



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

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS “ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**Comparación de puntos de corte epidemiológicos  
(ECOFFs) de *Pseudomonas aeruginosa* en el INER  
en 2021 con los reportados por CLSI**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:  
EMMANUEL SOLÍS AYALA**

**TUTOR  
DRA. PAMELA GARCIADIEGO FOSSAS**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. SEPTIEMBRE 2022**



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.

**SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA**

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

---

**DR. JUAN CARLOS VAZQUEZ GARCIA**  
Director Del Departamento De Enseñanza  
Profesor Titular De La Especialidad De Neumología

---

**DRA. DAYANNA LORELLY ALVAREZ MONTER**  
Jefa Del Departamento De Formación De Posgrado

---

**DR. JOSE ARTURO MARTINEZ OROZCO**  
Jefe de la coordinación de Infectología  
Profesor titular de la especialidad de Infectología

---

**DRA. PAMELA GARCADIEGO FOSSAS**  
Jefa De la Unidad de Vigilancia Epidemiológica INER  
Tutor De Tesis De Posgrado

## **Agradecimientos**

Es complicado nombrar en un espacio breve a todas las personas con las que expreso agradecimiento en una época de retos personales tan grandes. Por lo que hare mi mejor esfuerzo para nombrarles sin dejar de darles importancia como se merece ni restarle importancia a otros tantos que me han acompañado en el camino. Primeramente, a mi esposa Karla Figueroa, quien sin su comprensión, empuje y apoyo no hubiera tenido la estructura mental de después de varios años emprender esta ardua pero satisfactoria tarea.

Sin dudarlo agradezco profundamente a mi madre Maricarmen Ayala, a mi tía Pily Ayala, mi hermana Cecilia y a mi tía Aurora Ayala de las cuáles he recibido apoyo incondicional desde siempre y de quienes aprendí la diligencia y tenacidad para atravesar los retos que se nos presentan.

Tengo la fortuna de contar con una familia extendida y elegida, Eduardo Marbez y Clau Sarabia, gracias a los cuales mis días son más llevaderos gracias a su humor y ánimo.

En el ámbito académico agradezco profundamente a la Dra. Pamela GarciaDiego, con quien compartí el entusiasmo que llevo a este trabajo, quien además ha demostrado empatía apoyo y gran cooperación para lograrlo, así como su tutoría en esta tesis de grado.

También quisiera agradecer a mis colegas y por suerte amigos, los cuales adquirí en este programa de residencia, con los que a través de risas, bromas y momentos de desestress logramos atravesar este periodo, Julián Torres, Ricardo Villarreal , Eduardo Porras y Grecia Deloya, sin ustedes esto no hubiera sido lo mismo .

He contado también con el apoyo de adscritos, que además de adscritos se han vuelto amigos entrañables de quienes he aprendido con mucho gusto y respeto, Graciela Hernandez, Bernardo Pérez, Marco Villanueva, Jacky Parra.

De forma muy especial quisiera extender mi aprecio al Dr. Paulo F. Castañeda Méndez y a su esposa la Dra. Tania T. Mora Arias, que aún sin saberlo, me ayudaron a encontrar mi verdadero propósito académico, que sin la intervención por serendipia de Tania, todo este camino no lo hubiera descubierto.

Les debo también mi agradecimiento a otras personas que han apoyado mi desarrollo clínico, académico e incluso personal en este camino: Dr. Eduardo Becerril quien siempre nos apoyó con un laboratorio de vanguardia, gran apoyo para la estructuración de las clases. Dr. Juan Carlos Vázquez García por su amable apoyo para hacer este sueño realidad. Al Dr. Victor Hugo Ahumada Topete por siempre promover actualización.

Por último, quise dejar a una persona a quién esta residencia me permitió conocer, alguien quien a pesar de representarme mucho stress por su alto grado académico y alto grado de exigencia, siempre buscó que mi formación se orientara hacia resultados sobresalientes. Y a quien le profeso un gran respeto y admiración, por permitirme encontrar un maestro que inspire tanto como lo es ud. Dr. José Arturo Martínez Orozco. Gracias!

## INDICE

<b>Agradecimientos.....</b>	<b>3</b>
<b>1.Introducción.....</b>	<b>7</b>
1.1 Generalidades.....	7
1.2 Factores de virulencia.....	8
1.3 Epidemiología.....	10
1.4 Epidemiología de las resistencias.....	11
1.5 Mecanismos de resistencia.....	13
1.5.1 Resistencia intrínseca.....	13
1.5.2 Resistencia adquirida de forma horizontal.....	15
1.6 Puntajes para predicción de <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> <i>multidrogorresistente</i> .....	16
1.7 El papel de la epidemiología local en la aparición de resistencias.....	18
1.8 La función de los ECOFFs ( epidemiological cut off values).....	19
1.9 Técnicas para estimación de los ECOFFs.....	20
<b>2. Planteamiento del problema.....</b>	<b>21</b>
<b>3. Pregunta de investigación.....</b>	<b>22</b>
<b>4. Justificación.....</b>	<b>23</b>
<b>5. Objetivos generales.....</b>	<b>23</b>
<b>6. Objetivos específicos.....</b>	<b>24</b>
<b>7. Materiales y métodos.....</b>	<b>24</b>
<b>8. Análisis estadístico.....</b>	<b>31</b>
<b>9. Resultados.....</b>	<b>32</b>
<b>10. Discusión.....</b>	<b>38</b>

<b>11. Conclusiones.....</b>	<b>41</b>
<b>12. Consideraciones éticas.....</b>	<b>42</b>
<b>13. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>43</b>
<b>14. Bibliografía.....</b>	<b>50</b>

## 1. Introducción.

### 1.1 Generalidades

El género bacteriano de *Pseudomonas* fue descubierto hace poco más de 100 años en el Instituto Karlsruhe en Alemania.(1) sin embargo fue aislada hasta 1882 por Carle Gessard, a través de los años fue cambiando su clasificación llegando a la definición de *Pseudomonas* spp como bacterias gramnegativas, aérobicas, que no esporulan, motilidad por flagelos polares, aunque con esta definición no se hacía diferencia significativa respecto a otros géneros de gran negativos; posteriormente basados en los 146 metabolitos Stanier(3) propuso nueva clasificación taxonómica y finalmente en 1973 Palleroni reporta una clasificación genotípica realizada con base en secuenciación de la sub unidad 16S del ARN.

