



Nuevos inhibidores de betalactamasas: actualidad y aplicación en la práctica

New beta-lactamase inhibitors: current status and application in practice

Daniela Acevedo Cepeda*

David Chaparro Lozano*

Karoll N. Serrato Ladino*

Andrés Rincón-Riveros† 

Resumen

Introducción: Las betalactamasas son enzimas producidas por microorganismos como mecanismo de resistencia a antibióticos betalactámicos, inactivando su función mediante la hidrólisis del anillo betalactámico. Esta resistencia se ha visto en aumento lo que ha generado una problemática en salud pública por la producción de abundantes enzimas que confieren resistencia antimicrobiana, creando así la necesidad de buscar nuevos antibióticos e inhibidores de enzimas que puedan ser usados en tratamientos contra organismos productores de estas como: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros.

Objetivo: El objetivo de esta revisión bibliográfica es presentar la actualidad y desarrollo de nuevos inhibidores de betalactamasas, específicamente del grupo diazabicyclo octano (DBO); avibactam, nacubactam, zidebactam y del grupo de boronatos cíclicos como taniborbactam, vaborbactam y QPX 7728.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en diferentes bases de datos como PubMed y Sciencedirect. Para la selección de las publicaciones a analizar se aplicaron criterios de inclusión como: Términos MeSH DeCS, publicaciones únicamente en idioma inglés, aplicaciones y fecha de publicación posterior al 2010.

Resultados y conclusión: El grupo de los boronatos cíclicos da un mayor espectro de acción, ya que actúa tanto en metalobetalactamasas (MLB) como serínbetalactamasas (SBL), mientras que los DBO actúan principalmente en serínbetalactamasas.

Como conclusión principal se observa que los nuevos inhibidores abren las puertas a alternativas terapéuticas dirigidas a infecciones producidas por bacterias productoras de betalactamasas. Algunos inhibidores han sido aprobados por la agencia de Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA), mientras que otros se encuentran en fases de estudio y desarrollo, enfocando investigaciones necesarias y urgentes que hagan frente a esta problemática de salud pública mundial.

Palabras clave: Antibacterianos. Beta-Lactamasas. Beta-Lactámicos. Enterobacteriaceae. Farmacorresistencia Bacteriana. Inhibidores de beta-Lactamasas.

* Estudiante de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

† Docente Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

Contacto: warincon@unicolmayor.edu.co

Recepción: 10/12//2020. Aceptación: 12/02/2021

Cómo citar este artículo: Acevedo-Cepeda D, Chaparro-Lozano D, Serrato-Ladino KN, Rincón-Riveros A. Nuevos inhibidores de betalactamasas, actualidad y aplicación en la práctica. Hechos Microbiol. 2021;12(1):pp-pp. DOI: 10.17533/udea.hm.v12n1a05

Abstract

Introduction: Beta-lactamases are enzymes produced by microorganisms in mechanisms to resistance to beta-lactam antibiotics by inactivating their function by hydrolysis of the beta-lactam ring. This resistance has been increasing, which has generated a public health problem due to the production of abundant enzymes that confer antimicrobial resistance. This has created a need to look for new antibiotics and enzyme inhibitors that can be used in treatments against organisms producing them such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*, among others.

Objective: The objective of this bibliographic review is to present the current status and development of new inhibitors of betalactamases, specifically of the diazabicyclo octane group (DBO); avibactam, nacubactam, zidebactam, and the group of cyclic boronnates such as taniborbactam, vaborbactam and QPX 7728.

Methods: An exhaustive bibliographic search was conducted on different databases such as PubMed and Sciencedirect. For the selection of the publications to be analyzed, inclusion criteria were applied such as MeSH-DeCS terms, English-only publications, applications, and publication date after 2010.

Results and conclusion: The cyclic boronnates group has a greater spectrum of action, since it acts on metalobetalactamasas (MBL) and serinbetalactamasas (SBL), while DBO mainly acts on serinbetalactamasas.

The main conclusion is that the new inhibitors open the door to therapeutic alternatives aimed at infections produced by betalactama-producing bacteria. Some inhibitors have been approved by the Food and Drug Administration (FDA) while others are in the study and development phases, focusing on necessary and urgent research to address this global public health issue.

Key words: Anti-Bacterial Agents. Beta-Lactamases. Beta-Lactamase Inhibitors. Beta-lactamics. Drug Resistance, Bacterial. Enterobacteriaceae.

Introducción

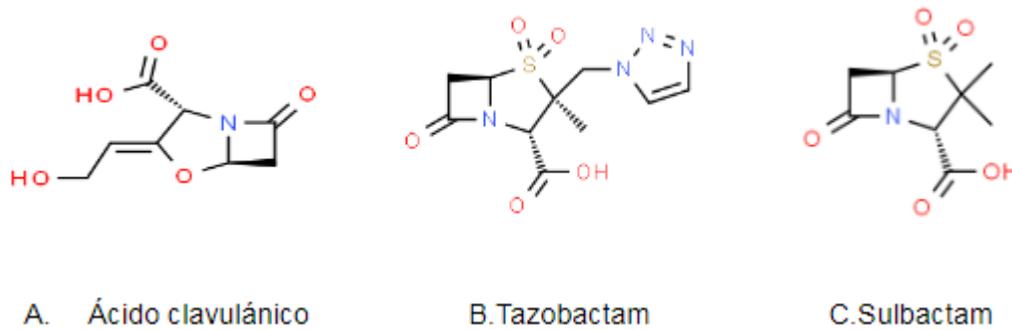
En las últimas décadas, el número de microorganismos que expresan betalactamasas ha incrementado de manera considerable, debido a elementos genéticos móviles (plásmidos, transposones, integrones y sus casetes cromosómicos) o mutaciones en genes de bacterias, siendo un factor determinante el uso inadecuado de betalactámicos, lo que origina presión selectiva y favorece la aparición de mutantes productoras de betalactamasas que confieren resistencia a diversos antibióticos.¹⁻³

Actualmente se han descrito diferentes subtipos de betalactamasas que varían en su espectro de acción y resistencia ante inhibidores convencionales, este es uno de los mayores problemas a nivel clínico, pues generan fallas en tratamientos y altas tasas de mortalidad de pacientes que, generalmente se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).^{2,4}

Entre los años 70s y 80s se avaló el uso clínico de los inhibidores de betalactamasas que actualmente siguen vigentes (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) (Fig 1), los cuales son efectivos frente a beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), pero no ejercen acción contra betalactamasas tipo AmpC, metalobetalactamasas (MBL), algunos subgrupos del grupo A y de manera variable al grupo D de la clasificación de Ambler.⁵ Por ende, en años recientes se han buscado alternativas de tratamiento, moléculas potencialmente eficientes que tienen efectos sinérgicos con distintos antibióticos, dando resultados positivos en ensayos in vitro; sin embargo, la mayoría de estas nuevas moléculas todavía se encuentran en fase experimental, siendo pocas las analizadas en pruebas de fase clínica.⁶

La agencia estadounidense de Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration - FDA) aprobó el uso de nuevos inhibidores de betalactamasas como: avibactam (2015),⁷ vaborbactam (2017)⁸ y relebactam (2019);⁹ sin embargo, recientemente se ha encontrado cepas de bacterias que expresan resistencia a los inhibidores descritos, generando mayor preocupación a nivel de salud pública.^{3,10}

Mediante búsquedas de artículos en diferentes bases de datos, en este trabajo se recopilan datos para analizar el uso de inhibidores de betalactamasas, en conjunto con distintos antibióticos, sus mecanismos de acción y efectividad en tratamientos, con el fin de ampliar el panorama actual de estas moléculas de gran importancia clínica.



