



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

ACTIVIDAD IN VITRO DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM (CAZ/AVI) Y  
CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM (TOL/TAZ) EN CEPAS DE *PSEUDOMONAS*  
*AERUGINOSA* RESISTENTE A CARBAPENÉMICOS EN LA UMAE HOSPITAL  
DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA.

PRESENTA:  
DR. YOVANI ROBLES ABARCA.

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES  
DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL.

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2021.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

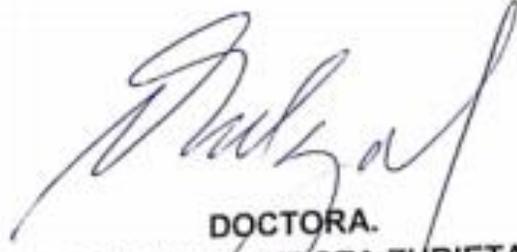


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

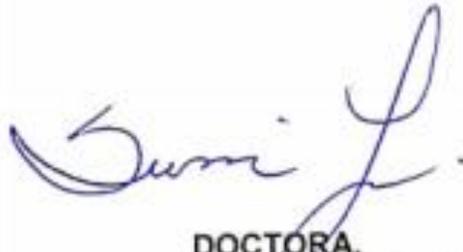
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



**DOCTORA.**  
**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA.**  
**JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD.**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.**



**DOCTORA**  
**SURIA ELIZABETH LOZA JALIL.**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGIA.**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.**



**DOCTORA.**  
**SURIA ELIZABETH LOZA JALIL.**  
**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA.**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.**



**QUÍMICO FARMACOBIOLOGO.**  
**REYNA FLORES CIMA.**  
**QUÍMICO CLÍNICO JEFE DE SECCIÓN BACTERIOLOGÍA.**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3801.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO  
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 88 04E 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 03 de agosto de 2020

Dr. Aurelio Olanbath Isaac Jull

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título ACTIVIDAD IN VITRO DE CEFTAZIDIMA-  
ANIDACTAM (GAZAY) Y CEFTOLOZANQ-TACODACTAM (TOL/TAC) EN OCPAS DE PSEUDOMONAS  
AERUGINOSA RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo  
con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumplió con la calidad metodológica y los  
requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2020-3601-199

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento teórico acerca del  
desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario,  
requerirá solicitar la renovación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE  
  
Dr. Carlos Freddy Dobras Garcia  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3801

Imprimir

IMSS  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi familia, a quienes tuve que abandonar por culminar este proyecto:

Mi madre (Ma. Félix Abarca Leyva), mi padre (Gonzalo Robles Mosso), quienes siempre dieron todo lo que estaba a su alcance para que yo pudiera lograr concluir mi formación académica, sin importar las restricciones y trabajo que eso implicaba para ellos.

A mis 4 hermanos (José Luis, Guadalupe, Angélica y Jorge Armando “Bogar”) con quienes sé que siempre contaré y me han brindado su apoyo incondicional.

A María del Mar, por estar conmigo a pesar de todo.

A la Dra. Suria Elizabeth Loza Jalil puesto que sin su aceptación en el servicio me habría sido imposible obtener los conocimientos necesarios en el área, a quién considero aparte de mi profesor una amiga.

## **DEDICATORIA.**

A todas aquéllas personas que ponen su confianza y su vida en “mis manos”, mejor conocidos como PACIENTES, puesto que sin ellos, la existencia de los médicos no tiene sentido.

## ÍNDICE

<b>TEMA</b>		<b>PÁGINA</b>
1	Resumen	5
2	Marco teórico	8
3	Planteamiento del problema	19
4	Justificación	20
5	Pregunta de investigación	20
6	Hipótesis	21
7	Objetivos	21
8	Pacientes y métodos	22
9	Diseño del estudio	23
10	Criterios de selección	25
11	Tamaño de la muestra y análisis estadístico	26
12	Definición de variables	26
13	Aspectos éticos	27
14	Resultados	29
15	Discusión	34
16	Conclusión	37
17	Bibliografía	38
18	Anexos	41

## 1.- RESUMEN.

**INTRODUCCIÓN:** *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) es un bacilo Gram negativo no fermentador causante de infecciones nosocomiales, incluyendo neumonía, infecciones de piel, sitio quirúrgico, intraabdominales, del tracto urinario, y bacteriemias. Los carbapenémicos son la primer línea de tratamiento en estos casos; sin embargo, actualmente hay un incremento en la resistencia a dichos fármacos a nivel mundial, lo cual se asocia a mortalidad elevada, larga estancia hospitalaria e incremento en los costos del cuidado de la salud. La resistencia a carbapenémicos puede ser mediada principalmente por una regulación a la alta de las bombas de eflujo o por pérdida de porinas. Ceftazidima-avibactam (CAZ/AVI, Avycaz®) y Ceftolozano-tazobactam (TOL/TAZ, Zerbaxa®) son combinaciones relativamente nuevas de  $\beta$ -lactámicos/inhibidores de  $\beta$ -lactamasa con actividad contra *P. aeruginosa* aprobados por la FDA en febrero 2015 y abril 2014, respectivamente, y pueden representar opciones terapéuticas para cepas resistentes a carbapenémicos. En nuestro país no se ha estudiado la utilidad de estos nuevos fármacos para el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

**OBJETIVOS:** Comparar la actividad *in vitro* de CAZ/AVI y TOL/TAZ en los aislamientos clínicos de cepas de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos obtenidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**MÉTODOS:** Estudio observacional, transversal, retrospectivo. Se incluyeron el total de cepas de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos obtenidas de muestras clínicas en el periodo de junio 2017 a marzo 2020 en el Centro Médico Nacional

Siglo XXI, identificadas por medio del sistema Vitek 2 (bioMérieux, Francia). La sensibilidad a TOL/TAZ y CAZ/AVI se realizó usando tiras de E-test validadas (Liofilchem, Italia), siguiendo las recomendaciones del fabricante.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** La información obtenida fue capturada en una base de datos electrónica, para su posterior análisis a través del programa STATA 14.

**RESULTADOS:** Para el análisis descriptivo se incluyó un total de 106 cepas de aislamientos clínicos de los cuales el 51.88% fueron de orina, 16.98% traqueales y 9.43% de sangre. Se encontró que el 2.8% de las cepas evaluadas mostraron sensibilidad a ceftazidima y ciprofloxacino, 5.7% a piperacilina-tazobactam, 13.2% a gentamicina, 4.7% a amikacina, 82.1% a colistina, 27.27% a ceftazidima/avibactam mientras sólo el 12.34% lo fue a ceftolozano/tazobactam; 28.12% de las cepas tuvieron reactivación de la actividad de ceftazidima al combinarse con avibactam, en el 60.37% la colistina fue la única opción de tratamiento y el 14.15% fueron resistentes a todos los antimicrobianos disponibles.