Actualmente, pertenece a la familia Pseudomonadaceae que también incluye a: *Azomonas*, *Azotobacter*, *Cellvibrio*, *Mesophilobacter*, *Flavimonas* y *Rugamonas*. (4)

La familia también se encuentra en el orden Pseudomonadales, gammaproteobacteria, phylum proteobacteria, dominio bacteria.

Las cepas de esta familia presentan un característico color verde brillante asociado a su producción de piocianina en combinación con la pioverdina que en conjunto dan esta coloración. Otra de sus características importantes es ser oxidasa positivo y poder crecer a 42°C. (2)

Es importante tener en cuenta donde podemos encontrarla de forma común, habita comúnmente en agua, suelos y plantas. De forma intrahospitalaria debemos considerar la posibilidad de aislarla de ventiladores, humidificadores, regaderas, y en ocasiones aislados de manos del personal hospitalario entre otras fuentes. (2)



## 1.2 Factores de virulencia

Los principales son el flagelo, fimbrias (pili), matriz de exopolisacáridos, toxinas, exoenzimas y formación de biofilm. Todos éstos siendo mecanismos que favorecen la adherencia a la superficie epitelial pulmonar. (2)

Los Pili permiten a la bacteria adherirse a las superficies celulares, están involucrados importantemente en la formación de biofilm y median motilidad. Se han identificado 5 *pilA* alelos nombrados del grupo I Al V, el subtipo pili T4P es único en el sentido que puede mediar motilidad sin uso de flagelo, esta capacidad es marcada al inicio de la infección y se pierde la habilidad conforme se cronifica la misma. Posee un solo flagelo polar que confiere motilidad, potencial de colonización y formación de biofilm. (5)

El sistema de secreción tipo I (T1SS) secretan toxinas al espacio extracelular siendo la mas importante la proteasa alcalina la cual inhibe la formación de fibrina y promueve la diseminación.

El sistema tipo II (T2SS) actúa en 2 pasos donde las toxinas son sintetizadas como precursoras y luego hendidas; las toxinas excretadas por este sistema comprenden a: Exotoxina A, fosfolipasa C, proteasa IV y elastasa que presentan efecto citotóxico e inflamatorio.(5)

La exotoxina A causa daño el epitelio alveolar, células endoteliales, inhibición de síntesis de proteínas de células hospederas al igual que la respuesta del hospedero a la infección.(2)

Hay otras exotoxinas como lo es exoS, exoT, exo U, exo Y. Dichas exotoxinas son realizadas por el sistema secretor tipo III (T3SS). El sistema de secreción tipo III es un sistema mas complejo que puede inyectar exotoxinas directamente al citoplasma

Exo U, la cual es una fosfolipasa causante de desencadenar cascadas inflamatorias, incremento a daño tisular y apoptosis. Exo Y se trata de una adenilato ciclasa que puede irrumpir la barrera celular. Exo S, exoT se encuentran asociadas a virulencia causando desorganización del citoesqueleto de actina de las células hospederas, bloqueo de la fagocitosis y muerte celular, son bifuncionales al afectar crecimiento celular y realizar inhibición de la síntesis del DNA induciendo cambios en el citoesqueleto. (2)

La expresión de los genes para codificación del T3SS pueden conferir peores escenarios clínicos que las cepas que no lo expresan. (5)

Moléculas Quorum-sensing.

Este tipo de señalización permite la comunicación entre bacteria y bacteria por medio de algo que se denomina autoinductores, éstos son reconocidos por receptores específicos que pueden resultar en cambios en la expresión de genes. Hay 3 sistemas presentes en *Pseudomonas aeruginosa*, 2 son referidos como circuitos tipo LuxI/LuxR y el tercero es referido como sistema de señalización de quinolonas en *Pseudomonas*, estos pueden expresar factores de virulencia incluyendo elastasa, exotoxina A y proteasas.

También tiene actividad en la formación de biofilm, el cual es un tipo de crecimiento en clusters contenidos en una matriz biopolimérica que se adhiere a las superficies.(6)

Se han descrito otros factores de virulencia como la endotoxina, o lipopolisacárido, que le provee resistencia a los mecanismos de defensa del huésped, las pioverdinas son sideróforos que compiten por la quelación de hierro, piocianina reacciona con

la presencia de oxígeno creando radicales libres inhibiendo la proliferación linfocitaria y la función de los cilios.

El alginato es un polisacárido extracelular que confiere actividad antifagocítica y resiste la opsonización, su secreción resulta en los fenotipos mucoides vistos en los agares. (7)

### **1.3 Epidemiología**

Es un causante importante de infecciones nosocomiales, se ha estimado que cuenta con una prevalencia de 7.1 -7.3% en infecciones asociadas a atención en salud. (8)

Se llevó a cabo un estudio internacional en el que se incluyeron 15202 pacientes en terapias intensivas (EPIC III) (9) , encontrando que *Pseudomonas aeruginosa* representaba el 16.2% de las infecciones y era la causa del 23% de las infecciones adquiridas en la terapia intensiva, siendo la presentación respiratoria la mas frecuente, constituyendo el 20% de los aislamientos en neumonía asociada a la ventilación mecánica y en la neumonía nosocomial. (9)

La mortalidad en una neumonía asociada a la ventilación mecánica por *Pseudomonas aeruginosa* puede variar entre un 32 al 42.8%. (10)

También se presenta como un patógeno causante de infecciones urinarias nosocomiales, particularmente las asociadas a colocación de catéter urinario donde se encuentra con una frecuencia del 10%, y exclusivamente como causante de infecciones urinarias en terapia intensiva hasta en un 16%. (11-12)

Dentro del amplio espectro de las infecciones nosocomiales, con base en lo reportado por los CDC de 2011 a 2014, hasta el 5.7% de las infecciones de sitio

quirúrgico fueron secundarias a *Pseudomonas aeruginosa*, presentándose mas frecuentemente en las cirugías cardíacas o de senos.

