistencia frente a las carbapenemasas de clase B y D, debido a que el grupo catecol en su estructura molecular proporciona un mayor volumen estérico, lo cual restringe o impide tanto la unión con la mayoría de β -lactamasas como su acceso a las bombas

de eflujo. Este antibiótico exhibe una afinidad muy baja por la AmpC de *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. y no induce su producción.

Producción de betalactamasas: Cepas productoras de determinadas β -lactamasas como NDM-1 y NDM-5 (Las enzimas NDM suelen estar codificadas en plásmidos con alto número de copias, lo que genera elevados niveles de expresión capaces de superar la actividad de cefiderocol), OXA-42 y BLEEs tipo SHV y PER (La resistencia que producen estos mecanismos puede ser revertida por avibactam), así como variantes de KPC-3 (KPC-31, KPC-50) que confieren resistencia a ceftazidima/avibactam (Estas variantes generalmente mantienen sensibilidad frente a meropenem/vaborbactam) y variantes AmpC que otorgan resistencia tanto a ceftazidima/avibactam como a ceftolozano/tazobactam (En *P. aeruginosa*, las variantes de AmpC responsables de resistencia a cefiderocol, ceftazidima/avibactam y ceftolozano/tazobactam pueden seguir siendo sensibles a imipenem/relebactam). Cabe destacar que la presencia exclusiva de β -lactamasas comúnmente no eleva la CIM de cefiderocol por encima del punto de corte de sensibilidad; habitualmente, la resistencia es consecuencia de la coexpresión o sobreexpresión de múltiples β -lactamasas, acompañada potencialmente de mutaciones que reducen la permeabilidad bacteriana, por ejemplo, alteraciones en la expresión o función de los receptores de sideróforos, y en menor medida, modificaciones en la expresión o funcionalidad de porinas y/o bombas de eflujo, además de cambios en la PBP3.

En Enterobacterales productores de carbapenemasas, se ha descrito la existencia de un efecto inóculo importante. En un estudio, el 88% de los aislados de Enterobacterales sensibles, productores de carbapenemasas, se mostraron resistentes cuando se realizó el antibiograma con un inóculo de 10^7 UFC/mL (51).

Mutaciones en los sistemas de transporte del hierro: La resistencia también puede deberse a mutaciones en los genes que codifican las proteínas transportadoras del hierro, como la CirA presente en Enterobacterales que pueden impedir que el cefiderocol entre en la célula bacteriana. Se ha observado que la aparición de estas mutaciones ocurre con mayor frecuencia en las cepas que producen NDM. CirA consiste en un β -barril trans-membrana de 22 hebras con un dominio N-terminal en el interior. La arginina en la posición 86 se une a uno de los

dos bucles apicales implicados en la unión al cefiderocol. La sustitución Arg86Ser en CirA impide la unión al cefiderocol (52).

Bombas de eflujo y mutaciones en las porinas: Las bacterias también pueden desarrollar resistencia debido a la regulación positiva de las bombas de eflujo o a mutaciones en las porinas, que reducen la concentración intracelular de cefiderocol (53).

Mutaciones en el gen *cpxS*: Cpx es un sistema de dos componentes involucrado en la respuesta al estrés de la membrana y en otros procesos celulares, como la homeostasis del hierro. CpxS es la proteína sensor de la membrana encargada de detectar señales ambientales y activar a la proteína reguladora (generalmente CpxR) para iniciar una respuesta celular, pueden provocar un aumento importante de la producción de pioverdina. La pioverdina de *P. aeruginosa* y el sideróforo enterobactina de Enterobacterales, desplazan el hierro del cefiderocol, impidiendo su absorción por las células sensibles (54).

Modificaciones de las proteínas de unión a la penicilina: las alteraciones en las PBP pueden reducir la afinidad de unión del cefiderocol y disminuir su eficacia.

Fenómeno de heterorresistencia: Se ha descrito la existencia de heterorresistencia en *S. maltophilia*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* (sobre todo en cepas productoras de carbapenemasas y, con menor frecuencia, en *P. aeruginosa*). La heterorresistencia puede contribuir al fracaso del tratamiento, especialmente en las siguientes circunstancias: cuando la carga bacteriana es elevada o el control del foco es deficiente; la CIM del aislado es $\geq 1\mu\text{g/mL}$; y/o la dosis o el esquema de administración de cefiderocol no alcanza el parámetro Farmacocinética/Farmacodinamia óptimo (55).

Si bien el cefiderocol ofrece una opción prometedora contra las infecciones multirresistentes, su uso clínico debe gestionarse con cuidado para prevenir el desarrollo de resistencias. Se están estudiando terapias combinadas y estrategias de uso racional para mejorar su eficacia y prolongar su utilidad clínica. Además, la vigilancia y la investigación continuas son esenciales para comprender y mitigar los mecanismos de resistencia emergentes (56).

El cefiderocol ha demostrado una potente actividad in vitro contra *P. aeruginosa* y Complejo ABC resistentes a múltiples fármacos, y los valores de CIM indican una

alta susceptibilidad incluso en las cepas portadoras de los genes de la carbapenemasas .

En estudios con Enterobacterales, el cefiderocol mantuvo altas tasas de susceptibilidad, superando a muchos otros antibióticos, especialmente contra las cepas resistentes a los carbapenémicos.

La estabilidad del fármaco frente a la serina y las metalo- β -lactamasas aumenta aún más su eficacia, lo que lo convierte en una valiosa opción para tratar las infecciones causadas por estos patógenos resistentes (57).

III.8. Punto de corte de susceptibilidad cefiderocol

Las definiciones de concentración inhibitoria mínima (CIM) para el cefiderocol difieren entre las directrices del CLSI y las de EUCAST, principalmente en términos de los puntos de corte utilizados para determinar la susceptibilidad. Estas diferencias pueden influir de manera significativa en la interpretación de los resultados de susceptibilidad en relación con diversos patógenos gramnegativos, lo cual es crucial para guiar un tratamiento antibiótico adecuado.

La CLSI define los puntos de corte de susceptibilidad al cefiderocol como ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ para Enterobacterales, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp*. Esto significa que las cepas aisladas con valores mínimos iguales o inferiores a este valor se consideran susceptibles al cefiderocol .

Las directrices del CLSI tienden a mostrar tasas de susceptibilidad más altas al cefiderocol en comparación con el EUCAST. Por ejemplo, según los puntos de corte del CLSI, las tasas de susceptibilidad de Enterobacterales, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* fueron del 93%, el 100% y el 88%, respectivamente (58). EUCAST establece valores de corte más estrictos para el cefiderocol, definiendo la susceptibilidad como ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ para Enterobacterales y *P. aeruginosa*, y ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ para *Acinetobacter spp* . Estos criterios más estrictos se traducen en una disminución de las tasas de susceptibilidad notificadas. Por ejemplo, las tasas de susceptibilidad de Enterobacterales, *P. aeruginosa* y Complejo ABC fueron del 81%, el 99% y el 84%, respectivamente, utilizando los puntos de corte de EUCAST (59).

Las diferencias en los puntos de corte pueden provocar variaciones en la toma de decisiones clínicas. Por ejemplo, las cepas aisladas consideradas sensibles por la

CLSI podrían clasificarse como resistentes por EUCAST, lo que podría afectar a las opciones de tratamiento y a los resultados del tratamiento.

Los índices de error, incluidos los errores graves (ME) y los errores muy graves (VME), difieren entre los dos métodos. En el caso de Complejo *ABC* resistentes a los carbapenémicos, el CLSI registró un VME del 1,1%, mientras que el EUCAST informó del 2,5%. Esto indica que EUCAST podría correr un mayor riesgo de subestimar la susceptibilidad, lo que podría afectar a las opciones de tratamiento.

Aunque las diferencias en las definiciones de CIM entre CLSI y EUCAST pueden provocar discrepancias en la categorización de la susceptibilidad, también evidencian los distintos enfoques adoptados para equilibrar la sensibilidad y especificidad en las pruebas de susceptibilidad. Los criterios más amplios de la CLSI facilitan mayor flexibilidad terapéutica, mientras que los lineamientos más estrictos de EUCAST buscan optimizar la precisión en la identificación de cepas verdaderamente susceptibles (59). Esta divergencia resalta la necesidad de comprender las normativas locales e integrar el juicio clínico con los resultados del laboratorio para mejorar la atención al paciente basados en la epidemiología.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio exploratorio de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo en el que se incluyeron todos los aislados de patógenos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (Enterobacterales, Complejo *ABC* y *P. aeruginosa*) causantes de infección del torrente sanguíneo, infección del tracto urinario e infección respiratoria recolectados entre el 1 de enero de 2024 y el 27 de febrero de 2025 en el LNR-IAAS, como parte de la vigilancia nacional de carbapenemasas.

IV.2. Población de estudio

Bacterias gramnegativas: Enterobacterales, Complejo *ABC*, *P. aeruginosa*, resistentes a carbapenémicos.

IV.3. Selección y conformación de la muestra

El universo del estudio estuvo constituido por 52 aislados clínicos de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos, pertenecientes a los órdenes Enterobacterales, Complejo *ABC* y *P. eruginosa*, recolectados entre el 1 de enero de 2024 y el 27 de febrero de 2025 en el Laboratorio Nacional de Referencia para las Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria (LNR-IAAS), como parte del sistema de vigilancia nacional de carbapenemasas en Cuba.

La muestra de estudio estuvo conformada por 30 aislados clínicos, seleccionados a partir del universo descrito. El tamaño muestral fue definido por el Centro Colaborador Regional para la Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana, en correspondencia con los reportes nacionales de vigilancia de carbapenemasas en Cuba durante el período 2021–2023. La investigación se desarrolló en el marco del Proyecto Regional “Protocolo de vigilancia de sensibilidad a cefiderocol y otros antibióticos activos en microorganismos resistentes a carbapenémicos en América Latina y el Caribe 2024–2025” (OMS/OPS).

Para garantizar la representatividad de los principales grupos bacterianos resistentes a carbapenémicos, se aplicó un muestreo probabilístico estratificado, considerando como estrato cada especie bacteriana identificada en el universo. La asignación del número de aislados seleccionados por estrato se realizó de forma proporcional al tamaño de cada uno respecto al total de aislados disponibles.

Una vez definido el número de aislados por estrato, la selección específica de los aislados dentro de cada especie se efectuó mediante un muestreo aleatorio simple, utilizando una tabla de números aleatorios generada en Microsoft Excel 2025 versión 16.102.3, asegurando que todos los aislados del mismo estrato tuvieran la misma probabilidad de ser incluidos.

La distribución final de los aislados seleccionados por especie bacteriana se muestra en la Tabla 1, manteniendo la proporcionalidad con respecto al universo estudiado. Los aislados proceden de 14 hospitales del país.

Tabla 1. Distribución de los aislados clínicos de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos incluidos en el estudio, según especie bacteriana. Cuba, 2024–2025.

Especie bacteriana	Universo (n=52) n	Proporción (%)	Muestra seleccionada (n=30)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	19,2	7
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1,9	-
<i>Escherichia coli</i>	7	13,5	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3,8	1
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2	3,8	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	32,7	8
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,9	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	17,3	5
<i>Serratia marcescens</i>	3	5,8	3
Total	52	100,0	30

IV.4. Criterios de inclusión

- ✓ Aislados clínicos de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos, con confirmación fenotípica de resistencia.
- ✓ Aislados recuperados de muestras clínicas de sangre, orina y tracto respiratorio.
- ✓ Aislados procedentes de pacientes hospitalizados, con información demográfica y epidemiológica disponible.

IV.5. Criterios de exclusión

- ✓ Aislados de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos sin información demográfica básica del paciente.
- ✓ Aislados duplicados procedentes del mismo paciente y episodio infeccioso.

Fuentes de obtención de los aislados y datos epidemiológicos

Se incluyeron aislados procedentes de muestras del torrente sanguíneo, vías urinarias y tracto respiratorio. Para cada aislado se recopilaban los siguientes datos: edad y sexo del paciente, provincia y hospital de procedencia, servicio hospitalario, fecha de recolección del aislado y tipo de muestra clínica, a partir de los registros del LNR-IAAS.

IV.6. Operacionalización de las variables

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Categoría	Descripción	
Tipo de muestra	Cualitativa nominal politómica	Muestra sanguínea, urinaria y respiratoria	Aislados resistentes a carbapenémicos LNR-IAAS	Frecuencias absolutas y relativas
Bacterias Gramnegativas productoras de carbapenemasas	Cualitativa nominal politómica	Enterobacteriales, Complejo ABC y <i>P. aeruginosa</i>	Según resultados obtenidos del cultivo y pruebas de identificación.	Frecuencias absolutas y relativas
Instituciones médicas.	Cualitativa nominal politómica	Centros hospitalarios del País que estén integrado a la red de vigilancia de carbapenemasas	Prestación médica de los hospitales que brinda asistencia sanitaria especializada.	Frecuencias absolutas y relativas
Categorías clínicas de pruebas de susceptibilidad	Cualitativa nominal politómica	-Susceptible(S) -Intermedia(I) -Resistente(R) - Sensibilidad dosis dependiente (SDD)	Según la respuesta in vitro del microorganismo a uno o varios antimicrobianos, se interpretó de acuerdo con los puntos de corte de los estándares internacionales actuales (CLSI, EUCAST).	Frecuencias absolutas y relativas
Tipos genéticos de carbapenemasas	Cualitativa nominal politómica	-Enterobacteriales <i>KPC, NDM, OXA-48, IMP, VIM.</i> - <i>P. aeruginosa</i> – <i>KPC, NDM, IMP, VIM</i> -Complejo ABC <i>KPC, NDM, IMP, VIM</i> y oxacilinasas	Identificación de los genes por Inmunocromatografía	Frecuencia relativa

Tipos de antibióticos	Cualitativa nominal politómica	Cefiderocol, amikacina, aztreonam, cefepime, ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, colistina, eravacilina, fosfomicina, imipenem, imipenem/relebactam, meropenem, meropenem/vaborbactam, piperacilina/tazobactam, tigeciclina, tobramicina, trimetoprima, gentamicina y ampicilina/sulbactam en Complejo ABC	Según los protocolos establecidos en el LNR-IAAS los mismos que son realizados en bases a las normas internacionales para bacterias gramnegativas	Frecuencia relativa
Evaluación de la sensibilidad	Cualitativa nominal politómica	Gramnegativos resistentes a carbapenémicos, medir de la capacidad de los bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos de ser inhibidos o eliminados por la acción del cefiderocol y otros fármacos	Se realiza pruebas de susceptibilidad antimicrobiana mediante el método de microdilución en caldo y técnica de difusión por discos	Frecuencias absolutas y relativas

IV.7. Procedimientos

IV.7.1 Confirmación de la resistencia a los carbapenémicos en bacilos gramnegativos, objetos de estudio (n=30)

Se aplicó el método de difusión en agar o Bauer-Kirby con por discos de imipenem 10 µg y meropenem 10 µg.

A partir de un cultivo puro de 18 a 24 horas de crecimiento en agar McConkey, se preparó un inóculo en 3 mL de solución salina estéril y se ajustó la suspensión bacteriana hasta alcanzar una densidad óptica a la escala 0,5 de McFarland (10^8 -

10⁹ UFC). Se sembraron las cepas en agar Müller-Hinton. Después de cinco minutos, se colocaron los discos en la superficie del agar con pinzas estériles.

Las placas se incubaron a 37°C en aerobiosis durante 18 a 24 horas. Al día siguiente se midieron los halos de inhibición alrededor de cada disco para obtener la categoría de sensible, resistente e intermedio. Para la interpretación se tuvo en cuenta los puntos de corte de las normas CLSI de 2025.

IV.7.2 Detección de la producción fenotípica de carbapenemasas

Se llevó a cabo mediante el método de discos combinados con inhibidores (meropenem 10 µg, Meropenem + Acido Borónico, (meropenem 10 µg+ EDTA) (Liofilchem) acorde a las instrucciones del fabricante.

