



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”

**SUSCEPTIBILIDAD A CEFTOLOZANE/AZOBACTAM EN CEPAS DE  
*PSEUDOMONAS AERUGINOSA* RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN EL  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA CMN “LA RAZA”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA

**DRA LUCÍA CARRAZCO IBARRA**

ASESOR

DRA YÉSSICA PÉREZ GONZÁLEZ

CD.MX, JULIO 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

Dr Bulmaro Manjarrez Tellez

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”. Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

---

Dra. Elena Urdez Hernández

Profesora titular del Curso de Infectología, Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”. Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

---

Dra Yéssica Pérez González

Asesor de tesis. Médico adscrito al servicio de Infectología de Adultos del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”. Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

---

Dra. Lucia Carrazco Ibarra

Residente de Segundo Año de la Especialidad de Infectología



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ"

TÍTULO DE TESIS  
**SUSCEPTIBILIDAD A CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM EN CEPAS DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA CMN "LA RAZA"**

**PRESENTA**

**DRA. LUCIA CARRAZCO IBARRA**

Residente de segundo año del curso de Especialización en Infectología de adultos en el Hospital de Infectología Dr. Daniel Méndez Hernández, Centro Médico Nacional "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Jacarandas S/N Col. La Raza. Del. Azcapotzalco, Ciudad de México, Matrícula 98366157 Teléfono: 55832211 Conmutador 57821088 y 57245900. Extensión: 23942. Celular: 5548508099 Correo electrónico: lucy\_star117@hotmail.com

**ASESOR TEÓRICO**

**DRA. YÉSSICA PÉREZ GONZÁLEZ**

Médico adscrito al servicio de Infectología de Adultos del Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Jacarandas S/N Col. La Raza. Del. Azcapotzalco, Ciudad de México D.F. Matrícula: 99062676 Teléfono: 55832211 Conmutador 57821088 y 57245900. Extensión: 23924. Celular: 5545443710. Correo electrónico: yessica\_s\_pg@hotmail.com

**COLABORADORES**

**DRA. MARÍA DEL CARMEN SILVA ESCAMILLA**

Médica adscrita al servicio de Epidemiología del Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS. Jacarandas S/N Col. La Raza. Del. Azcapotzalco, Ciudad de México. Matrícula: 99094827 Teléfono: 55832211 Conmutador 57821088 y 57245900. Extensión: 23924. Celular: 5528824937 Correo electrónico: carmensilva18gmail.com

**Q.F.B. EVA AURORA HERNÁNDEZ SÁNCHEZ**

Químico Jefe de Sección de Bacteriología Sanitaria en el Laboratorio Clínico del Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Jacarandas S/N Col. La Raza. Del. Azcapotzalco, Ciudad de México D.F. Matrícula: 99361312 Teléfono: 55832211 Conmutador 57821088 y 57245900. Correo electrónico: qfb\_evaura@yahoo.com.mx

**INSTITUCIÓN PARTICIPANTE:**

Hospital de infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "la Raza" del IMSS.

**DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES**

Infectología adultos, Laboratorio

**INTENCIÓN DIDÁCTICA**

Tesis de especialidad en infectología

## INDICE

|       |                            |    |
|-------|----------------------------|----|
| I.    | RESUMEN                    | 5  |
| II.   | ABSTRACT                   | 6  |
| III.  | ANTECEDENTES               | 7  |
| IV.   | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 16 |
| V.    | PREGUNTA DE INVESTIGACION  | 17 |
| VI.   | JUSTIFICACION              | 17 |
| VII.  | OBJETIVOS                  | 18 |
| VIII. | HIPOTESIS                  | 18 |
| IX.   | MATERIAL Y METODO          | 18 |
| X.    | CONSIDERACIONES ETICAS     | 20 |
| XI.   | RESULTADOS                 | 22 |
| XII.  | DISCUSION                  | 29 |
| XIII. | CONCLUSIONES               | 32 |
| XIV.  | ANEXOS                     | 33 |
| XV.   | BIBLIOGRAFIA               | 39 |

## I. RESUMEN

### SUSCEPTIBILIDAD A CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM EN CEPAS DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA CMN "LA RAZA"

Antecedentes: Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) resistentes a carbapenémicos son cada vez más frecuentes en nuestro medio. Conocer la susceptibilidad de las cepas de *P. aeruginosa* a ceftolozane/tazobactam en CMN La Raza podría justificar el uso de dicho antibiótico en casos de infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

Objetivo: determinar la prevalencia de susceptibilidad a ceftolozane/ tazobactam en cepas de hemocultivos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: Se realizó el estudio en cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémico aisladas en hemocultivo a partir de muestras recibidas en el laboratorio del Hospital de Infectología durante el periodo de estudio. Fué un estudio transversal ambispectivo. Se utilizaron discos de Ceftolozane/ tazobactam. Se calcularon frecuencias, Chi cuadrada, razón de momios de prevalencia, *p* estadística, intervalos de confianza y T de student mediante SPSS.

Resultados: En el presente estudio de las 60 cepas resistentes a carbapenémico, 31 fueron sensibles a cefepime (51.6%) y 32 (53.3%) sensibles a piperacilina tazobactam. En cuanto a gentamicina 32 cepas fueron sensibles (53.3%). 33 de 60 cepas fueron sensibles a ceftolozane /tazobactam (55%) mediante Kirby Bauer.

Conclusiones: se obtuvo una prevalencia de susceptibilidad a ceftolozane/ tazobactam en cepas de hemocultivos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos por debajo del valor reportado por la literatura. No se puede recomendar el uso empírico de ceftolozane/tazobactam en esta institución o en hospitales con elevada prevalencia de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

Palabras clave: ceftolozane tazobactam, *P. aeruginosa*

## II. ABSTRACT

### SUSCEPTIBILITY TO CEFTOLOZANE TAZOBACTAM IN CARBAPENEM RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* STRAINS AT HOSPITAL DE INFECTOLOGIA CMN "LA RAZA"

Background: infections due to carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* are becoming more frequent in our environment. Information about susceptibility of *P. aeruginosa* to ceftolozane tazobactam at Centro Medico Nacional La Raza could warrant the use of this antibiotic in hospital acquired infections due to carbapenem resistant *P. aeruginosa*.

Aim: determine the prevalence of susceptibility in bloodstream infections due to carbapenem resistant *P. aeruginosa* to ceftolozane tazobactam at a Third Level Hospital.

Material and methods: we performed a transversal ambispective study of *P. aeruginosa* strains obtained from blood culture samples received at Hospital de Infectologia during the study period. Sensibility was tested using ceftolozane/tazobactam discs. We used SPSS to obtain frequencies, Chi-squared, prevalence odds ratios, p value, confidence intervals and t student test.

Results: from the 60 carbapenem resistant strains, 31 (51.6%) were susceptible to cefepime and 32 (53.3%) were susceptible to piperacilin tazobactam. 32 strains were susceptible to gentamicina (53.3%). 33 out of 60 strains were susceptible to ceftolozane/ tazobactam (55%) by Kirby Bauer.

Conclusions: the prevalence of susceptibility to ceftolozane/ tazobactam in *P. aeruginosa* strains obtained from blood culture was behind the value reported in literature. We cannot recommend the empiric use of ceftolozane/ tazobactam in carbapenem resistant *P. aeruginosa* strains obtained by blood culture at this institution or in hospitals with high prevalence of carbapenem resistance *P. aeruginosa*.

Keywords: ceftolozane tazobactam, *P. aeruginosa*

### III. ANTECEDENTES

*P. aeruginosa* es un patógeno nosocomial que se aísla frecuentemente en algunas infecciones que amenazan la vida, incluyendo bacteriemia asociada a cuidados de la salud y neumonía, infecciones intraabdominales, urogenitales, de heridas quirúrgicas y quemaduras, así como de infecciones respiratorias crónicas en pacientes con fibrosis quística. Es un patógeno oportunista capaz de causar infecciones sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. Tiene una peculiar predilección por los tejidos blandos en donde puede ocasionar infecciones agudas o crónicas. Las infecciones crónicas en diferentes órganos pueden persistir por meses o años. Por ejemplo, los pacientes con fibrosis quística presentan infección crónica por *P. aeruginosa* y ésta puede persistir por décadas. Las infecciones agudas, pueden iniciar de forma local y rápidamente diseminarse y volverse sistémicas. *P. aeruginosa* posee diversos factores de virulencia los cuales incluyen proteasas, fosfolipasas, exotoxinas y endotoxinas.

i

#### Mecanismo de resistencia

En el 2011 los CDC encontró que el 7.1% de las infecciones asociadas a cuidados de la salud fueron causadas por *P. aeruginosa* en los Estados Unidos. La prevalencia de *P. aeruginosa* multidrogoresistente (MDR) ha incrementado en la última década hasta 30% en regiones de Europa. <sup>ii</sup>

Las bacterias MDR se definen como aislamientos resistentes a uno o más agentes de tres o más categorías de antimicrobianos. Estas bacterias frecuentemente presentan resistencia cruzada a múltiples clases de antimicrobianos. Las bacterias con resistencia extendida (XDR) se definen como cepas resistentes a más de un antimicrobiano perteneciente a cada familia de antimicrobianos. Pandrogoresistente (PDR) significa que una cepa es resistente a todas las clases de antimicrobianos aprobados (no existen antimicrobianos susceptibles a ese microorganismo). Esto significa que se debe hacer un examen de todos los



antibióticos aprobados para una bacteria particular y determinar que el aislamiento de esta especie es resistente a todos los agentes. Para las 3 definiciones la no susceptibilidad se refiere a un organismo con resistencia intermedia, resistente o no susceptible obtenido de un examen de susceptibilidad in vitro. <sup>iii</sup>

Los mecanismos más comunes de resistencia en *P. aeruginosa* son pérdida de porinas, aumento de expresión de bombas de eflujo (Mex AB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF- OprN, Mex XY) y producción constitutiva de betalactamasas. Esto refuerza la necesidad de un antimicrobiano que no se afecte por estos mecanismos. Los carbapenémicos solo resisten parcialmente estos mecanismos.

iv

¿Cuáles son los mecanismos de resistencia para betalactámicos?