No se puede dejar de mencionar las altas tasas de mortalidad y morbilidad en las bacteremias asociadas a *Pseudomonas aeruginosa* las cuales pueden llegar a ser estimadas entre 43.2 y 58.8%. (13).

En el estudio realizado por Montero et al. (14) se incluyeron 382 pacientes con bacteremia de los cuales 122 (31.9%) fue causada por cepas de *Pseudomonas spp.* XDR encontrando factores de riesgo asociados con mortalidad como: fuente de alto riesgo de bacteremia HR 3.07 ( IC 95% 1.73 – 5.46) , choque séptico HR 1.75 ( IC 95% 1.12 – 2.75), puntaje mas alto de Pitt por cada punto un incremento de HR 1.25 ( IC 95% 1.12 – 1.38). (14).

#### **1.4 Epidemiología de las resistencias**

Se asocia a las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad con altas tasas de resistencia antimicrobiana, la información del consorcio internacional para el control de infecciones nosocomiales ha reportado tasas de resistencia a mas de 40% de antibióticos con espectro antipseudomónico entre los que se encuentran: fluoroquinolonas, piperacilina-tazobactam e incluso meropenem. (11)

Durante las últimas décadas se han usado varias definiciones para *Pseudomonas aeruginosa* MDR (multidrogoresistente). En 2012 quedo definida como falta de susceptibilidad (ya sea intermedia o resistente) para algún agente en al menos 3 clases de antibióticos, XDR (drogoresistencia extendida) quedó definida como falta de susceptibilidad para al menos un agente en 1 o 2 clases de antibióticos, y PDR

(pandrogoresistente) como falta de susceptibilidad en todas las clases de antibióticos. (15)

Para establecer estos grados de resistencia se recomienda probar las siguientes clases de antibióticos cefalosporinas antipseudomónicas (ceftazidima y cefepime), penicilinas antipseudomónicas con inhibidor de betalactamasa (ticarcillin-clavulanato and piperacillina-tazobactam), monobactámicos (aztreonam), carbapenémicos, (imipenem, meropenem, y doripenem), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina, y netilmicina), fluoroquinolonas (ciprofloxacino and levofloxacino), fosfomicina, and polimixinas (colistina y polimixina B). (15)

Además de los agentes antimicrobianos usados se debe tomar en cuenta los puntos de corte usados ya sea por CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) o EUCAST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing).

Independiente de estas circunstancias es cierto que la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* MDR ha ido en incremento de forma global encontrándose entre el 15 y el 30%, un estudio reciente realizado en España demostró que el 26% de los aislamientos eran MDR y que el 65% de esos ( 17% de todos los aislamientos) cumplían criterios de XDR siendo solamente susceptibles a colistina y algunos a amikacina. (16)

## **1.5 Mecanismos de resistencia**

### **1.5.1 Resistencia intrínseca**

Posee una importante variedad de mecanismos que le pueden conferir resistencia a diversos antimicrobianos. Uno de los mecanismos que le confieren mayor resistencia que otros gram negativos es la expresión inducible de cefalosporinasa AmpC, bombas de eflujo constitutiva MexAB-OprM e inducible MexXY y disminución de la permeabilidad de la membrana externa. (15)

Se debe tener en cuenta la exposición a cefalosporinas y en especial a cefoxitina ya que representan un alto índice de inducción de expresión de AmpC. La AmpC inducible representa un rol trascendente para la susceptibilidad disminuida de *Pseudomonas aeruginosa*. Presenta 2 beta lactamasas cromosómicas OXA 50/PoxB (17) y una recientemente descrita Imipenemasa (PA5542) (18)

La expresión constitutiva de la bomba de eflujo MexAB-OprM tiene un papel central en la disminución de susceptibilidad a la mayoría de los antibióticos, excepto imipenem y quinolonas, en contraste con la bomba de eflujo MexXY que es inducible y tiene efecto en la resistencia debajo nivel a aminoglucósidos. (19)

Adquisición de genes de resistencia a través de genes cromosómicos

Este tipo de bacteria muestra una impresionante habilidad para desarrollar resistencia antimicrobiana a través de la adquisición de mutaciones cromosómicas.

La sobreproducción de AmpC cromosómica es probablemente la mutación mas frecuente que confiere resistencia a los beta lactámicos, se ha visto también modificaciones de la PBP 4 (15)

Además de la hiperproducción de AmpC hay estudios recientes que demuestran que hay ciertas mutaciones de AmpC que le confieren cambios estructurales que

pueden causar incluso resistencia a las nuevas combinaciones de Beta lactamicos con inhibidores nuevos de betalactamasa como ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam.(20-23)

La pérdida de la porina específica para carbapenémicos OprD puede resultar de la inactivación o inserción de secuencias en el gen *oprD* o mutaciones que regulan al alza el sistema de bomba de eflujo MexEF-OprN con regulación disminuida de *oprD*, estas mutaciones combinadas con la producción inducible de AmpC media la resistencia a Imipenem y la disminución de susceptibilidad a meropenem. Se ha estimado una prevalencia por encima del 20% y la mayoría de los aislamientos son deficientes en OprD. (15, 23)

La lista de los genes principales involucrados en la modificación adquirida del resistoma se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Genes principales involucrados en la resistencia antibiótica adquirida de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Gen (es)	Mecanismo de resistencia	Antibióticos afectados
<i>gyrA</i>	Modificación blanco en quinolonas (DNA girasa)	Fluoroquinolonas
<i>gyrB</i>	Modificación blanco en quinolonas (DNA girasa)	Fluoroquinolonas
<i>parC</i>	Modificación blanco en quinolonas (topoisomerasa IV)	Fluoroquinolonas
<i>parE</i>	Modificación blanco en quinolonas (topoisomerasa IV)	Fluoroquinolonas
<i>pmrA, pmrB, phoQ, cprS, colR, colS</i>	Modificación del lipopolisacárido	Polimixinas
<i>parR</i>	Modificación del lipopolisacárido	Polimixinas
<i>parS</i>	Modificación del lipopolisacárido Expresión a la baja de OprD Hiperproducción de MexEF-OprN Hiperproducción de MexXY	Polimixinas Imipenem, meropenem Fluoroquinolonas Fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cefepime
<i>mexR, nalC, nalD</i>	Hiperproducción de MexAB-OprM	Fluoroquinolonas, ceftazidima, cefepime, piperacilina-