Interpretación de los resultados:

- **Detección de Metallo-β-lactamasa (MBL):** Si la zona alrededor del disco MRP-EDTA es ≥ 5 mm en comparación con el monodisco de meropenem 10 µg, el patógeno es positivo para la actividad de MBL.

Cepas Control: *A. baumannii*: DQ244 de la colección de cultivo del LNR-IAAS (cepa control positivo). *K. pneumoniae*: ATCC BAA - 1706 – MHT (cepa control negativo).

-**Carbapenemasa tipo KPC:** Si la zona alrededor de MRP-PBO es ≥ 5 mm en comparación con el monodisco de meropenem 10 µg, el patógeno es positivo para la producción de KPC.

Cepas Control: *K. pneumoniae* ATCC BAA - 1705 – MHT (cepa control positivo). *K. pneumoniae* ATCC BAA - 1706 – MHT (cepa control negativo).

IV.7.3 Confirmación del tipo genético de carbapenemasas por el método inmunocromatográfico

Se utilizó el estuche comercial RESIST- 5.0.K.N (CORIS, BioConcept, Bélgica) acorde a las instrucciones del fabricante.

Metodología:

1. Se preparó un tubo semi-rígido y añadió 10 gotas de solución amortiguadora de LY-A en el tubo.
2. Se realizó el inóculo bacteriano tocando una colonia e introducir hasta el fondo del tubo semi-rígido que contiene la solución amortiguadora.
3. Se mezcló hasta que la solución adquiriera una consistencia homogénea.
4. Se insertó el cuentagotas en el tubo semi-rígido.

5. Se añadió lentamente 3 gotas de la muestra diluida en el depósito de la muestra del estuche.
6. Se esperó un máximo de 15 min para leer los resultados. Interpretación de los resultados.

Resultado negativo: una línea de color rojo-púrpura sobre la ventana central de lectura, en la posición de la Línea de control (C) sin aparición de más bandas.

Resultado positivo: cuando además de una banda de color rojo-púrpura en la Línea de control (C), apareció una banda visible de color rojo-púrpura en una de las posiciones de la línea de test (OXA-48, OXA-163, KPC, VIM o NDM).

Producción de combinaciones: Más de una línea positiva (combinación de más de un tipo de carbapenemasas).

Cepa control positivo: *K. pneumoniae* ATCC BAA - 1705 – MHT; Cepa control negativo: *K. pneumoniae* ATCC BAA - 1706 – MHT.

IV.7.4 Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

Se realizaron utilizando el panel comercial de microdilución en caldo ComASP® (Liofilchem); Sensititre® (Thermo Fisher Scientific) y el método de difusión en agar o Bauer-Kirby de acuerdo con las normas de CLSI y EUCAST de 2025.

Método de microdilución en caldo para la determinación de la susceptibilidad a cefiderocol

Se empleó el sistema comercial ComASP® Cefiderocol 0.008-128 que incluye la prueba por duplicado en el panel.

A). Procedimiento

Los aislados se cultivaron en agar sangre.

Se realizaron dos réplicas de cada aislados por placa ComASP®.

- a) Preparamos una suspensión del organismo de prueba utilizando la suspensión directa de colonias o el método de crecimiento.
- b) Se estandarizo la suspensión a la densidad de un estándar 0,5 McFarland.
- c) De manera óptima, dentro de los 15 minutos posteriores a la preparación, diluir la suspensión ajustada 1:20 en solución salina; esta será la Solución A.
- d) Se agregaron 0,4 mL de Solución A a un tubo de ID-CAMHB provisto en el kit para obtener la Solución B.

- e) Se dispensaron 100 µL de Solución B en cada pocillo (prueba 1 o 2).
- f) Se cubrió el panel con la tapa proporcionada e incube a $36 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 16-20 horas en aire ambiente.
- g) Se almaceno ComASP® Cefiderocol 0,008-128 a $2-8^\circ\text{C}$ en el embalaje original.
- h) Una vez abierto el sobre, el panel se utilizó en un plazo de 7 días y se almacenó entre 2 y 8°C . No se utilizaron los paneles más allá de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Se eliminaron sin usar si había signos de deterioro.

La CIM obtenida se interpretó de acuerdo con los criterios interpretativos de las normas internacionales EUCAST y CLSI de 2025 según el antibiótico (60,61).

Control de calidad

Cepas de *E. coli* ATCC® 25922 y *P. aeruginosa* ATCC® 27853.

- a) Se comparó la cantidad de crecimiento en los pocillos que contenían agentes antimicrobianos con la cantidad de crecimiento en los pocillos de control de crecimiento (sin agente antimicrobiano) utilizados en cada conjunto de pruebas para determinar los puntos finales.
- b) Se consideró válida la prueba si se produjo un crecimiento aceptable (botón de 3-2 mm) en el pocillo de control de crecimiento.
- c) Si no se obtuvo un fuerte crecimiento en el pozo de control de crecimiento, se repitió la prueba.
- d) La CIM para cefiderocol se determinó como el primer pozo en el que la reducción del crecimiento correspondió a un botón de 2 mm o turbidez intensa.

Lectura de los resultados

Se observó el crecimiento en los pocillos y se leyó la CIM como la concentración más baja de antibiótico que inhibió completamente el crecimiento del organismo. La CIM de cefiderocol se leyó como el primer pocillo en el que el crecimiento se redujo significativamente, correspondiente a un botón de ≤ 1 mm o la presencia de una ligera neblina o turbidez débil. El control positivo mostró un fuerte crecimiento (botón de >2 mm o turbidez intensa).

Método de microdilución en caldo Sensititre® (Thermo Fisher Scientific)

Se inoculó de 3-5 colonias aisladas seleccionadas de una placa de agar de 18 a 24 horas al agua. Usando agua, se ajustó la suspensión bacteriana para lograr una

turbidez equivalente a un estándar de 0,5 McFarland. Esto dio como resultado una suspensión que contenía aproximadamente de 1 a 2 x 10⁸ CFU/mL.

Se mezclaron 30 µL de suspensión en 3 mL de caldo Mueller-Hinton. Esto dio como resultado una suspensión que contenía aproximadamente 5 x 10⁵ CFU/mL. Se inoculó la placa Sensititre con 50 µL de suspensión por pocillo. Se selló la placa Sensititre y se incubó a 35°C±2°C en aire ambiente durante 18-24 horas.

En la tabla 2 se muestran los antibióticos evaluados y su rango de concentraciones mediante este sistema comercial Sensititre® (Thermo Fisher Scientific).

Tabla 2. Antibióticos evaluados mediante el sistema comercial Sensititre® (Thermo Fisher Scientific) CIM.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	MEV 0.008/8	MEV 0.015/8	MEV 0.03/8	MEV 0.06/8	MEV 0.12/8	MEV 0.25/8	MEV 0.5/8	MEV 1/8	MEV 2/8	MEV 4/8	MEV 8/8	MEV 16/8	
B	OMC 0.12	OMC 0.25	OMC 0.5	OMC 1	OMC 2	OMC 4	OMC 8	COL 0.25	COL 0.5	COL 1	COL 2	COL 4	
C	PLZ 0.12	PLZ 0.25	PLZ 0.5	PLZ 1	PLZ 2	PLZ 4	IMI 2	IMI 4	IMI 8	IMI 16	FOS+ 64	FOS+ 128	
D	C/T 0.06/4	C/T 0.12/4	C/T 0.25/4	C/T 0.5/4	C/T 1/4	C/T 2/4	C/T 4/4	C/T 8/4	DLX 0.12	DLX 0.25	DLX 0.5	DLX 1	
E	CZA 0.12/4	CZA 0.25/4	CZA 0.5/4	CZA 1/4	CZA 2/4	CZA 4/4	CZA 8/4	CZA 16/4	CZA 32/4	MERO 0.25	MERO 0.5	MERO 1	
F	ERV 0.03	ERV 0.06	ERV 0.12	ERV 0.25	ERV 0.5	ERV 1	ERV 2	ERV 4	ERV 8	MERO 2	MERO 4	MERO 8	
G												POS	
H	IMR 0.03/4	IMR 0.06/4	IMR 0.12/4	IMR 0.25/4	IMR 0.5/4	IMR 1/4	IMR 2/4	IMR 4/4	IMR 8/4	IMR 16/4	POS	POS	

ANTIMICROBIANOS

CZA Ceftazidima/avibactam Constante 4
 C/T Ceftolozano/Tazobactam Constante 4
 COL Colistina
 DLX Delafloxacin
 ERV Eravaciclina
 FOS+ Fosfomicina+glucosa-6-fosfato
 IMI Imipenem
 IMR Imipenem/Relebactam Constante 4
 MERO Meropenem
 MEV Meropenem/Vaborbactam Constante 8
 OMC Omadaciclina
 PLZ Plazomicina
 POS Control Positivo

Lectura de los resultados

La CIM se leyó como la concentración más baja de agente antimicrobiano que inhibió completamente el crecimiento del microorganismo en los pocillos de microdilución según se detectó a simple vista. En presencia de “pocillos omitidos”, se consideró el pozo posterior al último en el que hubo crecimiento microbiano.

Se comparó la cantidad de crecimiento en los pocillos que contenían agentes antimicrobianos con la cantidad de crecimiento en los pocillos de control de crecimiento (sin agente antimicrobiano) utilizados en cada conjunto de pruebas al determinar los puntos finales. Para que una prueba se considerara válida, debía producirse un crecimiento aceptable (botón de 2 mm) en el pocillo de control de crecimiento. Si no se obtenía un fuerte crecimiento en el pozo de control de crecimiento, se debía repetir la prueba.

Informe de resultados: Los criterios interpretativos se siguieron según los puntos de corte CLSI, conforme al manual de Sensititre®. Se evaluó la sensibilidad a cefiderocol y se comparó con otros antibióticos activos, como amikacina, aztreonam, cefepime, ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, colistina, fosfomicina, imipenem, imipenem/relebactam, meropenem, meropenem/vaborbactam, piperacilina/tazobactam, tigeciclina, tobramicina, trimetoprima, gentamicina, y además de ampicilina/sulbactam en Complejo ABC. La eravacilina y delafloxacina se evaluó en *E. coli* definidos solo puntos de cortes por las normas EUCAST, plazomicina en todas la Enterobacterales.

No se realizó interpretación para la *P. aeruginosa* ni para Complejo ABC ya que no se cuenta con punto de corte de interpretación por las normas de CLSI y EUCAST.

Control de calidad: Se realizó con las cepas de *E. coli* ATCC® 25922 y *P. aeruginosa* ATCC® 27853 en cada lote de aislamientos que fueron analizados para el control de calidad. Si el control de calidad estaba fuera de rango, se repitió la prueba con un cultivo puro de una cepa de control de calidad recién cultivada.

Método de difusión en agar o Bauer-Kirby

Este método se aplicó para los antibióticos descritos en la Tabla 3.

Tabla 3. Antibióticos evaluados mediante el método de difusión por disco.

Antibióticos (Abreviatura)	Contenido del disco (µg)
Ampicilina/sulbactam (AMS)	10/10 µg
Piperacilina/tazobactam (TZP)	100/10 µg
Ceftazidima/avibactam (CZA)	50 µg
Cefepime (FEP)	30 µg
Aztreonam (ATM)	30 µg
Gentamicina (GN)	10 µg
Amikacina (AK)	30 µg
Ciprofloxacina (CIP)	5 µg
Tigeciclina (TGC)	15 µg
Tobramicina (TOB)	30 µg
Fosfomicina (FOS)	200 µg

A partir de un cultivo puro de 18 a 24h de crecimiento en agar McConkey, se preparó un inóculo en 3 ml de solución salina estéril, ajustando la suspensión bacteriana hasta alcanzar una densidad óptica (Densimat, bioMérieux, Francia)

correspondiente a la escala 0,5 de McFarland (108-109 UFC). Se sembraron las placas previamente preparadas con agar Mueller-Hinton con un hisopo sobre la superficie del medio en tres direcciones. Luego de cinco minutos se depositaron los discos con la ayuda de una pinza estéril, presionándolos ligeramente sobre la superficie del agar. Las placas se incubaron a 37°C en aerobiosis durante 18 a 24 horas. Al día siguiente se midieron los halos de inhibición alrededor de cada disco, obteniendo la categoría de sensible, resistente e intermedio.

Lectura de placas: se leyeron las placas solo si el césped de crecimiento era confluyente o casi confluyente: a) Se apoyó la placa (con la tapa hacia abajo) o se sostuvo la placa de 2 a 3 pulgadas por encima de una superficie reflectante negra. b) Se iluminó la placa con luz reflejada dirigida desde arriba. c) Se midió el diámetro de la zona de inhibición al milímetro entero más cercano, sosteniendo la regla contra la parte posterior de las placas. d) El margen de la zona se tomó como el área que no mostraba un crecimiento evidente y visible que pudiera detectarse a simple vista. e) Se ignoró el crecimiento débil de colonias diminutas, que solo podían detectarse con una lupa en el borde de la zona de crecimiento inhibido. Si crecían colonias discretas dentro de la zona clara de inhibición, se leía la zona interna libre de colonias.

Los resultados se ingresaron en una base de datos en el programa Excel versión 16.102.3.

IV.8. Recopilación y gestión de datos

En el LNR-IAAS se recopilaron los datos clínicos, epidemiológicos y demográficos de los pacientes. La recolección de información se efectuó utilizando el modelo diseñado por el LNR-IAAS para la vigilancia nacional de carbapenemasas (Anexo 1).

IV.9. Análisis estadísticos

Los resultados obtenidos fueron almacenados y procesados con el programa Microsoft Excel 2025 versión 16.102.3 y se expresaron en figuras. Se utilizaron medidas de estadística descriptiva como la frecuencia y el porcentaje para el análisis y la presentación de los resultados.

La recopilación y el análisis de datos siguieron las reglas según la declaración GATHER (62).

IV.10. Consideraciones éticas

Este estudio se basó en los aislados recuperados como parte de la atención clínica de rutina y la vigilancia de la RAM en los hospitales. No se estudiaron sujetos humanos. Los datos fueron anonimizados y se garantizó su confidencialidad. Durante el trabajo en el laboratorio, se cumplieron rigurosamente las buenas prácticas, los procedimientos establecidos y la utilización de los equipos de seguridad correspondientes al nivel de bioseguridad II.

Esta investigación formó parte del Proyecto Institucional: Vigilancia de la sensibilidad a cefiderocol y otros fármacos frente a bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos en Cuba. Código del Proyecto: 24011.

Se obtuvo, además, la aprobación del protocolo de la investigación por la Comisión Científica Especializada de Microbiología (Código: CC-M 2024-06) y del Comité de Ética de la Investigación del IPK (CEI-IPK 19-23).

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El incremento global de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas resulta alarmante, pues representa una amenaza creciente para la seguridad del paciente y los sistemas de salud (4). En consonancia con esta realidad, los resultados obtenidos en el presente estudio ratifican que, en Cuba, estos microorganismos continúan siendo un desafío en el ámbito hospitalario. Del total de aislados resistentes a carbapenémicos caracterizados, en el 100 % se confirmó la presencia del mecanismo enzimático mediado por carbapenemasas.

En la figura 3 se muestran los diferentes tipos genéticos de carbapenemasas según las especies identificadas.