**CONCLUSIONES:** Se logró demostrar que la combinación de ceftazidima/avibactam para pacientes con infección grave por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos puede ser una opción terapéutica hasta en el 30% los casos, sin embargo, en la gran mayoría será necesario continuar empleando colistina con todos los efectos adversos que esto implica debido a la expresión de múltiples mecanismos de resistencia por este microorganismo.

**Palabras clave:** *Pseudomonas aeruginosa*, resistencia, carbapenémicos, ceftazidima, avibactam, ceftolozano, tazobactam.

1.-Datos del alumno.	
Apellido paterno:	Robles
Apellido materno:	Abarca
Nombre (s):	Yovani
Teléfono:	5576956149
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultado o escuela:	Facultad de Medicina
Especialidad:	Infectología
No. de cuenta UNAM:	515216769
Correo electrónico:	yovaroab@hotmail.com
2.-Datos del tutor.	
Tutor:	LozaJalilSuria Elizabeth Especialista en Medicina Interna e Infectología. Maestría en Ciencias Médicas, IPN. Jefe de Servicio de Infectología, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono: 5556276900 ext. 21551 E-mail: suria_loza@yahoo.com
3.-Datos de la tesis.	
Título:	ACTIVIDAD IN VITRO DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM (CAZ/AVI) Y CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM (TOL/TAZ) EN CEPAS DE <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
No. de páginas:	42 P.
Año:	2021.
NÚMERO DE REGISTRO:	R-2020-3601-199.

# ACTIVIDAD IN VITRO DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM (CAZ/AVI) Y CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM (TOL/TAZ) EN CEPAS DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

## 2.- MARCO TEÓRICO.

*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) es un bacilo Gram negativo no fermentador que frecuentemente causa infecciones nosocomiales, incluyendo neumonía, infecciones de piel, sitio quirúrgico, infecciones intraabdominales, del tracto urinario y bacteriemias.(1, 2)

*P. aeruginosa* es intrínsecamente resistente a un amplio número de antimicrobianos y tiene una gran capacidad de desarrollar resistencia a todos los demás. (1, 3)

Los carbapenémicos son la primer línea de tratamiento para infecciones graves por *P. aeruginosa*; sin embargo, actualmente hay un incremento en la resistencia a dichos fármacos a nivel mundial, (1) lo cual se asocia a mortalidad elevada, (4) larga estancia hospitalaria e incremento en los costos del cuidado de la salud. (1)

Muchos aislados han adquirido resistencia exógena o cromosómica, afectando la efectividad clínica de betalactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas.(2)

La resistencia a penicilinas y cefalosporinas entre las cepas de *P. aeruginosa* se debe a la desrepresión estable de la cefalosporinasa intrínseca codificada

cromosómicamente (AmpC), mientras la resistencia a carbapenémicos puede ser mediada por una regulación a la alta de las bombas de eflujo o por pérdida de porinas principalmente la OprD. (2, 5-7) Aunque la transmisión de betalactamasas y carbapenemasas también son una causa importante.(4)

Ceftazidima-avibactam (CAZ/AVI, Avycaz®) y Ceftolozano-tazobactam (TOL/TAZ, Zerbaxa®) son combinaciones relativamente nuevas de  $\beta$ -lactámicos/inhibidores de  $\beta$ -lactamasa con actividad contra *P. aeruginosa* aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para tratar pacientes con infecciones graves (4, 8, 14) y pueden representar opciones terapéuticas en cepas resistentes a carbapenémicos.(1, 3, 9)

El propósito de esta investigación es comparar la actividad *in vitro* de CAZ/AVI y TOL/TAZ en los aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos obtenidos en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, con la finalidad de tener datos epidemiológicos locales sobre la posible utilidad de estos nuevos antimicrobianos para infecciones graves por dicho microorganismo. Dichos datos se podrán traspolar para el tratamiento de pacientes infectados con *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos para la cual existen pocas opciones terapéuticas en la actualidad.(4)

## **Antecedentes.**

*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) es un bacilo Gram negativo no fermentador que frecuentemente causa infecciones nosocomiales, incluyendo neumonía, infecciones de piel, sitio quirúrgico, infecciones intraabdominales, del tracto urinario, y bacteriemias.(1, 2)

Su tratamiento es todo un reto, ya que es intrínsecamente resistente a un amplio número de antimicrobianos y tiene una gran capacidad de desarrollar resistencia a todos los demás. (1, 3)

Los carbapenémicos siguen siendo la primer línea de tratamiento de las infecciones graves por *P. aeruginosa*; sin embargo, actualmente se ha reportado un incremento en la resistencia a dichos fármacos por este microorganismo a nivel mundial, (1) lo cual se asocia a mortalidad elevada, (4) larga estancia hospitalaria e incremento en los costos del cuidado de la salud. (1)

Muchos aislados han adquirido resistencia de forma exógena o a través de mutaciones codificadas cromosómicamente, resultando en compromiso de la efectividad clínica de betalactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas.(2)

La resistencia a penicilinas y cefalosporinas entre las cepas de *P. aeruginosa* es comunmente causada por la desrepresión estable de la cefalosporinasa intrínseca codificada cromosómicamente (AmpC), mientras la resistencia a carbapenémicos puede ser mediada por una regulación a la alta de las bombas de eflujo o por pérdida

de porinas principalmente la OprD. (2, 5-7) La transmisión de betalactamasas y carbapenemasas es una causa importante de resistencia, aunque menos común que la resistencia mutacional.(4)

Avibactam es un inhibidor de betalactamasas no betalactámico con actividad contra las clases A, C y algunas D de Ambler. Cuando se utiliza con ceftazidima, el avibactam restaura la actividad in vitro de ceftazidima contra aislados de *P. aeruginosa* no sensibles a ceftazidima por producción de betalactamasa, incluyendo la clase A de Ambler (BLEE y KPC), clase C (cefalosporinas AmpC) y algunas de la clase D (OXA-48), pero no logra restaurar la actividad de la resistencia causada por metalobetalactamasas. (2, 4, 5, 8-10)

Ceftolozano es una cefalosporina antipseudomónica de nueva generación la cual es más estable a cefalosporinas AmpC y menos afectada por cambios en la permeabilidad de la membrana por porinas o bombas de eflujo debido a su mayor afinidad a las proteínas de unión a la penicilina (PBP's) de *P. aeruginosa*.(6, 9, 11)