		tazobactam, meropenem, ceftazidima-avibactam.
<i>nfxB</i>	Hiperproducción de MexCD-OprJ	Fluoroquinolonas, cefepime
<i>mexS</i>	Expresión a la baja de OprD Hiperproducción de MexEF-OprN	Imipenem, meropenem Fluoroquinolonas
<i>mexT</i>	Expresión a la baja de OprD Hiperproducción de MexEF-OprN	Imipenem, meropenem Fluoroquinolonas
<i>cmrA, mvaT, PA3271</i>	Hiperproducción de MexEF-OprN	Fluoroquinolonas
<i>mexZ, PA5471.1, amgS</i>	Hiperproducción de MexXY	Fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cefepime
<i>oprD</i>	Inactivación de porina OprD	Imipenem, meropenem
<i>ampC</i>	Modificación estructural de AmpC	Ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam
<i>ampD, ampDh2, ampDh3, ampR, dacB, mpl</i>	Hiperproducción de AmpC	Ceftazidima, cefepime, piperacilina-tazobactam.
<i>Ftls</i>	Modificación de blanco betalactamicos (PBP3)	ceftazidima, cefepime, piperacilina-tazobactam, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam, meropenem
<i>fusA1</i>	Modificación de blanco aminoglucósidos (elongación del factor G)	aminoglucósidos
<i>glpT</i>	Inactivación de proteínas de transporte GlpT	Fosfomicina
<i>rpoB</i>	Modifiación de blanco, RNA polimerasa cadena beta	Rifampicina

Adaptada de Horcajada et al. Clin Microbiol Rev 32:e00031-19. (15)

### **1.5.2 Resistencia adquirida de forma horizontal**

Este tipo de mecanismos de resistencia es un área de preocupación creciente para las *Pseudomonas aeruginosa*.

Hay una creciente prevalencia de beta lactamasas, betalactamasas de espectro extendido (BLEE), y carbapenemasas (especialmente metalobetalactamasas).

Los genes que codifican para BLEE y carbapenemasas se encuentran usualmente en integrones de clase 1 acompañados de genes de resistencia a aminoglucósidos.

Los tipos de BLEE que se encuentran de forma mas frecuente en *Pseudomonas aeruginosa* incluyen: Clase D ( OXA-2 y OXA-10), clase A (PER,GES,VEB, BEL,



PME), otras de la clase A son infrecuentes en este género (son frecuentemente encontradas en enterobacteriales como TEM, SHV, CTX-M). Respecto a las carbapenemasas, las más frecuentes son la clase B de metalobetalactamasas siendo los subtipos VIM e IMP las más prevalentes; finalmente la presencia de carbapenemasas de la Clase A como GES y KPC es relativamente baja. (15)

La resistencia transferible a aminoglucósidos está dada por enzimas modificadoras de aminoglucósidos que se encuentran como arriba mencionado en integrones de clase 1.

Las más comunes son: acetiltransferasas AAC(3')(gentamicina), AAC (6') (tobramicina, con presencia variable para amikacina), nucleotidiltransferasa ANT(2') (gentamicina y tobramicina), la presencia de 16S rRNA metiltransferasa (Rmt o Arm) le confiere resistencia a todos los aminoglucósidos incluyendo plazomicina. (24)

Respecto a la producción de beta lactamasas, ni ceftolozano- tazobactam ni ceftazidima avibactam muestran actividad frente a metalobetalactamasas, ceftazidima-avibactam puede tener efecto sobre la producción de carbapenemasas clase A como GES. (25)

Sin embargo la adquisición horizontal de OXA de espectro extendido puede conferir resistencia a ambos agentes. (26)

## **1.6 Puntajes para predicción de *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente**

Recientemente publicó Hernández et al. (27) una propuesta para un puntaje que pueda apoyar en la decisión clínica de tratamiento de cepas multidrogorresistente.

Realizaron un estudio de casos y controles en el que se incluyeron 100 pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* MDR y 200 pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* no MDR. Posteriormente se clasificaron con base en los criterios propuestos por los CDC como: neumonía, infección de tracto urinario superior, infección intraabdominal, infección de piel y tejidos blandos, bacteremia relacionada con catéter venoso central y bacteremia de origen desconocido. La multidrogo resistencia fue definida con base en lo propuesto por los CDC, que previamente fue mencionado en este texto. (27)

Dentro de los resultados relevantes comentan que solamente la presencia de cirrosis se relaciono con aislamientos MDR.

La media de tiempo de hospitalización previa al cultivo índice fue significativamente mayor en los casos de MDR ( 9 vs 1 día ,  $p=0.009$ ), el desarrollo de sepsis y choque séptico al inicio de la infección fue mas prevalente en el grupo MDR (87% vs 77%;  $p=0.040$ ). Clínicamente se presentó relevancia en los siguientes objetivos secundarios favoreciendo a los aislamientos no MDR: Mejoría clínica ( 62 % vs 85% ;  $p < 0.001$ ), mejoría clínica al día 30 (60% vs 83%;  $p < 0.001$ ), alta dentro de los primeros 30 días (44% vs 66%;  $p < 0.001$ ) (27)

Con base en los análisis univariados, todas las variables que obtuvieran  $p < 0.2$  se incluyeron en el análisis multivariado; estableciendo los siguientes como factores de riesgo para la aparición de multidrogorresistencia: infección intrahospitalaria, admisión hospitalaria dentro de los 30 días previos, uso de antimicrobianos, colonización de bacterias MDR durante los 3 meses previos.

Se diseño el puntaje de la siguiente forma: aislamiento previo de MDR en los últimos 3 meses ( 11 puntos), uso de antimicrobianos en los últimos 3 meses (3 puntos),

infección intrahospitalaria (2 puntos), presencia de choque séptico al momento del diagnóstico (2 puntos). (27)

La probabilidad de presentar una infección por *Pseudomonas aeruginosa* MDR se estima: 11% (0 puntos), 20% ( 2 puntos), 27-44% (3-5 puntos), 75-87% ( 13-16 puntos) , 93% ( 18 puntos).