A. Ácido clavulánico

B. Tazobactam

C. Sulbactam

Figura 1. Inhibidores de betalactamasa¹¹

Métodos

Para esta revisión se realizó una búsqueda sistemática y recolección de información de literatura científica, en donde se utilizaron los términos MeSH y DeCS (Antibacterianos. Beta-Lactamasas. Beta-Lactámicos. Enterobacteriaceae. Farmacorresistencia Bacteriana. Inhibidores de beta-Lactamasas) en las bases de datos de Pubmed, Sciencedirect y Springer, entre otros.

Como criterios de selección de los artículos se estableció: contener al menos uno de los términos MeSH, publicaciones en idioma inglés, artículos originales, artículos de revisión, ensayos clínicos e información de páginas oficiales como la FDA y la Librería Nacional de Medicina (National Library of Medicine - NLM-NHI); también se estableció recuperar publicaciones de los últimos 10 años (2010-2020), y con esta revisión, realizar un análisis del estado del arte de los inhibidores de betalactamasas.

Grupo diazabicyclo octanos

1. AVIBACTAM

Las serin betalactamasas (SBL) son enzimas pertenecientes al grupo A, C y algunos del D de la clasificación de Ambler, como su nombre lo indica, posee un residuo de serina en el sitio activo. Avibactam es un inhibidor de este tipo de enzimas betalactamasas¹²⁻¹⁴ y con actividad nula en betalactamasas del grupo B (metalobetalactamasas).¹⁵ Este inhibidor (Fig. 2) no es un compuesto betalactámico, ya que carece del anillo propio del grupo, es una molécula perteneciente a un grupo denominado diazabicyclo octanos (DBO)¹³ siendo este el primer inhibidor aprobado para uso clínico con característica no betalactamasa en 2015 por la FDA;^{7,16} su efecto en conjunto con ceftazidima es mantener la capacidad de acilar sus objetivos enzimáticos especialmente para el grupo bacteriano de Gram negativos productores de betalactamasas como: KPC, CTX-M, TEM, SHV (Grupo A de Ambler), AmpC (Grupo C de Ambler) y algunos del grupo D como OXA-23 y OXA-48,¹⁵ debido que estos grupos no tienen susceptibilidad por ceftazidima como monoterapia, por tanto avibactam funciona ampliando el espectro de ceftazidima.¹²

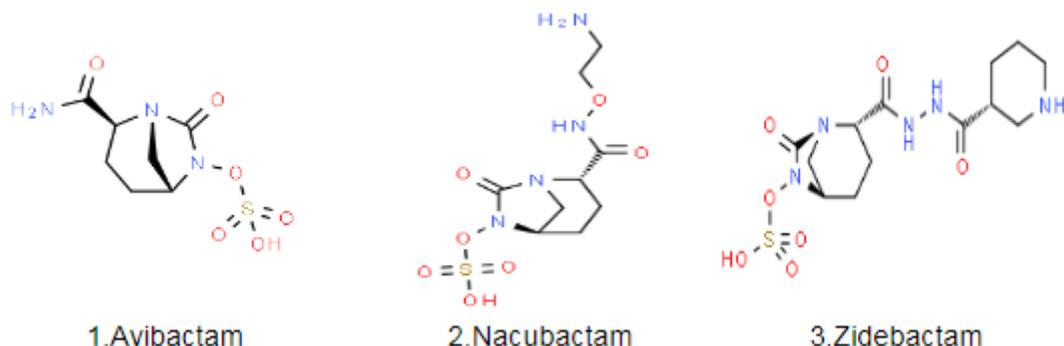


Figura 2. Inhibidores de betalactamasa del grupo diazabicyclo octanos¹¹

La forma de acción del avibactam es formando un enlace covalente con la enzima betalactamasa,¹⁴ es decir, avibactam funciona a través de un mecanismo de dos pasos que implica la modificación covalente de un residuo de serina, que cede electrones para formar un complejo carbamoil-enzima que son catalíticamente inertes (estables) (Fig. 3)^{13,14,17} generando una reacción reversible, el intermedio de acil-enzima puede des-

componerse por hidrólisis o reordenamientos químicos adicionales,^{17,18} por tanto, el inhibidor avibactam, por medio de la acilación, genera la inhibición de la serina betalactamasa sin actuar como antimicrobiano, liberándose de la enzima de forma intacta, logrando ser reutilizado y dando paso a la acción bactericida de la ceftazidima.

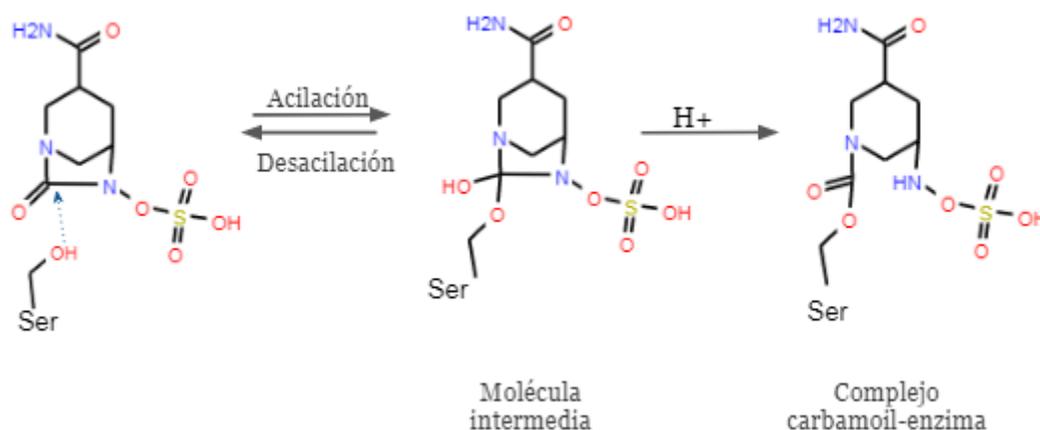


Figura 3. Modo de acción de la inhibición de la serina β -lactamasa mediada por avibactam. Tomado y modificado de:^{14,18,19}

Ceftazidima-avibactam es usado para combatir bacterias Gram negativas en pacientes con infecciones complicadas de tipo urinarias, intra-abdominales²⁰ y neumonía adquirida a nivel hospitalario, como la neumonía asociada a ventilación mecánica,^{21,22} entre otras infecciones con alternativas de tratamientos limitadas. Según Temkin *et al*, en la descripción de un estudio de casos por estas infecciones muestran la efectividad de ceftazidima-avibactam en pacientes con infecciones producidas por organismos resistentes a carbapenem como la familia Enterobacteriaceae o *Pseudomonas aeruginosa* no productora de metalobetalactamasas (MBL), donde el 75 % de los casos demostraron recuperación de la infección, con el uso único de ceftazidima avibactam o en combinación con otros antibióticos que tenían antecedentes de tratamientos fallidos.²³ Shields *et al*, demostraron la recuperación del 85 % de los pacientes ($n=13$) tratados con Ceftazidima-avibactam (Fig. 4) con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem (KPC), en comparación con el uso de combinaciones como carbapenem más aminoglucósidos, carbapenem más colistina y otros como tigeciclina y ciprofloxacina.¹⁶