Tazobactam se une de forma irreversible a las betalactamasas, mientras que avibactam se une a las betalactamasas de forma reversible, lo que le permite ser reciclada e inhibir betalactamasas de forma adicional. (12) Por otro lado, ceftolozano tiene mayor penetración a pesar de la regulación a la baja de las porinas, resiste el mecanismo de las bombas de eflujo y tiene mayor estabilidad ante betalactamasas de la clase AmpC.(13)

La adición de tazobactam amplía la actividad de ceftolozano e incluye la mayoría de bacilos Gramnegativos productores de BLEE (Beta lactamasas de espectro extendido).(5)

La presencia de metalobetalactamasas puede ocasionar la expresión de resistencia a ambas combinaciones (Ceftolozano/Tazobactam “TOL/TAZ” y Ceftazidima/Avibactam “CAZ/AVI”).(1) La presencia de metalobetalactamasas en *P. aeruginosa* de México es del 4.8%.(4)

Ceftazidima-avibactam (CAZ/AVI, Avycaz®) y Ceftolozano-tazobactam (TOL/TAZ, Zerbaxa®) son combinaciones relativamente nuevas de β-lactámicos/inhibidores de β-lactamasa con actividad de amplio espectro contra microorganismos Gram negativos MDR o XDR, incluyendo *P. aeruginosa* aprobados por la FDA en febrero 2015 y abril 2014, respectivamente, y pueden representar opciones terapéuticas para infecciones causadas por cepas resistentes a carbapenémicos.(1, 3, 9)

La combinación de CAZ/AVI ha sido aprobada por la FDA para tratar pacientes con infecciones intraabdominales complicadas, infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis) y neumonía intrahospitalaria (incluyendo asociadas al ventilador).(4, 8, 14)

El incremento en la prevalencia de aislados que portan carbapenemasas en años recientes constituye un gran cambio, ocasionando microorganismos

multidrogoresistentes (MDR), extensivamente drogoresistentes (XDR), y pandrogoresistentes (PDR).(15)

Se cataloga a los aislados como multidrogoresistente (MDR) cuando no son sensibles a más de 1 agente en más de 3 clases de antimicrobianos, extensivamente drogoresistente (XDR) cuando no son sensibles a ningún antimicrobiano de la clase, pero en menos de 2 clases y pandrogoresistente (PDR) cuando no son sensibles a ninguno de los antimicrobianos evaluados. (3, 16)

Existen datos limitados que comparen la actividad de CAZ/AVI y TOL/TAZ contra aislados de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos.(1)

En algunos casos la colistina es el único agente antimicrobiano con actividad contra aislados de *P. aeruginosa* XDR, pero debido a su toxicidad sistémica, bajas concentraciones séricas, y que algunos aislados desarrollan resistencia, incluso dicho fármaco no siempre es efectivo.(9) Debido a lo cual se han propuesto algunas alternativas de tratamiento como agentes no antibióticos tales como inhibidores de lectina o quelantes de hierro los cuáles aún se encuentran bajo investigación.(11)

Las diferentes tasas de sensibilidad pueden variar por región geográfica en el mundo.(1) Hay diferencias notables en la sensibilidad regional, como se demostró en el estudio INFORM con una sensibilidad a CAZ/AVI del 92.7% en África, 91.5% en Asia, 92.3% en Europa, 98.7% en Oceanía y 87.2% en Latinoamérica.(2)

En estudios previos, la sensibilidad a dichos antimicrobianos para *P. aeruginosa* fue del 50-92% para CAZ/AVI (2-6, 8-10, 12-15, 17); en lo que respecta a TOL/TAZ se ha reportado que la sensibilidad va del 65.4-94%.(1, 3, 5, 9, 10, 13, 15, 17)

En un estudio de 2053 aislados de *P. aeruginosa* de 6 países de América Latina (28 centros, en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Venezuela) entre 2015 y 2017, Stone et al. encontraron que 86.6% de las cepas con carbapenemasas fueron sensibles a CAZ/AVI, mientras en los casos de las cepas MDR la tasa de sensibilidad fue de 61.4%.(4)

Stone et al. estudiaron 129 aislados en un estudio de fase III de *P. aeruginosa* donde 88.4% fueron sensibles a CAZ/AVI.(8) En otro de sus estudios, evaluaron la actividad in vitro de CAZ/AVI en 14330 aislados de *P. aeruginosa* de 188 centros a nivel mundial (excepto Norte América) del 2012 a 2016 como parte del programa INFORM (International Network for Optimal Resistance Monitoring) de las cuáles 17.2% de las cepas se obtuvieron en Latinoamérica. Se encontró una tasa de sensibilidad del 91.5%, mientras los MDR mostraron sólo 68.2%.(2)

Sader et al. colectaron muestras de 70 centros médicos de 2017-2018 en Estados Unidos, se aislaron 2215 cepas de *P. aeruginosa* con sensibilidad de 96% a CAZ/AVI y 95.9% a TOL/TAZ. Las resistentes a meropenem mostraron una sensibilidad de 87.2% y 87.3% respectivamente, y las MDR con 83.5% y 83.7%; en el caso de las XDR 78.2% y 63.5%, respectivamente. Las cepas resistentes a ceftazidima sola, tuvieron sensibilidad a CAZ/AVI de 73%.(3)

En China, Yin et al. aislaron 524 cepas de *P. aeruginosa* en 30 centros médicos en 2017; CAZ/AVI demostró actividad contra 86.5% de los aislados, mientras TOL/TAZ tuvo actividad contra el 88.5% de las muestras. Las cepas resistentes a carbapenémicos tuvieron sensibilidad de 65.7% a CAZ/AVI y 68% a TOL/TAZ.(9)

Viala et al. evaluaron 392 cepas de *P. aeruginosa* de agosto 2016 a julio 2017 en Francia, de las cuáles 74% fueron sensibles a CAZ/AVI y 88% lo fueron a TOL/TAZ. De las cepas resistentes a carbapenémicos 69% fueron susceptibles a CAZ/AVI y 86% a TOL/TAZ.(10)

Sid Ahmed et al. en Qatar se aislaron 205 cepas de *P. aeruginosa* MDR de 2014 a 2015, de los cuáles 68.8% fueron sensibles a CAZ/AVI y 62.9% a TOL/TAZ.(6)

Buehrle et al. estudiaron 38 cepas de *P. aeruginosa* resistente a meropenem encontrando una sensibilidad a ambas combinaciones (CAZ/AVI y TOL/TAZ) de 92%.(5)

Magiorakos et al. aislaron 250 cepas de *P. aeruginosa* MDR en 2017 en 6 centros de Hungría, la sensibilidad a CAZ/AVI y TOL/TAZ de cepas sin producción de carbapenemasa fue 89 y 91%, respectivamente. Mientras que la sensibilidad en MDR resistente a carbapenémicos fue de 66.4% para CAZ/AVI y 67.6% para TOL/TAZ.(13)