Se obtuvo una sensibilidad y una especificidad de 69% y 67% respectivamente para el punto de corte de >4 puntos, si se cambia el punto de corte a 7 puntos se incrementa la sensibilidad a 94.5% con decremento en la especificidad de 41%. (27)

### **1.7 El papel de la epidemiología local en la vigilancia de aparición de resistencias**

El análisis de la información de diferentes aislamientos microbiológicos durante periodos de tiempo determinados permite conocer variaciones en las tendencias de sensibilidad a antimicrobianos y es de vital importancia para el establecimiento de tratamientos empíricos útiles. (28)

Diversas sociedades científicas y grupos de investigación promueven la realización de estudios multicéntricos para analizar tendencias sensibilidad y análisis de mecanismos de resistencias. (29)

Hay algunos aspectos a considerar para la elaboración de los informes como: primer aislamiento por episodio (definiendo el espacio temporal), aislamiento más resistente (útil para el reconocimiento de fenotipos de especial importancia clínica o epidemiológica), valor medio de la sensibilidad (porcentaje proporcional de sensibilidad de cada combinación microorganismo- antimicrobiano para el total de

aislamientos), primer aislamiento considerando diferencias en el perfil de susceptibilidad.

El reconocimiento de aparición de resistencias durante el tratamiento o la emergencia de mecanismos de resistencia nuevos debe formar parte de la tarea diaria en los análisis de antibiogramas. (29)

La extrapolación de resultados representa la situación real de los agentes etiológicos concretos, esto se beneficia de la utilización de aplicación de métodos estadísticos como definición de intervalos de confianza para establecer precisión de los porcentajes de sensibilidad y evaluación del significado estadístico de las diferencias entre 2 valores de sensibilidad (29)

### **1.8 La función de los ECOFFs ( epidemiological cut off value)**

El establecimiento de un ECOFF (puntos de corte epidemiológico) puede ayudar a distinguir entre organismos con y sin presencia de resistencia expresada fenotípicamente en un tipo de especie y para un determinado fármaco en un sistema de prueba definido. (30)

Dentro de una especie es la CMI (concentración mínima inhibitoria) más alta de las cepas que no expresan resistencias fenotípicas.

La diferencia principal con los puntos de corte clínicos es que éstos son las CMI decididas por el hombre para distinguir entre organismos tratables y no tratables, incluso pueden considerar a las cepas Wild Type como susceptible, intermedia o resistente; pero no divide a las cepas Wild Type. (30)

Los ECOFFs se deben determinar con métodos calibrados a los estándares internacionales, si es posible realizarlos en varios lugares idealmente hasta 10 o más. (30)

Como describe Kahlmeter y Turnidge (31) en su artículo más reciente sobre los puntos de corte epidemiológicos comentan los usos que se le pueden dar al ECOFF, siendo los mas representativos: a) como una herramienta para la determinación de los puntos de corte clínicos para evitar dividir la CMI de organismos relevantes, y ocasionalmente como sustituto de los puntos de corte clínicos cuando la información farmacocinética y farmacodinámica esta incompleta, b) para detección sensible de resistencias, c) para vigilancia de resistencia antimicrobiana cuando los puntos de corte no son suficientemente sensibles, no se han determinado, cambian en el tiempo, difieren entre los sistemas, d) para excluir resistencias

Los ECOFFS además sirven para un propósito mucho mayor el cual es proveer evidencia de mecanismos de resistencia adquirida emergentes, como es de esperar el fenotipo no Wild Type puede ser la primera evidencia de un mecanismo de resistencia nuevo.

### **1.9 Técnicas para estimación de los ECOFFS**

EUCAST se apoya en dos métodos complementarios. El primero es la aplicación de un algoritmo desarrollado por los autores en 2006 que usa una aproximación iterativa para acomodarse a una distribución logarítmica normal putativa a la CMI Wild type. La segunda es una inspección visual centrada en la cepa Wild type y la valoración de la simetría de ese modelo. El primer método extendido en los procedimientos estandarizados operacionales, calcula la media geométrica del

ECOFF individualmente y sus intervalos de confianza y en ocasiones se concilia este método con el método de inspección visual (31)

## **2. Planteamiento del problema**

El 27 de febrero del año 2020 se detectó el primer paciente con COVID-19 en México, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, y durante las siguientes semanas se incrementó el número de casos, por lo que fue necesario la reconversión del INER a hospital para la atención exclusiva de pacientes con enfermedad COVID-19, lo cual implicó una reestructuración en los servicios clínicos para adaptarlos como terapias intensivas y así poder abarcar las necesidades de estos pacientes tales como soporte ventilatorio, hemodinámico, reemplazo de función renal, entre otros.

La incertidumbre de la situación desencadenó uso de antimicrobianos de forma indiscriminada, dentro de ellos antibióticos de amplio espectro. Esta práctica tuvo una influencia considerable al alza sobre la resistencia antimicrobiana.

Durante el año 2020, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se convirtió en el centro nacional de referencia para enfermedad crítica por COVID-19 llegando a albergar a más de 150 pacientes con ventilación mecánica de manera simultánea en más de 11 diferentes unidades de terapia intensiva.

A partir del segundo trimestre hubo incrementos considerables de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud, asociado de forma multifactorial a varias circunstancias tales como: el estado de gravedad con el que se recibían y acudían los pacientes misma condición que amerita invasiones múltiples desde manejo avanzado de la vía aérea, colocación de líneas centrales y sondas urinarias; que

inherentemente generó mayor riesgo de infecciones asociadas al cuidado de la salud.

Se ha documentado que en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante el 2020 y el 2021 el aislamiento mas frecuentemente asociado a neumonías nosocomiales fue de *Pseudomonas aeruginosa*, así mismo se incrementó el número de infecciones en otros sitios relacionadas con el mismo patógeno, aislada también en hemocultivos y en urocultivos.

Es por eso que tener una caracterización de los patrones de resistencia de la misma es de vital importancia para prevención en la transmisión, para la predicción de aparición de resistencias que puedan ayudar a elegir esquemas de tratamiento mas efectivos y con menos presión selectiva hacia cepas resistentes.