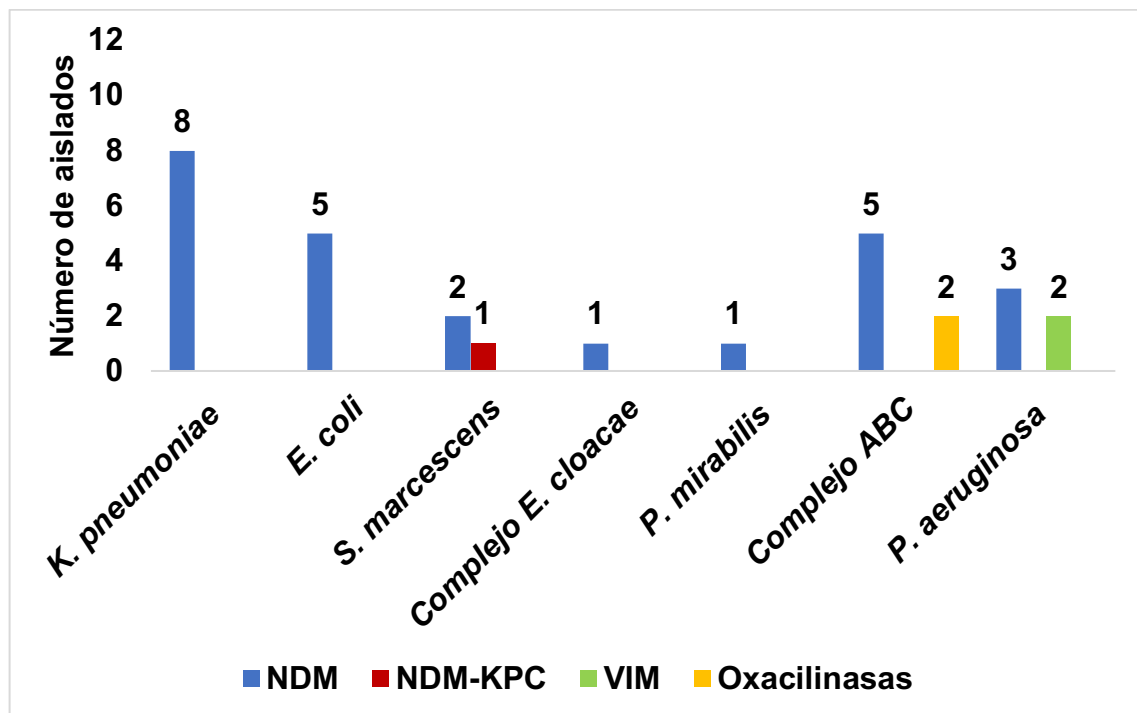


Figura 3. Distribución de tipos genéticos de carbapenemasas según especies bacterianas (n=30). Cuba, 2024-2025.

La epidemiología de las carbapenemasas varía significativamente según la región geográfica, con patrones de distribución influenciados por factores como la presión selectiva de antibióticos, las prácticas de control de infecciones, la movilidad poblacional y la diseminación de clones de alto riesgo (63). En América Latina, la situación epidemiológica experimenta cambios dramáticos en los últimos años, particularmente, durante y después de la pandemia de COVID-19, con la

emergencia de nuevos perfiles de resistencia y la coproducción de múltiples carbapenemasas (64).

Se evidencia un predominio de la carbapenemasa metalo- β -lactamasas tipo NDM en los aislados caracterizados (25/30, 83,3%) y distribuida en diferentes especies tanto de Enterobacterales como de bacilos no fermentadores (Complejo ABC y *P. aeruginosa*).

Entre Enterobacterales, *K. pneumoniae* fue la más prevalente (44,4%) seguida de *E. coli* (27,8%). En Complejo ABC, 5 (71,4%) de los aislados produjeron NDM y dos aislados (28,5%) carbapenemasas tipo oxacilinasas, presuntivamente. En *P. aeruginosa*, se observa una diversidad con la producción de NDM (60%) y VIM (40%). Esto refleja la capacidad de los mecanismos de resistencia de transmisión plasmídica, como las carbapenemasas de compartir la información genética con otras especies y familias de bacterias, lo que facilita su propagación clonal y geográfica (65).

La carbapenemasa tipo NDM es la enzima de mayor repercusión epidemiológica a nivel mundial por su rápida propagación y comprometer la eficacia de las opciones de tratamiento como ceftazidima/avibactam y otros nuevos fármacos β -lactámicos/inhibidores de β -lactamasa. El primer reporte de esta fue en 2008 en New Delhi, India y llega a Las Américas en 2010. Su rápida diseminación en América Latina fue motivo de una alerta epidemiológica por la OPS-OMS en 2011. Entre 2016 a 2018, el patrón epidemiológico históricamente predominante de KPC en América Latina cambia por el reemplazo por NDM (66).

Un estudio multicéntrico llevado a cabo en La Habana entre 2016 y 2021 en Enterobacterales resistentes a carbapenémicos evidenció la prevalencia de NDM (63), con una expansión sostenida del gen *bla*NDM, en el país (29). En Brasil se documenta, también, la presencia creciente de *K. pneumoniae* con NDM-1 y NDM-7 (67).

El estudio global ATLAS (2017-2019) documentó patrones de distribución variables de carbapenemasas. La NDM fue predominante en *E. coli* en África/Medio Oriente (62,5%) y en Complejo *E. cloacae* en Asia-Pacífico (59,7%). La carbapenemasa KPC, frecuentemente asociada a *K. pneumoniae*, fue la más prevalente a nivel

global, con mayor frecuencia en América Latina (30,9%); también se reportó circulación de *P. aeruginosa* productora de VIM (14,7%) (66).

Diferentes estudios en Colombia durante el período 2013-2021 evidenciaron un predominio de los genes *blaKPC-2* y *blaKPC-3* en *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, sin embargo, en Perú un hospital terciario reportó un predominio de NDM (68). Una publicación reciente sobre un estudio retrospectivo de la epidemiología de las carbapenemasas en América Latina y el Caribe entre 2015 a 2020 revela que los países centroamericanos como Costa Rica, Cuba, Guatemala y Nicaragua presentan las tasas de detección más altas de NDM en la región (70-98%) (69).

La primera notificación en Cuba de una carbapenemasa tipo KPC ocurrió en 2011, asociada a un brote en un hospital de tercer nivel en La Habana. Según los datos de vigilancia local de esa institución, durante 2013 se detectó un aumento de las carbapenemasas tipo metalo-beta-lactamasa, con un 5,9 % correspondiente a NDM, en comparación con un 1,2 % de KPC (70). Esta baja prevalencia de KPC se mantiene de acuerdo con la vigilancia nacional de carbapenemasas, tal como lo demuestra el presente estudio.

Las carbapenemasas clase D tipo oxacilinasas, son las más prevalentes en el género *Acinetobacter*, así lo evidencia este trabajo. El 90 % de los aislados del Complejo ABC en Latinoamérica albergan el *gen blaOXA-23*, reportado por primera vez en 1993 en Escocia. Investigaciones previas en Cuba por Quiñones y colaboradores revelan una prevalencia elevada de oxacilinasas en el Complejo ABC relacionada con clones epidémicos (71).

Desde 2015, se observa un aumento de bacterias que producen más de un tipo de carbapenemasa constituyendo un nuevo desafío que exacerba la crisis de la RAM. El hallazgo de la coproducción NDM-KPC en *S. marcescens* constituye una alerta epidemiológica, como lo notificó la OMS-OPS en 2021, ante la emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacterales en Latinoamérica y el Caribe principalmente, desde el período pandémico de Covid-19 (64,67,72).

Este fenómeno también se reporta en Cuba, tanto en aislados clínicos como en colonizadores del tracto gastrointestinal de pacientes hospitalizados, donde se

revela la coproducción de NDM-VIM en Enterobacterales (14), aunque el principal reservorio de la carbapenemasa tipo VIM sigue siendo en *P. aeruginosa*. La carbapenemasa tipo VIM fue descrita inicialmente en *P. aeruginosa* en Verona, Italia con una diseminación posterior a la familia Enterobacteriaceae (73).

Estos fenotipos, por sus características, tienen una gran trascendencia clínica, microbiológica y epidemiológica con un desafío terapéutico importante dado que prácticamente no hay antibióticos para el control de las infecciones, ocasionando frecuentes brotes con un incremento en la mortalidad, estadía hospitalaria, e incremento de los costos.

En Chile, se reporta también, la emergencia de coproductores KPC-NDM (67) como la notificada en la presente investigación. Se notifican, además otras combinaciones como las de tipo imipenemasa (IMP) y VIM, así como NDM y OXA-48; KPC y OXA-48. Además, se informa la combinación de KPC y VIM en algunos aislados de *P. aeruginosa* (69).

La figura 4 evidencia que la mayor prevalencia de bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas identificados se registró en las unidades de cuidados intensivos (UCI), con un predominio del 77%, seguido por un 10% en neonatología, urología 7%, cirugía y la unidad de quemados 6%.

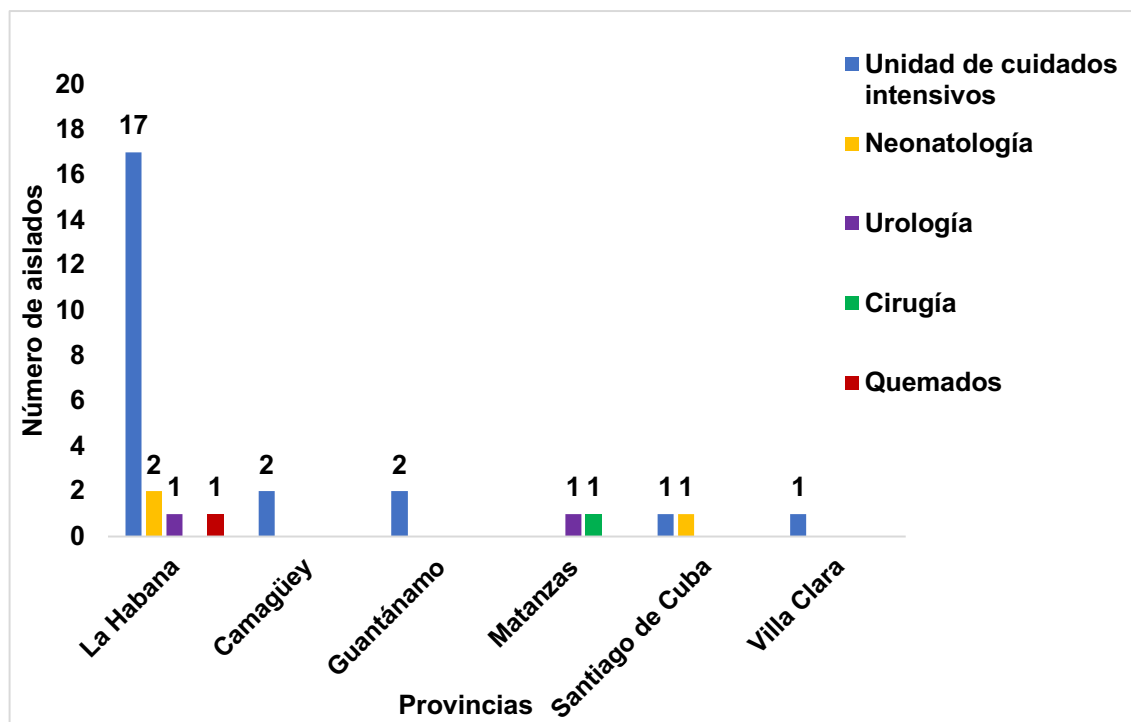


Figura 4. Distribución de bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas según servicios afectados (n=30). Cuba, 2024-2025.

La alta incidencia de casos en UCI respalda la evidencia de que este servicio, caracterizado por la atención a pacientes vulnerables, largas estadías hospitalarias, el uso frecuente de dispositivos invasivos y mayor antibioticoterapia, constituyen un entorno con incremento en la presión de colonización y mayor propensión para la aparición y propagación de bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas (74). Así lo demuestra, un estudio multicéntrico realizado en La Habana, Cuba durante el 2016-2021 el que notifica que las infecciones por patógenos productores de carbapenemasas derivan con mayor frecuencia de las UCI (35,5%) (63).

Una investigación realizada en Etiopía por Aleberl y colaboradores (2021) identificó a las UCI como las áreas más afectadas por estos microorganismos productores de carbapenemasas (75). De manera similar, Velásquez y colaboradores reportaron en Guatemala una prevalencia del 53% en UCI (76). En estas unidades el uso intensivo de antibióticos de amplio espectro y la estancia hospitalaria prolongada favorecen la selección y transmisión de estos patógenos multirresistentes.

La adaptación y expansión de estos patógenos a otras áreas hospitalarias, como cirugía y urología, subraya la necesidad de intervenciones integrales y personalizadas para cada servicio y contexto. El abordaje de este desafío demanda la colaboración multisectorial, la inversión en infraestructura y la actualización constante del conocimiento científico para enfrentar con éxito esta amenaza emergente.

La recopilación y análisis de datos de susceptibilidad antimicrobiana permiten evaluar la eficacia in vitro de los diferentes antibióticos. Con este trabajo se estudia, por vez primera en Cuba, la susceptibilidad de aislados productores de carbapenemasas a cefiderocol y otros antibióticos de última generación.

En la figura 5 se muestra la susceptibilidad a cefiderocol en las diferentes especies de bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas identificadas donde se demuestran una actividad excelente del fármaco con una tasa de susceptibilidad del 96.7% correspondientes a valores de CIM $<4\mu\text{g/mL}$ (29/30 aislados).

De acuerdo con los criterios de CLSI, no se identificaron aislados resistentes; solo un aislado del Complejo *E. cloacae* presentó una susceptibilidad intermedia, con un valor de CIM de $8\mu\text{g/mL}$.

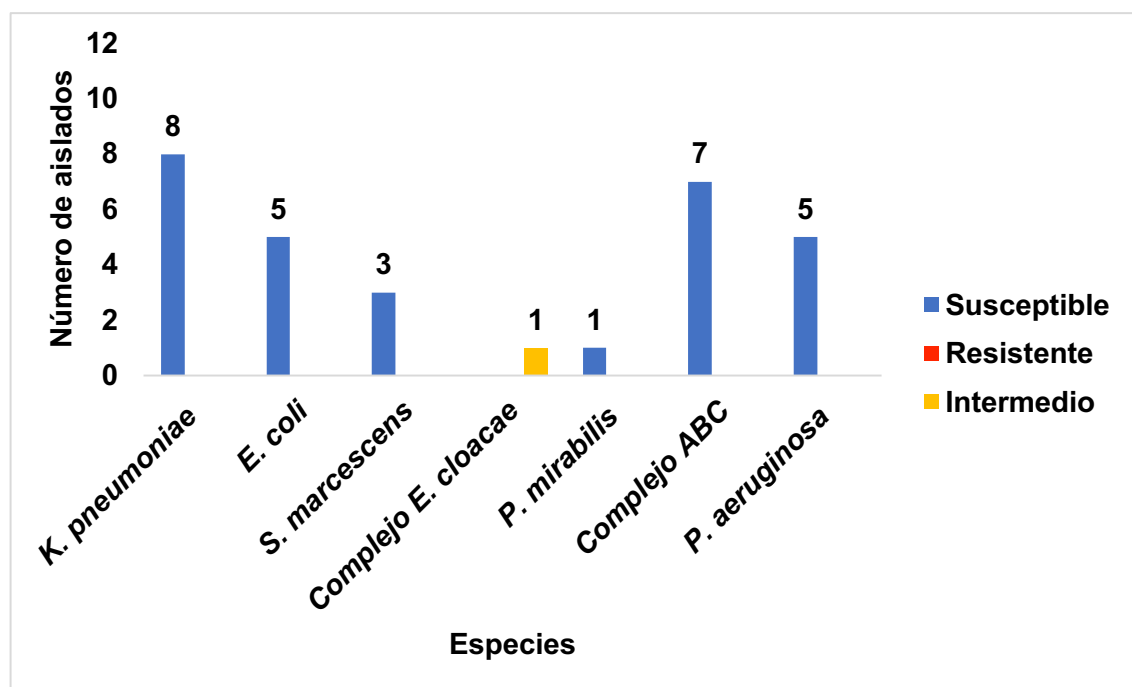


Figura 5. Susceptibilidad a cefiderocol en especies de bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas (n=30). Cuba, 2024-2025.