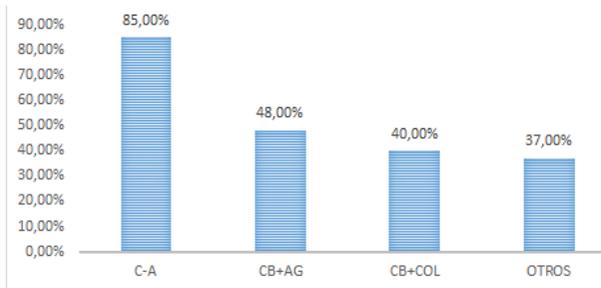


Figura 4. Tasas de éxito clínico de 30 días entre los regímenes de tratamiento en pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem. C: Ceftazidime; A: Avibactam; CB: Carbapenem; AG: Aminoglucósidos; COL: Colistina. Tomado y modificado de ¹⁶

La reducción de la concentración inhibitoria mínima de Avibactam demostró que amplía la actividad de ceftazidima referente a la familia Enterobacteriaceae y *Pseudomonas aeruginosa* dependientes de la concentración de enzimas betalactamasas, mientras que esta reducción no funciona en *Acinetobacter* o en bacterias anaerobias exceptuando *Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas* spp., *Clostridium perfringens* y *Prevotella* spp.¹² Un estudio bioquímico demostró que la acción de avibactam no

era eficiente en PER-2, una betalactamasa de espectro extendido (BLEE) con capacidad hidrolítica similar a CTX-M-15, KPC-2 y SHV-1, ya que el contenido hidrófobo en el sitio activo de PER-2 dificultan la unión de la acción catalítica y la acilación, evitando de esta manera que avibactam no actúe en gran medida.²⁴ En hospitales de Estados Unidos se han registrado cepas que producen enzimas KPC resistentes a ceftazidima-avibactam; sin embargo, mantiene la concentración mínima inhibitoria (CMI) de 8 µg/ml o menos, en más del 99 % de las cepas de la familia Enterobacteriaceae analizadas.²⁵

Por tanto, el uso de ceftazidima-avibactam para inhibición de betalactamasas con alto potencial de hidrólisis como KPC, OXA-48 y CTX-M-15 en pacientes con opciones de tratamiento limitado, es una alternativa importante para mejorar las expectativas de éxito del tratamiento en pacientes con infecciones multirresistentes.

2. NACUBACTAM

El nacubactam (NAC) es un nuevo potente inhibidor de betalactamasas de diazabicyclo octano (Fig. 2), desarrollado para tratamientos contra infecciones graves por bacterias Gram negativas. Tiene tres mecanismos de acción; i) actúa como inhibidor de SBL (Grupos Ambler A, C, algunas D) y ciertas enzimas del grupo B, formando enlaces covalentes en el sitio activo, ii) tiene actividad antibacteriana intrínseca al dirigirse a las proteínas de unión a la penicilina 2 (PBP2), y iii) potencia antibióticos betalactámicos dirigidos contra diversas PBP, en aislamientos de la familia Enterobacteriaceae.^{6,26,27}

Se ha estudiado *in vitro* e *in vivo* su efecto combinado con una variedad de betalactámicos, generando resultados positivos contra diferentes tipos de betalactamasas tales como BLEE, AmpC, KPC, OXA, así como en cepas de *P. aeruginosa* que poseen mecanismos de resistencia relacionados con la disminución de la permeabilidad bacteriana (Bombas de expulsión y reducción de porinas) o con AmpC desreprimida.²⁸⁻³⁰ Su acción en conjunto con los antibióticos meropenem (MEM) y cefepime (FEP) en diferentes aislamientos clínicos resultó efectivo y con buena actividad, incluidos patógenos resistentes a múltiples antibióticos como los que codifican MBL, dejando ver la conveniencia que tiene la administración de estos

fármacos como tratamiento combinado contra infecciones producidas por bacterias que expresan diferentes betalactamasas.^{30,31}

El NAC, al tener amplio espectro, dio lugar a diversas investigaciones para determinar su eficacia en conjunto con betalactámicos, especialmente MEM y FEP, frente a infecciones producidas por *E. cloacae*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, a nivel de vías urinarias, destacando una amplia reducción de la densidad bacteriana en los modelos de prueba; adicionalmente, ensayos con modelos de infección pulmonar y tejidos blandos, por *K. pneumoniae* y *E. coli*, respectivamente, lograron notables disminuciones en la CMI de los antibióticos sometidos al estudio.^{29,32,33}

Adicionalmente, fue posible reducir la CMI en MEM, en *E. coli* portadoras de KPC y algunas variantes presentes en microorganismos resistentes a carbapenémicos, restableciendo la susceptibilidad a este antibiótico y favoreciendo el uso de MEM-NAC en la clínica.²⁸

Estudios clínicos fase 1, en individuos sanos, analizaron la seguridad y caracterización de la farmacocinética del NAC en monoterapia y en combinación con meropenem; y se demostró que no tiene efectos adversos significativos en la función renal o repolarización cardíaca de los voluntarios, teniendo un perfil farmacocinético similar a los de otros inhibidores de betalactamasas. La mayoría de las dosis administradas fueron excretadas sin cambios a través de los riñones, siendo la eliminación neta del NAC y el MEM-NAC por filtración glomerular. La farmacocinética del inhibidor también fue similar a la del meropenem, lo que confirma su potencial como antibiótico betalactámico.²⁶

3. ZIDEACTAM

El zidebactam (ZID) es un inhibidor de betalactamasas derivado de DBO (Fig. 2), utilizado en el tratamiento de infecciones graves causadas por patógenos Gram negativos altamente resistentes a los medicamentos; también es un potenciador de betalactámicos de la serie biciclo-acilhidrazidas (BCH). Su acción dual está dada por la acilación de serina en el sitio activo de las betalactamasas y la unión selectiva y de alta afinidad que inhibe las PBP2, con la posterior formación de esferoplastos (células susceptibles a cambios de presión osmótica), lo que determina su actividad bactericida.^{34,35}

Microorganismos como *P. aeruginosa* son caracterizados por tener un gran complejo de resistencias intrínsecas y adquiridas, con notable disminución en la susceptibilidad a la mayoría de los antibióticos, por ende, su tratamiento es complejo y con frecuentes fallas terapéuticas que conllevan al uso de fármacos con cargas de toxicidad en los pacientes,³⁶ por ello se estudia la actividad anti-*Pseudomonas* de ZID, un nuevo inhibidor quimiotipo que no se ve alterado por los mecanismos de resistencia clásicos. Se buscó la utilización de este inhibidor en combinación con diversos antibióticos observándose mayor potenciación cuando estaba en conjunto con el cefepime, ya que aumentó la susceptibilidad de varias cepas multiresistentes, de igual manera el doripenem y meropenem mostraron mayor efecto que con el imipenem.³⁴

Se comparó la actividad de cefepime-zidebactam (FEP-ZID) con un panel de antibióticos usados para el tratamiento bacterias multidrogoresistentes (MDR), y se encontró una potente respuesta con disminución de la concentración mínima inhibitoria en 132 aislamientos analizados del estudio, como se expresa en la Tabla 1 sólo la polimixina B en la mayoría de los casos obtuvo valores semejantes y en algunos superan la CMI.³⁷

Tabla 1. Actividad antimicrobiana de agentes farmacológicos contra aislamientos bacterianos multidrogoresistentes. FEP-ZID, Cefepime-zidebactam; MIC, concentración mínima inhibitoria; MIC 50, concentración mínima inhibitoria del 50% de los aislamientos; MIC 90, concentración mínima inhibitoria del 90% de los aislamientos. Tomado y modificado de ³⁶