### **3. Pregunta de investigación**

¿Hay diferencia en el punto de corte epidemiológico de betalactámicos (ceftazidima, cefepime, Imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam) para *Pseudomonas aeruginosa* en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias INER en 2021 comparado con la MIC reportada por CLSI y con el punto de corte más bajo del VITEK 2?

#### **4. Justificación**

*Pseudomonas aeruginosa* es el microorganismo mas frecuentemente aislado en las IAAS del INER durante 2021

Las dosis convencionales de antimicrobianos con efecto antipseudomónico se basan de forma importante en las MICs reportadas por los organismos principales (CLSI y EUCAST)

Comparar el ECOFF de betalactámicos para *Pseudomonas aeruginosa* en el INER con la MIC reportada por CLSI podemos optimizar el uso de antimicrobianos.

A) usar antimicrobiano de utilidad de menor espectro

B) al conocer el ECOFF podemos optimizar el PK/PD de la dosis inicial para mantener meta terapéutica de %T /MIC > 40% para betalactámicos

C) disminuir el uso indiscriminado de carbapenémicos.

#### **5. Objetivos Generales**

Comparar ECOFF de *Pseudomonas aeruginosa* para betalactámicos en el INER con el reportado por CLSI para los siguientes fármacos

- Ceftazidima
- Cefepime
- Imipenem
- Meropenem
- Piperacilina/tazobactam



## **6. Objetivos específicos**

- reportar el número de días hasta el cambio de susceptibilidad en *Pseudomonas aeruginosa*
- reportar la distribución de las concentraciones mínimas inhibitorias de las cepas con resistencia a carbapenémicos y de las cepas con multidrogorresistencia extendida.

## **7. Materiales y métodos**

### **Diseño**

Tipo de investigación

-Investigación clínica

### **Tipo de estudio**

-Observacional ambispectivo

### **Lugar del estudio**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Pabellones clínicos del 1 al 11,

Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Laboratorio de Microbiología

### **Población de estudio**

#### **Criterios de Inclusión.**

- Pacientes ingresados en el INER que tengan cualquier aislamiento por *Pseudomonas aeruginosa*

- Que el aislamiento se encuentre tomado entre 01 de enero de 2021 y 01 de enero de 2022.

#### **Criterios de Exclusión.**

- Pacientes de la consulta externa.
- Pacientes en los que el aislamiento se encuentre fuera del tiempo propuesto.
- Pacientes en los que el antibiograma no reporte MIC para los 5 antibióticos propuestos.
- Pacientes en los que el cultivo corresponda al día de ingreso.

#### **Criterios de Eliminación.**

- Pacientes con diagnóstico distinto o de los que no se cuente con datos en el sistema para revisar cultivos.
- Pacientes menores de 18 años

#### **Descripción de la población de estudio**

Pacientes mayores de 18 años ingresados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias quienes cuenten con un aislamiento positivo para *Pseudomonas Aeruginosa* con antibiograma completo para los antibióticos para analizar y quienes se encontraran hospitalizados durante el periodo de 01 de enero de 2021 al 01 de enero de 2022.

## Tamaño de muestra.

Será a conveniencia, ya que se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión previamente descritos en el periodo de hospitalización de 01 enero 2021 a 01 enero 2022.

**Cuadro2. Descripción de variables**

Variable	Tipo de Variable	Categoría	Definición operacional	Indicador	Valor
<b>Sexo</b>	Independiente	Cuantitativa discreta	Hombre o mujer	H= 0 / M = 1	N/A
<b>Edad</b>	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	Años transcurridos del nacimiento a la fecha	Años	18 a 99 años
<b>Antibiótico previo 30 días</b>	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	Cualquier antimicrobiano o recibido.	SI / NO	N/A
<b>Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)</b>	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	Hb1Ac > 6.5% en el internamiento o Dx previo	SI / NO	N/A
<b>Hipertensión arterial sistémica (HAS)</b>	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	Diagnóstico previo	SI / NO	N/A
<b>Enfermedad Renal Crónica (ERC)</b>	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	TFG < 30 ml/min al ingreso	SI / NO	N/A
<b>IMC</b>	Independiente	Cuantitativa continua	Valor obtenido del cociente del peso entre la talla al cuadrado	Kg/m <sup>2</sup>	< 19 = bajo peso 19.1-24.9 = peso ideal 25 -29.9 = sobrepeso >30 = obesidad
<b>MIC Cefotaxima</b>	Independiente	Cuantitativa discreta	Valor de la concentración mínima inhibitoria	Reportado por VITEK 2 mcg/mL	< 8 - >32

<b>MIC Cefepime</b>	Independiente	Cuantitativa discreta	Valor de la concentración mínima inhibitoria	Reportado por VITEK 2 mcg/mL	< 8 - >32
<b>MIC Imipenem</b>	Independiente	Cuantitativa discreta	Valor de la concentración mínima inhibitoria	Reportado por VITEK 2 mcg/mL	< 2 - > 8
<b>MIC Meropenem</b>	Independiente	Cuantitativa discreta	Valor de la concentración mínima inhibitoria	Reportado por VITEK 2 mcg/mL	< 2 - > 8
<b>MIC Piperacilina /tazobactam</b>	Independiente	Cuantitativa discreta	Valor de la concentración mínima inhibitoria	Reportado por VITEK 2 mcg/mL	< 16/4
<b>ECOFF Ceftazidima</b>	Dependiente	Cuantitativa discreta	Valor estimado de la media de valores de MIC	Mcg/ml	< 8 - >32
<b>ECOFF Cefepime</b>	Dependiente	Cuantitativa discreta	Valor estimado de la media de valores de MIC	Mcg/ml	< 8 - >32
<b>ECOFF Imipenem</b>	Dependiente	Cuantitativa discreta	Valor estimado de la media de valores de MIC	Mcg/ml	< 2 - > 8
<b>ECOFF Meropenem</b>	Dependiente	Cuantitativa discreta	Valor estimado de la media de valores de MIC	Mcg/ml	< 2 - > 8
<b>ECOFF Piperacilina /tazobactam</b>	Dependiente	Cuantitativa discreta	Valor estimado de la media de valores de MIC	Mcg/ml	< 16/4

## **Procedimiento de recolección de información**

### **Cultivo bacteriano:**

Las muestras de los pacientes serán sembradas de acuerdo a los protocolos establecidos en el manual de procedimientos de bacteriología PROM-08 “BACTERIOLOGÍA” y PROM-06 “SIEMBRAS” el Servicio de Microbiología Clínica siguiendo las medidas de contención y bioseguridad.