La evidencia disponible respalda que el cefiderocol mantiene una actividad potente frente a bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas. En estudios de vigilancia global, las CIM₅₀ y CIM₉₀ para Enterobacterales oscilan entre 0.12-2 µg/mL, con tasas de susceptibilidad del 95-100% (77).

Los estudios SIDERO-WT reflejan que el cefiderocol inhibe al 96.7% de aislados de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos a concentraciones ≤4 µg/mL (78). En un estudio europeo, Longshaw y colaboradores reportan que el 81.6% de Enterobacterales resistentes a carbapenémicos son susceptibles a cefiderocol, sin embargo, la actividad fue menor contra aislados productores de NDM (51.4% de susceptibilidad) comparado con productores de VIM (79.0%) (79).

En cuanto al Complejo *E. cloacae*, el cefiderocol mantiene una actividad significativa, incluso en aislados con AmpC desreprimida, frecuentes en este género. La presencia de un aislado con susceptibilidad intermedia en nuestro estudio es coherente con un estudio realizado en Japón por Kawai y colaboradores que señalan CIM elevadas en esta especie, sobre todo cuando confluyen varios mecanismos de resistencia(80).

Es importante destacar que, según la evidencia, la presencia aislada de β-lactamasas no suele ser suficiente para incrementar la CIM del cefiderocol por

encima del punto de corte de sensibilidad; más bien, es la combinación de múltiples mecanismos, como la sobreexpresión de AmpC junto a alteraciones en porinas o sistemas de transporte de hierro, lo que puede comprometer la eficacia del antibiótico. Esta observación resalta la necesidad de una evaluación individualizada de los casos de susceptibilidad intermedia, considerando tanto el perfil molecular del aislado como los factores farmacodinámicos y el contexto clínico específico (81).

P. aeruginosa representa un patógeno desafiante debido a su resistencia intrínseca y capacidad de desarrollar resistencia durante el tratamiento. El cefiderocol demuestra actividad robusta contra esta especie, incluyendo aislados multirresistentes. En estudios europeos recientes, el cefiderocol muestra 97.8% de susceptibilidad contra aislados resistentes (82).

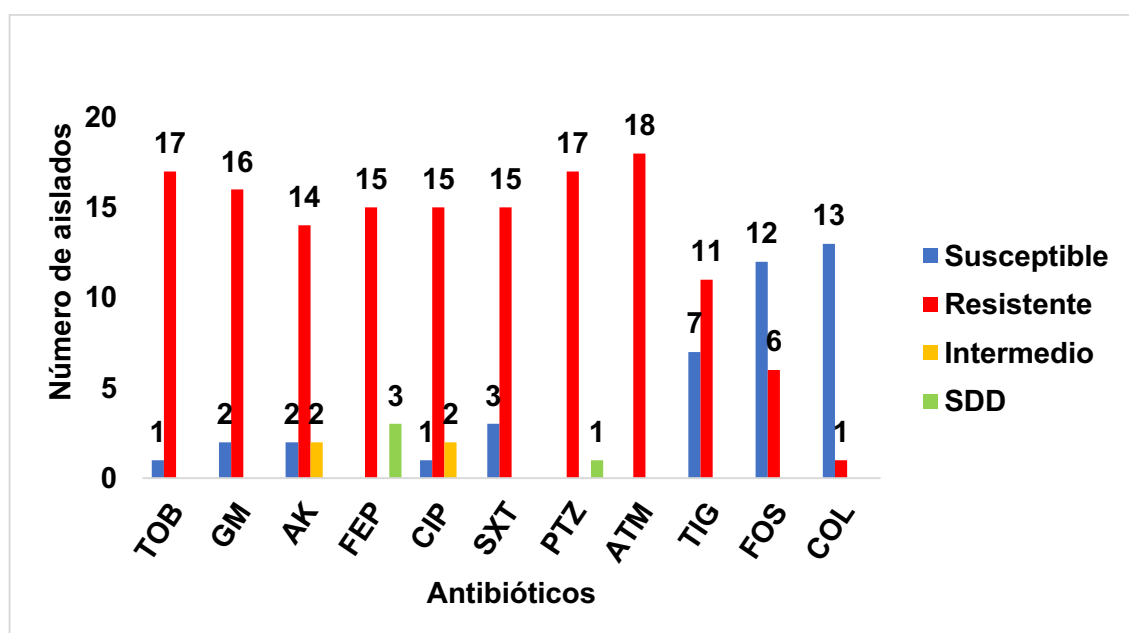
Un estudio de vigilancia en hospitales estadounidenses (2020-2022) reporta CIM₅₀ de 0.12 µg/mL para *P. aeruginosa* productora de carbapenemasas (83). La actividad del cefiderocol contra *P. aeruginosa* resistente a combinaciones recientes de β-lactámicos/inhibidores de β-lactamasas fue del 93.6-98.1%. Sin embargo, se reportan tasas de susceptibilidad más bajas en algunos estudios. Mushtaq y colaboradores evidencian que el 81.1% y 86.5% de *P. aeruginosa* son inhibidas a 2 y 4 µg/mL, respectivamente, con solo 63.3% susceptible según el punto de corte de la FDA de 1 µg/mL. La actividad es particularmente reducida contra aislados productores de NDM (45.5% a 2 µg/mL) (81).

El Complejo ABC resistente a carbapenémicos representa, el paradigma de la RAM. El cefiderocol demuestra actividad variable pero generalmente favorable contra estas especies. En estudios europeos, el 85 % de *Acinetobacter* spp. es susceptible al cefiderocol (82), mientras en Italia se reporta 100% de susceptibilidad en el Complejo ABC con CIM en el rango de 0.12-2 µg/mL (84). En estudios de vigilancia global, el 94.9% del Complejo ABC muestran CIM ≤2 µg/mL y se notifica que la actividad del cefiderocol se mantiene contra este patógeno productor de oxacilinasas comunes como OXA-23, OXA-24/40 y OXA-51 (79).

Los estudios de vigilancia global indican que la resistencia al cefiderocol permanece relativamente infrecuente, Enterobacterales resistentes a carbapenémicos entre 1.8-3.8% no susceptibles; *P. aeruginosa* el 2.8% no susceptibles; Complejo ABC el

4.2% no susceptibles. Sin embargo, estas tasas pueden ser más altas en centros con alta prevalencia de productores de NDM o en pacientes con exposición previa a múltiples antibióticos (78). Esta resistencia obedece a mutaciones en los sistemas de transporte del hierro, fenómeno de heterorresistencia, resistencia debido a la regulación positiva de las bombas de eflujo, mutaciones en las porinas, mutaciones en el gen *cpxS*, modificaciones de las proteínas de unión a la penicilina (85).

En la Figura 6 se muestra la susceptibilidad de Enterobacterales productores de carbapenemasas a antibióticos convencionales.



Leyenda: amikacina (AK), cefepime (FEP), ciprofloxacina (CIP), piperacilina/tazobactam (TZP), tigeciclina (TIG), tobramicina (TOB), trimetoprima/sulfametoxazol (SXT), aztreonam (ATM), gentamicina (GM), fosfomicina (FOS), colistina (COL).

Figura 6. Susceptibilidad de Enterobacterales productores de carbapenemasas a antibióticos convencionales (n=18). Cuba, 2024-2025.

Los aminoglucósidos evaluados (amikacina, tobramicina y gentamicina) mostraron tasas de resistencia variables, pero consistentemente elevadas. La amikacina presentó una tasa de resistencia del 77.8% (14/18 aislamientos), mientras que la tobramicina y gentamicina mostraron tasas aún más altas, del 94.4% (17/18) y 88.9% (16/18), respectivamente. Estos hallazgos son consistentes con estudios recientes que documentan la co-existencia frecuente de genes de resistencia a aminoglucósidos en plásmidos que portan genes de carbapenemasas (86).

Es importante señalar que la interpretación de la susceptibilidad a colistina se realizó únicamente en 14 aislados de Enterobacterales, ya que tres corresponden a *S. marcescens*, y uno a *P. mirabilis* que presenta resistencia intrínseca a este

antibiótico. Por consiguiente, solo un aislado fue resistente con una MIC > 4 µg/mL, resultados concordantes con estudios globales que reportan esta efectividad (87).

Estudios realizados en Brasil e Italia en Enterobacterales coproductoras de NDM y KPC reportan resistencia a colistina en *K. pneumoniae* de 15% y 20%, respectivamente (72,88).

Hasta 2015, las mutaciones cromosómicas era la única causa conocida de resistencia adquirida a las polimixinas. En ese año, se documenta, por primera vez, la resistencia plasmídica a colistina mediada por el gen *mcr-1* (*Mobile Colistin Resistance*, por sus siglas en inglés) en aislados de *E. coli* en carne cruda, animales y pacientes hospitalizados (89). La susceptibilidad elevada a colistina en la presente investigación es un hallazgo favorable, pero requiere vigilancia continúa dado el potencial de emergencia rápida de la resistencia plasmídica, como se documenta en otros contextos incluida la región de América Latina (90).

Para la fosfomicina se obtuvo un 66.7% de susceptibilidad (12/18 aislamientos). Zeng y colaboradores (2023) en China reportan tasas de susceptibilidad a fosfomicina entre el 40% y el 60% en Enterobacterales productoras de carbapenemasas, aunque con notables variaciones según la región y el tipo de enzima implicada (1). Estas cifras contrastan con los resultados de este estudio, que refleja una mayor eficacia potencial de la fosfomicina en la población estudiada. Aunque tradicionalmente se considera un antibiótico antiguo, la fosfomicina ha recobrado importancia como alternativa terapéutica frente a patógenos productores de carbapenemasas como se planteó anteriormente.

La ciprofloxacina mostró una tasa de resistencia de 83.3% (15/18). Esto es consistente con la co-selección frecuente de determinantes de resistencia a fluoroquinolonas en elementos genéticos móviles que también portan genes de carbapenemasas (91). Un estudio realizado por Lutgring y colaboradores (2020) en EE. UU. señala que la resistencia fluoroquinolonas en cepas NDM fue superior al 89% (92).

En relación con el aztreonam, un monobactámico que teóricamente debería mantener actividad contra productores de metalo-β-lactamasas como NDM, mostró una resistencia del 100% (18/18). Este hallazgo extraordinario sugiere fuertemente

la co-producción de otras beta-lactamasas, particularmente BLEE o AmpC, que confieren resistencia a dicho antibiótico (93).

El cefepime, una cefalosporina de cuarta generación presentó una resistencia del 83.3% (15/18), con tres aislamientos (*E. coli*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*) clasificados como SDD. Aunque el cefepime tiene mayor estabilidad frente a algunas beta-lactamasas comparado con cefalosporinas de generaciones anteriores, las carbapenemasas lo hidrolizan eficientemente, explicando la alta tasa de resistencia observada (94).

La piperacilina-tazobactam mostró una tasa de resistencia del 94.4% (17/18), con solo un aislado clasificado como SDD este resultado era esperado, dado que las carbapenemasas hidrolizan eficientemente las combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas convencionales (95).

En el contexto de la resistencia elevada observada frente a la mayoría de los antibióticos, destaca el comportamiento de la tigeciclina con una tasa de resistencia de 61,1% (11/18) pues la misma, se considera, otra de las pocas opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones por bacterias multidrogoresistentes resaltando que es efectiva en las infecciones de piel, infecciones intrabdominales y neumonía adquirida en la comunidad no siendo útil para las infecciones del torrente sanguíneo ni del tracto urinario (96).

La prevalencia de la resistencia a la tigeciclina en Enterobacterales resistentes a carbapenémicos a nivel global es variable desde reportes de 0,6% a 96% según áreas geográficas (97). Desde el año 2016, un estudio de vigilancia sobre la actividad de la tigeciclina en América del Norte, Europa, América Latina y Asia-Pacífico muestra tasas de resistencia entre 6,9% a 12,2% (98).

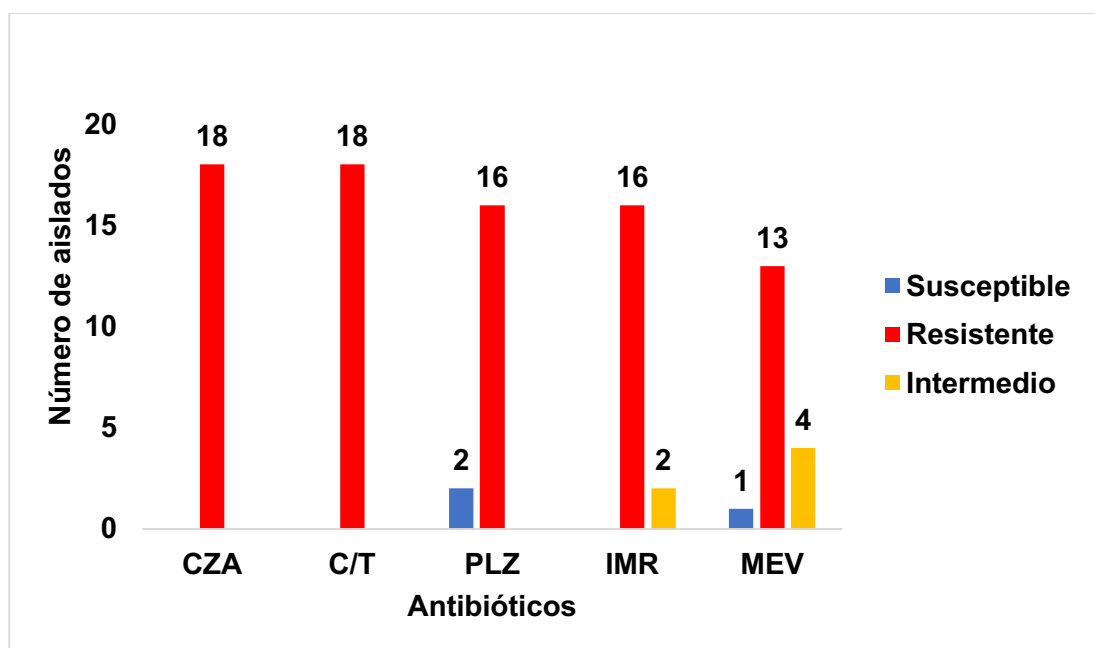
La susceptibilidad observada (38,9%) es ligeramente superior a la media reportada en otros estudios, donde el rango de sensibilidad varía entre el 20% y 35% (99). Esta resistencia se relaciona con proteínas Tet(A, K y M) que confieren resistencia adquirida en Enterobacterales, además, las variantes móviles del gen tet(X) de resistencia constituyen una emergencia en humanos y animales (100).

El trimetoprim-sulfametoxazol (SXT) mostró una tasa de susceptibilidad del 16.7% (3/18) y resistencia del 83.3% (15/18). Esta resistencia elevada concuerda con un estudio realizado en Turquía, por Demet y colaboradores (2017) que el 90% eran

resistentes al SXT. La resistencia al SXT se asocia específicamente a la presencia del gen *sul1*, que se encuentra con frecuencia en los mismos plásmidos IncC (NDM). Este gen codifica una enzima dihidropteroato sintasa que no es inhibida por la SXT, lo que produce resistencia (101).

La dinámica de la aparición de resistencias es mucho más rápida que el descubrimiento de nuevos antibióticos. De aquí que contar con nuevos antibióticos activos contra bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas incluidos las combinaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas, como ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatina/relebactam y meropenem-vaborbactam es esperanzador. Sin embargo, su actividad difiere según el tipo de carbapenemasas (9).

En la figura 7 se muestra la actividad in vitro de novedosos β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas y la plazomicina en los aislados caracterizados.



Leyenda: ceftazidima/avibactam(CZA), ceftolozano/tazobactam(C/T), plazomicina(PLZ), imipenem/relebactam(IMR), meropenem/vaborbactam(MEV).

Figura 7. Susceptibilidad de Enterobacteriales productores de carbapenemasas a antibióticos de última generación (n=18). Cuba, 2024-2025.