En cuanto a la prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en América Latina un estudio realizado en 11 países informó que existía una prevalencia de *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) del 37% en el año 2011. En México la prevalencia fue de 71%. En otro estudio llevado a cabo por el programa SENTRY del 2011 al 2014 en 21 hospitales se encontró que la prevalencia de *E. coli* fue de 14.7 a 69.9%. En México la prevalencia fue de 69.9%. <sup>v</sup>

Las CTX (cefotaximasas) son betalactamasas de espectro extendido, que hidrolizan cefalosporinas de tercera generación, y son codificadas por un gen contenido en un plásmido, que se disemina entre la familia de enterobacterias. Se deben a la amplia utilización de cefalosporinas de amplio espectro. <sup>vi</sup>

En cuanto a las enterobacterias, las cepas de *E. coli* productoras de CTX han alcanzado proporciones endémicas. En Colombia hay reportes de CTX –M- 1. En Ecuador se han documentado CTX –M-1, CTX- M-2 y CTX-M- 9. El grupo CTX M-9 se ha descrito en Bolivia (43%), Argentina (6%) y Brazil (1.2%). En México se ha reportado la presencia de CTX-M-1 subtipo CTX-M-15. <sup>vii</sup>

En un estudio de 120 cepas de *P. aeruginosa* los mecanismos de resistencia más comunes fueron pérdida de la porina OprD y desrepresión de Amp C. Las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) elevadas para meropenem e imipenem, que no implicaban la pérdida total de susceptibilidad del microorganismo a estos fármacos, se relacionaron con pérdida de OprD. La actividad de Amp C desreprimida se observó en 57 cepas de *P. aeruginosa*.<sup>viii</sup>

Los carbapenémicos son los antibióticos de elección para el tratamiento de cepas de enterobacterias y *P. aeruginosa* MDR. Sin embargo, recientemente con el incremento en las cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémico el tratamiento se ha convertido en un reto ya que algunas betalactamasas como las metalobetalactamasas, pueden hidrolizar estos antibióticos y su actividad catalítica no se inhibe por inhibidores como sulbactam, ácido clavulánico o tazobactam. Las enzimas Amp C son capaces de hidrolizar parcialmente a los betalactámicos y se inhiben pobremente por el ácido clavulánico. Según un estudio clínico acerca de susceptibilidad a carbapenémico en cepas de *P. aeruginosa* MDR realizado en Egipto, el 26.5% de las cepas fueron resistentes. El porcentaje de cepas productoras de metalobetalactamasas (MBL) y Amp C fue de 28%.<sup>ix</sup>

Las opciones de tratamiento en cepas de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos son limitadas, y en la mayoría de los casos, se ha utilizado colistina sola o en combinación con otros antibióticos.

De acuerdo con el tipo de betalactamasa producida, en algunas cepas de *P. aeruginosa* se podría esperar aún sensibilidad a carbapenémicos, ya que no todas las betalactamasas tienen la capacidad de hidrolizarlos. En las cepas de *P. aeruginosa* que son resistentes a carbapenémicos, pero no se demuestra la producción de betalactamasas que hidrolicen dichos betalactámicos, se espera que existan otros mecanismos de resistencia asociados como la alteración de porinas.<sup>x</sup>

Mecanismos de resistencia asociados a pérdida de susceptibilidad a diferentes antibióticos.

|                                    | Enzimas                | Sitio de codificación o cromosoma | Fq  | Fenotipo asociado por antibiótico |         |      |     |     |          |
|------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----|-----------------------------------|---------|------|-----|-----|----------|
|                                    |                        |                                   |     | Carb/tic                          | Pip-Azl | Czid | Cpm | Atm | Imi/mero |
| B-lactamasas de espectro extendido | PER 1                  | Plásmido o cromosoma              |     | R                                 | r       | R    | R   | R   | S        |
|                                    | OXA 11, 14, 15         | Integrone, plásmido o cromosoma   |     | R                                 | R       | R    | R   | R   | S        |
|                                    | IMP 1/8                | Integrone, plásmidos              |     | R                                 | R       | R    | R   | S   | r/R      |
|                                    | VIM                    | Integrone, plásmidos, cromosoma   |     | R                                 | R       | R    | R   | S   | r/R      |
| Afinidad reducida                  | Topoisomerasa II       | gyr A                             | r/R |                                   |         |      |     |     |          |
| Bomba de expulsión                 | Mex AB-OprM            | nalB, nal C                       | R/R | R                                 | r/R     | r    | r/R | R   | -/r      |
|                                    | Mex CD- OprJ           | Nfx b                             | r/R | r/R                               | r/R     | r    | R   | R   | -/r      |
|                                    | Mex EF Opr N           | Nfx c en Mex T                    | r/R | r/R                               | r/R     | r    | r/R | R   | r/r      |
|                                    | Mex XY OprM            |                                   | r/R | r/R                               | r/R     | r    | r/R | R   | -/r      |
| Porinas                            | Pérdida de porina OprD | OprD, nfx C en Mex T              |     |                                   |         |      |     |     | R/r      |

Nota: Azl: azlocilina. Carb: carbenicilina. Clv: clavulanato. Cpm: cefepime. Imi: imipenem. Czid: ceftazidime. Mero: meropenem. Pip: piperacilina. r: susceptibilidad reducida. R: franca resistencia, S: susceptible. Taz: tazobactam, Tic: ticarcilina.

### Detección de betalactamasas

La detección de betalactamasas puede realizarse por métodos fenotípicos o por métodos moleculares (confirmatorios). Los métodos fenotípicos más comunes por su sencillez y bajo costo son el método de sinergia de doble disco (usando discos de cefotaxima y ceftazidima) y el método de discos combinados con inhibidores. Existen otros métodos fenotípicos más costosos como el E test. La prueba modificada de Hodge es una de las pruebas fenotípicas de confirmación, tiene una sensibilidad de hasta 70%, con especificidad de 85%. Otra prueba fenotípica empleada para la detección de carbapenemasas es la prueba tridimensional 3D, una adaptación del test de Hodge modificado que ha sido empleado para la detección de Amp C y ha sido adaptado para la detección de carbapenemasas.

Para la detección de resistencias mediadas por Amp C es necesario recurrir a métodos moleculares como PCR o espectrofotometría de masas. <sup>xi</sup>

### Epidemiología

De acuerdo con los CDC en los Estados Unidos existen 51 mil infecciones asociadas a cuidados de la salud al año causadas por *P. aeruginosa*. Más de 6 mil de estas infecciones están causadas por cepas MDR. La prevalencia está aumentando a nivel mundial. <sup>xii</sup> Según un estudio llevado a cabo a nivel nacional por el Instituto Mexicano del Seguro Social en el 2013 en 48377 cultivos, *P. aeruginosa* representó el 19% de las infecciones nosocomiales. <sup>xiii</sup> En cuanto a la susceptibilidad de *P. aeruginosa* a carbapenémicos en Latinoamérica se calcula que la susceptibilidad a meropenem es de 59% en Latinoamérica y de 79% en Norteamérica. Según datos del programa SENTRY del 2006 al 2009, el 24% de las cepas de *P. aeruginosa* aisladas en Latinoamérica tenían una susceptibilidad a imipenem reducida (MIC > 8 mcg/ml). Según la Organización Panamericana de la Salud en estudios realizados del 2005 al 2012 en México se documentó una susceptibilidad a meropenem e imipenem de 67 a 76%. <sup>xiv</sup>

### Fármacos contra *P. aeruginosa* MDR

Ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación con actividad contra bacilos gramnegativos incluyendo *P. aeruginosa*, sin embargo, la producción de betalactamasas de espectro extendido han limitado su uso. Avibactam es un inhibidor sintético de beta lactamasas, que inhibe betalactamasas Amp C, BLEE, así como algunas carbapenemasas (no inhibe las metalobetalactamasas). La combinación de ceftazidima con avibactam ha mostrado respuesta clínica hasta en el 90% para el tratamiento de gramnegativos productores de estos tipos de betalactamasas. Colistina es otra molécula que se utiliza para infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos. La mayoría de bacilos gramnegativos son susceptibles a colistina, sin embargo, se prefiere su uso solo para *P.*

*aeruginosa*. Las cepas de *P. aeruginosa* resistentes a colistina son poco comunes, según las guías EUCAST la concentración inhibitoria mínima es de 4 mg/L. <sup>xv</sup>

#### Ceftolozane/ tazobactam

Ceftolozane es una cefalosporina oximino aminotiazolil similar a ceftazidima. La sustitución de una cadena de pirazol en la posición 3 del anillo cephem mejora la permeabilidad de la membrana externa de los gramnegativos a ceftolozane, e incrementa la estabilidad contra algunas betalactamasas de tipo Amp C, lo que lleva a una mejor actividad contra *P. aeruginosa*. Ceftolozane actúa inhibiendo la síntesis de pared bacteriana al unirse a las proteínas de unión a penicilina producidas por *P. aeruginosa* (PBP1b, PBP1c, PBP3). Ceftolozane tiene afinidad dos veces mayor que ceftazidima para todas las PBP, y es un inductor débil de la expresión de AmpC en *P. aeruginosa* debido a su baja afinidad a la PBP 4.

Tazobactam es inhibidor irreversible de algunas betalactamasas. Se une a betalactamasas cromosómicas o mediadas por plásmidos. Se agrega para mejorar el espectro de actividad contra enterobacterias y *P. aeruginosa* que producen BLEE, así como anaerobios.

Ceftolozane más tazobactam, tiene actividad contra *P. aeruginosa* incluyendo cepas resistentes, así como algunos grampositivos y enterobacterias. Fue aprobado el 19/12/14 para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas <sup>xvi</sup> en combinación con metronidazol, e infecciones del tracto urinario incluyendo pielonefritis. La actividad de ceftolozane solo o en combinación con tazobactam se ha demostrado contra los siguientes microorganismos: *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *B. cepacia*, *M. catarrhalis*.<sup>xvii</sup> Se ha demostrado actividad contra *E. coli* y cepas resistentes de *K. pneumoniae*, incluyendo cepas productoras de BLEE y cepas de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem o ceftazidima. <sup>xviii</sup>

Ceftolozane tiene estabilidad contra betalactamasas tipo Amp C, que representan el mecanismo primario de resistencia en *P. aeruginosa* contra cefalosporinas. Se requiere de tazobactam para mejorar la eficacia contra organismos que producen otras betalactamasas. Otro mecanismo de resistencia asociado a pérdida de susceptibilidad a carbapenémicos, es pérdida de OprD, lo cual disminuye la permeabilidad de dichos betalactámicos, impidiendo que accedan a su sitio de acción. Este mecanismo, no reduce la actividad de ceftolozane/ tazobactam. En un estudio que incluyó 193 cepas de *P. aeruginosa*, se observó que las mutaciones de resistencia espontaneas no fueron seleccionadas en la presencia de ceftolozane, lo que sugiere que ceftolozane tiene una menor tendencia a resistencia selectiva. Entre organismos productores de Amp C, 70% fueron susceptibles a concentraciones de 8 a 4 mg /L de ceftolozane /tazobactam.<sup>xix</sup>

#### Farmacocinética

Ceftolozane administrado como infusión durante una hora muestra farmacocinética lineal después de una o múltiples dosis. La vida media en plasma es de 2.3 horas, independiente de la dosis y duración. Tiene una unión a proteínas del 20%. La eliminación es principalmente renal y se excreta sin cambios en la orina cuando se administra con tazobactam a un ratio de 2 a 1. El perfil farmacocinético de tazobactam fue similar al ser administrado solo o en combinación con ceftolozane. La farmacocinética de ceftolozane/ tazobactam en combinación esta alterada en pacientes con alteración de la función renal moderada y severa, así como en pacientes que reciben hemodiálisis.<sup>xx</sup>