Para la siembra se realizará en agar gelosa Sangre de carnero al 5 %, agar gelosa MacConkey como medio selectivo y diferencial de bacilos Gram negativos y en agar gelosa Chocolate. Y serán incubadas a  $37\pm 2^{\circ}\text{C}$  durante 24 a 48 hrs.

Debido a que las muestras clínicas suelen estar mezcladas con microbiota acompañante, una vez observado crecimiento en los medios de cultivo, se hará la selección de las colonias que presuntivamente correspondan a *Pseudomonas aeruginosa* y se realizará una resiembra para obtener un cultivo axénico.

### **Identificación bioquímica y pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos**

Partiendo de un cultivo axénico de *Pseudomonas aeruginosa* se realizará una suspensión bacteriana en solución salina estéril a una escala de 0.5 del nefelómetro de McFarland.

Una vez preparada la suspensión se emplea para la identificación bioquímica y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana mediante el sistema semiautomatizado VITEK 2.

Inocular las placas de agar gelosa Muller-Hinton necesarias partiendo de una suspensión bacteriana en solución salina estéril a una escala de 0.5 del nefelómetro de McFarland se impregnará un hisopo de algodón eliminando el sobrenadante mediante la técnica de siembra masiva. Dejar que el inóculo se absorba durante 2 a 3 minutos y posteriormente colocar los sensidiscos con los antimicrobianos que recomienda la *CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute)* emplear.

Incubar de 18 a 24h a  $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ .

Posterior a el tiempo de incubación, medir el diámetro de inhibición del crecimiento y realizar la interpretación de los resultados de acuerdo con la guía M100-S27de la CLSI.

### **Recolección de información y constitución de base de datos**

Se revisará la base de datos de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria con los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* encontrados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias INER en el periodo comprendido de 1 enero de 2021 a 1 enero de 2022.

La base se constituyó con los siguientes datos: número de cama, orden de trabajo, nombre del paciente, edad, género, tipo de aislamiento, sitio del aislamiento, fecha del aislamiento, Concentraciones mínimas inhibitorias de piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepime, Imipenem, meropenem. Fecha de ingreso del paciente, comorbilidades ( DM2, HAS, ERC, Sobrepeso y/o obesidad).

Para la construcción de la misma se revisó la orden de trabajo correspondiente a la fecha y tipo de aislamiento en el Labcore de donde se obtendrán las MICs de los antibióticos referidos

Se revisó el expediente electrónico, físico y la información en la nube de los diferentes pabellones clínicos para obtener los datos generales de los pacientes.

Posteriormente con la información de las concentraciones mínimas inhibitorias se establecerá un punto de corte epidemiológico (ECOFF) por medio de inspección visual, dicha medida consiste en ver la distribución que presenta el aislamiento para cada fármaco, en este caso si la distribución es normal coincide con la media de la muestra, posteriormente se hará comparación de medias de 1 muestra vs punto de corte establecido de cada uno de los fármacos (piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepime, Imipenem, meropenem) con el punto de corte mas bajo de susceptibilidad reportado por el VITEK 2 y con el punto mas alto de susceptibilidad establecido por CLSI para valorar la diferencia, de existirla entre el punto de corte epidemiológico y estos.

Se realizará también una media geométrica de los MICs reportados de cada antibiótico mencionado para establecer el ECOFF desde otra aproximación un poco más precisa para contar el ECOFF de esta institución

En los pacientes que cuenten con aislamiento de PAE sin resistencia fenotípica, resistente a carbapenémicos y de drogorresistencia extendida se realizara reporte de los días transcurridos entre el ingreso y los aislamientos para obtener un estimado de los días en los que se puede presentar cada patrón de resistencia.

Se hará un reporte de las MICs de los fármacos en los patrones de resistencia a carbapenémicos y de drogorresistencia extendida.

## **8. Análisis Estadístico**

Se estimó la distribución de las MICs en los aislamientos sin resistencia fenotípica, al tener distribución normal se realizó comparación de medias de 1 muestra con punto de corte por T de student para el establecimiento del ECOFF por visualización y su comparación con el punto de corte mínimo del VITEK 2 y el máximo de susceptibilidad establecido por CLSI.

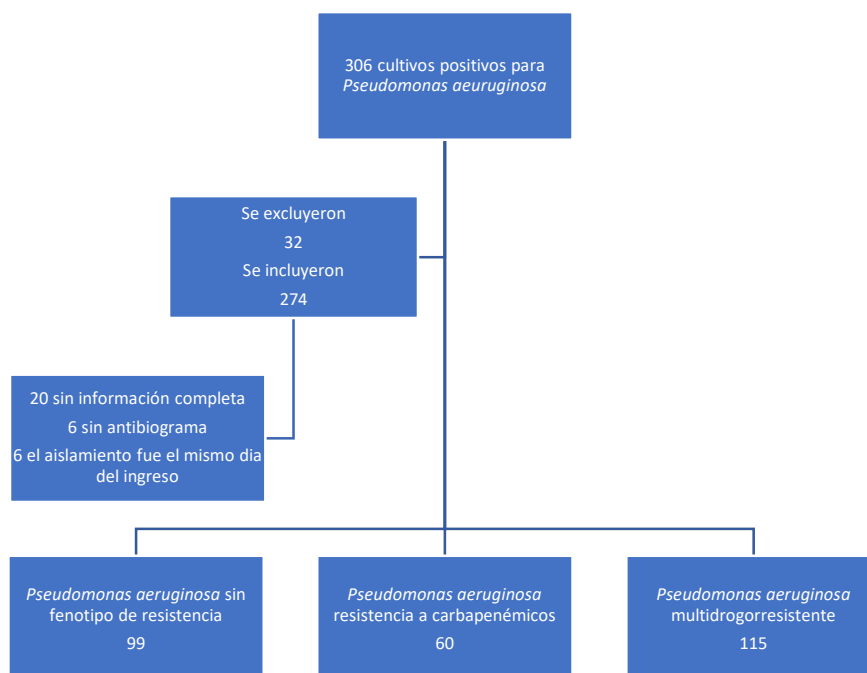
Se calculó por T de student para valorar diferencia de edad entre cepas sin resistencia fenotípica, resistencia a carbapenémicos y de drogorresistencia extendida.