Los resultados de este estudio evidencian una resistencia del 100% frente a las nuevas combinaciones β -lactámicos (ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam). De igual manera, se observó una elevada resistencia a imipenem-relebactam (88,9%), plazomicina (89%), meropenem-vaborbactam (72,2%).

Este estudio evidencia resistencia universal (100%) a ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam, consistente con la literatura global. Esta convergencia refleja el hecho de que avibactam y tazobactam no inhiben metalo- β -lactamasas como la NDM, producida por los aislados objetos de estudio. Por lo tanto, ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam, aunque efectivas contra productores de KPC, no deben utilizarse para infecciones por bacilos gramnegativos productores de NDM como refiere la literatura internacional (102).

La interpretación de eravaciclina y delafloxacin se realizó exclusivamente para la especie de *E. coli* (n=5), dado que las normas EUCAST establecen puntos de corte únicamente para ella.

La resistencia a delafloxacin (100%) en los aislamientos de *E. coli*, se alinean con los resultados por Rachel y colaboradores (2025) en Australia que observaron tasas de resistencia superiores al 95% y en EE.UU Gerges y colaboradores (2023) reportaron una resistencia del 100% recomendando restringir su uso a situaciones muy seleccionadas y corroborando la limitada utilidad de este fármaco (103). Estos resultados son coherentes con la elevada prevalencia de mecanismos de resistencia a fluoroquinolonas en este grupo bacteriano, donde la presencia de genes *qnr* y mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* es frecuente (104).

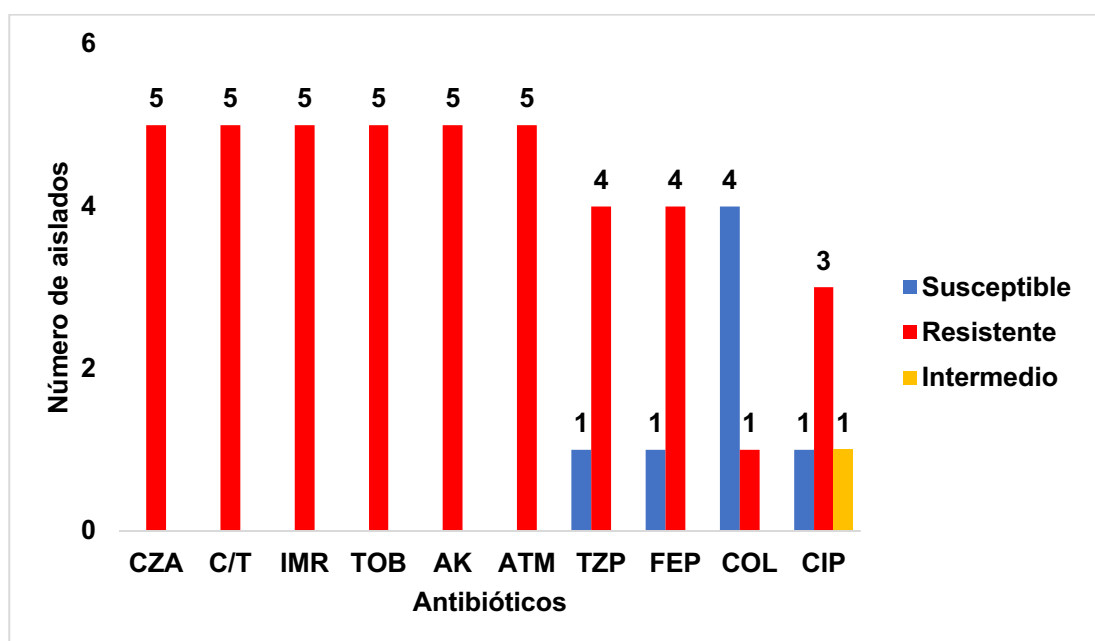
La eravaciclina muestra en esta investigación una actividad in vitro del 100% frente a *E. coli* productoras de carbapenemasas. Yang Li y colaboradores (2024) informan que las tasas de sensibilidad en *E. coli* productoras de carbapenemasas alcanzaron el 93,75% para la eravaciclina en hospitales de China (105). Estos resultados son respaldados por Falagas y colaboradores (2025), quienes en una revisión sistemática global reportan porcentajes de susceptibilidad que varían entre el 90% y el 99% (106).

La elevada resistencia observada a imipenem-relebactam (88,9%) y meropenem-vaborbactam (72,2%) en los aislados analizados es coherente con lo reportado por Zeng y colaboradores en 2023 (China) y Price y colaboradores en 2022 (EE. UU.), quienes señalan que la eficacia de ambos antibióticos se ve muy disminuida frente a Enterobacterales productoras de NDM, debido a que ni relebactam ni vaborbactam poseen capacidad inhibitoria sobre las metalo- β -lactamasas (1,107). Además, estudios multicéntricos realizados tanto en Europa como en

Latinoamérica documentan tasas de resistencia superiores al 70% para estos compuestos en cepas NDM, alcanzando porcentajes similares en aislados con co-producción de KPC-NDM (1,108).

En este trabajo, se observó una resistencia elevada a la plazomicina (89%), un aminoglucósido de nueva generación derivado de la sisomicina. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de Öztaş y colaboradores (2024) en Hungría, quienes reportan que la resistencia frente a la plazomicina es considerablemente alta en cepas productoras de metalo-β-lactamasas NDM, con tasas de hasta el 93,75% (109). Asimismo, Essam y colaboradores (2021) en Egipto informan una resistencia del 68,6% en cepas aisladas productoras de carbapenemasas tipo NDM (110). Este alto nivel de resistencia puede explicarse por la coexistencia de múltiples mecanismos de resistencia y fenómenos de recombinación genética, los cuales favorecen la aparición y propagación de fenotipos altamente resistentes (110).

En la Figura 8 se muestra la susceptibilidad de *P. aeruginosa* productoras de carbapenemasas a otros fármacos de importancia terapéutica.



Leyenda: ceftazidima/avibactam(CZA), ceftolozano/tazobactam(C/T), imipenem/ relebactam (IMR), tobramicina(TOB), amikacina(AK), aztreonam(ATM), piperacilina/tazobactam(TZP), cefepime(FEP), colistina(COL), ciprofloxacina (CIP).

Figura 8. Susceptibilidad de *P. aeruginosa* productora de carbapenemasas a diferentes antibióticos de importancia terapéutica (n=5). Cuba, 2024-2025.

La *P. aeruginosa* productora de carbapenemasas tipo NDM y VIM, representa uno de los desafíos terapéuticos más críticos en microbiología clínica contemporánea.

Los resultados de este estudio revelan un perfil de multirresistencia extrema: resistencia universal (100%) a las nuevas combinaciones β -lactámicos (ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, imipenem/relebactam), aminoglucósidos (amikacina, tobramicina) y aztreonam.

Un estudio multicéntrico en Irán (2024) reportó que *P. aeruginosa* productora de NDM exhibió 100% de resistencia a aminoglucósidos (111). En Grecia, Protonotariou y colaboradores (2024) documentaron un cambio epidemiológico rápido de *P. aeruginosa* a aminoglucósidos en aislados NDM-positivos (112). Por otro lado, Zeng y colaboradores (2023) a nivel global y Simner (2022) EE.UU subrayan que ni relebactam ni otros inhibidores de β -lactamasas actualmente disponibles tienen actividad sobre las metalo- β -lactamasas, por lo que las tasas de resistencia a imipenem/relebactam en aislamientos productores de NDM o VIM suelen ser superiores al 90% y, en muchos contextos, alcanzan el 100% (1,108).

La resistencia universal a CZA y C/T en los aislados cubanos caracterizados es consistente con múltiples estudios internacionales: Valzano y colaboradores (2024) realizaron vigilancia multicéntrica en Italia, reportando que *P. aeruginosa* productora de MBL (VIM, NDM) exhibió 100% de resistencia a CZA y C/T, mientras que aislados no productores de MBL mantuvieron susceptibilidad >85% (113). Salem y colaboradores (2025) en Egipto notificaron que la producción de MBL fue el predictor más fuerte de resistencia a las combinaciones (114). Hazirolan y colaboradores (2023) en Turquía reportaron que la presencia de genes blaVIM o blaNDM se asoció con resistencia a C/T en 94% de los casos (115).

Ciprofloxacina mostró actividad limitada: solo 1/5 cepas (20%) fue susceptible, 3/5 (60%) resistentes y 1/5 (20%) intermedia. Este patrón refleja la alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* productora de carbapenemasas, mediada por mutaciones en genes *gyrA* y *parC* (topoisomerasas) y sobreexpresión de bombas de eflujo (116). Las fluoroquinolonas no deben considerarse opciones terapéuticas en este contexto.

Cefepime y piperacilina/tazobactam mostraron actividad en solo 1/5 cepas (80% resistencia). La susceptibilidad ocasional a cefepime en una cepa no justifica su

uso en este contexto, ya que la presencia de metalo- β -lactamasas hidrolizan eficientemente cefalosporinas de todas las generaciones. Piperacilina/tazobactam carece de actividad contra metalo- β -lactamasas, y tazobactam no inhibe carbapenemasas(94).

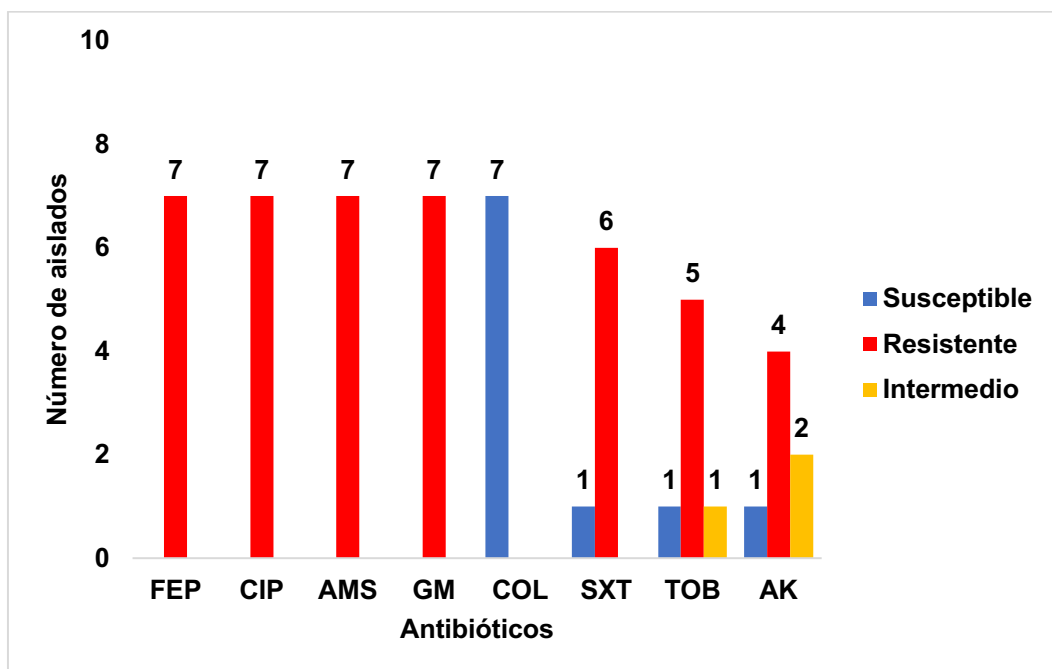
La resistencia universal a aztreonam (100%, 5/5 cepas) constituye un hallazgo relevante. Si bien, en teoría, las metalo- β -lactamasas (MBL) no hidrolizan el aztreonam (monobactámico), como se discutió previamente en el análisis de Enterobacterales, este antibiótico debería conservar su actividad. Este Hallazgo concuerda con los reportados por Valzano y colaboradores (2024) en Italia, que documentaron una resistencia del 100% a aztreonam en cepas portadoras de NDM y VIM, lo que resalta la importancia de la coexistencia de mecanismos de resistencia adicionales implicados en este fenotipo(113). De manera similar, Salem y colaboradores (2025) en Egipto identificaron la producción de MBL como el principal factor predictivo de resistencia tanto a aztreonam como a combinaciones avanzadas de β -lactámicos, lo que refuerza la hipótesis de que la presencia simultánea de MBL junto con otros mecanismos limita significativamente la eficacia de las terapias convencionales(114).

La resistencia al aztreonam detectada en el presente estudio podría estar relacionada con la presencia de otras β -lactamasas, tales como BLEE, PER-1, GES o VEB, capaces de hidrolizar este antibiótico o con la sobreproducción de AmpC cromosómica, previamente descrita como responsable de dicha resistencia. Por otro lado, la literatura indica que la combinación aztreonam/avibactam (ATM/AVI), que protege al aztreonam frente a la acción de BLEE y AmpC, puede representar una alternativa terapéutica prometedora en este contexto. Sin embargo, esta combinación no fue evaluada en el presente estudio, constituyendo una limitación y una línea de investigación futura para evaluar nuevas opciones frente a la multirresistencia observada (112).

La susceptibilidad a la colistina observada fue del 80% (4 de 5 cepas susceptibles), lo que supera ligeramente el promedio reportado a nivel global. Este patrón es concordante con la literatura, donde colistina mantiene actividad en 70-90%. Por ejemplo, Koumaki y colaboradores (2025) en Grecia informan un 75% de susceptibilidad a colistina en *P. aeruginosa* productora de carbapenemasas (117).

Estos resultados reflejan la urgente necesidad de nuevas alternativas terapéuticas y el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica, ya que la diseminación de clones portadores de NDM y VIM limita de forma severa, las opciones de tratamiento y contribuye a la propagación de aislados XDR y PDR a nivel hospitalario y comunitario.

En la Figura 9 se muestra la susceptibilidad del Complejo ABC productor de carbapenemasas a otros fármacos de importancia terapéutica.



Leyenda: cefepime (FEP), ciprofloxacina (CIP), ampicilina/sulbactam (AMS), trimetoprima/sulfametoxazol (SXT), gentamicina (GM), tobramicina (TOB), amikacina(AK), colistina (COL).

Figura 9. Susceptibilidad del Complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* productor de carbapenemasas a diferentes antibióticos de importancia terapéutica (n=7). Cuba, 2024-2025.

La distribución geográfica del Complejo ABC productor de NDM muestra una expansión global preocupante. Inicialmente, reportadas en el subcontinente indio, estas cepas se han diseminado a Europa, América, África y Oceanía. En Estados Unidos, estudios epidemiológicos moleculares documentan la circulación del Complejo ABC productor de NDM desde 2013 (118).

La resistencia a cefepime, ciprofloxacina, ampicilina/sulbactam y gentamicina es concordante con la situación global frente a aislados productores de carbapenemasas en este patógeno (118–120). La resistencia entre los aminoglucósidos fue heterogénea: tobramicina presentó 71,4 % de resistencia y

14,3 % sensibilidad intermedia, mientras que amikacina mostró 57,1 % de resistencia y 28,6 % intermedia. Colistina fue el único antimicrobiano con una tasa de susceptibilidad del 100 %. En cuanto a trimetoprima/sulfametoxazol, se observó un 86 % de resistencia.

La resistencia a amikacina fue del 57,1%, similar a lo reportado por Adle y colaboradores (2023) en Israel (45-60%) (120), aunque en la India puede llegar hasta el 90% según Singh y colaboradores (2024) (121). La tobramicina mostró una resistencia del 71,4%, lo cual es consistente con el alto nivel de resistencia informado por Strateva y colaboradores (2023) en Bulgaria, donde se reportó un valor del 86,3% (122). Estas variaciones reflejan diferencias locales de mecanismos de resistencia, resaltando la importancia de la vigilancia para las políticas de uso de antibióticos en cada región.

Sharma y colaboradores (2023) en India reportaron una resistencia superior al 90% (119). Por otro lado, Strateva y colaboradores (2023) en Bulgaria informaron resistencia del 75,3%, ligeramente inferior a la observada en el presente estudio (122).