Ceftolozane/ tazobactam tiene adecuada penetración en epitelio pulmonar. Ceftolozane sola presenta mayor estabilidad en la presencia de Amp C que otras cefalosporinas, aunque en una menor medida que cefepime. La combinación con tazobactam aporta actividad contra organismos productores de BLEE. Ceftolozane/ tazobactam es susceptible a hidrólisis por carbapenemasas como metalobetalactamasas y carbapenemasas de *K. pneumoniae* (KPC), pero se mantiene con actividad contra otras formas de resistencia como bombas de flujo

y pérdida de porinas. Por lo tanto *P. aeruginosa* cuyas principales formas de resistencia son la Amp C, pérdida de porinas y bombas de eflujo se mantiene altamente susceptible a ceftolozane/ tazobactam. Esta combinación representa una alternativa a colistina.<sup>xxi</sup>

#### Farmacodinamia

El parámetro que mejor predice la eficacia bacteriológica para ceftolozane/ tazobactam es el tiempo por arriba de la MIC (T>MIC). El objetivo de 40% T> MIC en plasma y líquido de células epiteliales pulmonares fue logrado en más del 90% de los casos simulados de neumonía asociada a ventilador por organismos gramnegativos entre los cuales se encontró *P. aeruginosa*, utilizando ceftolozane 2gr /tazobactam 1 gr cada 8 horas intravenoso. La actividad bactericida de ceftolozane fue valorada in vitro. Se comparó el perfil de inhibición de PBPs de ceftolozane contra el de ceftazidima (inhibidor de PBP 3) e imipenem (inhibidor de PBP 2). Se encontró que ceftolozane es un potente inhibidor de PBP 3 y mostro afinidad mayor a dos veces que la de ceftazidima en cuanto a las PBP esenciales (1b, 1c, 2 y 3). Ceftolozane mostro una afinidad más alta para la PBP 1b y menor para la PBP 1 c en comparación con imipenem. La expresión de Amp C asociada al uso de ceftolozane fue débil.

La dosis aprobada por la FDA para cUTI (infección del tracto urinario comunitaria), y para cIAI (infección intraabdominal comunitaria) es de 1.5 gramos IV cada 8 horas. Se recomienda administrar durante 7 días para las infecciones en la terapia intensiva y de 4 a 14 días en combinación con metronidazol 500 mg IV cada 8 horas para tratamiento de cIAI. Para neumonía asociada a ventilación por *P. aeruginosa* la dosis es de 3 gramos iv cada 8 horas por 14 días<sup>xxii</sup>.

En el estudio que comparó antibióticos antipseudomona como ceftazidima, meropenem, piperacilina tazobactam, levofloxacino, gentamicina y colistina, la combinación de ceftolozane/ tazobactam fue el agente más potente, inhibiendo el 96.1% de los aislamientos con una MIC de 4 microgramos /ml. Ceftolozane con

tazobactam fue el segundo agente más activo después de colistina, contra 310 cepas MDR de *P. aeruginosa*.<sup>xxiii</sup>

Estudios que evalúan la utilidad de Ceftolozane/tazobactam en *P. aeruginosa*.

Ceftolozane tazobactam presentó una MIC de 4 mg /L para las cepas que sobre expresaron Amp C en comparación con un MIC de 1 para las cepas que no sobreexpresan Amp C.

En una evaluación para ceftolozane /tazobactam contra *P. aeruginosa* realizada mediante microdilución, se demostró buena actividad contra 310 cepas MDR, y 175 XDR. Entre las cepas MDR ceftolozane /tazobactam fue el agente más activo, (MIC 2/8) mg/L después de colistina. Entre las cepas XDR ceftolozane tazobactam de nuevo resultó ser el más activo después de colistina.<sup>xxiv</sup>

Al evaluar la actividad in vitro de ceftolozane contra 100 cepas de *P. aeruginosa* de pacientes con fibrosis quística, la MIC 50 y MIC 90 para ceftolozane fue de 0.5 y 2 mg/L, respectivamente. Estos valores de MIC fueron los más bajos en comparación con el resto de los antibióticos probados (ceftazidima, cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem, meropenem, tobramicina, levofloxacin). Ceftolozane se mantuvo susceptible para cepas que no eran susceptibles a imipenem (92% sensibles a ceftolozane), levofloxacin (91%), cefepime (87%), ceftazidima (84%), meropenem (79%), piperacilina tazobactam (69%). En cuanto a las cepas resistentes a ceftazidima el MIC para ceftolozane/ tazobactam es de 4 a 16, en cepas de *P. aeruginosa* resistentes a meropenem el MIC para ceftolozane/ tazobactam es de 4 a 8.<sup>xxv</sup>

#### Test de susceptibilidad

Para evaluar la susceptibilidad de ceftolozane /tazobactam se puede utilizar el método de microdilución siguiendo los lineamientos del CLSI. Mediante difusión en disco se puede estimar la susceptibilidad de ceftolozane/tazobactam utilizando las



guías del CLSI. Mediante el método de difusión en agar Kirby Bauer los discos impregnados con 30 microgramos de ceftolozane y 10 microgramos de tazobactam se utilizan para medir la susceptibilidad de los microorganismos.<sup>xxvi</sup>

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones por *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos son cada vez más frecuentes en nuestro medio. La resistencia a los carbapenémicos o quinolonas es el fenotipo de resistencia más común de este patógeno lo que limita las opciones terapéuticas para infecciones por este microorganismo. Debido al mal uso de antibióticos, en este caso de carbapenémicos, existe un incremento en los casos de resistencia antimicrobiana a los antibióticos de amplio espectro. Esto genera falta de respuesta clínica que se traduce en mayor frecuencia de efectos adversos asociados a antimicrobianos, incremento en la morbilidad y mortalidad. Ceftolozane/tazobactam es un fármaco que combina una cefalosporina de tercera generación con actividad contra bacilos gramnegativos incluyendo *P. aeruginosa*, más un inhibidor irreversible de B-lactamasas de clase A. Existe evidencia de que permanece activo contra cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, si el mecanismo de resistencia es distinto a la producción de carbapenemasas de clase B o clase D.

En la mayoría de hospitales de segundo y tercer nivel en México no se realizan pruebas de detección manual cuando se encuentra una bacteria multidrogorresistente por lo tanto se desconoce la prevalencia real de la resistencia a carbapenémicos en las cepas de *P. aeruginosa*. La susceptibilidad antimicrobiana en los microorganismos aislados se evalúa por métodos automatizados (Vitek), que solo determinan las concentraciones mínimas inhibitorias a los antibióticos más comúnmente utilizados. En cepas multidrogorresistentes se debe evaluar de forma manual la susceptibilidad del microorganismo para dirigir el tratamiento de forma adecuada.

Se determinará la susceptibilidad a ceftolozane/ tazobactam en cepas de *P. aeruginosa* obtenidas de hemocultivo resistentes a carbapenémicos mediante Kirby Bauer.

## V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de susceptibilidad de ceftolozane/tazobactam en cepas de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos mediante Kirby Bauer?

## VI. JUSTIFICACIÓN

En nuestro país no se conoce la susceptibilidad de *P. aeruginosa* multirresistente a ceftolozane/tazobactam. El reporte de resistencia a carbapenémicos en el antibiograma no necesariamente implica que la resistencia sea secundaria a producción de carbapenemasas. Es muy difícil acceder a métodos de detección manuales de carbapenemasas para las cepas de *P. aeruginosa* que se realicen de forma rutinaria cuando una cepa es identificada como resistente. En nuestro hospital no tenemos estandarizados métodos de determinación manuales para determinar la presencia y el tipo de carbapenemasas. Con el conocimiento de la susceptibilidad de ceftolozane/tazobactam en cepas de *P. aeruginosa* reportada como resistente a carbapenémicos por métodos automatizados, se podría justificar realizar la detección manual de susceptibilidad en dichas cepas, para saber si éste antibiótico podría ser una opción terapéutica.

Ceftolozane/tazobactam podría permanecer activo contra cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, si el mecanismo de resistencia es distinto a la producción de carbapenemasas de clase B. Conocer la susceptibilidad de las cepas de *P. aeruginosa* a ceftolozane/tazobactam en nuestro hospital podría justificar el uso de dicho antibiótico en casos de infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* multirresistente.

## VII. OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar la prevalencia de susceptibilidad a ceftolozane/tazobactam en cepas de hemocultivos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos mediante Kirby Bauer

Objetivos específicos:

1. Obtener la prevalencia de cepas de *P. aeruginosa* resistentes solamente a imipenem, meropenem o ambos.
2. Obtener la prevalencia de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a piperacilina tazobactam, cefepime y aminoglucósidos por separado

## VIII. HIPÓTESIS

Nula: La susceptibilidad a ceftolozane/ tazobactam de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémico es mayor al 70% mediante Kirby Bauer.

Alternativa: La susceptibilidad a ceftolozane/ tazobactam de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémico no es mayor al 70% mediante Kirby Bauer.

## IX. MATERIAL Y MÉTODO

Para la realización de este estudio se revisaron expedientes tanto en físico como en formato electrónico de pacientes con hemocultivos positivos para *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos. Se obtuvieron datos como edad, género, diagnóstico, servicio, tratamiento antibiótico, comorbilidades, tratamiento antibiótico utilizado durante la hospitalización.

Se realizó el estudio en cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémico aisladas de hemocultivo a partir de muestras recibidas en el laboratorio del Hospital de Infectología de pacientes hospitalizados en Centro Médico Nacional La Raza, incluyendo niños y adultos. Se trató de un estudio transversal ambispectivo, con una única cohorte de pacientes. Se llevó a cabo con cepas obtenidas durante el periodo de enero del 2014 a marzo del 2018. Se realizó por la Dra Lucía Carrasco Ibarra residente del primer año de infectología, con asesoría de la Dra

Yéssica Pérez adscrita al servicio. Además, se contó con el apoyo de los químicos del laboratorio del Hospital de Infectología para el procesamiento de las muestras.

Se llevó a cabo prueba de sensibilidad con el método Kirby Bauer utilizando discos de ceftolozane/ tazobactam con la técnica descrita en el anexo de acuerdo con las guías CLSI del 2017.

#### Metodología

1. Toma de hemocultivo
2. Hemocultivo positivo
3. Conservación de los bacilos gramnegativos
4. Activación y purificación de cepas
5. Preparación de agar Hinton Mueller (AHM)
6. Kirby Bauer

#### Tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de muestra para población finita, en base a una incidencia de hemocultivos con *P. aeruginosa* de 15 durante el último año en Centro Médico Nacional La Raza. Con una prevalencia estimada de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémico de 30%.

n = tamaño de la muestra

N = 60, tamaño de la población

Z = valor de Z crítico, calculado en las tablas del área de la curva normal. Llamado también nivel de confianza. 1.96 al cuadrado (seguridad del 95%)

S<sup>2</sup> = varianza de la población en estudio (que es el cuadrado de la desviación estándar y puede obtenerse de estudios similares o pruebas piloto)

d = nivel de precisión absoluta (5%). Referido a la amplitud del intervalo de confianza deseado en la determinación del valor promedio de la variable en estudio.

p: proporción esperada (30%)

q: 1-p

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

$$\frac{60 \times 3.8 \times 0.3 \times 0.7}{(59) (0.0025) + 3.8 \times 0.3 \times 0.7}$$

n: 51.3

#### Criterios de selección

Se incluyeron cepas de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem y/o meropenem, que se preserven vivas, identificadas por sistema automatizado Vitek obtenidas en hemocultivos de pacientes hospitalizados en Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo del estudio. Se excluyeron cepas que no pudieron ser reactivadas mediante la técnica descrita en el anexo.