Humphries et al. aislaron 309 cepas de *P. aeruginosa* resistentes a betalactámicos de 3 instituciones en Los Ángeles California de 2015 a 2016, de las cuáles, 72.5% fueron sensibles a TOL/TAZ y 61.8% a CAZ/AVI. De las cepas resistentes a meropenem, 51.8% fueron sensibles a CAZ/AVI y 65.4% lo fueron a TOL/TAZ.(12)

Alatoom et al. evaluaron la sensibilidad in vitro de 31 cepas de *P. aeruginosa* de 2015 a 2016 en los Emiratos Árabes Unidos a CAZ/AVI y TOL/TAZ encontrando una sensibilidad de 94 y 97%, respectivamente. CAZ/AVI fue activa contra 78% y 80% de MDR y XDR, respectivamente; comparado con 89% y 80% para TOL/TAZ.(15)

Grupper et al. compararon la actividad in vitro de 290 cepas de *P. aeruginosa* resistentes a meropenem de 34 hospitales de Estados Unidos. El 81% fueron sensibles a CAZ/AVI y el 91% lo fue a TOL/TAZ.(17)

En un estudio multicéntrico de 41 pacientes de 13 hospitales en Italia del 2017 al 2019, Vena et al. encontraron que 38 de dichas infecciones fueron causadas por *P. aeruginosa*, de los cuáles 27 (71%) fueron tratados con CAZ/AVI, encontrando una cura clínica en el 87.8% de los pacientes, sin embargo, en este estudio se utilizó en combinación con otro fármaco antipseudomónico en el 80% de los casos.(14)

En lo referente a la reactivación de ceftazidima al agregar avibactam, Stone et al. encontraron que se logró en el 60%,(8) mientras Sader et al. lo identificaron en el 73% de los aislados clínicos,(3) Viala lo encontró en el 54%(10), Humphries et al.

encontraron que la sensibilidad en estas cepas fue sólo del 45.9%.(12) Tanto CAZ/AVI y TOL/TAZ han mostrado éxito para tratar la mayoría de las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos.(13)

Entre los aislados de *P. aeruginosa* resistente a betalactámicos, el fenotipo resistente a carbapenémicos es especialmente preocupante debido al incremento en su prevalencia y la frecuencia con la que los carbapenémicos sirven como agentes de elección para el tratamiento de infecciones graves por dicho microorganismo. Ambas combinaciones (CAZ/AVI y TOL/TAZ) son opciones viables para infecciones por *P. aeruginosa*, pero existe escasa información respecto a su actividad contra aislados resistentes a carbapenémicos.(17)

La utilidad de CAZ/AVI y TOL/TAZ como “ahorradores de carbapenémicos” podría interrumpir el círculo vicioso que conlleva por ejemplo, administrar de forma invariable carbapenémicos para combatir bacterias productoras de BLEE, una práctica que ocasiona la prescripción masiva de carbapenémicos a nivel mundial, lo cual es un elemento clave en la selección de microorganismos resistentes a carbapenémicos.(11)

Debido a que la prevalencia y tipo de carbapenemasas difiere en diferentes regiones geográficas, se apoya la necesidad de estudios locales para evaluar el efecto de nuevos fármacos sobre los aislados de *P. aeruginosa* MDR locales.(15)

El patrón de sensibilidad de los microorganismos varía en cada centro, en otros países se ha demostrado la eficacia de CAZ/AVI y TOL/TAZ para la mayoría de cepas de *P. aeruginosa*, incluyendo MDR y XDR,(16) sin embargo, fue necesario realizar este estudio en el Centro Médico Nacional Siglo XXI para identificar si dichos fármacos son una opción de tratamiento en nuestro medio.

### 3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se sabe que *P. aeruginosa* es responsable de una gran cantidad de infecciones nosocomiales graves entre las que se incluyen infecciones de piel y tejidos blandos, pielonefritis, neumonía, bacteriemias y en menor medida infecciones del sistema nervioso central, lo cual se asocia a incremento en la morbimortalidad. Se ha reportado un incremento en la prevalencia de *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos incluyendo carbapenémicos, lo cual deja opciones terapéuticas limitadas para el tratamiento de estas infecciones.

Ceftazidima-avibactam (CAZ/AVI) y ceftolozano-tazobactam (TOL/TAZ) son fármacos relativamente nuevos aprobados por la FDA que pueden ser una opción terapéutica para dichas infecciones. En estudios previos, la sensibilidad a CAZ/AVI fue del 50-92% para *P. aeruginosa*; y en lo que respecta a TOL/TAZ se ha reportado que esta va del 65.4-94%.

#### **4.- JUSTIFICACIÓN.**

El propósito de esta investigación fue comparar la actividad *in vitro* de ceftazidima-avibactam (CAZ/AVI) y ceftolozano-tazobactam (TOL/TAZ) en los aislamientos clínicos de cepas de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos obtenidos en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo comprendido de junio 2017 a marzo 2020; esto con la finalidad de tener datos epidemiológicos locales sobre la posible utilidad de estos nuevos antimicrobianos para infecciones graves por dicho microorganismo.

Esta información puede impactar de manera favorable en el tratamiento de pacientes con infecciones graves por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos para la cual existen pocas opciones terapéuticas en la actualidad, ya que en nuestro país aún no se ha investigado la utilidad de emplear estos nuevos fármacos para el tratamiento de dichas infecciones.

#### **5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

Se desconoce la prevalencia de sensibilidad de las cepas de *P. aeruginosa* a estas combinaciones de fármacos en nuestro país, por lo que este estudio es fundamental para esclarecer este punto y poder brindar una opción terapéutica para los pacientes con infección por este tipo de microorganismo, por lo cual se realiza la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál de las 2 combinaciones CAZ/AVI o TOL/TAZ tendrá mejor actividad *in vitro* contra los aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos obtenidos en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo comprendido de junio 2017 a marzo 2020?.

## **6.- HIPÓTESIS.**

### **HIPÓTESIS ALTERNA.**

Ceftazidima/avibactam tendrá mejor actividad que Ceftolozano/tazobactam en cepas de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

### **HIPÓTESIS NULA.**

Ceftazidima/avibactam tendrá peor actividad que Ceftolozano/tazobactam en cepas de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

## **7.- OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

- Comparar la actividad *in vitro* de ceftazidima-avibactam (CAZ/AVI) y ceftolozano-tazobactam (TOL/TAZ) en los aislamientos clínicos de cepas de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos obtenidos en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo comprendido de junio 2017 a marzo 2020.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Evaluar el porcentaje de restauración de la actividad de ceftazidima al agregar avibactam en cepas resistentes a ceftazidima.
- Investigar alternativas a los carbapenémicos para infecciones causadas por *P. aeruginosa* MDR, XDR o PDR y dar un dato de referencia útil para la futura aplicación en la práctica clínica.