Agente	Resultados de las CMI de 132 aislamientos bacterianos multidrogoresistentes (µg/mL)		
	Rango CMI	CMI 50	CMI 90
FEP-ZID	0,03 - ≥ 128	0,5	16
Cefepime	0,03 - ≥ 128	16	≥ 128
Cefoperazona + sulbactam	≤ 0,25 - ≥ 64	16	≥ 64
Ceftolozano + tazobactam	≤ 0,06 - ≥ 64	32	≥ 64
Piperacilina + tazobactam	0,5 - ≥ 256	128	≥ 256
Ceftazidima	≤ 0,06 - ≥ 256	128	≥ 256
Imipenem	≤ 0,06 - ≥ 256	44	128
Amikacina	≤ 0,25 - ≥ 256	16	≥ 256
Levofloxacina	0,03 - ≥ 32	16	≥ 32
Polimixina B	0,25 - ≥ 16	1	≥ 16

La combinación FEP-ZID evidenció su acción inhibitoria en las betalactamasas clase A y C de Ambler, mientras que en las carbapenemasas clase B y D se redujo su actividad inhibitoria, pero obtuvo mejores rendimientos en comparación con los demás antibióticos, con excepción de la enzima OXA-48. Los resultados validan su efectividad in vitro contra varias cepas resistentes. Se asocia la susceptibilidad reducida de FEP-ZID a carbapenemasas de clase B (IMP o VIM) y mecanismos de resistencia como bombas de flujo (Mex), porinas reducidas (Opr) o AmpC sobre-expresada³⁷

Estudios con *Acinetobacter baumannii* y *P. aeruginosa* resistentes a betalactámicos, evaluaron in vivo la farmacodinámica de FEP-ZID en modelos de infección pulmonar neutropénica de ratón, proporcionando resultados en donde se demostró que la actividad del cefepime in vivo fue mejorada con la administración conjunta de ZID al tener mayor efecto bactericida. Por lo tanto, el zidebactam a parte de tener efectos inhibidores, potencia la acción del cefepime.^{38,39}

Si los resultados in vitro de FEP-ZID fueran igual de eficientes en la clínica de humanos, se podría considerar su capacidad de tratar y controlar gran variedad de bacterias que expresan multirresistencia, disminuyendo así la mortalidad en pacientes. Actualmente el zidebactam se encuentra en estudios clínicos de la fase 1.^{6,40}

GRUPO BORONATOS CÍCLICOS

Los boronatos cíclicos (Fig. 5) a diferencia de los DBO⁴¹ que en su mayoría solo actúan sobre los grupos SBL, tienen la capacidad de actuar también sobre las metalo-betalactamasas, es decir, es un grupo de inhibidores de amplio espectro, los cuales se encuentran en estudios clínicos en su mayoría para su aprobación en el tratamiento de infecciones por Gram negativos productores de betalactamasas.^{42,43} Aunque se considera que adquirir una molécula con aplicación a serin-betalactamasa (SBL) y metalo-Betalactamasa (MBL) es difícil, ya que son dos tipos de enzimas estructuralmente diferentes, aun así, comparten una estructura en el primer intermedio tetraédrico aniónico, y el boronato actúa como análogo a este (Fig. 6).

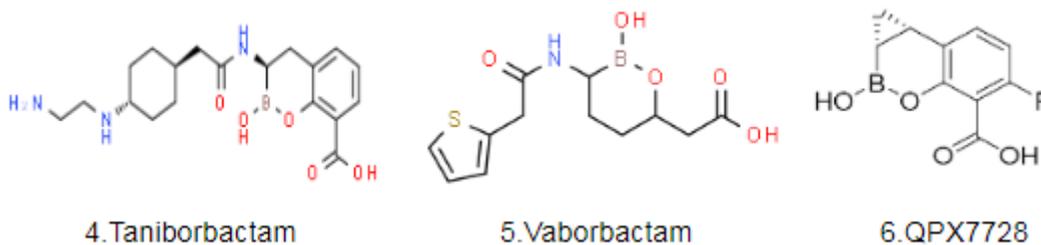


Figura 5. Inhibidores de betalactamasa del grupo boronato cíclico¹¹

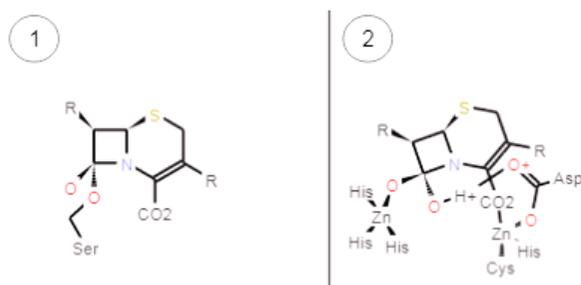


Figura 6. 1: intermedio tetraédrico por hidrólisis en serin beta-lactamasa. 2: Intermedio tetraédrico por hidrólisis en metalo-beta-lactamasa. Los elementos del primer intermedio tetraédrico son comunes a ambos mecanismos. Tomado y modificado de ⁴¹

Un estudio demostró que los boronatos bicíclicos pueden inhibir la actividad de beta-lactamasas de todos los grupos de Ambler, tales como TEM-1 y CTX-M-15 clase A, metalobeta-lactamasas de *Bacillus cereus* clase B, AmpC de *P. aeruginosa* clase C, OXA-48 y OXA-23 clase D.⁴² Otro estudio respalda la conclusión de que los boronatos bicíclicos mejoran la cobertura clínica por la adición de boronatos, este estudio se realizó en conjunto con meropenem para la inhibición de beta-lactamasas AmpC de *P. aeruginosa*, los análisis de cristalografía evidenciaron la formación de un complejo tetraédrico, lo que se alinea con otros estudios sobre el método de acción de los boronatos bicíclicos donde imitan intermedios tetraédricos comunes a la catálisis de SBL y MBL.^{43,44}

1. TANIBORBACTAM (VNRX-5133)

Es un tipo de inhibidor de beta-lactamasas perteneciente al grupo de boronato cíclico (Fig. 5); es una molécula que se estudia en combinación con cefepime para el tratamiento de infecciones por Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem (CRE) y *P. aeruginosa* resistente a carbapenem (CRPA) productoras de β -lactamasa que se encuentra en fase 3,⁴⁵ siendo este el primer inhibidor de beta-lactamasa con acción directa a beta-lactamasas de todos los grupos de Ambler.⁴³

Hamrick *et al* (2020) explican que “La inhibición se logra imitando la estructura del estado de transición y explotando las interacciones con residuos del sitio activo altamente conservados (...), en el que se forma un complejo no covalente, seguido de la formación de un enlace covalente reversible con el residuo de serina del sitio activo”.⁴³ Este nuevo inhibidor tiene la capacidad de cambiar de estados de hibridación para

generar una mayor potencia Sp²-Sp³ (combinación de orbitales S y P, para formar orbitales híbridos, con orientación lineal).⁴⁶

Según un estudio, se comprobó que el taniborbactam amplió el espectro del cefepime dando como resultado la activación de cefepime en un 97 % en cepas de *E. coli* modificadas genéticamente para producción de enzimas beta-lactamasas de todos los grupos de Ambler (A, B,C y D); otro dato que arrojó este estudio fue que taniborbactam restableció la actividad antibacteriana de cefepime contra 102 aislamientos clínicos de Enterobacteriaceae probados y de 38 de 41 aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* presentando mejoras en comparación con la actividad de cefepime solo.⁴³

Estudios de inhibición de taniborbactam en infecciones bacterianas resistentes a carbapenem, demostraron también la capacidad de este inhibidor de activar la acción de cefepime en un modelo de infección pulmonar neutropénica y en un modelo de infección del tracto urinario ascendente en ratón, y se realizó una comparación con la acción de cefepime en monoterapia. Los resultados de este estudio indicaron que en la dosificación por vía subcutánea de 32 mg/Kg de cefepime como monoterapia no se logró una reducción en el recuento bacteriano en el tejido pulmonar, mientras que una dosificación en combinación de cefepime (32 mg/Kg) con taniborbactam (16 mg/Kg) vía subcutánea mostró una reducción mayor a 4 Log en el recuento bacteriano en el tejido pulmonar.⁴⁴

En el modelo de infección del tracto urinario en ratón, cefepime (16 mg/kg) más taniborbactam (8 mg/kg) dosificado dos veces al día, demostró una reducción > 2 Log en los recuentos bacterianos viables en el riñón.