La resistencia a cefepime es esperada en aislados productores de NDM. Las metalo- β -lactamasas hidrolizan eficientemente cefalosporinas de todas las generaciones, incluyendo cefepime, que fue diseñada para ser más estable frente a BLEE pero no contra carbapenemasas. Además, el Complejo ABC produce constitutivamente una cefalosporinasa cromosómica (AmpC, codificada por *blaADC*) que contribuye a la resistencia a cefalosporinas. La resistencia a fluoroquinolonas en aislados productores de NDM es con frecuencia reportada en la literatura, ya que los genes de resistencia a quinolonas a menudo se localizan en los mismos elementos genéticos móviles que portan NDM o se adquieren mediante selección durante el uso clínico de estas.

La susceptibilidad completa a colistina (100%) observada en los aislados representa un resultado muy positivo, especialmente si se compara con la tendencia global reportada en la literatura reciente. Investigaciones llevadas a cabo en Europa y Asia reportan tasas de resistencia a colistina que oscilan entre el 10% y el 28% (123). En la India, Singh y colaboradores (2024) observaron que el 15% de los aislados del Complejo ABC productores de NDM presentaban resistencia a

colistina (121). Este fenómeno se asocia, principalmente, con la diseminación de genes *mcr-1* y mutaciones en los sistemas de regulación de la membrana externa, la ausencia de resistencia a colistina en los aislados de Complejo ABC contrasta de manera favorable con la literatura internacional más reciente, donde la aparición de cepas resistentes representa un desafío creciente para el manejo clínico de estas infecciones.

La resistencia a ampicilina/sulbactam (100%) es consistente con tendencias globales de aumento de esta en Complejo ABC. Este hallazgo es clínicamente significativo, ya que sulbactam se considera una opción terapéutica para Complejo ABC resistente a carbapenémicos en algunos contextos (119). Sharma y colaboradores (2023) India, en aislados co-productores de OXA-23 y metalo- β -lactamasas reportaron 70-85% de resistencia a sulbactam. Por otro lado, en la región de Asia y el Pacífico se notifican tasas del 50-60% (124).

La resistencia elevada del Complejo ABC demuestra la habilidad de este microorganismo para responder a los cambios bajo presión ambiental selectiva. La regulación de los mecanismos de resistencia innatos y adquiridos lo convierte en uno de los organismos multidrogorresistentes (MDR) más exitosos que amenazan la terapia antibiótica actual.

A modo de resumen, este estudio ofrece información novedosa sobre la susceptibilidad de bacilos gramnegativos con resistencia a carbapenémicos causante de infecciones en hospitales cubanos a antibióticos de nueva generación. Aunque se caracterizaron solo 30 aislados procedentes de hospitales de seis provincias del país, lo que constituye una limitación del trabajo, es primera vez que se conoce la eficacia in vitro de bacilos gramnegativos multidrogorresistentes a nuevos antibióticos en Cuba. Además, se conoce la frecuencia de tipos genéticos de carbapenemasas durante el período de estudio ratificando la prevalencia de NDM en Cuba; el fenómeno de coproducción, proporcionando una evidencia científica sobre este grave problema y que permite reconocer áreas prioritarias para reforzar la vigilancia y optimizar intervenciones. Estos resultados sirven como base para futuras investigaciones y el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas para controlar la resistencia antimicrobiana en bacilos gramnegativos a nivel nacional.

La investigación tributa a un proyecto regional por lo que los resultados alcanzados, unidos a lo de otros países participantes, son de utilidad para comprender las tendencias de resistencia a carbapenémicos y la epidemiología de las carbapenemasas a nivel regional y global. Se contribuye, además, a mejorar el conocimiento sobre las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de cefiderocol. La estimación de la distribución de estos patógenos productores de carbapenemasas en la región también mostrará la necesidad de introducir cefiderocol como tratamiento antimicrobiano alternativo para las infecciones causadas por patógenos gramnegativos multidrogorresistentes en los países de América Latina y el Caribe.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. La producción de carbapenemasas en Enterobacteriales, *Pseudomonas aeruginosa* y el Complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* constituye un importante problema de salud pública en Cuba, evidenciado por su diseminación en varias provincias, el predominio de carbapenemasas tipo NDM en diversas especies bacterianas y la coproducción enzimática, lo cual representa una alerta epidemiológica nacional.
2. La frecuencia elevada de bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas en unidades de cuidados intensivos y otros servicios hospitalarios pone de manifiesto la necesidad de fortalecer el diagnóstico microbiológico precoz, así como de optimizar la vigilancia microbiológica y epidemiológica, junto con la implementación y evaluación sistemática de estrategias de prevención y control de infecciones, orientadas a garantizar la seguridad del paciente hospitalizado.
3. El cefiderocol mostró una excelente actividad in vitro frente a bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas incluidos en el estudio, lo que sugiere su potencial utilidad terapéutica en el contexto cubano. No obstante, la identificación de un aislado con susceptibilidad intermedia resalta la necesidad de mantener una vigilancia continua ante una eventual introducción y uso clínico del fármaco.
4. La mayor actividad in vitro de la colistina frente a bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas, junto con la fosfomicina en el caso de Enterobacteriales, reafirma el rol de estos antibióticos clásicos como alternativas terapéuticas disponibles en Cuba, siempre bajo criterios de uso racional, vigilancia de resistencia y evaluación del riesgo-beneficio clínico.
5. La resistencia elevada frente a nuevas combinaciones antibióticas, como ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam, imipenem-relebactam y meropenem-vaborbactam, evidencia la complejidad del escenario de la resistencia antimicrobiana en bacilos gramnegativos en Cuba y refuerza la importancia de monitorear los tipos genéticos de carbapenemasas circulantes, así como actualizar las políticas de uso de antibióticos, particularmente ante la posible incorporación de nuevos fármacos.

VII. RECOMENDACIONES

VII. RECOMENDACIONES

- Comunicar a las autoridades sanitarias del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) los resultados obtenidos sobre la limitación de las opciones terapéuticas disponibles en Cuba para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas, así como la necesidad de evaluar la introducción de nuevos antibióticos, entre ellos el cefiderocol, respaldados por evidencia microbiológica y epidemiológica.
- Desarrollar un estudio multicéntrico de alcance nacional con inclusión de los 20 aislados restantes de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos que conforman el universo de estudio, que permita ampliar la vigilancia microbiológica y los estudios de susceptibilidad antimicrobiana frente a antibióticos clásicos y de nueva generación con el propósito de generar evidencia robusta que apoye la toma de decisiones clínicas, terapéuticas y de política sanitaria en el país.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zeng M, Xia J, Zong Z, Shi Y, Ni Y, Hu F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Nov 4];56(4):653–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2023.01.017>
2. Bebrone C, Lassaux P, Vercheval L, Sohier JS, Jehaes A, Sauvage E, et al. Current Challenges in Antimicrobial Chemotherapy. *Drugs* 2010 70:6 [Internet]. 2012 Sep 17 [cited 2023 Nov 8];70(6):651–79. Disponible en: <https://doi.org/10.2165/11318430-000000000-00000>
3. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules* [Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2023 Nov 8];25(6). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25061340>
4. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis* [Internet]. 2017 Feb 15 [cited 2026 Feb 2];215(suppl_1):S28–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282>
5. Yuan P-B, Dai L-T, Zhang Q-K, Zhong Y-X, Liu W-T, Yang L, et al. Global emergence of double and multi-carbapenemase producing organisms: epidemiology, clinical significance, and evolutionary benefits on antimicrobial resistance and virulence. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2024 Jul 2 [cited 2026 Feb 3];12(7). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/spectrum.00008-24>
6. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022 Jul 15 [cited 2023 Nov 20];75(2):187–212. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/CID/CIAC268>

7. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [cited 2023 Nov 8]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
8. Thermo Scientific Sensititre Gram Negative RUO Susceptibility Testing Plate:Microbiology | Fisher Scientific [Internet]. [cited 2024 Jan 31]. Disponible en: <https://www.fishersci.com/shop/products/sensititre-gram-negative-ruo-susceptibility-testing-plate/STYMDRGNX2F>
9. Lewis K. The Science of Antibiotic Discovery. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2023 Nov 8];181(1):29–45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2020.02.056>
10. Tompkins K, van Duin D. Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: Recent advances and future directions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Nov 8];40(10):2053. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/S10096-021-04296-1>
11. Stefani S, Arena F, Principe L, Stracquadanio S, Vismara C, Rossolini GM. Evaluating Antimicrobial Susceptibility Testing Methods for Cefiderocol: A Review and Expert Opinion on Current Practices and Future Directions. *Antibiotics* [Internet]. 2025 Aug 1 [cited 2026 Feb 2];14(8):760. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics14080760>
12. Yamano Y. In Vitro Activity of Cefiderocol Against a Broad Range of Clinically Important Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2023 Nov 8];69(Suppl 7):S544. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/CID/CIZ827>
13. Matuschek E, Longshaw C, Takemura M, Yamano Y, Kahlmeter G. Cefiderocol: EUCAST criteria for disc diffusion and broth microdilution for antimicrobial susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2022 May 29 [cited 2025 Nov 4];77(6):1662–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/JAC/DKAC080>
14. Yu H, Carmona Y, Bouza V, González MK, Torres GE, Rodríguez VR, et al. Rectal Colonization by Carbapenemase-Producing Enterobacterales in a Tertiary Care Hospital in Havana, Cuba. *Antibiotics* [Internet]. 2026 Jan 1

- [cited 2026 Feb 6];15(1):109. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics15010109>
15. Quiñones Pérez D, Carmona Cartaya Y, Zayas Illas A, Abreu Capote M, Salazar Rodríguez D, García Giro S, et al. Resistencia antimicrobiana en aislamientos clínicos de *Klebsiella* spp. y producción de B-lactamasas de espectro extendido en hospitales de Cuba. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2014 [cited 2026 Feb 2];66(3):386–99. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602014000300007&lng=es.
 16. Baek MS, Kim JH, Park JH, Kim TW, Jung HI, Kwon YS. Comparison of mortality rates in patients with carbapenem-resistant Enterobacterales bacteremia according to carbapenemase production: a multicenter propensity-score matched study. Sci Rep [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Nov 4];14(1):597. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/S41598-023-51118-9>
 17. Lobato ARF, da Silva BL, Silva A, Brasiliense DM, Baraúna RA. Carbapenem-Resistant Enterobacterales. Microbial Diversity in the Genomic Era: Functional Diversity and Community Analysis, Second Edition [Internet]. 2024 Feb 2 [cited 2025 Oct 5];467–79. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-13320-6.00029-9>
 18. Martel N, Conquet G, Sababadichetty L, Benavides JA, Godreuil S, Miltgen G, et al. Neglected class A carbapenemases: Systematic review of IMI/NmcA and FRI from a One Health perspective. Sci Total Environ [Internet]. 2025 Jan 10 [cited 2026 Jan 6];959. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.178300>
 19. Faisal H, Alvi AY, Idris A, Yasmeen M, Mushtaq N, Siddiqui HZ. Frequency and Resistance Pattern of Carbapenemases (Class A & B) in *E. coli* and *Klebsiella* Species. MDPI [Internet]. 2024 Jun 28 [cited 2026 Jan 7];9(2):115–20. Disponible en: <https://doi.org/10.21089/NJHS.92.0115>
 20. Akhtar A, Pemberton OA, Chen Y. Structural Basis for Substrate Specificity and Carbapenemase Activity of OXA-48 Class D β -Lactamase. ACS Infect

- Dis [Internet]. 2019 Feb 14 [cited 2026 Jan 7];6(2):261–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/ACSINFECDIS.9B00304>
21. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1995 [cited 2025 Oct 5];39(6):1211–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.39.6.1211>
 22. Sanchez JM, Contreras D, Morgan MA. 2184. Clinical and Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in a Los Angeles Tertiary Medical Center. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2023 Nov 27 [cited 2026 Jan 7];10(Supplement_2). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAD500.1806>
 23. Balkhair A, Saadi K Al, Adawi B Al. Epidemiology and mortality outcome of carbapenem- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *IJID Regions* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Nov 4];7:1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.IJREGI.2023.01.002>
 24. Sannathimmappa M. Global escalation in carbapenem-resistant Enterobacterales and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Serious threat to human health from the pink corner. *Biomed Biotechnol Res J* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Nov 5];7(1):9–16. Disponible en: https://doi.org/10.4103/BBRJ.BBRJ_366_22
 25. Apostolidi EA, Basoulis D, Zerva S, Karapanou A, Pantazatou A, Deliolanis I, et al. Blood Stream Infections due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli, Producing *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase or New Delhi Metallo- β -Lactamase: A Single-Center, Retrospective, Comparative Study in a High-Prevalence Area. 2024 Jun 11. *MDPI* [Internet]. [cited 2025 Nov 4]; Disponible en: <https://doi.org/10.20944/PREPRINTS202406.0719.V1>
 26. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited

- 2025 Oct 25];13(9):785–96. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70190-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70190-7)
27. Mancuso G, De Gaetano S, Midiri A, Zummo S, Biondo C. The Challenge of Overcoming Antibiotic Resistance in Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria: “Attack on Titan.” *Microorganisms* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Nov 4];11(8):1912. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11081912>
 28. Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Oct 25];15(3):277–97. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1268918>
 29. González H, Torres E, Molina G, Casares H, Rodríguez B, Pérez Q, et al. A Retrospective Study of Risk Factors, Mortality, and Treatment Outcomes for Infections with Carbapenemase-Producing Enterobacterales in a Tertiary Hospital in Havana, Cuba. *Antibiotics* 2022, Vol 11, Page 942 [Internet]. 2022 Jul 14 [cited 2025 Nov 4];11(7):942. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11070942>
 30. Quiñones D, Aung MS, Carmona Y, González MK, Pereda N, Hidalgo M, et al. High Prevalence of CTX-M Type Extended-Spectrum Beta-Lactamase Genes and Detection of NDM-1 Carbapenemase Gene in Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* in Cuba. *Pathogenetics* [Internet]. 2020 Jan 16 [cited 2025 Oct 25];9(1):65. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS9010065>
 31. Quiñones Pérez D, Aung MS, Carmona Cartaya Y, González Molina MK, Pereda Novales N, Kobayashi N. Clonal diversity of *Acinetobacter* clinical isolates producing NDM-type carbapenemase in Cuba, 2013–19. *IJID regions* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Oct 25];5:93–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.IJREGI.2022.08.008>
 32. McIntosh-Morgan V, Judith Roye-Green K, Mullings J, Patrick Akpaka E, Thoms Rodriguez C-A. A Comprehensive Look at Carbapenemase-Producing Enterobacterales (CPE): An Urgent and Emerging Threat Posed by Carbapenemase Production. *Antimicrobial Resistance-New Insights*

- [Internet]. 2025 Mar 21 [cited 2025 Oct 25]; Disponible en: <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.115305>
33. Cruz-López F, Martínez-Meléndez A, Morfin-Otero R, Rodríguez-Noriega E, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. Efficacy and In Vitro Activity of Novel Antibiotics for Infections With Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022 May 20 [cited 2025 Oct 25];12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2022.884365>
 34. Herrera F, Leone M V, Torres D, Rojas R, Bues F, Carlos J, et al. P-1481. Short-Treatment with Ceftazidime-Avibactam for Carbapenemase-Producing Enterobacterales Bacteremia. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2025 Jan 29 [cited 2025 Nov 2];12(Supplement_1). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAE631.1651>
 35. Hidalgo-Tenorio C, Bou G, Oliver A, Rodríguez-Aguirregabiria M, Salavert M, Martínez-Martínez L. The Challenge of Treating Infections Caused by Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria: A Narrative Review. *Drugs* 2024 84:12 [Internet]. 2024 Oct 28 [cited 2025 Nov 4];84(12):1519–39. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/S40265-024-02102-8>
 36. Sánchez-Peña L, Rodríguez-Pallares S, Aja-Macaya P, Blanco-Martín T, González-Pinto L, Pérez-Rodríguez G, et al. Broad spectrum of β -lactamase coverage and potent antimicrobial activity of xeruborbactam in combination with meropenem against carbapenemase-producing Enterobacterales, including strains resistant to new β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2025 Jul 25 [cited 2025 Nov 2];69(9):e0053325–e0053325. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00533-25>
 37. Bucataru A, Turcu-Stiolica A, Calina D, BalasoIU AT, Zlatian OM, Osman A, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Efficacy and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Sep 4 [cited 2025 Nov 2];25(17):9574–9574. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/IJMS25179574>