## 8.- PACIENTES Y MÉTODOS.

### Recursos Humanos:

- Médico Infectólogo adscrito al Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Químico farmacobiólogo/microbiólogo adscrito al laboratorio central área de bacteriología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Médico residente de segundo año de la especialidad de Infectología.

### Recursos Materiales:

- Equipo automatizado para la identificación microbiológica y pruebas de sensibilidad a antimicrobianos; Vitek 2 (bioMérieux).
- Tiras de Etest validadas (Liofilchem) para determinación de sensibilidad a Ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) y Ceftolozano/tazobactam (TOL/TAZ).
- Reporte de los aislados clínicos de las cepas de *P. aeruginosa* del periodo comprendido de junio 2017 a marzo 2020 en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Formato de recolección de la información (Hoja de recolección de datos).
- Computadora personal.

## **9.- DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Observacional, transversal, retrospectivo.

### **Lugar de estudio.**

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Servicio de Infectología.

### **Período de estudio.**

Comprendido de junio 2017 a marzo 2020.

### **Universo del estudio.**

Aislamientos microbiológicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos en piel y tejidos blandos, sangre, orina, tracto respiratorio y sistema nervioso central, perteneciente a pacientes hospitalizados en el periodo mencionado en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Desarrollo del estudio.**

- A partir del registro de los aislamientos microbiológicos en el sistema VITEK®2 de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI se eligieron los correspondientes a *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

- Una vez seleccionados los cultivos con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión.
- Se usó la cepa de *P. aeruginosa* ATTC (American Tissue Type Collection) 27853 como control de calidad.
- Los aislados se evaluaron mediante pruebas de sensibilidad a ceftalozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam usando tiras de E-test validadas (Liofilchem, Italia), siguiendo las recomendaciones del fabricante.
- Se tomaron en cuenta los puntos de corte para la concentración mínima inhibitoria (MIC) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) y el EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), ambos definen los puntos de corte de CAZ/AVI para *P. aeruginosa* como siguen:  $\leq 8 \mu\text{g/ml}$  (sensible) y  $\geq 16 \mu\text{g/ml}$  (resistente). El CLSI define el punto de corte para TOL/TAZ  $\leq 4 \mu\text{g/ml}$  (sensible),  $8 \mu\text{g/ml}$  (intermedio) y  $\geq 16 \mu\text{g/ml}$  (resistente), mientras el EUCAST ha definido los puntos de corte para la MIC de TOL/TAZ como  $\leq 4 \mu\text{g/ml}$  (sensible) y  $\geq 8 \mu\text{g/ml}$  (resistente).
- La recolección de datos se realizó usando en el formato diseñado con tal fin.
- La información obtenida fue capturada en una base de datos electrónica, para su posterior análisis a través del programa STATA 14.

## **10.- CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **Criterios de inclusión.**

Todo aquél aislamiento microbiológico con desarrollo de *P. aeruginosa* en piel y tejidos blandos, sangre, orina, tracto respiratorio y sistema nervioso central, o cualquier otra muestra clínica resistente a carbapenémicos (imipenem y meropenem) que hayan sido evaluadas mediante E-test para ceftazidima/avibactam y/o ceftolozano/tazobactam en el periodo comprendido de junio 2017 a marzo 2020.

### **Criterios de exclusión.**

- Aislamientos de *P. aeruginosa* sensibles a carbapenémicos independientemente del sitio anatómico de donde se haya obtenido.
- Aislamiento de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos en las cuáles no se haya evaluado la sensibilidad a ceftazidima/avibactam y/o ceftolozano/tazobactam.
- Aislamiento de cualquier otro tipo de microorganismo.

## **11.- TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

El tamaño de muestra se definió por conveniencia.

Para el análisis y presentación de las variables cuantitativas discretas se usó un análisis descriptivo. Las variables cualitativas se describen como porcentajes. El procesamiento de la información se realizó mediante STATA 14.

## **12.- DEFINICIÓN DE VARIABLES.**

### **Variables cualitativas.**

Tipo de cultivo: urocultivo, hemocultivo, cultivo de esputo, cultivo traqueal, cultivo de absceso, cultivo de ascitis, cultivo de líquido cefalorraquídeo.

Tipo de sensibilidad del microorganismo: sensible, resistente.

### 13.- ASPECTOS ÉTICOS.

La presente investigación se apega a las disposiciones contempladas en la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, donde indica que en todo ser humano que sea sometido a un estudio deberá prevalecer el criterio de respeto a la dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, y previa autorización por el comité local de investigación.

Se considera una investigación sin riesgo porque no se realizó ninguna intervención que afecte la integridad y privacidad de los participantes. Al ser un estudio retrospectivo que requiere sólo la recolección de datos del sistema informático Vitek-2, no se realizó ningún procedimiento que pusiera en riesgo la salud de los participantes.

El presente estudio ayudó a buscar nuevas opciones terapéuticas para *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos traspolado por los resultados obtenidos *in vitro*.

No existe riesgo alguno en el estudio y expone un alto beneficio para la sociedad y para el Instituto Mexicano del Seguro Social dadas las acciones terapéuticas que se pueden tomar con los resultados, esperando un impacto positivo en la morbilidad y mortalidad de la población.

Para garantizar la confidencialidad de la información, la recolección de datos se realizó con números seriales que no tienen relación con cualquier tipo de identificador de la muestra.

Los puntos anteriores son acordes con el Título Segundo, Capítulo 1 de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Art. 13, Art.14, Fracción I, III, V, Art. 16, 17, Fracción I, Art. 18, 20, 21 Fracción I, IV, V, VI, VII, Art. 22.

## 14.- RESULTADOS.

Se realizó análisis descriptivo de los datos con el programa STATA 14 obteniendo los siguientes resultados:

Se estudió un total de 106 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos obtenidas de diferentes muestras clínicas, a las cuales se les realizó estudio de sensibilidad antimicrobiana con las tarjetas para microorganismos Gram negativos 271 y 272 las cuáles fueron usadas por conveniencia de acuerdo a la disposición de los recursos en la institución, encontrando que el sitio anatómico de donde se obtuvo la mayor cantidad de muestras fue orina 55 (52%), seguido de muestras traqueales 18 (17%) y de sangre 10 (9%) como se muestra en la tabla 1, gráfica 1.