#### Análisis estadístico

El análisis de datos será realizado utilizando el software estadístico SPSS para Windows versión 22 y Excel 2016. Se realizará una tabla de distribución de frecuencias con las variables. Las características generales serán representadas mediante promedios y porcentajes. Los porcentajes serán calculados para las variables categóricas. Se calcularon frecuencias, Chi cuadrada, razón de momios de prevalencia, p estadística, intervalos de confianza y T de student mediante SPSS.

### **X. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente trabajo se realizó de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki, así como a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica. De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su artículo 17 apartado I el protocolo está clasificado como investigación sin riesgo.

El presente estudio se apega a lo establecido en:

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Art.4.
- Manual de organización del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Artículo del Consejo de Salubridad General del 23 de diciembre de 1981, publicado en el Diario Oficial de la Federación del 25 de enero de 1982, que crea las comisiones de investigación y ética en los establecimientos donde se efectúa una investigación Biomédica.
- Decreto Presidencial del 8 de junio de 1982 publicado en Diario Oficial de la Federación del 4 de agosto de 1982, que establece la formación de comisiones de Bioseguridad en las instituciones donde se efectúen investigaciones que utilicen radiaciones o trabajo en procedimientos de ingeniería genética.
- Plan Nacional de Desarrollo 1983-1988. Poder Ejecutivo Federal Parte II, apartados 7.4 y 8.12 parte III, apartado 10.2.
- LEY GENERAL DE SALUD. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984.
- TEXTO VIGENTE. Última reforma publicada DOF 05-08-2011.
- Ley General de Salud; Artículo 2º, Fracción VII, Artículo 3º, Fracción Título quinto, capítulo único, artículo 96 al 103.
- REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- Manual de Organización de la Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación del H. Consejo Técnico, acuerdo No.1516/84 del 20 de junio de 1994.
- Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial.
- Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
- 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964.
- 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975.
- 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983.
- 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989.
- 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

- Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002.

- Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004.

- 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

No amerita carta de consentimiento informado.

## **XI. RESULTADOS**

Durante el periodo de estudio se obtuvieron 60 hemocultivos con desarrollo de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémico. Se excluyeron 34 cepas de hemocultivos con desarrollo de *P. aeruginosa* que no logramos reactivar. En cuanto a la distribución de edad, la mayor concentración de pacientes fue dentro de los 20 a 60 años, dos pacientes de pediatría de 2 y 10 años. La edad mas baja fue de 2 años y la más alta de 92 años. La media y mediana fue de 45 años, igual, curtosis de 0.34 por lo que la estadística es paramétrica, se realizó el test de Kolmogorov Smirnov con valor de 0.49 para confirmar que se trata de estadística paramétrica. Se trato de 24 cepas de pacientes de género femenino y 36 de pacientes masculino.

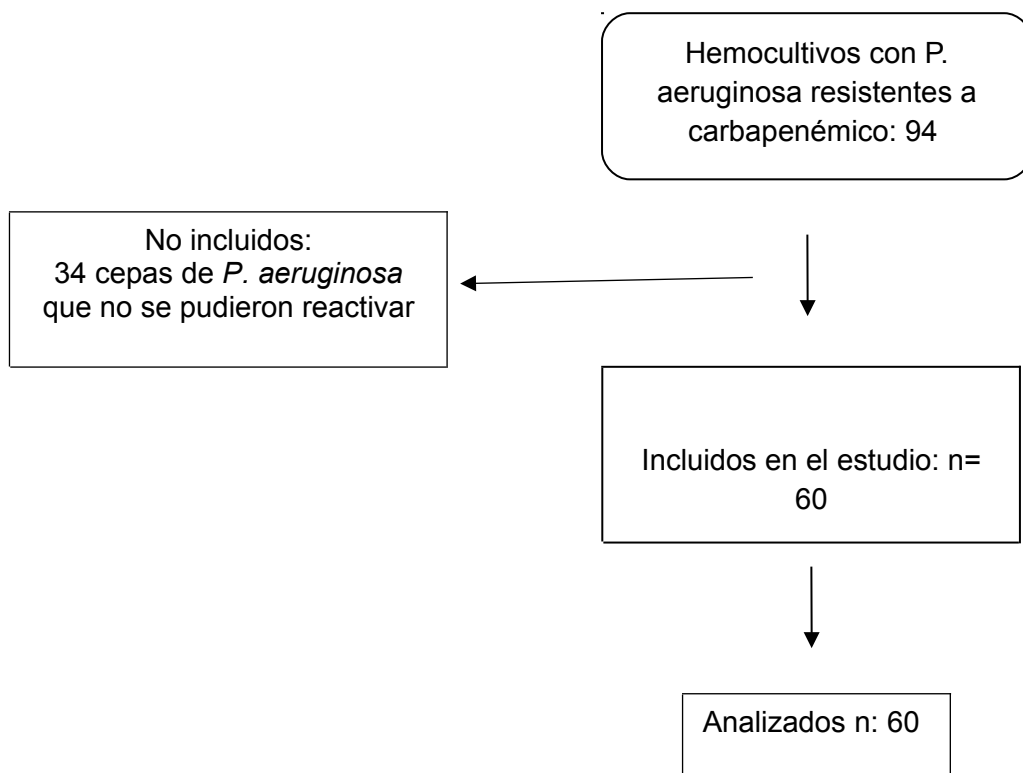


Figura 1. Flujograma de pacientes con hemocultivo positivo con *P. aeruginosa* desde abril del 2014 a marzo del 2018 en CMN La Raza. Incluidos, no incluidos, analizados.

| Variable    | n (%)     | Resistencia |    | Prevalencia % | IC 95%         |
|-------------|-----------|-------------|----|---------------|----------------|
|             |           | si          | no |               |                |
| <b>Sexo</b> |           |             |    |               |                |
| Hombre      | 36 (60.0) | 16          | 20 | 26.7          | (17.13 - 39.0) |



|                        |           |    |    |      |                 |
|------------------------|-----------|----|----|------|-----------------|
| Mujeres                | 24 (40.0) | 11 | 13 | 18.3 | (10.56 - 29.92) |
| <b>Edad</b>            |           |    |    |      |                 |
| 0-10 años              | 2 (3.3)   | 0  | 2  | 0.0  | -               |
| 11 a 20                | 1 (1.7)   | 1  | 0  | 1.7  | (0.29 - 8.85)   |
| 21 a 30                | 10 (16.7) | 5  | 5  | 8.3  | (3.6 - 18.06)   |
| 31 a 40                | 13 (21.7) | 7  | 6  | 11.7 | (4.66 - 20.14)  |
| 41 a 50                | 10 (16.7) | 5  | 5  | 8.3  | (3.6 - 18.06)   |
| 51 a 60                | 13 (21.7) | 4  | 9  | 6.7  | (2.62 - 15.92)  |
| 61 a 70                | 7 (11.7)  | 3  | 4  | 5.0  | (1.71 - 13.70)  |
| 71 a 80                | 3 (5.0)   | 1  | 2  | 1.7  | (0.29 - 8.85)   |
| > 90                   | 1 (1.7)   | 1  | 0  | 1.7  | (0.29 - 8.85)   |
| <b>Hipoalbuminemia</b> |           |    |    |      |                 |
| Ausente                | 9 (15.0)  | 3  | 6  | 5.0  | (1.71 - 13.70)  |
| Leve                   | 12 (20.0) | 6  | 6  | 10   | (4.66 - 20.15)  |
| Moderada               | 10 (16.7) | 5  | 5  | 8.3  | (3.6 - 18.06)   |
| Severa                 | 29 (48.3) | 13 | 16 | 21.7 | (13.12 - 33.62) |
| <b>Servicio</b>        |           |    |    |      |                 |
| Infectología           | 1 (1.7)   | 0  | 1  | -    | -               |
| Neumología             | 7 (11.7)  | 3  | 4  | 5.0  | (1.71 - 13.70)  |
| UCIA                   | 3 (5.0)   | 3  | 0  | 5.0  | (1.71 - 13.70)  |
| Cirugia Gral           | 3 (5.0)   | 2  | 1  | 3.3  | (0.91 - 11.36)  |
| Hematología            | 17 (28.3) | 3  | 14 | 5.0  | (1.71 - 13.70)  |
| UTMO*                  | 1 (1.7)   | 1  | 0  | 1.7  | (0.29 - 8.85)   |
| UTR                    | 4 (6.7)   | 3  | 1  | 5.0  | (1.71 - 13.70)  |
| Medicina Interna       | 5 (8.3)   | 2  | 3  | 3.3  | (0.91 - 11.36)  |
| Urología               | 5 (8.3)   | 3  | 2  | 5.0  | (1.71 - 13.70)  |
| Reumatología           | 1 (1.7)   | 0  | 1  | -    | -               |
| Neurología             | 4 (6.7)   | 2  | 2  | 3.3  | (0.91 - 11.36)  |
| Gastroenterología      | 3 (5.0)   | 1  | 2  | 1.7  |                 |
| Angiología             | 1 (1.7)   | 1  | 0  | 1.7  | (0.29 - 8.85)   |
| Nefrología             | 2 (3.3)   | 1  | 1  | 1.7  |                 |
| Pediatría              | 1 (1.7)   | 0  | 1  | -    | -               |
| U. Coronaria           | 1 (1.7)   | 1  | 0  | 1.7  | (0.29 - 8.85)   |
| Cardiología            | 1 (1.7)   | 1  | 0  | 1.7  | (0.29 - 8.85)   |

Prevalencia de resistencia a ceftolozane y tazobactam en cepas de *P. aeruginosa* de hemocultivos de pacientes en Unidades Médicas de Alta Especialidad, CMN La Raza, 2014-2018. Características generales de los pacientes.

Con respecto al hospital de origen 11 pacientes fueron del Hospital de Infectología que corresponde al 18.3% y 49 pacientes fueron del Hospital de Especialidades. El servicio con más casos fue hematología con 16 (26.66%) casos, neumología con 7 casos, medicina interna con 5, UTR 4, urología 4 y neurología 4 casos.

En 25 pacientes no se encontró información acerca de si recibieron algún antimicrobiano antes o después de documentarse la bacteriemia. Un paciente recibió solamente valganciclovir y otro itraconazol, sin antibiótico. De los 33 pacientes con registro de uso previo de antibióticos, 21 pacientes habían recibido imipenem previamente, lo cual corresponde al 35 % de los pacientes, 8 pacientes habían recibido meropenem (13.3%). 20 pacientes habían recibido vancomicina (33.3%). Solamente un paciente había recibido colistina.