2. VABORBACTAM (RPX7009)

El vaborbactam es un nuevo inhibidor de beta-lactamasas basado en un farmacóforo de ácido borónico cíclico. El átomo de boro en los ácidos borónicos, actúa como electrófilo haciendo posible la formación de un enlace covalente reversible serinaboronato.⁴⁷ En 1978 se describió como un inhibidor de β -lactamasas al ácido fenilborónico, convirtiéndose así en la base de diversas investigaciones para el desarrollo de nuevos inhibidores.⁴⁸ La afinidad de los boronatos por beta-lactamasas de tipo carbapenemasas de serina se produce debido a la formación de un

enlace covalente reversible entre la serina catalítica y el boronato electrofílico, que simula el estado de transición entre acilación – desacilación.⁴⁷ El espectro de la inhibición de betalactamasas por vaborbactam, el impacto del flujo bacteriano y la permeabilidad en su actividad se determinaron utilizando un panel de cepas con betalactamasas clonadas de varias clases y un panel de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa 3 (KPC-3) que produce cepas isogénicas con diversas combinaciones de eflujo y mutaciones de porina.⁴⁸

El vaborbactam (Fig. 5) es un inhibidor potente de las carbapenemasas de clase A, como KPC, de igual manera para otras betalactamasas de clase A (CTX-M, TEM, SHV) y clase C (P99, FOX, MIR).⁴⁹ El RPX7009 no presenta acción inhibitoria en carbapenemasas de clase D o clase B. Al combinarse con meropenem, el vaborbactam tiene mayor potencia en comparación con la acción de vaborbactam con otros antibióticos dirigidos a cepas que producen KPC.⁵⁰

El vaborbactam cruza la membrana externa de *K. pneumoniae* usando las proteínas OmpK35 y OmpK36, siendo OmpK36 la porina de mayor afinidad.⁴⁹ El vaborbactam es un inhibidor de betalactamasas altamente activo que restaura la actividad del meropenem y otros antibióticos betalactámicos en bacterias productoras de betalactamasas, particularmente las de la familia Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem productoras de KPC.⁵⁰

De acuerdo con la inhibición de la betalactamasa, el vaborbactam reduce las CMI de meropenem para las cepas de *K. pneumoniae* debido a una combinación de producción de betalactamasa de espectro extendido, producción de betalactamasa de clase C y permeabilidad reducida debido a mutaciones de porina.⁴⁸

El meropenem-vaborbactam se ha estudiado en dos ensayos de fase III, TANGO-I y TANGO-II, dirigidos a los microorganismos Gram negativos no susceptibles. TANGO-I fue un ensayo multicéntrico, de control activo para valorar la eficacia y solidez de meropenem-vaborbactam para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, incluyendo la pielonefritis aguda.⁵¹ Entre los pacientes con infección complicada del tracto urinario y el crecimiento de un patógeno basal, se determinó que el meropenem-vaborbactam es superior al piperacilina-tazobactam según la resolución de los síntomas y la erradicación microbiana al final de la terapia intravenosa.⁵² TANGO-II fue un en-

sayo multicéntrico comparativo para valorar la eficacia y solidez de meropenem-vaborbactam versus la mejor terapia disponible para las infecciones por CRE.⁵¹

Las bacterias Gram negativas combinan el flujo activo, la selección de porinas y la optimización de la actividad de la β -lactamasa para adquirir un nivel alto de resistencia a los β -lactámicos.⁵³ Teniendo esto en cuenta meropenem-vaborbactam ha sido indicado para el tratamiento de infecciones en adultos tales como: infección urinaria complicada (IUC) incluida la pielonefritis, infección intraabdominal complicada (IIAC), neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) e infecciones debidas a microorganismos Gram negativos aerobios en adultos con opciones de tratamiento limitadas.⁵⁴

La resistencia a los antibióticos β -lactámicos, en bacterias Gram negativas, se asocia comúnmente a la producción de enzimas, incluidas las BLEE y las carbapenemasas que pertenecen a diferentes clases moleculares.⁸ Por ende, a medida que aumenta la incidencia de infecciones por bacterias Gram negativas, para las que quedan pocos tratamientos efectivos, también lo hace la contribución de diferentes enzimas β -lactamasas que participen en la hidrólisis de fármacos capaces de contrarrestar este problema clínico.⁵⁵

En hospitales de New York se han descrito aislamientos clínicos resistentes a meropenem-vaborbactam, lo que se ha asociado con una disminución de la permeabilidad de la membrana, por reducción de porinas (ompK35 y ompK36), aunque mantiene un espectro de acción idóneo para su comercialización y uso como tratamiento en infecciones graves por enterobacterias que expresan carbapenemasas (KPC).⁵⁶

3. QPX 7728

Este fármaco es un inhibidor con espectro muy amplio, el cual tiene actividad en las serin betalactamasas de clase A, C y D, incluyendo las carbapenemasas de estos grupos, gracias a su alta afinidad con el residuo catalítico de serina el cual se une covalentemente al átomo de Boro del inhibidor.⁵⁷ Se ha observado que este fármaco tiene capacidad inhibitoria en las enzimas de clase B exceptuando el subgrupo B3; y se sugiere que actúa con tres tipos de interacciones: puentes de sal y de hidrógeno asistidos por el carboxilato, contacto lipofílico de los anillos fenilo y ciclopropilo con las cadenas laterales que cubren el sitio activo y,

además, unión de ambos iones de Zinc en el sitio activo por el boronato hidroxilo, oxígeno del éster y un átomo de oxígeno del ácido carboxílico. La estructura compacta del QPX7728 (Fig. 5) y su falta de cadenas laterales distales, hacen que no pierda su estructura conformacional tras la unión con la enzima y así mismo evita interacciones desfavorables.^{58,59}

Los estudios para medir su espectro de inhibición se determinaron con un panel de antibióticos frente a diversas cepas bavcuerianas que expresaban betalactamasas de cada clase de Ambler. Se encontró que mejora significativamente la potencia de los antibióticos en cepas que producen BLEE (CTX-M, SHV, TEM, etc.) y carbapenemasas de la clase A (KPC, GES, etc.), actúa contra las enzimas codificadas cromosómicamente o por plásmidos de la clase C, inhibe las de clase D incluidas las carbapenemasas (OXA-48, OXA-23, etc.) y tiene acción contra diferentes metalo-betalactamasas (NDM, VIM, IMP, etc.).⁵⁹

Al evaluar el uso de este fármaco combinado con MEM, se observó una buena asociación y un rendimiento destacable; para ello se realizó un estudio *in vitro* con 598 aislamientos clínicos de bacterias resistentes a carbapenémicos y algunas con mutaciones de porinas, los resultados de este estudio fueron concluyentes, y se demostró que este fármaco tiene la capacidad de inhibir las CRE con mayor eficiencia que inhibidores ya aprobados como: Avibactam, relebactam y vaborbactam; en el caso de las mutaciones de porinas aumentó la CMI; sin embargo, tiene mejores resultados en comparación con los inhibidores comerciales.⁶⁰

Las investigaciones descritas indican su potencial como inhibidor de amplio espectro, su posible asociación con diferentes antibióticos y su viabilidad para un mayor desarrollo, ya que podría permitir el tratamiento de una amplia gama de infecciones bacterianas multirresistentes.