38. DeJonge BL, Nguyen ST, Bryowsky JJ, Maher J, Mendes R, Longshaw CM, et al. P-1472. Cefiderocol Remains Highly Active Against Carbapenemase-Producing Enterobacterales. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2025 Jan 29 [cited 2025 Nov 2];12. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAE631.1642>
39. Echegorry M, Marchetti P, Sanchez C, Olivieri L, Faccone D, Martino F, et al. National Multicenter Study on the Prevalence of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in the Post-COVID-19 Era in Argentina: The RECAPT-AR Study. *Antibiotics* [Internet]. 2024 Nov 27 [cited 2025 Nov 2];13(12):1139–1139. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS13121139>
40. Pogue JM, Harrington J, Wangchinda W, Kaye KS. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Sulbactam-durlobactam. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2025 Aug 22 [cited 2025 Nov 2];69(10):e0108624. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01086-24>
41. Karruli A, Migliaccio A, Pournaras S, Durante-Mangoni E, Zarrilli R. Cefiderocol and Sulbactam-Durlobactam against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Nov 2];12(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12121729>
42. Kubin CJ, Garzia C, Uhlemann AC. *Acinetobacter baumannii* treatment strategies: a review of therapeutic challenges and considerations. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2025 Jul 9 [cited 2025 Nov 3];69(8):e0106324–e0106324. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01063-24>
43. Montero MM, Domene-Ochoa S, Prim N, Ferola E, López-Causapé C, Echeverria D, et al. Synergistic efficacy of ceftazidime/avibactam and aztreonam against carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: insights from the hollow-fiber infection model. *Infect Dis* [Internet]. 2024 Aug 30 [cited 2025 Nov 3];57(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/23744235.2024.2396882>
44. Montero MM, Domene-Ochoa S, Prim N, Ferola E, López-Causapé C, Gomis-Font M, et al. Addressing Carbapenemase-Producing Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa*: the Potential of Cefiderocol and

- Ceftazidime/avibactam Plus Aztreonam Therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2025 May 1 [cited 2025 Nov 3];44(5):1077–87. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/S10096-025-05061-4>
45. Verma G, Singh N, Smriti S, Panda SS, Pattnaik D, Tripathy S, et al. Modified Carbapenem Inactivation Method and Ethylenediaminetetraacetic Acid (EDTA)-Carbapenem Inactivation Method for Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Cureus* [Internet]. 2024 Jun 28 [cited 2025 Nov 4];16(6):e63340. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/CUREUS.63340>
 46. Syed YY, Sader HS. Cefiderocol: A Review in Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs* 2021 81:13 [Internet]. 2021 Aug 24 [cited 2026 Jan 17];81(13):1559–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/S40265-021-01580-4>
 47. Buyukyanbolu E, Argotsinger J, Beck ET, Chamberland RR, Clark AE, Daniels AR, et al. Activity of ampicillin-sulbactam, sulbactam-durlobactam, and comparators against *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex strains isolated from respiratory and bloodstream sources: results from ACNBio study. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2025 Aug 1 [cited 2025 Nov 4];69(8). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00379-25>
 48. Giacobbe DR, Labate L, Russo Artimagnella C, Marelli C, Signori A, Di Pilato V, et al. Use of Cefiderocol in Adult Patients: Descriptive Analysis from a Prospective, Multicenter, Cohort Study. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Nov 4];13(9):1929. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/S40121-024-01016-Y>
 49. Bianco G, Boattini M, Cricca M, Diella L, Gatti M, Rossi L, et al. Updates on the Activity, Efficacy and Emerging Mechanisms of Resistance to Cefiderocol. *Curr Issues Mol Biol* [Internet]. 2024 Dec 14 [cited 2025 Nov 4];46(12):14132–53. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/CIMB46120846>
 50. Yousefi B, Kashanipoor S, Mazaheri P, Alibabaei F, Babaeizad A, Asli S, et al. Cefiderocol in Combating Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Action and Resistance. *Biomedicines* 2024, Vol 12, Page 2532

- [Internet]. 2024 Nov 6 [cited 2025 Nov 4];12(11):2532. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES12112532>
51. Danjean M, Hobson CA, Gits-Muselli M, Courroux C, Monjault A, Bonacorsi S, et al. Evaluation of the inoculum effect of new antibiotics against carbapenem-resistant enterobacterales. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Nov 3];28(11):1503.e1-1503.e3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.06.018>
 52. Jousset AB, Poignon C, Yilmaz S, Bleibtreu A, Emeraud CcD sign@cile, Girlich D, et al. Rapid selection of a cefiderocol-resistant *Escherichia coli* producing NDM-5 associated with a single amino acid substitution in the CirA siderophore receptor. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Nov 3];78(4):1125–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/JAC/DKAD004>
 53. Kocer K, Boutin S, Moll M, Nurjadi D. Investigation of cefiderocol resistance prevalence and resistance mechanisms in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, Germany 2019–21. *JAC Antimicrob Resist* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Nov 4];6(6):dlae183. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/JACAMR/DLAE183>
 54. Galdino ACM, Vaillancourt M, Celedonio D, Huse K, Doi Y, Lee JS, et al. Siderophores promote cooperative interspecies and intraspecies cross-protection against antibiotics in vitro. *Nat Microbiol* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Nov 3];9(3):631–46. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/S41564-024-01601-4>
 55. Sastre-Femenia MÀ, Gomis-Font MA, Oliver A. Mutant prevention concentrations and phenotypic and genomic profiling of first-step resistance mechanisms to classical and novel β -lactams in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 Nov 4];69(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01942-24>
 56. Kammineni C, Vamsi S, Basireddy SR. Surveillance of In Vitro Activity of Cefiderocol Against Carbapenem-Resistant Gram-Negative Clinical Isolates in a Tertiary Care Hospital. *Cureus* [Internet]. 2024 Aug 19 [cited 2025 Nov 4];16(8). Disponible en: <https://doi.org/10.7759/CUREUS.67164>

57. Mendes RE, Beekman D, Karr M, Kimbrough H, Hubler C, Sader HS, et al. P-1364. Cefiderocol Activity against *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates Carrying Metallo- β -lactamase Genes in United States and European Hospitals (2020–2023). *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2025 Jan 29 [cited 2025 Nov 4];12(Supplement_1). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAE631.1541>
58. Kimbrough JH, Maher JM, Sader HS, Castanheira M, Mendes RE. *In vitro* activity assessment of cefiderocol against Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp., including β -lactam nonsusceptible molecularly characterized isolates, collected from 2020 to 2021 in the United Sta. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2024 Oct 10 [cited 2025 Nov 5];12(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/SPECTRUM.01474-24>
59. Oueslati S, Bogaerts P, Dortet L, Bernabeu S, Ben Lakhal H, Longshaw C, et al. In vitro Activity of Cefiderocol and Comparators against Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens from France and Belgium. *Antibiotics* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Nov 5];11(10):1352–1352. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11101352>
60. Clinical and Laboratory Standards Institute. EM100 Connect - CLSI M100 ED36:2026 [Internet]. 2025 [cited 2026 Feb 15]. Disponible en: <https://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M100%20ED36:2026&scope=user>
61. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Clinical Breakpoint Tables [Internet]. 2025 [cited 2026 Feb 15]. Disponible en: <https://www.eucast.org/bacteria/clinical-breakpoints-and-interpretation/clinical-breakpoint-tables/>
62. Stevens GA, Alkema L, Black RE, Boerma JT, Collins GS, Ezzati M, et al. Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting: the GATHER statement. *The Lancet* [Internet]. 2016 Dec 10 [cited 2026 Feb 15];388(10062):e19–23. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30388-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30388-9)
63. Yu H, González Molina MK, Carmona Cartaya Y, Hart Casares M, Aung MS, Kobayashi N, et al. Multicenter Study of Carbapenemase-Producing

- Enterobacterales in Havana, Cuba, 2016–2021. *Antibiotics* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Oct 25];11(4):514–514. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11040514>
64. Quesille-Villalobos AM, Solar C, Martínez JRW, Rivas L, Quiroz V, González AM, et al. Multispecies emergence of dual blaKPC/NDM carbapenemase-producing Enterobacterales recovered from invasive infections in Chile. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2026 Jan 20];69(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01205-24>
 65. Montúfar-Andrade FE, Mesa-Navas M, Aguilar-Londoño C, Saldarriaga-Acevedo C, Quiroga-Echeverr A, Builes-Montaña CE, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio*. 2016 Jan 1;20(1):17–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.07.003>
 66. Gales AC, Stone G, Sahm DF, Wise MG, Utt E. Incidence of ESBLs and carbapenemases among Enterobacterales and carbapenemases in *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected globally: results from ATLAS 2017–2019. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2023 Jul 5 [cited 2026 Jan 20];78(7):1606–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/JAC/DKAD127>
 67. Faccone D, Gomez SA, de Mendieta JM, Sanz MB, Echegorry M, Albornoz E, et al. Emergence of Hyper-Epidemic Clones of Enterobacterales Clinical Isolates Co-Producing KPC and Metallo-Beta-Lactamases during the COVID-19 Pandemic. *Pathogens* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2026 Jan 20];12(3):479. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS12030479/S1>
 68. Saavedra SY, Bernal JF, Montilla-Escudero E, Arévalo SA, Prada DA, Valencia MF, et al. Complexity of Genomic Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Colombia Urges the Reinforcement of Whole Genome Sequencing-Based Surveillance Programs. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2026 Jan 20];73(Supplement_4):S290–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/CID/CIAB777>

69. Pillonetto M, Wink PL, Melano RG, Jiménez-Pearson MA, Melgarejo Touchet NL, Saavedra Rojas SY, et al. Carbapenemases producing gram-negative bacteria surveillance in Latin America and the caribbean: a retrospective observational study from 2015 to 2020. *Lancet Reg Health Am* [Internet]. 2025 Sep 1 [cited 2026 Feb 15];49. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2025.101185>
70. Suárez Trueba B, Bustamante Pérez Y, Hart Casares M, Romero García MM, González Maestrey A, Martínez Batista ML. Caracterización de aislamientos intrahospitalarios de *Klebsiella pneumoniae* en un hospital terciario. *Rev cuba med* [Internet]. 2015 [cited 2026 Feb 15];0–0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000400006&lng=es.
71. Quiñones D, Carvajal I, Perez Y, Hart M, Perez J, Garcia S, et al. High prevalence of blaOXA-23 in *Acinetobacter* spp. and detection of blaNDM-1 in *A. soli* in Cuba: report from National Surveillance Program (2010–2012). *New Microbes New Infect* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Nov 20];7:52. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.NMNI.2015.06.002>
72. Nurmberger JM, Inoue FM, Carniato TD, Lobo APT, Tufik S. Enterobacterales coprodutora de dupla carbapenemase: uma nova realidade no brasil. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2026 Jan 20];27:103359. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.BJID.2023.103359>
73. Peirano G, Chen L, Nobrega D, Finn TJ, Kreiswirth BN, DeVinney R, et al. Genomic Epidemiology of Global Carbapenemase-Producing *Escherichia coli*, 2015–2017. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2026 Feb 15];28(5):924. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2805.212535>
74. Pascual IP, Santiago AD de, Serrano AM. Infecciones por bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2022 Mar 1;13(51):2992–3001. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.MED.2022.03.004>
75. Alebel M, Mekonnen F, Mulu W. <p>Extended-Spectrum β-Lactamase and Carbapenemase Producing Gram-Negative Bacilli Infections Among Patients in Intensive Care Units of Felegehiwot Referral Hospital: A

- Prospective Cross-Sectional Study
- . Infect Drug Resist [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2026 Jan 28];14:391–405. Disponible en:
- <https://doi.org/10.2147/IDR.S292246>
76. Velásquez Porta T, Lau Bonilla D. Detección de los genes de carbapenemasas blaKPC y blaNDM en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* del Hospital General San Juan de Dios de la ciudad de Guatemala. Rev cient (Guatem) [Internet]. 2016 [cited 2026 Jan 28];[8]-[17]. Disponible en: <http://www.revistasguatemala.usac.edu.gt/index.php/qyf/article/view/474/425>
 77. Taheri Y, Joković N, Vitorović J, Grundmann O, Maroyi A, Calina D. The Burden of the Serious and Difficult-to-Treat Infections and a New Antibiotic Available: Cefiderocol. Front Pharmacol [Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2026 Jan 17];11:578823. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.578823/BIBTEX>
 78. Viale P, Sandrock CE, Ramirez P, Rossolini GM, Lodise TP. Treatment of critically ill patients with cefiderocol for infections caused by multidrug-resistant pathogens: review of the evidence. Annals of Intensive Care 2023 13:1 [Internet]. 2023 Jun 15 [cited 2026 Jan 17];13(1):52-. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/S13613-023-01146-5>
 79. Longshaw C, Manissero D, Tsuji M, Echols R, Yamano Y. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against molecularly characterized, carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacteria from Europe. JAC Antimicrob Resist [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2026 Jan 17];2(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/JACAMR/DLAA060>
 80. Kawai A, McElheny CL, Iovleva A, Kline EG, Sluis-Cremer N, Shields RK, et al. Structural basis of reduced susceptibility to ceftazidime-avibactam and cefiderocol in *Enterobacter cloacae* due to AmpC R2 loop deletion. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2026 Feb 15];64(7). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00198-20>
 81. Mushtaq S, Sadouki Z, Vickers A, Livermore DM, Woodford N. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, against Multidrug-

- Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2026 Jan 17];64(12). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01582-20>
82. Santerre Henriksen A, Jeannot K, Oliver A, Perry JD, Pletz MW, Stefani S, et al. In vitro activity of cefiderocol against European *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp., including isolates resistant to meropenem and recent β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2024 Apr 2 [cited 2026 Jan 17];12(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/SPECTRUM.03836-23>
 83. Mendes RE, Hubler C, Kantro V, Shortridge D, Sader HS, Castanheira M. 2174. Cefiderocol Activity Against Multidrug-resistant and Molecularly Characterized *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex Clinical Isolates Causing Infection in United States Hospitals (2020–2022). *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2023 Nov 27 [cited 2026 Jan 17];10(Supplement_2). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAD500.1796>
 84. Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, Sala L Della, Vecchione A, Barnini S, et al. Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem- Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2026 Jan 17];66(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.02142-21>
 85. Blanco-Martín T, López-Hernández I, Aracil B, González-Pinto L, Aja-Macaya P, Alonso-García I, et al. Assessment of the activity and mechanisms of resistance to cefiderocol and combinations of β -lactams and the novel β -lactamase inhibitors avibactam, taniborbactam, zidebactam, nacubactam, xeruborbactam, and ANT3310 in emerging double-carbapenemase-produc. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2026 Feb 15];68(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/aac.00924-24>
 86. Smriti S, Verma G, Pradhan S, Singh N, Panda SS, Mohapatra I, et al. Co-occurrence of genes encoding carbapenem resistance and aminoglycoside resistance in clinical isolates of Enterobacterales. *Drug Target Insights*