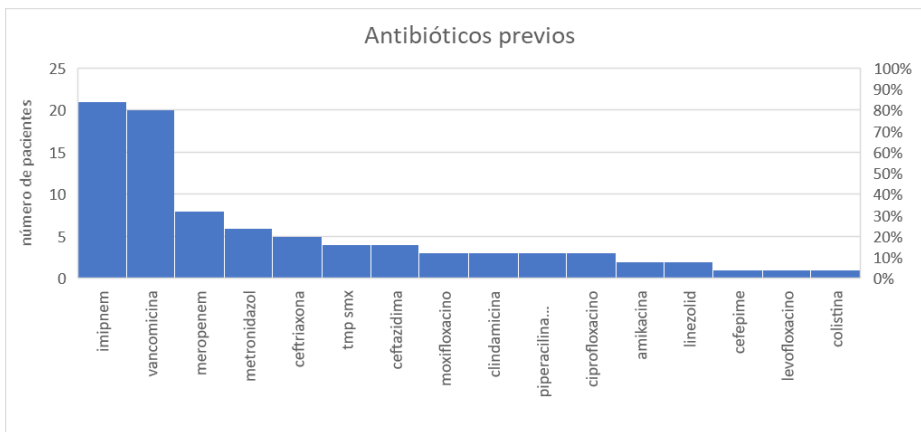


Figura 1. Uso de antibiótico en los 90 días previos

En cuanto a la resistencia a carbapenémico, 29 cepas (45%) presentaron resistencia a meropenem, 28 eran sensibles y 3 con resistencia intermedia. Se encontraron 31 cepas resistentes a imipenem (55%), 26 con resistencia intermedia, una cepa sensible y dos con resultado no disponible. En 26 (43.33%) pacientes se encontró resistencia tanto a imipenem como meropenem.

En lo que respecta a otros antibióticos, 29 cepas resistentes a cefepime, 31 sensibles, 24 cepas resistentes a piperacilina/tazobactam, 28 sensibles y en 8 cepas no se realizó sensibilidad a piperacilina tazobactam. A 19 cepas se les realizó sensibilidad a colistina y las 19 fueron sensibles.

En cuanto a la resistencia a ceftolozane tazobactam se encontraron 33 (55%) cepas sensibles, 25 (41.6%) cepas resistentes y 2 (3.3%) cepas con resistencia intermedia. Se consideró a las cepas con resistencia intermedia como cepas resistentes para el resto del análisis. El diámetro promedio del halo fue de 19

milímetros tomando en cuenta las 60 cepas. En 3 de las cepas se observó un fenómeno de doble haro después de transcurridas las 18 horas de la colocación del disco de ceftolozane/ tazobactam. Se tomó en cuenta el diámetro del halo más pequeño para definir la cepa como resistente, sensible o con resistencia intermedia.

Prevalencia de resistencia a ceftolozane y tazobactam en cepas de *P. aeruginosa* de hemocultivos de pacientes en relación a exposición previa a antibióticos, en Unidades Médicas de Alta Especialidad, CMN La Raza, 2014-2018

| Uso previo de:          | Resistencia a ceftolozane/tazobactam |    | chi 2 | RMP  | ic 95%     | p    |
|-------------------------|--------------------------------------|----|-------|------|------------|------|
|                         | si                                   | no |       |      |            |      |
| carbapenémico           | Si                                   | 13 | 0.53* | 1.33 | 0.24-7.17  | 0.73 |
|                         | No                                   | 3  |       |      |            |      |
| Piperacilina/tazobactam | Si                                   | 1  | 0.52* | 0.5  | 0.04-6.12  | 0.58 |
|                         | No                                   | 15 |       |      |            |      |
| cefalosporina           | Si                                   | 7  | 0.73  | 1.86 | 0.44-7.85  | 0.39 |
|                         | No                                   | 9  |       |      |            |      |
| quinolona               | Si                                   | 2  | 0.53* | 0.66 | 0.09-4.62  | 0.68 |
|                         | No                                   | 14 |       |      |            |      |
| vancomicina             | Si                                   | 12 | 0.09* | 3.37 | 0.76-14.81 | 0.10 |
|                         | no                                   | 4  |       |      |            |      |

\*se utilizó Fisher's Exact Test en aquellas casillas donde el número es menor de 5.

RMP: razon de momios para prevalencia

Prevalencia de resistencia a ceftolozane y tazobactam en cepas de *P. aeruginosa* de hemocultivos de pacientes en Unidades Médicas de Alta Especialidad, CMN La Raza, 2014-2018

| VARIABLE                     | n (%)     | Resistencia |    | Prevalencia | IC 95%          |
|------------------------------|-----------|-------------|----|-------------|-----------------|
|                              |           | si          | no | %           |                 |
| <b>Antibiótico Meropenem</b> |           |             |    |             |                 |
| Resistente                   | 32 (53.3) | 24          | 8  | 40.0        | (28.57 - 52.63) |
| Sensible                     | 28 (46.7) | 3           | 25 |             |                 |

|  |                                     |           |    |    |      |                 |  |
|--|-------------------------------------|-----------|----|----|------|-----------------|--|
|  |                                     |           |    |    |      |                 |  |
|  | <b>Imipenem</b>                     |           |    |    |      |                 |  |
|  | Resistente                          | 59 (98.3) | 27 | 32 | 45.0 | (33.09 - 57.51) |  |
|  | Sensible                            | 1 (1.7)   | 0  | 1  |      |                 |  |
|  |                                     |           |    |    |      |                 |  |
|  | <b>Cefepime</b>                     |           |    |    |      |                 |  |
|  | Resistente                          | 29 (48.3) | 23 | 6  | 38.3 | (27.08 - 50.98) |  |
|  | Sensible                            | 31 (51.7) | 4  | 27 |      |                 |  |
|  |                                     |           |    |    |      |                 |  |
|  | <b>Piperacilina/<br/>Tazobactam</b> |           |    |    |      |                 |  |
|  | Resistente                          | 28 (46.7) | 21 | 7  | 35.0 | (24.16 - 47.63) |  |
|  | Sensible                            | 32 (53.3) | 6  | 26 |      |                 |  |

De las 32 cepas con resistencia a meropenem, 24 fueron resistentes también a ceftolozane/tazobactam. De las 28 cepas sensibles a meropenem solo 3 fueron resistentes a ceftolozane/tazobactam. En lo que corresponde a resistencia a imipenem, 59 cepas fueron resistentes, de éstas, 27 se encontraron resistentes a ceftolozane tazobactam.

En cuanto a piperacilina tazobactam 28 cepas de *P. aeruginosa* fueron resistentes a este antibiótico, de estas 21 fueron resistentes a ceftolozane tazobactam. Se encontraron 32 cepas sensibles a piperacilina/tazobactam, de éstas solo 6 mostraron resistencia a ceftolozane/ tazobactam.

Con relación a resistencia a cefepime, se encontraron 29 cepas con resistencia, de éstas 23 fueron resistentes a ceftolozane/ tazobactam, de las 31 cepas sensibles a cefepime solo 4 resultaron resistentes a ceftolozane/tazobactam.

En cuanto a la gentamicina 28 cepas fueron resistentes (46.7%) y 32 cepas sensibles (53.3%). Con tobramicina se observó que 28 cepas resultaron resistentes y 32 sensibles, sin embargo no se trató de las mismas cepas.

|  |
|--|
|  |
|--|

| <b>Razón de momios de prevalencia cruda en pacientes con hemocultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i>. Hospital de Infectología, CMN La Raza. 2014-2018</b> |               |    |       |       |        |               |       |
|---|---------------|----|-------|-------|--------|---------------|-------|
| Variable  | Resistencia   |    | Chi 2 | RMP   | IC 95% | P             |       |
|   | si            | no |       |       |        |               |       |
| Sexo  |               |    |       |       |        |               |       |
|   | Hombre        | 16 | 20    | 0.01  | 1.06   | (0.37 - 2.98) | 0.91  |
|   | Mujeres       | 11 | 13    |       |        |               |       |
| Edad  |               |    |       |       |        |               |       |
|   | <60           | 22 | 27    | 0.001 | 0.978  | (0.26-3.63)   | 0.97  |
|   | >60           | 5  | 6     |       |        |               |       |
| Servicio  |               |    |       |       |        |               |       |
|   | quirúrgico    | 9  | 4     | 0.04* | 3.62   | (0.97-13.52)  | 0.047 |
|   | no quirúrgico | 18 | 29    |       |        |               |       |
| Hipoalbuminemia   |               |    |       |       |        |               |       |
|   | presente      | 24 | 27    | 0.34* | 1.77   | (0.40-7.89)   | 0.44  |
|   | ausente       | 3  | 6     |       |        |               |       |

\*se utilizó Fisher's Exact Test

| <b>Diferencia de medias de variables clínicas y microbiológicas</b> |           |                 |         |
|---|-----------|-----------------|---------|
| Variable  | t-Student | IC 95%          | Valor p |
| Edad  | 20.58     | (40.81 - 49.59) | <0.05   |
| Albúmina  | 21.7      | (2.28 - 2.75)   | <0.05   |
| MIC Meropenem   | 7.72      | (5.40 - 9.17)   | <0.05   |
| MIC Imipenem  | 9.65      | (6.8 - 10.36)   | <0.05   |
| Diámetro de disco   | 9.97      | (15.19 - 22.81) | <0.05   |

## Limitaciones

En algunos pacientes no se cuenta con expedientes completos para recabar datos, en 26 pacientes no se conoce si recibieron antibiótico previo a la bacteriemia. No existe información certera acerca del sitio de bacteriemia primaria. No contamos con la duración de la hospitalización lo cual es importante ya que representa un factor de riesgo para resistencia a antibióticos. No se realizó prueba manual para detección de carbapenemasas

## XII. DISCUSIÓN

Se incluyeron 60 cepas de *P. aeruginosa* obtenidas de hemocultivos, resistentes a carbapenémico, el mecanismo implicado en la resistencia puede ser producción de carbapenemasas metalo o KPC.

En cuanto al objetivo general se obtuvo una prevalencia de susceptibilidad a ceftolozane/ tazobactam en cepas de hemocultivos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos (mediante Kirby Bauer) del 55% (33 cepas), por debajo del valor reportado por la literatura.

Acerca de los objetivos específicos se encontraron 31 cepas resistentes a imipenem (55%), 26 con resistencia intermedia, una cepa sensible y dos con resultado no disponible. 29 cepas (45%) presentaron resistencia a meropenem, 28 eran sensibles y 3 con resistencia intermedia. En 26 (43.33%) pacientes se encontró resistencia tanto a imipenem como meropenem. En cuanto a piperacilina tazobactam 28 (46.6%) de las cepas de *P. aeruginosa* fueron resistentes a este antibiótico. Hablando de resistencia a cefepime, se encontraron 29 (48.3%) cepas con resistencia. En cuanto a la gentamicina 28 cepas fueron resistentes (46.7%).