OTROS GRUPOS

1. RODANINAS

Las rodaninas son una de las pocas clases de compuestos que inhiben las PBP, SBL, y como se informó recientemente, las subfamilias MBL.⁶¹ Las bacterias que expresan MBL representan una amenaza cada vez mayor para la salud humana, por esta razón, es de

gran importancia descubrir inhibidores para esta clase de β -lactamasa.⁶²

La hidrólisis de rodaninas lleva a la inhibición de MBL mediante un fuerte inhibidor tío-enolato unido por quelación del zinc, siguiendo así la unión de algunos productos intermedios en la hidrólisis de β -lactamasas. Estos compuestos exhiben actividad inhibitoria frente a enzimas con capacidad de inhibir las clases A y C, y tienen actividad antimicrobiana en algunos casos gracias a la inhibición PBP siendo esta de carácter competitivo o no competitivo.⁶¹

La dificultad con estos compuestos es su “promiscuidad”, ya que tienen la capacidad de inhibir enzimas importantes como aldosa reductasas, histona desacetilasas y ARN polimerasas, entre otras.⁶³ Los subtipos de origen de las rodaninas ML302F y ML302 son inhibidores sumamente fuertes de MBL, como ML302F que puede restaurar exitosamente la susceptibilidad a cepas resistentes tanto *in vitro* como *in vivo*, por ende representa un inhibidor estructuralmente interesante en la búsqueda de nuevos inhibidores de MBL.⁶⁴

2. INHIBIDORES DE METALOBETALACTAMASAS (MBL)

Actualmente las MBL se han extendido de manera incontrolada en el mundo con predominio en Asia, siendo las enzimas NDM, VIM e IMP, las MBL de mayor importancia por pertenecer a un grupo característico y por codificarse mediante plásmidos. Estas enzimas son encontradas con mayor frecuencia en bacterias Gram negativas no fermentadoras y pertenecen al grupo B de la clasificación de Ambler,⁵ lo que supone un reto para la clínica y el tratamiento de infecciones por bacterias que expresan MBL.

Recientemente se iniciaron diversos estudios con diferentes candidatos a inhibidores para estudios preclínicos, pero ninguno ha logrado llegar a la fase clínica por diferentes motivos tales como: toxicidad, especificidad, bajo espectro, etc.⁶⁵

Sin embargo, se han hecho grandes acercamientos con moléculas que tienen gran potencial de inhibición como el compuesto ANT 431, el cual es un inhibidor específico competitivo de las MBL, que según estudios de competencia de sustratos no representa toxicidad en células humanas a concentraciones inferiores de 100 μ M y restaura la susceptibilidad frente al carbapenem meropenem (MEM) de las enzimas NDM-1 y VIM-2; pero su espectro es reducido, ya que es un

inhibidor débil ante variantes productoras de MBL, lo que limitó su desarrollo como candidato en estudios clínicos.^{66,67} Los derivados del ácido picolínico tienen capacidad de inhibir un amplio espectro de MBL, pero no cumplen con las constantes de inhibiciones bajas necesarias para estudios clínicos; no obstante, aún se siguen abordando las posibilidades de generar análogos con un mayor potencial de inhibición.⁶⁸

Los compuestos quelantes de iones metálicos conocidos por formar complejos de Zinc en el sitio activo de la enzima, como los macrocíclicos, entre los que destaca el 1,4,7-triazacilononano (TACN) por su efecto citotóxico mínimo y potenciación de la actividad antimicrobiana en conjunto con MEM, se proponen como modelo para más estudios y posible desarrollo clínico. Otro candidato inhibidor, es el ácido 1,4,7-triazacilononano-1,4,7-triacético (NOTA), el cual se limitó a estudios *in vitro* por sus características fisicoquímicas, pero sus derivados resultaron ser mejores y más confiables.⁶⁹

Los acíclicos tetrakis (2-pyridimethyl) etilendiamina (TPEN) y amina di-2-picolilo (DPA), revelan un mayor potencial, aunque es necesario utilizar grandes concentraciones en determinadas enzimas para conseguir el resultado inhibitorio, lo que puede ocasionar efectos citotóxicos. Actualmente se siguen estudiando sus características en combinación con otras moléculas y las consecuencias que puedan llegar a generar.⁷⁰

Es importante anotar que se requiere diversificar y ahondar en los estudios de las distintas y nuevas moléculas inhibitorias; si bien la mayoría no llegan a ensayos clínicos sirven como base o punto de partida para el desarrollo de nuevas investigaciones y futuros inhibidores.

Conclusiones

El aumento en las fallas terapéuticas antimicrobianas, en los últimos años, ha sido un factor determinante para iniciar los estudios de nuevas moléculas o compuestos que tengan buena correlación farmacodinamia y farmacocinética. Es importante resaltar que gran variedad de los inhibidores que actualmente se encuentran en estudio tienen acciones bactericidas, logrando potenciar la acción y protección del antibiótico utilizado en combinación, generando grandes expectativas para su utilización a nivel clínico.

Las recientes investigaciones se enfocan en encontrar inhibidores que tengan la capacidad de actuar sobre la mayoría de las betalactamasas. Si bien, no se ha logrado una eficacia al 100% y cada vez se detectan nuevos tipos de enzimas bacterianas que inactivan los antibióticos, se han hecho grandes aproximaciones para dar respuesta ante este tipo de resistencia; de igual manera, la combinación adecuada con diversos betalactámicos ha aumentado su potencial uso clínico.

Algunos candidatos se encuentran en fases de experimentación *in vitro*, mientras que otros están en las fases clínicas (Tabla 2) decisivas para su producción masiva y pronta utilización como tratamientos en infecciones provocadas por bacterias multidrogo-resistentes que expresan diferentes betalactamasas. Por tanto, estos nuevos inhibidores abren las puertas a nuevas estrategias terapéuticas dirigidas contra infecciones causadas por bacterias productoras de betalactamasas.