- [Internet]. 2025 Oct 27 [cited 2026 Jan 18];19(1):91. Disponible en: <https://doi.org/10.33393/DTI.2025.3592>
87. Agosta M, Bencardino D, Argentieri M, Pansani L, Sisto A, Ciofi Degli Atti ML, et al. Clonal Spread of Hospital-Acquired NDM-1-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in an Italian Neonatal Surgery Unit: A Retrospective Study. *Antibiotics* 2023, Vol 12, Page 642 [Internet]. 2023 Mar 24 [cited 2026 Jan 19];12(4):642. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12040642>
 88. Posteraro B, De Maio F, Motro Y, Menchinelli G, De Lorenzis D, Marano RBM, et al. In-depth characterization of multidrug-resistant NDM-1 and KPC-3 co-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from Italian hospital patients. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2024 Apr 2 [cited 2026 Jan 19];12(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/SPECTRUM.03305-23>
 89. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2026 Feb 15];16(2):161–8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)
 90. Quiroga C, Nastro M, Di Conza J. Current scenario of plasmid-mediated colistin resistance in Latin America. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2026 Feb 15];51(1):93–100. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2018.05.001>
 91. Xie Y, Lu H, Liu Y, Hu G, Lian S, Liu J, et al. Unveiling the Mechanisms of Bacterial Resistance and Countermeasures. *Pathogens* 2025, Vol 14, Page 1085 [Internet]. 2025 Oct 24 [cited 2026 Jan 18];14(11):1085. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS14111085>
 92. Lutgring JD, Balbuena R, Reese N, Gilbert SE, Ansari U, Bhatnagar A, et al. Antibiotic Susceptibility of NDM-Producing Enterobacterales Collected in the United States in 2017 and 2018. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2026 Feb 7];64(9). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00499-20>

93. Karlowsky JA, Hackel MA, Bouchillon SK, Sahm DF. In Vitro Activity of WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) against Worldwide Collected Gram-Negative Bacilli Not Susceptible to Carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2026 Jan 18];64(12). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01432-20>
94. Bajaksouzian S, Rutter JD, Reghal A, Shapiro S, Taracila MA, Jacobs MR, et al. Beyond Piperacillin-Tazobactam: Cefepime and AAI101 as a Potent β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combination. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2026 Jan 18];63(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00105-19>
95. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2026 Jan 18];33(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00047-19>
96. Pearson MAJ, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Valderrama CD, Marcano NS, et al. Latin American consensus to define, categorize, and report multidrug-resistant, extensively drug-resistant, or pandrug-resistant pathogens. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2019 [cited 2026 Feb 15];43:e65. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/rpsp.2019.65>
97. Sun Y, Cai Y, Liu X, Bai N, Liang B, Wang R. The emergence of clinical resistance to tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2026 Feb 15];41(2):110–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.09.005>
98. Pfaller MA, Huband MD, Streit JM, Flamm RK, Sader HS. Surveillance of tigecycline activity tested against clinical isolates from a global (North America, Europe, Latin America and Asia-Pacific) collection (2016). *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2026 Feb 15];51(6):848–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.01.006>
99. Su W, Song S, Liu J, Yu H, Feng B, Wu Y, et al. Population pharmacokinetics and individualized dosing of tigecycline for critically ill patients: a prospective study with intensive sampling. *Front Pharmacol* [Internet]. 2024 Jan 29 [cited 2026 Jan 18];15:1342947. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2024.1342947>

100. Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, Gholami M, Kouhsari E, Sholeh M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2026 Feb 15];41(7):1003–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04121-1>
101. Wang M, Hao M, Cui X, Liu M, Zhang C, Wang S. Tracking emergence and outbreak of *Klebsiella pneumoniae* co-producing NDM-1 and KPC-2 after sulfamethoxazole-trimethoprim treatment: Insights from genetic analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2024 Aug 1;64(2):107237. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2024.107237>
102. Cordeiro NF, Papa-Ezdra R, Traglia G, Bado I, García-Fulgueiras V, Cortinas MN, et al. First Report in the Americas of *S. enterica* Var. Enteritidis Carrying blaNDM-1 in a Putatively New Sub-Lineage of IncC2 Plasmids. *Antibiotics* 2025, Vol 14, Page 620 [Internet]. 2025 Jun 18 [cited 2026 Jan 19];14(6):620. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS14060620>
103. Gerges B, Rolston K, Shelburne SA, Rosenblatt J, Prince R, Raad I. The in vitro activity of delafloxacin and comparator agents against bacterial pathogens isolated from patients with cancer. *JAC Antimicrob Resist* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2026 Jan 27];5(2):dlad034. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/JACAMR/DLAD034>
104. Rodrigues SH, Nunes GD, Soares GG, Ferreira RL, Damas MSF, Laprega PM, et al. First report of coexistence of blaKPC-2 and blaNDM-1 in carbapenem-resistant clinical isolates of *Klebsiella aerogenes* in Brazil. *Front Microbiol* [Internet]. 2024 Feb 14 [cited 2026 Jan 19];15:1352851. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/FMICB.2024.1352851>
105. Li X, Gao P, Chen M, Li B, Xu X. In vitro activity of Eravacycline against carbapenem-resistant gram-negative bacilli and associated risk factors for non-susceptible infections from a tertiary hospital in Fujian, China from 2021 to 2024. *BMC Microbiology* 2025 25:1 [Internet]. 2025 Aug 26 [cited 2026 Jan 28];25(1):551-. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/S12866-025-04331-7>
106. Falagas ME, Romanos LT, Kontogiannis DS, Filippou C, Karageorgopoulos DE. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Eravacycline: A Systematic

- Review of Data from In Vitro Studies. *Pathogens* [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2026 Jan 28];14(12):1214. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS14121214>
107. Price TK, Davar K, Contreras D, Ward KW, Garner OB, Simner PJ, et al. Case Report and Genomic Analysis of Cefiderocol-Resistant *Escherichia coli* Clinical Isolates. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2022 Feb 3 [cited 2025 Nov 4];157(2):257–65. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAB115>
 108. Simner PJ, Beisken S, Bergman Y, Ante M, Posch AE, Tamma PD. Defining Baseline Mechanisms of Cefiderocol Resistance in the Enterobacterales. *Microbial Drug Resistance* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Nov 8];28(2):161. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/MDR.2021.0095>
 109. Öztaş S, Er DK, DüNDAR D, Keçeli SA. Efficacy of ceftazidime/avibactam and plazomicin on carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Acta Microbiol Immunol Hung* [Internet]. 2024 Jun 5 [cited 2026 Feb 7];71(2):110–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1556/030.2024.02292>
 110. Essam S, Nawar N, Elbashaar M, Soliman M, Abdelfattah M. In Vitro Activity of Plazomicin among Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2021 Nov 25 [cited 2026 Feb 7];9(A):1203–7. Disponible en: <https://doi.org/10.3889/OAMJMS.2021.7579>
 111. Soltani B, Ahmadrajabi R, Kalantar-Neyestanaki D. Critical resistance to carbapenem and aminoglycosides in *Pseudomonas aeruginosa*: spread of blaNDM/16S methylase armA harboring isolates with intrinsic resistance mechanisms in Kerman, Iran. *BMC Infectious Diseases* 2024 24:1 [Internet]. 2024 Oct 21 [cited 2026 Jan 19];24(1):1188-. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/S12879-024-10085-W>
 112. Protonotariou E, Meletis G, Vlachodimou N, Malousi A, Tychala A, Katsanou C, et al. Rapid Reversal of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Epidemiology from blaVIM- to blaNDM-harboring Isolates in a Greek Tertiary Care Hospital. *Antibiotics* 2024, Vol 13, Page 762 [Internet]. 2024 Aug 12 [cited 2026 Jan 19];13(8):762. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS13080762>

113. Valzano F, La Bella G, Lopizzo T, Curci A, Lupo L, et al. Resistance to ceftazidime–avibactam and other new β -lactams in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates: a multi-center surveillance study . *Microbiol Spectr* [Internet]. 2024 Aug 6 [cited 2026 Jan 19];12(8). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/SPECTRUM.04266-23>
114. Salem D, El-Shenawy A, Dahroug H, Zaiton M, Gamal D, Diab M. Assessment of in vitro antimicrobial activities of ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *BMC Infectious Diseases* 2025 25:1 [Internet]. 2025 Apr 28 [cited 2026 Jan 19];25(1):622-. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/S12879-025-10891-W>
115. Pitart C, Taltavull G, López-Causapé C, Pulgarín A, De Gea S, Aguilar M, et al. Analysis of intrahospital and global dissemination and resistome dynamics of NDM-1-producing ST773 *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clone. *JAC Antimicrob Resist* [Internet]. 2025 Mar 4 [cited 2026 Jan 19];7(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/JACAMR/DLAF063>
116. Shiralizadeh S, Keramat F, Hashemi SH, Majzoobi MM, Azimzadeh M, Alikhani MS, et al. Investigation of antimicrobial resistance patterns and molecular typing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates among Coronavirus disease-19 patients. *BMC Microbiology* 2023 23:1 [Internet]. 2023 Mar 29 [cited 2026 Jan 19];23(1):84-. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/S12866-023-02825-W>
117. Koumaki V, Voudanta E, Michelaki A, Orfanidou M, Vagiakou E, Vrioni G, et al. Epidemiological Trends of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* in a Tertiary Care Hospital in Athens, Greece, During 2020–2023. *Antibiotics* 2025, Vol 14, Page 898 [Internet]. 2025 Sep 5 [cited 2025 Nov 4];14(9):898. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS14090898>
118. Medrzycki M, Stanton RA, Rankin DA, Horwich-Scholefield S, Mahmud A, Maruca T, et al. New Delhi metallo- β -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in the USA from October, 2013, to March, 2022: a retrospective molecular epidemiological analysis. *Lancet Microbe* [Internet]. 2025 Dec 1

- [cited 2026 Jan 19];6(12):101201. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2025.101201>
119. Sharma S, Banerjee T, Yadav G, Kumar A. Susceptibility profile of bla OXA-23 and metallo- β -lactamases co-harboured isolates of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) against standard drugs and combinations. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Jan 6;12:1068840. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2022.1068840>
120. Adler A, Ghosh H, Gross A, Rechavi A, Lasnoy M, Assous M V., et al. Clinical and molecular features of NDM-producing *Acinetobacter baumannii* in a multicenter study in Israel. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2026 Jan 19];22(1):52-. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/S12941-023-00607-W>
121. Singh S, Verma A, Venkatesh V, Verma S, Reddy H, Agrawal A. The Clinical Impression of NDM-producing *Acinetobacter baumannii* in Intensive Care Units of the University Referral Hospital in North India. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2024 [cited 2026 Jan 19]; Disponible en: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24834>
122. Strateva T V., Sirakov I, Stoeva TJ, Stratev A, Peykov S. Phenotypic and Molecular Characteristics of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates from Bulgarian Intensive Care Unit Patients. *Microorganisms* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2026 Feb 3];11(4):875. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11040875/S1>
123. Dawadi P, Bista S, Bista S. Prevalence of Colistin-Resistant *Escherichia coli* from Poultry in South Asian Developing Countries. *Vet Med Int* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2026 Feb 7];2021(1):6398838. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/6398838>
124. Ravella Venkatasubramanyam N, Easwaran S, Prabhakaran N. Retrospective Analysis of Antimicrobial Resistance Trends in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Cureus* [Internet]. 2024 Sep 11 [cited 2026 Feb 15];16(9). Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.69166>

IX. ANEXOS

IX. ANEXOS

Anexo 1. Modelo de recolección de datos. LNR-IAAS, IPK.

Vigilancia Nacional de Patógenos productores de BLEE, carbapenemasas y/o resistente a colistina

Nombre del Hospital: _____ Municipio: _____ Provincia: _____

Número de entrada de la muestra: _____

Fecha: _____

1.- Nombre del paciente: _____

2.- No. HC: _____

3.- Edad: _____ años

4.- Diagnóstico al ingreso o tipo de infección: _____

5.- Sala de hospitalización: _____

6.- Enfermedades crónicas de base: Si _____ No _____

¿En caso afirmativoCuál? _____

7.- Ingreso hospitalario previo al cultivo: _____ días.

8.- Tipo de muestra:

a) Hemocultivo _____

b) Espudo o aspirado bronquial _____

c) Lavado bronquio alveolar _____

d) Otro tipo de muestra respiratoria _____

e) Herida/absceso (especificar localización) _____

f) Orina _____

g) Catéter _____

h) LCR _____

i) Hisopado rectal/Heces _____

9.- Factores de riesgos

a) Catéter venoso: Central: _____ Periférico _____ Arterial _____

b) Sonda urinaria _____

c) Sonda nasogástrica _____

d) Ventilación mecánica invasiva _____

e) Estancia prolongada en Unidades de Cuidados Intensivos

f) Estancia prolongada hospitalaria _____

g) Hemodiálisis _____ Diálisis peritoneal _____

h) Estuvo ingresado el paciente, previamente? (Hasta un año antes del ingreso actual)

No _____ Si _____ Referir. nombre del hospital _____

i) Ingreso previo en el mismo hospital o traslado de servicio _____

j) Antibioterapia previa a la toma de la muestra: Si _____ No _____

Especificar antibióticos _____

10.- Resultados microbiológicos:

a) Identificación de especie: _____

b) Susceptibilidad antimicrobiana: _____

c) Carbapenemasa _____ BLEE _____ Resistencia plasmídica colistina _____

12.-Respuesta terapéutica frente a la infección:

a) Satisfactoria: _____

b) Especificar antibióticos usados _____

c) No satisfactoria: Por: _____

d) Especificar cambio de antibióticos _____

13.- Fallecido No _____ Si _____ (Fecha de fallecimiento _____)

Anexo 2. Aval del Comité de Ética de la investigación, Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”.



**COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL “PEDRO KOURÍ”**

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CEI-IPK 19-23

“Vigilancia de la sensibilidad a Cefiderocol y otros fármacos frente a bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos en Cuba”

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Dianelys Quiñones Pérez, DrC.

Después de realizada la valoración y análisis correspondiente al presente documento por los integrantes del Comité de Ética de la institución, siguiendo las guías internacionales de trabajo de estas comisiones de la Organización Mundial de la Salud, emitimos el siguiente:

DICTAMEN

1. El documento presentado se ajusta a los principios establecidos por la Declaración de Helsinki así como a las normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y regulaciones legales vigentes en Cuba.
2. En el protocolo aparecen reflejados de forma clara los aspectos éticos que se ajustan al tipo de investigación propuesta.
3. **APROBADO**, el documento presentado.

Dado, en el IPK, La Habana, a los 30 días del mes de marzo de 2023

DrCs. Eric Martínez Torres
Presidente CEI-IPK

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'EMT', is written over the printed name and title of the president of the CEI-IPK.

Anexo 3. Aval de la Comisión Científica Especializada de Microbiología, Instituto de Medica Tropical “Pedro Kourí”.



**AVAL DE LA COMISIÓN CIENTÍFICA ESPECIALIZADA
MICROBIOLOGÍA, IPK**

Por este medio se hace constar que la Comisión Científica Especializada de Microbiología (CCEM), como órgano asesor científico-técnico del Centro de Investigación, Diagnóstico y Referencia del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), ha aprobado la siguiente propuesta de protocolo para Trabajo de Terminación de la Especialidad en Microbiología:

Título: Vigilancia de la sensibilidad a cefiderocol y otros fármacos frente a bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos en Cuba, 2023

Código: CC-M 2024-06

Autor principal de la investigación: Dr. Johnny Leonardo Demera Ostaiza, tutelado por la Dra. Dianelys Quiñones Pérez, Dr. C.

Breve justificación: El protocolo cumple con los requisitos formales. Los resultados de este estudio proporcionarán datos actualizados sobre la sensibilidad de estos bacilos a los diferentes fármacos antimicrobianos incluidos los de última generación. Además, servirá de base para futuras investigaciones, para el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas en el enfrentamiento de la resistencia antimicrobiana en Cuba, contribuirá a la elaboración de criterios interpretativos de las técnicas de difusión en disco predecibles de la actividad in vitro del cefiderocol.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Illnait', is written over a horizontal line.

Dra. María Teresa Illnait Zaragoza, Dr. C.
Presidente CCE-M, IPK
La Habana, febrero 19 de 2024