Se identificaron 23 (38.3%) cepas de *P. aeruginosa* XDR (con resistencia a mínimo un antibiótico de los siguientes grupos: betalactámicos, quinolonas,

carbapenémicos, aminoglicosidos, macrólido o sulfas). De estas 23 cepas sólo a 19 se les realizó sensibilidad a colisitna mediante Vitek, encontrando a las 19 cepas (100%) susceptibles. En referente a colistina, comparado con un estudio realizado en Canadá del 2008 al 2015 con 2906 cepas de *P. aeruginosa* en el que se identifico sensibilidad a colistina en general del 94.9% (sensibilidad a colistina en cepas MDR de 92.9% y sensibilidad en cepas XDR de 88.3%), la sensibilidad a colistina en nuestro centro fue de 100% en las 19 cepas en las que se probó este antibiótico. <sup>xxvii</sup>

En el presente estudio de las 60 cepas resistentes a carbapenémico, 31 fueron sensibles a cefepime (51.6%) y 32 (53.3%) sensibles a piperacilina tazobactam mediante Vitek. 33 de 60 cepas fueron sensibles a ceftolozane /tazobactam (55%) mediante Kirby Bauer. No existió mucha diferencia in vitro en cuanto a la susceptibilidad a cefepime, ceftolozane tazobactam o piperacilina/ tazobactam. Ceftolozane/ tazobactam fue el fármaco que mostró mayor sensibilidad contra cepas de *P. aeruginosa* lo cual concuerda con diversos estudios internacionales en donde éste fármaco resulta ser el agente mas activo (después de colistina) en cepas de *P. aeruginosa* con resistencia a carbapenémicos y MDR. Sin embargo hacen falta estudios en pacientes que presenten bacteriemia por *P. aeruginosa* para comparar los resultados de ceftolozne tazobactam contra fármacos como cefepime y piperacilina tazobactam. <sup>xxviii</sup>

De las 23 cepas de *P. aeruginosa* XDR de este estudio sólo dos fueron sensibles a ceftolozane /tazobactam, que representa una susceptibilidad del 9.09%. En el estudio "Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa* collected from patients with BSI" se realizó un subanálisis de 23 cepas de *P. aeruginosa* que no feron susceptibles a ceftazidima, cefepime, meropenem y piperacilina /tazobactam ceftolozane/tazobactam. Ceftolozane/ tazobactam mostró una susceptibilidad del 60%. En el mismo estudio se concluyó que ceftolozane/ tazobactam tiene buena

actividad contra enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (ESBL) que no son resistentes a carbapenémicos (CRE) con una susceptibilidad de 87.1%, sin embargo no tiene actividad en cepas de enterobacterias resistentes a carbapenémico.<sup>xxix</sup>

En un estudio realizado en países de Latinoamérica con 537 cepas de *P. aeruginosa* se evidenció que ceftolozane/ tazobactam fue el agente más activo (excluyendo a colistina), inhibiendo el 86.8% de las cepas con una CIM (concentración inhibitoria mínima) menor de 4 mcg/ml, sin embargo la actividad en cepas de *P. aeruginosa* resistentes a meropenem sólo permitió inhibir el crecimiento del 66.1% de las cepas. En el presente estudio se logró inhibir a 33 cepas lo que representa el 55%.<sup>xxx</sup>

En un estudio multicéntrico realizado en Europa con 2191 cepas de *P. aeruginosa* se observó susceptibilidad a amikacina para el 46.3% de las cepas MDR y el 36.1 % de las cepas XDR. En las cepas de nuestro estudio la sensibilidad a amikacina no fue realizada en todos los antibiogramas, sin embargo se disponía de la sensibilidad a gentamicina y tobramicina. En cuanto a la gentamicina 28 cepas fueron resistentes (46.7%) y 32 cepas sensibles (53.3%). Con tobramicina se observó que 28 cepas resultaron resistentes y 32 sensibles, sin embargo no se trató de las mismas cepas. Debido a que la sensibilidad a aminoglucósidos en nuestro estudio fué ligeramente por arriba del 50% no podemos recomendarlos como parte del tratamiento empírico para *P. aeruginosa* resistente a carbapenémico.<sup>xxxi</sup>

Se han identificado en diversas publicaciones factores de riesgo para bacteriemia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos como son la exposición previa a éstos. En un estudio de casos y controles se identificó el uso de carbapenémicos en el 68% de los pacientes con *P. aeruginosa*, obteniendo una  $p < 0.001$ . En el presente trabajo se identificó que de las 33 cepas (con las que se cuenta información sobre uso previo de antibiótico) en 26 de los casos habían recibido



algún carbapenémico lo que corresponde al 78.8%, sin embargo la  $p$  no fué significativa. La Puntuación de Pittsburg para bacteriemia (temperatura, hipotensión, ventilación mecánica, paro cardiaco, estatus mental), también se ha identificado como predictor para infección por *P. aeruginosa* resistente, sin embargo en esta tesis no se cuenta con la información completa para su cálculo.

xxxii

Con respecto a otorgar biterapia empírica contra infecciones por *P. aeruginosa* MDR, en esta tesis no es posible emitir alguna recomendación debido a que la resistencia (mediante Vytec) a aminoglucósidos, piperacilina tazobactam y cefepime fue cercana al 50%. En un estudio realizado por Munita y colaboradores en 35 pacientes con infección por *P. aeruginosa* se comparó la eficacia del tratamiento con ceftolozane/ tazobactam más colistina contra ceftolozane/ tazobactam más aminoglucósido. Se observó una tasa de éxito de 70% (en los tratados con monoterapia) versus 87% en los pacientes recibiendo tratamiento en combinación, sin embargo no fue estadísticamente significativo. <sup>xxxiii</sup>

### **XIII. CONCLUSIONES**

En cuanto al objetivo general se obtuvo una prevalencia de susceptibilidad a ceftolozane/ tazobactam en cepas de hemocultivos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos (mediante Kirby Bauer) por debajo del valor reportado por la literatura.

Se encontraron mas de la mitad de las cepas con resistencia a imipenem, una cepa sensible y dos con resultado no disponible. En casi la mitad de los pacientes se encontró resistencia tanto a imipenem como meropenem. En cuanto a piperacilina tazobactam, gentamicina y cefepime casi el cincuenta por ciento de las cepas de *P. aeruginosa* fueron resistentes.

Debido a que se encontró resistencia a ceftolozane /tazobactam en casi la mitad de las cepas de *P. aeruginosa* no se puede recomendar su uso empírico en esta institución o en hospitales con elevada prevalencia de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

No es posible recomendar uso de biterapia como parte del tratamiento empírico de *P. aeruginosa* en cepas resistentes a carbapenémico.

## **XIV. ANEXOS**

Metodología

### **1.- Toma de Hemocultivo**

Los hemocultivos se toman de una vena, utilizando generalmente las del antebrazo. El momento ideal para tomar la muestra es durante el pico febril, que generalmente es precedido de escalofríos. Sin embargo, ante la dificultad de hacerlo así en la práctica, puede tomarse en cualquier momento del día tras el pico febril. Por lo menos se toman 10 ml de sangre por venopunción y se inocula en dos frascos que contienen un medio de cultivo para organismos aerobios y anaerobios. La venopunción se realiza de forma estéril para que los frascos no se contaminen con bacterias de la piel de los pacientes o del personal que realiza la extracción. En los casos con sospecha de bacteriemia asociada a catéter la extracción de sangre se realiza a partir de catéter intravenoso. Debido a que en este trabajo se recabarán cepas de *P. aeruginosa* resistentes que fueron tomadas con antelación, no podemos garantizar que la toma de muestra se haya realizado en pico febril.

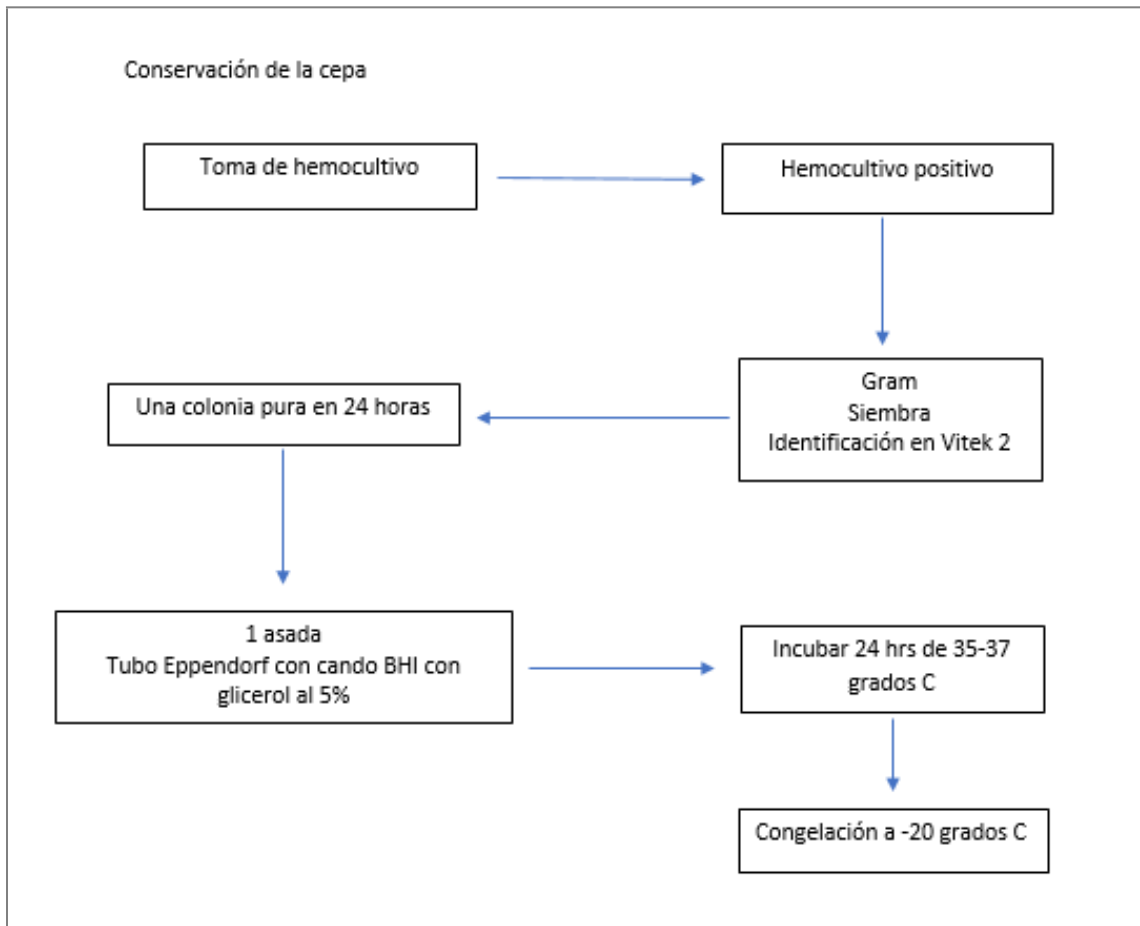
### **2.- Hemocultivo positivo**

Las botellas para hemocultivo se cultivan en BACT/ALERT (Biomerieux), al mandar señal positiva se realiza gram y se cultiva en agares obteniendo la cepa pura. Posteriormente se procesa en el sistema Vitek 2 el cual identifica el microorganismo causal de la infección basándose en el sistema CLSI.