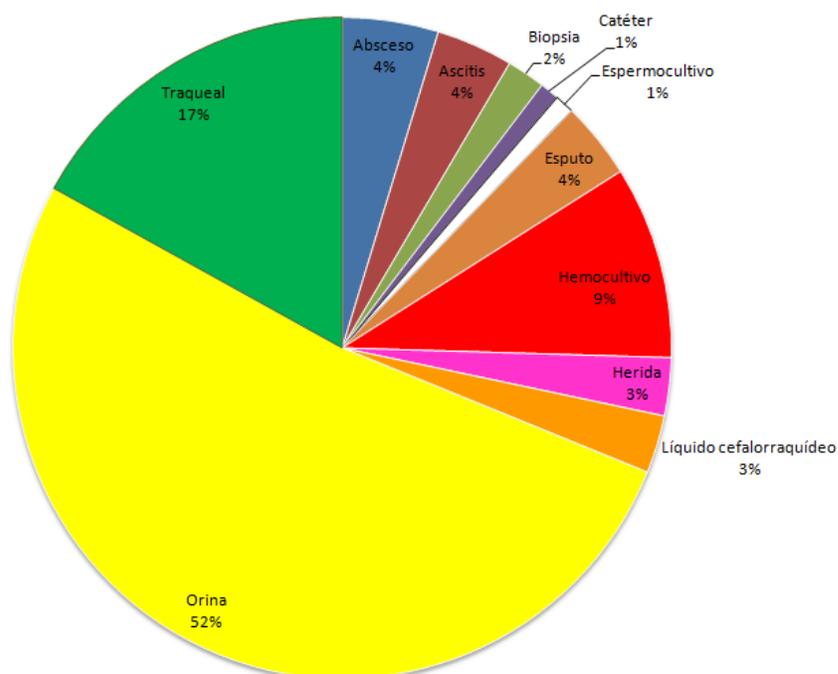
La tarjeta 272 incluye la evaluación de piperacilina-tazobactam, a diferencia de la tarjeta 271.

**Tabla 1.** Sitio anatómico de obtención de la muestra y total de cultivos que mostraron sensibilidad a antibióticos específicos, por tipo de cultivo y número de tarjeta.

Tarjeta	Tipo de cultivo	Total de cultivos (%)	ANTIMICROBIANOS EVALUADOS*										
			CAZ	FEP	TAZ	CIP	GEN	MEM	IMP	COL	AK	TOL /TAZ	CAZ /AVI
271	Absceso	4 (3.77)	0	0	0	0	1	0	0	4	1	1	2
	Ascitis	4 (3.77)	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	1
	Biopsia	2 (1.88)	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	1
	Catéter	1 (0.94)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
	Espermocultivo	1 (0.94)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Espuito	2 (1.88)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
	Hemocultivo	4 (3.77)	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	1
	Herida	3 (2.83)	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0
	Líquido cefalorraquídeo	3 (2.83)	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
	Orina	25 (23.58)	1	0	0	1	6	0	0	21	3	3	6
	Traqueal	4 (3.77)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1
<b>Total - Tarjeta 271</b>	<b>53 (50)</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>45</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>15</b>	
272	Absceso	1 (0.94)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Espuito	2 (1.88)	0	1	1	0	0	0	0	2	0	0	1
	Hemocultivo	6 (5.66)	0	0	0	0	1	0	0	6	1	0	1
	Orina	30 (28.30)	1	1	4	0	1	0	0	19	0	0	1
	Traqueal	14 (13.20)	1	0	1	2	4	0	0	14	0	1	0
<b>Total - Tarjeta 272</b>	<b>53 (50)</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>42</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	
<b>Total (%)</b>	<b>106 (100)</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>14</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>87</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>18</b>	

\*CAZ: Cefotaxidima, FEP: Cefepime, TAZ: Piperacilina-Tazobactam, CIP: Ciprofloxacino, GEN: Gentamicina, MEM: Meropenem, IMP: Imipenem, COL: Colistina, AK: amikacina, TOL/TAZ: Ceftolozano/Tazobactam, CAZ/AVI: Cefotaxidima/Avibactam.

**Gráfica 1: Porcentaje de cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* por sitio anatómico.**



**Gráfica 1:** Porcentaje de cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* obtenidos por sitio anatómico, destaca que el 52% fueron de orina ya que es la primer causa de infecciones nosocomiales, seguido de neumonía (traqueal de 17%) y bacteriemias (9%).

El 2.8% de las cepas evaluadas mostraron sensibilidad a ceftazidima y ciprofloxacino, 5.7% a piperacilina-tazobactam, 13.2% a gentamicina, 4.7% a amikacina y 82.1% a colistina como se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2.** Porcentaje de sensibilidad de los antibióticos analizados, por tipo de cultivo y número de tarjeta.

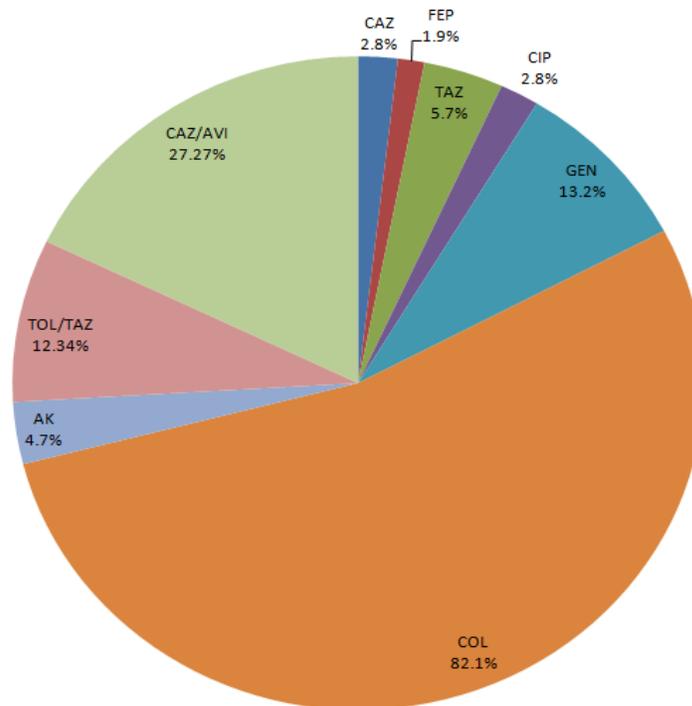
Tarjeta	Tipo de cultivo	ANTIMICROBIANOS EVALUADOS*								
		CAZ	FEP	TAZ	CIP	GEN	MEM	IMP	COL	AK
271	Absceso	0.0	0.0	0.0	0.0	25.0	0.0	0.0	100.0	25.0
	Ascitis	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0
	Biopsia	0.0	0.0	0.0	0.0	50.0	0.0	0.0	100.0	0.0
	Catéter	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0
	Espermocultivo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0
	Espuito	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	50.0	0.0
	Hemocultivo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	75.0	0.0
	Herida	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0
	Líquido cefalorraquídeo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0
	Orina	4.0	0.0	0.0	4.0	24.0	0.0	0.0	84.0	12.0
	Traqueal	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	50.0	0.0
<b>Total:</b>		<b>1.9</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>1.9</b>	<b>15.1</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>84.9</b>	<b>7.5</b>
272	Absceso	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0
	Espuito	0.0	50.0	50.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0
	Hemocultivo	0.0	0.0	0.0	0.0	16.7	0.0	0.0	100.0	16.7
	Orina	3.3	3.3	13.3	0.0	3.3	0.0	0.0	63.3	0.0
	Traqueal	7.1	0.0	7.1	14.3	28.6	0.0	0.0	100.0	0.0
<b>Total:</b>		<b>3.8</b>	<b>3.8</b>	<b>11.3</b>	<b>3.8</b>	<b>11.3</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>79.2</b>	<b>1.9</b>
<b>Total</b>		<b>2.8</b>	<b>1.9</b>	<b>5.7</b>	<b>2.8</b>	<b>13.2</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>82.1</b>	<b>4.7</b>