Tabla 2. Comparación entre los diferentes inhibidores de betalactamasa no betalactámicos

Inhibidor	Betalactamasas				Fase pre-clínica	Fases clínicas			Aprobación por la FDA
	Serin			Metalo		I	II	III	
	A	C	D	B					
Avibactam	✓	✓	+-					2015	
Nacubactam	✓	✓	+-	+-		x			
Zidebactam	✓	✓	+-			x			
Taniborbactam	✓	✓	✓	✓			x		
Vaborbactam	✓	✓	✓	✓				2017	
QPX 7728	✓	✓	✓	✓	x				
Rodaninas	✓	✓		✓	x				

Nota: ✓: Inhibición para la betalactamasa. +-: Algunas enzimas del grupo. X: Fase clínica actual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. **Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO.** Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4).
2. **El Salabi A, Walsh TR, Chouchani C.** Extended spectrum β -lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria. *Crit Rev Microbiol.* 2013;39(2):113–22.
3. **Partridge SR, Tsafnat G.** Automated annotation of mobile antibiotic resistance in Gram-negative bacteria: the Multiple Antibiotic Resistance Annotator (MARA) and database. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(4):883–90.
4. **Campion M, Scully G.** Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med.* 2018;33(12):647–55.
5. **Bush K, Jacoby GA.** Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969–76.
6. **Bush K, Bradford PA.** Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(5):295–306.
7. **Food & Drug Administration.** Novel Drug Approvals for 2015 | FDA. [Internet]. 2016 [Consultado 2020 Nov 10]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2015>
8. **Food & Drug Administration.** Novel Drug Approvals for 2017 | FDA. [Internet]. 2019 [Consultado 2020 Nov 10]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2017>
9. **Food & Drug Administration.** Novel Drug Approvals for 2019 | FDA. [Internet]. 2020 [Consultado 2020 Nov 10]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2019>
10. **Ho S, Nguyen L, Trinh T, MacDougall C.** Recognizing and Overcoming Resistance to New Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitor Combinations. *Curr Infect Dis Rep.* 2019;21(10):1–10.
11. **ChemSpider.** ChemSpider | Buscar y compartir química. [Internet]. [Consultado 2020 Nov 10]. Disponible en: <http://www.chemspider.com/>
12. **Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PRS, et al.** Ceftazidime-avibactam: A novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs.* 2013;73(2):159–77.
13. **Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, Gu RF, Hu J, Kern G, et al.** Avibactam is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(29):11663–8.
14. **Wang DY, Abboud MI, Markoulides MS, Brem J, Schofield CJ.** The road to avibactam: the first clinically useful non- β -lactam working somewhat like a β -lactam. *Future Med Chem.* 2016;8(10):1063–84.
15. **Abboud MI, Dambon C, Brem J, Smargiasso N, Mercuri P, Gilbert B, et al.** Interaction of avibactam with class B metallo- β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(10):5655–62.
16. **Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al.** Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(8):e00883-17.
17. **Krishnan NP, Nguyen NQ, Papp-Wallace KM, Bonomo RA, van den Akker F.** Inhibition of *Klebsiella* β -Lactamases (SHV-1 and KPC-2) by Avibactam: A Structural Study. Silman I, editor. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136813.
18. **Lahiri SD, Mangani S, Durand-Reville T, Benvenuti M, De Luca F, Sanyal G, et al.** Structural insight into potent broad-spectrum inhibition with reversible recyclization mechanism: Avibactam in complex with CTX-M-15 and *Pseudomonas aeruginosa* AmpC β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(6):2496–505.
19. **Stachyra T, Pêcheureau MC, Bruneau JM, Claudon M, Frère JM, Miossec C, et al.** Mechanistic studies of the inactivation of TEM-1 and P99 by NXL104, a novel non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(12):5132–8.
20. **Food & Drug Administration.** FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about dose confusion and medication error with antibacterial drug Avycaz (ceftazidime and avibactam). [Internet] 2015 [Consultado 2020 Nov 10]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-cautions-about-dose-confusion-and-medication-error-antibacterial>
21. **Rup AR, Dash AK, Patnaik S.** Ceftazidime-Avibactam for Hospital Acquired Pneumonia Due to Extended Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Indian Journal of Pediatrics.* 2020;88:290–291.
22. **Tsolaki V, Mantzarlis K, Mpakalis A, Malli E, Tsimopoulos F, Tsiogianni A, et al.** Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening infections by carbapenem-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3):e02320-19.

23. **Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilarranz R, et al.** Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(2):e01964-16
24. **Ruggiero M, Papp-Wallace KM, Brunetti F, Barnes MD, Bonomo RA, Gutkind G, et al.** Structural insights into the inhibition of the extended-spectrum β -lactamase PER-2 by avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(9).
25. **Humphries RM, Yang S, Hemarajata P, Ward KW, Hindler JA, Miller SA, et al.** First report of ceftazidime-avibactam resistance in a KPC-3-expressing *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6605-7.
26. **Mallalieu NL, Winter E, Fettner S, Patel K, Zwanziger E, Attley G, et al.** Safety and pharmacokinetic characterization of nacubactam, a novel β -lactamase inhibitor, alone and in combination with meropenem, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5):e02229-19.
27. **Morinaka A, Tsutsumi Y, Yamada M, Suzuki K, Watanabe T, Abe T, et al.** OP0595, a new diazabicyclooctane: Mode of action as a serine β -lactamase inhibitor, antibiotic and β -lactam "enhancer." *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(10):2779-86.
28. **Barnes MD, Taracila MA, Good CE, Bajaksouzian S, Rojas LJ, Van Duin D, et al.** Nacubactam enhances meropenem activity against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(8):e0043219.
29. **Kaku N, Kosai K, Takeda K, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, et al.** Efficacy and Pharmacokinetics of the Combination of OP0595 and Cefepime in a Mouse Model of Pneumonia Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(7):e0082817.
30. **Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Woodford N.** Activity of OP0595/ β -lactam combinations against Gram-negative bacteria with extended-spectrum, AmpC and carbapenem-hydrolysing β -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(11):3032-41.
31. **Mushtaq S, Vickers A, Woodford N, Haldimann A, Livermore DM.** Activity of nacubactam (RG6080/OP0595) combinations against MBL-producing enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(4):953-60.
32. **Morinaka A, Tsutsumi Y, Yamada K, Takayama Y, Sakakibara S, Takata T, et al.** In vitro and in vivo activities of the diazabicyclooctane OP0595 against AmpC-derepressed *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antibiot (Tokyo).* 2017;70(3):246-50.
33. **Monogue ML, Giovagnoli S, Bissantz C, Zampaloni C, Nicolau DP.** In vivo efficacy of meropenem with a novel non-lactam- β -lactamase inhibitor, nacubactam, against gram-negative organisms exhibiting various resistance mechanisms in a murine complicated urinary tract infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(9).
34. **Moya B, Barcelo IM, Bhagwat S, Patel M, Bou G, Papp-Wallace KM, et al.** WCK 5107 (Zidebactam) & WCK 5153 Are Novel Inhibitors of PBP2 Showing Potent " β -Lactam Enhancer" Activity against *Pseudomonas aeruginosa*, Including Multidrug-Resistant Metallo- β -Lactamase-Producing High-Risk Clones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(6):e02529.
35. **Sader HS, Castanheira M, Huband M, Jones RN, Flamm RK.** WCK 5222 (cefepime-zidebactam) antimicrobial activity against clinical isolates of gram-negative bacteria collected worldwide in 2015. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(5).
36. **Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G.** The "Old" and the "New" antibiotics for MDR Gram-negative pathogens: For whom, when, and how. *Front Public Heal.* 2019;7:151.
37. **Thomson KS, Abdelghani S, Snyder JW, Thomson GK.** Activity of cefepime-zidebactam against multidrug-resistant (Mdr) gram-negative pathogens. *Antibiotics.* 2019;8(1).
38. **Bhagwat SS, Periasamy H, Takalkar SS, Palwe SR, Khande HN, Patel M V.** The Novel β -Lactam Enhancer Zidebactam Augments the In Vivo Pharmacodynamic Activity of Cefepime in a Neutropenic Mouse Lung *Acinetobacter baumannii* Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Apr 1 ;63(4).
39. **Kidd JM, Abdelraouf K, Nicolau DP.** Efficacy of human-simulated bronchopulmonary exposures of cefepime, zidebactam and the combination (WCK 5222) against MDR *Pseudomonas aeruginosa* in a neutropenic murine pneumonia model. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Jan;75(1):149-55.
40. **Butler MS, Paterson DL.** Antibiotics in the clinical pipeline in October 2019. *J Antibiot (Tokyo).* 2020;73(6):329-64.
41. **Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Zhanel M, et al.** Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs.* 2018;78(1):65-98.
42. **Cahill ST, Cain R, Wang DY, Lohans CT, Wareham DW, Oswin HP, et al.** Cyclic boronates inhibit all classes of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(4):e02260.
43. **Hamrick JC, Docquier JD, Uehara T, Myers CL, Six DA, Chatwin CL, et al.** VNRX-5133 (Taniborbactam), a broad-spectrum inhibitor of serine- and metallo- β -lactamases, restores activity of cefepime in enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3).