Vitek 2. El sistema Vitek se basa en una tecnología colorimétrica. Lee las tarjetas de última generación que contienen 64 pozos, cada 15 minutos utilizando 3 longitudes de onda distintas. Cada pozo contiene un sustrato de prueba individual. Con esos sustratos se miden varias actividades metabólicas como acidificación, alcalinización, hidrólisis enzimáticas y desarrollo en presencia de sustancias inhibitoras. Las tarjetas están selladas en ambos lados por una película clara que evita el contacto entre las diferentes mezclas sustrato-microorganismo y a la vez permite la transmisión del nivel de oxígeno apropiada. Cada tarjeta tiene un tubo de transferencia pre-insertado para la inoculación. Estas tarjetas tienen códigos de barras que contienen información sobre el tipo de producto, número de lote, fecha de caducidad y un identificador único que puede ser ligado a la muestra ya sea antes o después de cargar la tarjeta al sistema. Incluye una extensa base de datos de identificación que le permite detectar un amplio rango de microorganismos. El tiempo para el resultado es desde 2 a 18 horas. Esta validado por AOAC, OMA, cuenta con tarjetas para BCL, levaduras, GP y GN.

### **3. Conservación de los bacilos gramnegativos**

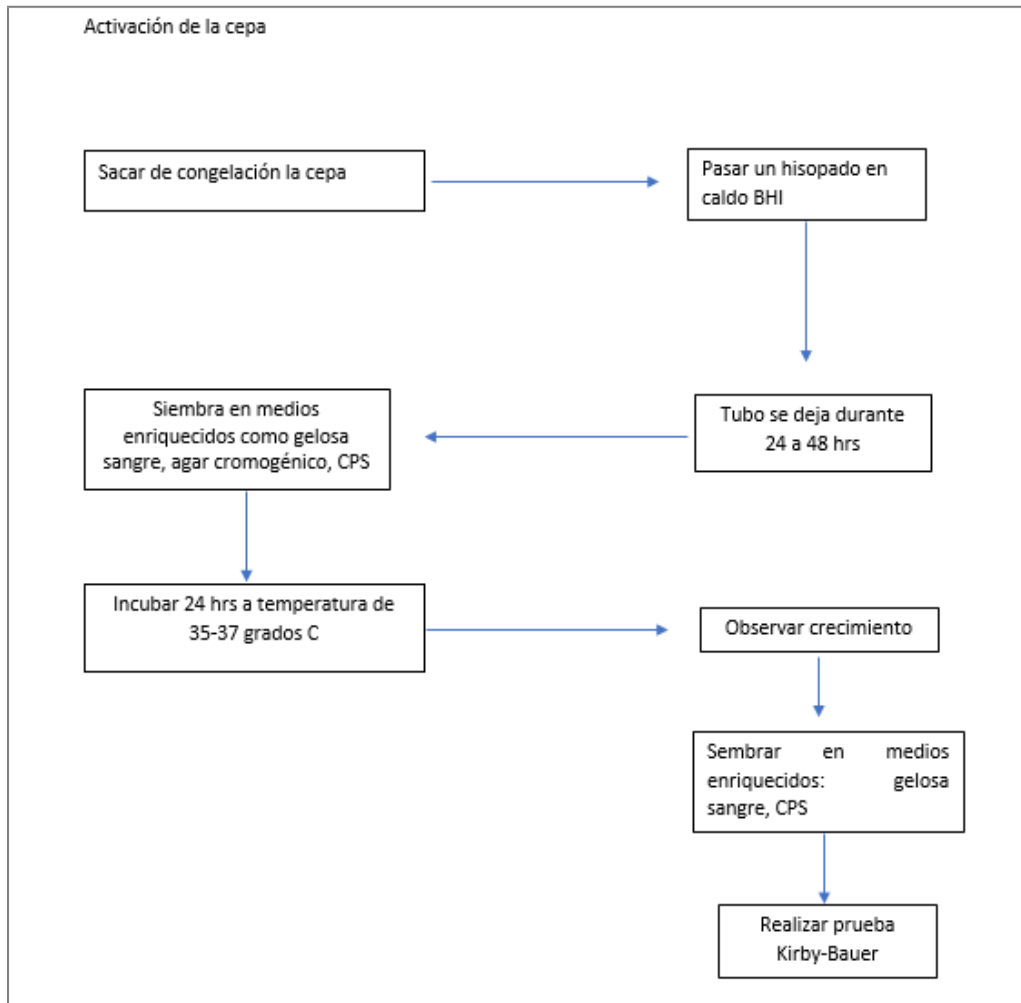
1. Cepas puras de 24 h se conservan en congelación a  $-20^{\circ}\text{C}$  por duplicado en tubos Eppendorf que contengan caldo con soya tripticaseína con glicerol al 5% (CST-G) y con caldo BHI con glicerol al 5% (BHI-G).
2. Se toma de una a dos asadas del cultivo puro para realizar una suspensión densa en los medios de cultivo previamente mencionados, los cuales se incuban por 24 h. a una temperatura de  $35-37^{\circ}\text{C}$ .
3. Se sacan de la estufa los medios de cultivo y pasan posteriormente a congelación a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ .



#### 4. Activación y purificación de cepas

1. Tomar un tubo de la cepa congelada y frente a mechero tomar con un hisopo estéril parte del medio de cultivo y colocarlo en un tubo con 5 ml de caldo BHI, estéril, atemperado. Realizar este procedimiento para cada una de las cepas a procesar.
2. Agitar los tubos de BHI con vortex de 30 a 60" y posteriormente incubar en estufa de 35-37°C, 24 h.
3. Revisar la formación de turbidez (crecimiento bacteriano) en los tubos de BHI y sembrar en placas de gelosa sangre frente a mechero los que presenten turbidez positiva.
4. Sembrar por estría cruzada e incubar de 35-37°C, 24 h

5. Posterior a la incubación, revisar la pureza del cultivo, y en caso de ser necesario realizar un nuevo aislamiento en otra placa de gelosa sangre, bajo las mismas condiciones mencionadas en el punto cuatro.
6. Se siembra en medios enriquecidos como gelosa sangre, agar cromogénico o CPS. Se incuba durante 24 horas a una temperatura de 35 a 37 grados centígrados y se observa el crecimiento. En el segundo paso se siembra en medios enriquecidos como gelosa sangre o CPS y se realizan las pruebas.



## 5. Preparación de agar Hinton Mueller (AHM)

1. Pesar 38 g de polvo de AHM y diluir en 1 lt de agua estéril.
2. Mezclar perfectamente y calentar con agitación frecuente hasta ebullición.
3. Checar pH con un potenciómetro hasta ajustar a un pH de 7.2 a 7.4
4. Esterilizar a 121°C 15 minutos 121 Lb
5. Una vez estéril el medio, enfriar de 40 a 45°C para realizar el vaciado en placa frente a mechero
6. Colocar una placa petri, estéril sobre una balanza granataria que se encuentre en una superficie plana para poder pesar la cantidad de AHM, con la finalidad de estandarizar el peso del medio con un grosor final de entre 3 a 4 mm (22 g ajustado a placas de 88 mm de diámetro)
7. Una vez vaciado el agar en las placas, dejar gelificar a temperatura ambiente, etiquetar y almacenar el medio en refrigeración de 4 a 8°C hasta su uso.

## 6.- Kirby Bauer

El método de Kirby Bauer es un método de difusión de disco, más económico y técnicamente menos complejo que la microdilución. En un estudio realizado en Philadelphia el cual comparo KBDD (Kirby-Bauer disc diffusion) con dilución en agar para investigar resistencia a imipenem en cepas de *P. aeruginosa*, el resultado entre KBDD y dilución en agar presentaron una fuerte correlación con muy pocos falsos positivos. Existen muy pocos estudios sistematizados que evalúan el desempeño del método KBDD comparado con métodos de dilución para determinar resistencia a meropenem. <sup>xxxiv</sup>

El organismo por probar se recogerá con un asa estéril y será suspendido en solución salina estéril para ser incubado a temperatura ambiente por dos horas. La turbidez de la suspensión se ajustará a 0.5 unidades Mc Farland ( $1.5 \times 10^8$  CFU/ml). Después se tomará una asada de esa suspensión y se realizará la impronta en agar Mueller Hinton. Posteriormente se colocará en el centro de la placa de

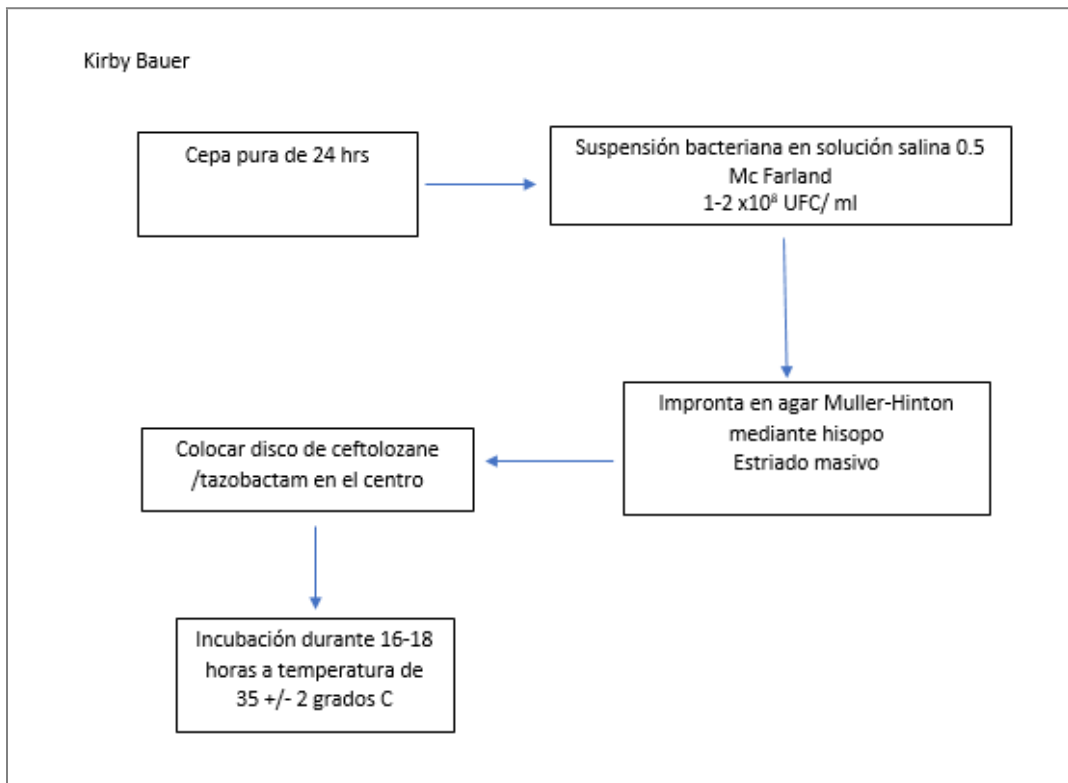
agar el disco de ceftolozane tazobactam de 30/10 mcg, se incuba en una temperatura de 35 +/- 2 grados centígrados durante 16 a 18 horas.