\*CAZ: Ceftazidima, FEP: Cefepime, TAZ: Piperacilina-Tazobactam, CIP: Ciprofloxacino, GEN: Gentamicina, MEM: Meropenem, IMP: Imipenem, COL: Colistina, AK: amikacina.

De las cepas obtenidas, 66 fueron evaluadas con tiras E-test para ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) y 81 para ceftolozano/tazobactam (TOL/TAZ), en 41 de las cuáles se probaron ambas combinaciones de antimicrobianos; dichas cepas fueron distribuidas de forma aleatoria y por conveniencia, obteniendo los siguientes resultados.

Sólo 10/81 (12.34%) de las cepas de *P. aeruginosa* evaluadas fueron sensibles a ceftolozano/tazobactam, mientras que 18/66 (27.27%) mostraron sensibilidad a la combinación de ceftazidima-avibactam, gráfica 2.

**Gráfica 2: Porcentaje de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* sensible a antimicrobianos.**



**Gráfica 2:** Muestra el porcentaje de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* por antimicrobiano evaluado, no se muestran los carbapenémicos (imipenem y meropenem) puesto que el 100% de las cepas fue resistente de acuerdo a los criterios de inclusión.

En 103 (97.16%) cepas de *P. aeruginosa* fueron resistentes a ceftazidima, en 64 de las cuáles se evaluó la combinación de ceftazidima/avibactam encontrando que hubo reactivación de la actividad de ceftazidima al combinarse con el inhibidor de betalactamasa tazobactam en el 28.12% de las muestras en esta intervención.

De la muestra analizada, 64 cepas tuvieron como única alternativa terapéutica el uso de colistina (60.37%) y se encontró un total de 15 (14.15%) cepas pandrogorresistentes para las cuales no existe una opción de tratamiento por la falta de sensibilidad a prácticamente el 100% de los grupos de antimicrobianos disponibles en la actualidad.

## 15.- DISCUSIÓN.

Es bien sabido que *Pseudomonas aeruginosa*, un bacilo Gram negativo no fermentador es responsable de un gran número de infecciones nosocomiales graves que ponen en peligro la vida de los pacientes y muchas veces causa un desenlace fatal por la fácil expresión de múltiples mecanismos de resistencia por dicho microorganismo, lo cual hace muy complicado su tratamiento ya que en ocasiones llega a ser resistente a todas las opciones terapéuticas disponibles en el mercado en este momento.

Actualmente los carbapenémicos continúan siendo la primer línea de tratamiento para las infecciones graves causadas por este microorganismo, sin embargo, en la actualidad no es raro que este microorganismo exprese mecanismos de resistencia incluso a estos fármacos por lo que se decidió realizar la presente investigación en el intento de encontrar si el uso de las nuevas combinaciones de fármacos (ceftazidima/avibactam y ceftolozano/tazobactam) pudieran representar una opción terapéutica al uso de colistina, que cuando se vuelve la única opción terapéutica se relaciona con muchos efectos adversos debido a su toxicidad sistémica.

Se sabe que la expresión de metalobetalactamasas en *Pseudomonas aeruginosa* puede inducir resistencia a ceftazidima/avibactam y a ceftolozano/tazobactam, sin embargo, el reporte de la prevalencia en nuestro país es baja (4.8%) por lo que se pensó que podían ser considerados una opción terapéutica para dicho microorganismo.

La sensibilidad a ceftazidima/avibactam reportada a nivel mundial va del 50-92% mientras que en nuestro estudio fue de 27.27%.

En el caso de ceftolozano/tazobactam se ha reportado sensibilidad de 65-94% en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos y en el estudio actual se encontró que sólo el 12.34% fue sensible a dicha combinación de antimicrobianos.

Llama la atención que en esta investigación se encontró mayor sensibilidad a ceftazidima/avibactam con respecto a ceftolozano/tazobactam, a diferencia de lo reportado en la literatura mundial, así mismo, que el porcentaje de cepas sensibles a ambas combinaciones fue menor a lo encontrado en resto de los estudios.

Sólo el 28.12% de las cepas evaluadas mostraron reactivación de la actividad bactericida de ceftazidima al ser combinadas con el inhibidor de betalactamasa avibactam.

Con respecto a los aminoglucósidos, se encontró mayor sensibilidad a gentamicina (13.2%) con respecto a amikacina (4.7%) lo cual es explicado por la expresión de acetiltransferasa 6´ (AAC-6´) que ocasiona la inactivación enzimática de amikacina, pero no de gentamicina.

En el 60.37% de los aislamientos clínicos, la colistina fue la única opción de tratamiento por lo que su empleo estaría justificado a pesar de los efectos adversos que implica su administración.

Se encontró que el 14.15% de las cepas fueron resistentes a todos los grupos de fármacos evaluados y para los cuáles no existe una opción terapéutica que demuestre evidencia in vitro de la eficacia del tratamiento al emplear cualquiera de los fármacos disponibles en la actualidad, debido a los múltiples mecanismos de resistencia expresados que incluyen pérdida de porinas, sobreexpresión de bombas

de eflujo, inactivación enzimática y síntesis de moléculas de baja afinidad, lo cual repercute en la morbimortalidad de los pacientes.