44. **Liu B, Trout REL, Chu GH, McGarry D, Jackson RW, Hamrick JC, et al.** Discovery of Taniborbactam (VNRX-5133): A Broad-Spectrum Serine- And Metallo- β -lactamase Inhibitor for Carbapenem-Resistant Bacterial Infections. *J Med Chem.* 2020;63(6):2789–801.
45. **U.S National Library of Medicine.** Safety and Efficacy Study of Cefepime/VNRX-5133 in Patients With Complicated Urinary Tract Infections. *Case Med Res.* 2000;NCT03840148
46. **Krajnc A, Brem J, Hinchliffe P, Calvopiña K, Panduwawala TD, Lang PA, et al.** Bicyclic Boronate VNRX-5133 Inhibits Metallo- And Serine- β -Lactamases. *J Med Chem.* 2019;62(18):8544–56.
47. **Tsivkovski R, Lomovskaya O.** Potency of vaborbactam is less affected than that of avibactam in strains producing KPC-2 mutations that confer resistance to ceftazidime-avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(4).
48. **Hecker SJ, Reddy KR, Totrov M, Hirst GC, Lomovskaya O, Griffith DC, et al.** Discovery of a cyclic boronic acid β -lactamase inhibitor (RPX7009) with utility vs class A serine carbapenemases. *J Med Chem.* 2015;58(9):3682–92.
49. **Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Tsivkovski R, Griffith DC, et al.** Vaborbactam: Spectrum of beta-lactamase inhibition and impact of resistance mechanisms on activity in enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(11):e01443-17.
50. **Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Dudley MN, Lomovskaya O.** Meropenem-vaborbactam resistance selection, resistance prevention, and molecular mechanisms in mutants of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12):e01694-17.
51. **Petty LA, Henig O, Patel TS, Pogue JM, Kaye KS.** Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Infection and Drug Resistance.* Dove Medical Press; 2018;11:1461-72.
52. **Wilson WR, Kline EG, Jones CE, Morder KT, Mettus RT, Doi Y, et al.** Effects of KPC variant and porin genotype on the in vitro activity of meropenem-vaborbactam against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(3):e02048-18.
53. **Llarrull LI, Testero SA, Fisher JF, Mobashery S.** The future of the β -lactams. *Curr Opin Microbiol.* 2010;13(5):551–7.
54. **Lee Y, Kim J, Trinh S.** Meropenem-Vaborbactam (VabomereTM): Another Option for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *PT.* 2019;44(3):110–3:110-113.
55. **Drawz SM, Papp-Wallace KM, Bonomo RA.** New β -lactamase inhibitors: A therapeutic renaissance in an MDR world. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;58(4):1835–46:1835-46.
56. **Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Quale J, et al.** Activity of meropenem combined with RPX7009, a novel β -lactamase inhibitor, against gram-negative clinical isolates in New York City. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(8):4856–60.
57. **Hecker SJ, Reddy KR, Lomovskaya O, Griffith DC, Rubio-Aparicio D, Nelson K, et al.** Discovery of Cyclic Boronic Acid QPX7728, an Ultrabroad-Spectrum Inhibitor of Serine and Metallo- β -lactamases. *J Med Chem.* 2020;63(14):7491–507:7491-7507.
58. **Tsivkovski R, Totrov M, Lomovskaya O.** Biochemical characterization of QPX7728, a new ultrabroad-spectrum beta-lactamase inhibitor of serine and metallo-beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(6).
59. **Lomovskaya O, Tsivkovski R, Nelson K, Rubio-Aparicio D, Sun D, Totrov M, et al.** Spectrum of beta-lactamase inhibition by the cyclic boronate QPX7728, an ultrabroad-spectrum beta-lactamase inhibitor of serine and metallo-beta-lactamases: Enhancement of activity of multiple antibiotics against isogenic strains expressing single beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(6).
60. **Nelson K, Rubio-Aparicio D, Sun D, Dudley M, Lomovskaya O.** In vitro activity of the ultrabroad-spectrum-beta-lactamase inhibitor QPX7728 against Carbapenem-Resistant Enterobacteriales with varying intrinsic and acquired resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(8).
61. **Brem J, Van Berkel SS, Aik W, Rydzik AM, Avison MB, Pettinati I, et al.** Rhodanine hydrolysis leads to potent thioenolate mediated metallo- β 2-lactamase inhibition. *Nat Chem.* 2014;6(12):1084–90:1084-90.
62. **McGeary RP, Tan DT, Schenk G.** Progress toward inhibitors of metallo- β -lactamases. *Future Med Chem.* 2017;9(7):673–91.
63. **Zhang D, Markoulides MS, Stepanovs D, Rydzik AM, El-Hussein A, Bon C, et al.** Structure activity relationship studies on rhodanines and derived enethiol inhibitors of metallo- β -lactamases. *Bioorg Med Chem.* 2018;26(11):2928–36:2928-36.
64. **Betts JW, Phee LM, Abdul Momin MHF, Umland KD, Brem J, Schofield CJ, et al.** In vitro and in vivo activity of ML302F: A thioenolate inhibitor of VIM-subfamily metallo β -lactamases. *Medchemcomm.* 2016 Jan 20 ;7(1):190–3:190-3.
65. **Arjomandi OK, Hussein WM, Vella P, Yusof Y, Sidjabat HE, Schenk G, et al.** Design, synthesis, and in vitro and biological evaluation of potent amino acid-derived thiol inhibitors of the metallo- β -lactamase IMP-1. *Eur J Med Chem.* 2016 May;114:318–27. Disponible en:
66. **Everett M, Sprynski N, Coelho A, Castandet J, Bayet M, Bougnon J, et al.** Discovery of a novel

metallo- β -lactamase inhibitor that potentiates meropenem activity against carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(5).

- 67. Leiris S, Coelho A, Castandet J, Bayet M, Lozano C, Bougnon J, et al.** SAR Studies Leading to the Identification of a Novel Series of Metallo- β -lactamase Inhibitors for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections That Display Efficacy in an Animal Infection Model. *ACS Infect Dis.* 2019;5(1):131–40.
- 68. Thomas CA, Cheng Z, Yang K, Hellwarth E, Yurkiewicz CJ, Baxter FM, et al.** Probing the

mechanisms of inhibition for various inhibitors of metallo- β -lactamases VIM-2 and NDM-1. *J Inorg Biochem.* 2020;210:111123.

- 69. Somboro AM, Amoako DG, Sekyere JO, Kumalo HM, Khan R, Bester LA, et al.** 1,4,7-Triazacyclononane restores the activity of β -lactam antibiotics against metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: Exploration of potential metallo- β -lactamase inhibitors. *Appl Environ Microbiol.* 2019;85(3).
- 70. Azumah R, Dutta J, Somboro AM, Ramtahal M, Chonco L, Parboosing R, et al.** In vitro evaluation of metal chelators as potential metallo- β -lactamase inhibitors. *J Appl Microbiol.* 2016;120(4):860–7.