La zona de inhibición se medirá y se interpretará como lo marca la guía CLSI. Sensible si es mayor o igual a 21mm, intermedio si mide de 17 a 20 mm y resistente si es menor o igual a 16 mm. <sup>xxxv</sup>

Control de calidad: Cepa ATCC *P. aeruginosa*

Table 2B-1. *Pseudomonas aeruginosa* (Continued)

| Test/Report Group                                  | Antimicrobial Agent     | Disk Content | Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints (nearest whole mm) |       |     | Interpretive Categories and MIC Breakpoints (µg/mL) |           |        | Comments  |
|--|-------------------------|--------------|--|-------|-----|---|-----------|--------|---|
|  |                         |              | S  | I     | R   | S   | I         | R      |   |
| <b>PENICILLINS</b>                                 |                         |              |  |       |     |   |           |        |   |
| O  | Piperacillin            | 100 µg       | ≥21  | 15–20 | ≤14 | ≤16   | 32–64     | ≥128   | (5) Breakpoints for piperacillin (alone or with tazobactam) are based on a piperacillin dosage regimen of at least 3 g every 6 h. |
| <b>β-LACTAM/β-LACTAMASE INHIBITOR COMBINATIONS</b> |                         |              |  |       |     |   |           |        |   |
| A  | Piperacillin-tazobactam | 100/10 µg    | ≥21  | 15–20 | ≤14 | ≤16/4   | 32/4–64/4 | ≥128/4 | (6) Breakpoints for piperacillin (alone or with tazobactam) are based on a piperacillin dosage regimen of at least 3 g every 6 h. |
| B  | Ceftolozane-tazobactam  | 30/10 µg     | ≥21  | 17–20 | ≤16 | ≤4/4  | 8/4       | ≥16/4  | (7) Breakpoints are based on a dosage regimen of 1.5 g every 8 h.   |
| O  | Ticarcillin-clavulanate | 75/10 µg     | ≥24  | 16–23 | ≤15 | ≤16/2   | 32/2–64/2 | ≥128/2 | (8) Breakpoints for ticarcillin (alone or with clavulanate) are based on a ticarcillin dosage regimen of at least 3 g every 6 h.  |



## XV. Bibliografía

- <sup>i</sup> Crousilles A, Maunders E, Bartlett S, Fan C, Ukor Ef, Abdelhamid Y, et al. Which microbial factors really are important in *Pseudomonas aeruginosa* infections? *Future Microbiol.* 2015; 10: 1825-1836.
- <sup>ii</sup> Driscoll J. A, Brody S. L, Kollef M. H. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs* 2007; 67: 351-368.
- <sup>iii</sup> Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, et al. Multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) and pan-drug-resistant (PDR) bacteria in healthcare settings. Expert proposal for a standardized international terminology. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18:268-81
- <sup>iv</sup> Cluck D, Lewis P, Stayer B, Spivey J, Moorman J. Ceftolozane--tazobactam: A new-generation cephalosporin. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2015; 72: 2135-2146.
- <sup>v</sup> Merida J, De Colosa A, Calderon Y, Arzate P, Aquino A. First Report of Group CTX-M-9 Extended Spectrum Beta-Lactamases in *Escherichia coli* Isolates from Pediatric Patients in Mexico. *PLoS ONE* 2016; 11: 1-12
- <sup>vi</sup> Tabar M, Mirkalantari S, Amoli R. Detection of *ctx-M* gene in ESBL-producing *E. coli* strains isolated from urinary tract infection in Semnan, Iran. *Electronic physician.* 2016; 8: 2686-2690.
- <sup>vii</sup> Merida J, De Colosa A, Castañeda Y, Arzate P, Aquino A. First Report of Group CTX-M-9 Extended Spectrum Beta-Lactamases in *Escherichia coli* Isolates from Pediatric Patients in Mexico. *PloS one.* 2016; 11: 1-12
- <sup>viii</sup> Castanheira M, Mills J, Farrell D, Jones R. Mutation-Driven  $\beta$ -Lactam Resistance Mechanisms among Contemporary Ceftazidime-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from U.S. Hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2014; 58: 6844–6850
- <sup>ix</sup> Hashem H, Hanora A, Abdalla S, Shawky A, Saad A. Carbapenem Susceptibility and Multidrug-Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in Egypt. *Jundishapur journal of microbiology.* 2016; 9: 1-6.
- <sup>x</sup> Ruiz P, Canton R. Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy. *Rev Esp Quimioter* 2017;30: 8-12
- <sup>xi</sup> Ocampo A, Giraldo L, Melo K, Obando A, Jiménez N. Variaciones al Test de Hodge modificado para la detección de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa*. *Medicina & Laboratorio.* 2015; 21: 551-564.



- <sup>xii</sup> Sucher A, Chahine E, Cogan P, Fete M. Ceftolozane/tazobactam: a new cephalosporin and  $\beta$ -lactamase inhibitor combination. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015; 49: 1046-1056.
- <sup>xiii</sup> Arias R, Rosado U, Vargas A, Grajales C. Los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex del Seguro Soc*. 2016; 54, 20-24.
- <sup>xiv</sup> Labarca J, Costa M, Seas C, Guzmán M, Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol*. 2016; 42(2): 276–292.
- <sup>xv</sup> Sharma R, Park T, Moy S. Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38: 341-44.
- <sup>xvi</sup> Alatoon A, Elsayed H, Lawlor K, Abdel L, El- Lababidi R, Cardona L, et al. Comparison of antimicrobial activity between ceftolozane–tazobactam and ceftazidime–avibactam against multidrug-resistant isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017; 62: 39–43.
- <sup>xvii</sup> Zhanel, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, Schweizer, et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*. 2014; 74: 31-51.
- <sup>xviii</sup> Jacqueline C, Desessard C, Le Mabecque V, et al. In vitro assessment using Time-Kill curves of CXA-101 (CXA)/tazobactam (TAZ) against *Escherichia coli* (EC), *Klebsiella pneumoniae* (KP), and *Pseudomonas aeruginosa* (PA) strains. 49th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 12–15 Sep 2009; San Francisco,
- <sup>xix</sup> Grohsa P, Taieba G, Morandb P, Kaibia I, Podglajena I, Lavollaya M, et al. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam against multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2017. En prensa.
- <sup>xx</sup> Sorbera M, Chung E, Ho C, Marzella N. Ceftolozane/Tazobactam: A New Option in the Treatment of Complicated Gram-Negative Infections. *Drug Forecast*. 2014; 39: 825-832.
- <sup>xxi</sup> Cluck D, Lewis P, Stayer B, Spivey J, Moorman J. Ceftolozane--tazobactam: A new-generation cephalosporin. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2015; 72: 2135-2146.
- <sup>xxii</sup> Munita J, Aitken S, Miller W, Perez F, Rosa R, Shimose L, et al. Multicenter Evaluation of Ceftolozane/Tazobactam for Serious Infections Caused by Carbapenem-Resistant

*Pseudomonas aeruginosa*. Clin. Infect. Dis. 2017; 00: 1-4. DOI: 10.1093/cid/cix014

<sup>xxiii</sup> Patel U, Nicolau D, Sabzwari R. Successful Treatment of Multi-Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia with the Recommended Renally Adjusted Ceftolozane/Tazobactam Regimen. Infect Dis Ther 2016; 5:73–79.

<sup>xxiv</sup> Cho J, Fiorenza M, Estrada S. Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination. Pharmacotherapy. 2015; 35: 701-15

<sup>xxv</sup> Cluck D, Lewis P, Stayer B, Spivey J, Moorman J. Ceftolozane--tazobactam: A new-generation cephalosporin. American Journal of Health-System Pharmacy. 2015; 72: 2135-2146.

<sup>xxvi</sup> Información para Prescribir Amplia ZERBAXA. SCHERING-PLOUGH, actualizado el 20/02/18, consultado el 15/02/18. Disponible en [https://profesionales.msd.com.mx/static/images/ZERBAXA\\_tcm2364-654577.pdf](https://profesionales.msd.com.mx/static/images/ZERBAXA_tcm2364-654577.pdf)

<sup>xxvii</sup> Walkty A, Lagace-Wiens P, Adam H, Baxter M, Karlowsky J, Mulvey M et al. Antimicrobial susceptibility of 2906 *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals over a period of 8 years: Results of the Canadian Ward surveillance study (CANWARD), 2008-2015. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017; 87: 60-63. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.10.003.

<sup>xxviii</sup> Pfaller M, Shortridge D, Sader H, Castanheira M, Flamm R. Ceftolozane-tazobactam activity against drug-resistant enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* causing health care-associated infections in the Asia-Pacific region (APAC; minus china, australia and new zealand): report from an antimicrobial surveillance program (2013-2015). Int J Antimicrob Agents. 2018; 51:181-189. Doi: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.09.016>

<sup>xxix</sup> Shortridge D, Pfaller M, Castanheira M, Flamm R. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* collected from patients with bloodstream infections isolated in United States hospitals (2013–2015) as part of the program to assess Ceftolozane-Tazobactam susceptibility (PACTS) surveillance Program. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2018; 30; 168-8. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2018.05.011

<sup>xxx</sup> Pfaller M, Shortridge D, Sader H, Gales A, Castanheira M, Flamm R. Ceftolozane-tazobactam activity against drug-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* causing healthcare-associated infections in Latin America: report from an Antimicrobial Surveillance Program (2013–2015). Braz J Infect Dis. 2017; 21: 627-637. doi.org/10.1016/j.bjid.2017.06.008

- <sup>xxxi</sup> Sader H, Farrell D, Castanheira M, Flamm R, Jones R. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011–12). *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 2713-2722. doi.org/10.1093/jac/dku184
- <sup>xxxii</sup> Lee C, Su T, Ye J, Hsu P, Kuo A, Chia J, et al. Risk factors and clinical significance of bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa* resistant only to carbapenems. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015; 50: 677- 683. Doi: 10.1016/j.jmii.2015.06.003
- <sup>xxxiii</sup> Munita J, Aitken S, Miller W, Perez F, Rosa R, Shimose L, et al. Multicenter evaluation of ceftolozane/tazobactam for serious infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2017; 26: 158–161. doi.org/10.1093/cid/cix014.
- <sup>xxxiv</sup> Joseph N, Sistla S, Dutta T, Badhe A, Rasitha D, Parija S. Reliability of Kirby-Bauer disk diffusion method for detecting meropenem resistance among non-fermenting gram-negative bacilli. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011; 54: 556-60
- <sup>xxxv</sup> Jean Patel. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical and laboratory Standards Institute, 2017, 27<sup>th</sup> edition.