Todo lo anterior pone de manifiesto el grave problema al que nos enfrentamos en el país ya que el centro donde fue realizado el estudio es una muestra significativa del panorama epidemiológico a nivel Nacional, lo cual nos debe hacer pensar en tomar nuevas estrategias para prevenir el incremento y propagación de cepas resistentes a prácticamente el 100% de los antimicrobianos disponibles ya que el no contar con recursos terapéuticos para este tipo de infecciones pone en riesgo la salud de todos los Mexicanos.

Los datos mostrados en este estudio, indican que existe la posibilidad de que la prevalencia de las metalobetalactamasas en *Pseudomonas aeruginosa* se haya incrementado en los últimos años en nuestro país, ya que la gran mayoría de las cepas fueron resistentes tanto a ceftazidima/avibactam como a ceftolozano/tazobactam, sin embargo, es necesario realizar un estudio de secuenciación genética en cepas de este tipo para corroborar esta especulación.

Es importante tomar medidas inmediatas para disminuir el número de microorganismos extensivamente resistentes o pandrogoresistentes tales como el uso adecuado de los antimicrobianos, especialmente los de amplio espectro, ya que el no hacerlo, nos dejará indefensos ante este tipo de microorganismos con graves repercusiones en la salud de las personas afectadas.

## 16.- CONCLUSIONES.

1. El empleo de la combinación ceftazidima/avibactam puede ser una opción terapéutica hasta en el 27.27% de los pacientes con infección grave por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos.
2. En nuestro medio, la sensibilidad a ceftazidima/avibactam (27.27%) es mayor que la sensibilidad a ceftolozano/tazobactam (12.34%).
3. En el 28.12% de las cepas se logró la reactivación de la actividad bactericida de ceftazidima al combinarse con el inhibidor tazobactam.
4. En 60.37% de los casos, la única opción terapéutica disponible sigue siendo la colistina.
5. Hasta en el 14.15% de las cepas estudiadas no hubo opciones terapéuticas viables, por lo que es necesario emplear terapias de salvamento.

## 17.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Mirza HC, Hortac E, Kocak AA, Demirkaya MH, Yayla B, Guclu AU, et al. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against clinical isolates of meropenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*: A two-centre study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;20:334-8.
2. Stone GG, Smayevsky J, Kazmierczak K. Longitudinal analysis of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam vs. *Pseudomonas aeruginosa*, 2012-2016. *DiagnMicrobiol Infect Dis*. 2020;96(1):114835.
3. Sader HS, Flamm RK, Carvalhaes CG, Castanheira M. Comparison of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam in vitro activities when tested against gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in United States medical centers (2017-2018). *DiagnMicrobiol Infect Dis*. 2020;96(3):114833.
4. Stone GG, Ponce-de-Leon A. In vitro activity of ceftazidime/avibactam and comparators against Gram-negative bacterial isolates collected from Latin American centres between 2015 and 2017. *J AntimicrobChemother*. 2020.
5. Buehrle DJ, Shields RK, Chen L, Hao B, Press EG, Alkrouk A, et al. Evaluation of the In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam against Meropenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):3227-31.
6. Sid Ahmed MA, Abdel Hadi H, Hassan AAI, Abu Jarir S, Al-Maslmani MA, Eltai NO, et al. Evaluation of in vitro activity of ceftazidime/avibactam and

ceftolozane/tazobactam against MDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Qatar. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(12):3497-504.

7. Juan C, Zamorano L, Perez JL, Ge Y, Oliver A, Spanish Group for the Study of P, et al. Activity of a new antipseudomonal cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against carbapenem-resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(2):846-51.

8. Stone GG, Bradford PA, Tawadrous M, Taylor D, Cadatal MJ, Chen Z, et al. In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Isolates from Respiratory and Blood Specimens from Patients with Nosocomial Pneumonia, Including Ventilator-Associated Pneumonia, in a Phase 3 Clinical Trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5).

9. Yin D, Wu S, Yang Y, Shi Q, Dong D, Zhu D, et al. Results from the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2017 of the In Vitro Activities of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam against Clinical Isolates of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(4).

10. Viala B, Zaidi FZ, Bastide M, Dumont Y, Le Moing V, Jean-Pierre H, et al. Assessment of the In Vitro Activities of Ceftolozane/Tazobactam and Ceftazidime/Avibactam in a Collection of Beta-Lactam-Resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates at Montpellier University Hospital, France. *Microb Drug Resist.* 2019;25(9):1325-9.

11. Gentile I, Maraolo AE, Borgia G. What is the role of the new beta-lactam/beta-lactamase inhibitors ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(10):875-8.

12. Humphries RM, Hindler JA, Wong-Beringer A, Miller SA. Activity of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam against Beta-Lactam-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(12).
13. O'Neill D, Juhasz E, Toth A, Urban E, Szabo J, Meleg S, et al. Ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam susceptibility of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in Hungary. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2020:1-5.
14. Vena A, Giacobbe DR, Castaldo N, Cattelan A, Mussini C, Luzzati R, et al. Clinical Experience with Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Other than Carbapenem-Resistant Enterobacterales. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(2).
15. Alatoon A, Elsayed H, Lawlor K, AbdelWareth 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*. *Int J Infect Dis*. 2017;62:39-43.
16. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
17. Grupper M, Sutherland C, Nicolau DP. Multicenter Evaluation of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam Inhibitory Activity against Meropenem-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* from Blood, Respiratory Tract, and Wounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10).

## 18.- ANEXOS.

### Definición operacional de las variables.

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Fuente	Instrumento
Edad	Periodo de tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento y se divide en cuatro periodos: infancia, adolescencia o juventud, madurez y senectud.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la toma de la muestra.	Cuantitativa continua	Años	Sistema Vitek-2	Cédula de acopio.
Tipo de cultivo	Muestra clínica tomada de sangre, orina, secreciones, líquidos corporales u otros sitios con la finalidad de identificar crecimiento de microorganismos.	Hemocultivo. Urocultivo. Cultido de líquidos estériles (cefalorraquídeo, pleural, peritoneal, pericárdico). Cultivo de secreciones (incluye absceso). Otros cultivos	Cualitativa nominal	Hemocultivo. Urocultivo. Cultivo traqueal. Cultivo de esputo. Cultivo de líquido cefalorraquídeo. Cultivo de absceso. Cultivo de ascitis.	Sistema Vitek-2	Cédula de acopio.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos.	Cuando la bacteria del género <i>Pseudomonas</i> , especie <i>aeruginosa</i> es resistente a carbapenémicos (imipenem y meropenem) en cualquier muestra clínica identificada mediante el sistema automatizado Vitek-2.	Aislamiento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en cualquier muestra clínica, resistente a carbapenémicos.	Cualitativa nominal.	Sensible. Intermedia. Resistente.	Sistema Vitek-2	Cédula de acopio.