Se calculó el porcentaje de comorbilidades de cada grupo.

La muestra para días transcurridos desde el ingreso hasta los diferentes aislamientos y las MICs de los diferentes fármacos (piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepime, Imipenem, meropenem) en los patrones de resistencia a carbapenémicos y de drogorresistencia extendida; mostraron distribución anormal, por lo que se analizaron por mediana, mínimos, máximos y rangos intercuartílicos.



## 9. Resultados



Se incluyeron para análisis 274 cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* de los cuales con base en los criterios de selección se excluyeron un total de 32, 20 por no contar con la información completa en el expediente físico o electrónico, 6 por solo estar una parte o estar sin antibiograma siendo detectadas solo por panel de PCR multiplex y 6 de los que el aislamiento se dio el mismo día que su ingreso, por lo que se asume que el paciente tenía ese aislamiento de forma comunitaria por lo que no puede representar la biota hospitalaria.

Se encontró un porcentaje de resistencias correspondiente a las cepas con resistencia a carbapenémicos del 21.90%, para las cepas con drogorresistencia extendida del 41.97%, siendo un 63.87% de cepas resistentes si se juntan los 2 patrones antes descritos.

La media de edad para los pacientes con cepas sin patrón de resistencia fenotípico fue de 59.8 años, para las que tienen resistencia a carbapenémicos de 55.13 años y para los que tienen patrón de drogorresistencia extendido de 53.10 (59.8 vs 55.13  $p=0.69$ ; 59.8 vs 53.10  $p=0.55$ ) no encontrando diferencia estadísticamente significativa entre ellas.

Respecto al género de los pacientes de la muestra total estuvo comprendida por 35.77% mujeres y 64.23% hombres divididos de la siguiente forma: para el grupo sin resistencia 39.39% mujeres, 60.61% hombres, para el grupo de resistencia a carbapenémicos mujeres 33.33%, hombres 66.67%; y para el grupo de drogorresistencia extendido mujeres 16.52% y 83.48% hombres.

En cuanto a comorbilidades en el grupo para los pacientes con cepas sin patrón de resistencia fenotípico se encontró que tenían DM2 el 39.39%, HAS 48.48%, ERC 5.05% y con sobrepeso y/o obesidad (IMC mayor a 25) el 83.84%. En el grupo de resistencia a carbapenémicos DM2 11.67%, HAS 18.33%, ERC 1.67% y con sobrepeso y/o obesidad al 55%. Por último para los que tienen patrón de drogorresistencia extendido DM2 el 21.74%, HAS 11.30%, ERC 1.74% y con sobrepeso y/o obesidad al 54.78%.

Tabla 2. Características demográficas			
	Sin resistencia	Resistencia a carbapenémicos (RC)	Drogoresistencia extendida (XDR)
Total= 274	99	60	115
<b>Genero</b>			
Mujer	39 (39.39%)	20 (33.33%)	19 (16.52%)
Hombre	60 (60.61%)	40 (66.67%)	96 (83.48%)
<b>Edad</b>	59.8 años	55.13 años	53.10 años
<b>Comorbilidades</b>			
DM2	39 (39.39%)	7 (11.67%)	25 (21.74%)
HAS	48 (48.48%)	11 (18.33%)	13 (11.30%)
ERC	5 (5.05%)	1 (1.67%)	2 (1.74%)
Sobrepeso y/o obesidad	83 (83.84%)	33 (55%)	63 (54.78%)

Tabla 2. Características demográficas

Respecto al objetivo del estudio de determinar un punto de corte epidemiológico, como se explicó en la metodología, no hay una forma determinada de realizarlo, se tienen propuestas 2 formas para lograrlo, la primera la inspección visual de la distribución que en este caso al ser una muestra con distribución normal corresponde con la media, lo que nos permitió compararlo con los puntos de corte microbiológicos mas bajos y más altos para cada fármaco.

Y en segundo lugar se logró una estimación más precisa, la forma recomendada es a través de la media geométrica para el fármaco y el microorganismo propuesto.

En cuanto a los resultados obtenidos para el primer método tenemos: para Piperacilina/tazobactam una MIC media de 10.62, para ceftazidima 4.62, Cefepime 3.04, Imipenem 1.46, Meropenem 0.43.

Al comparar cada una con los puntos de corte microbiológicos para susceptibilidad tanto mas bajo como el más alto encontramos

Piperacilina/tazobactam comparada con punto de corte más bajo,  $4/4 = 10.62$  IC 95% (3.10-10.14,  $p=0.01$ )

Piperacilina/tazobactam comparada con punto de corte más alto,  $16/8 = 10.62$  IC 95% (-8.8 – 1.8,  $p=0.03$ )

Ceftazidima comparada con punto de corte más bajo,  $4 = 4.62$  IC 95% (-1.09-2.35,  $p= 0.473$ )

Ceftazidima comparada con punto de corte más alto,  $8 = 4.62$  IC 95% (-5.09 -1.64  $p=0.01$ )

Cefepime comparado con punto de corte más bajo,  $4 = 3.04$  IC 95% (-2.28-0.36  $p=0.153$ )

Cefepime comparado con punto de corte más alto,  $8 = 3.04$  IC 95% (-6.28 -3.63  $p=0.01$ )

Imipenem comparado con punto de corte más bajo,  $0.25 = 1.46$  IC 95% (1.10 – 1.32  $p= 0.01$ )

Imipenem comparado con punto de corte más alto,  $2 = 1.46$  IC 95% (-0.64- 4.2  $p=0.01$ )

Meropenem comparado con punto de corte más bajo,  $0.25 = 0.43$  IC 95% (0.12 - 0.24  $p=0.01$ )

Meropenem comparado con punto de corte más alto,  $2 = 0.43$  IC 95% (-1.62-1.5,  $p=0.01$ ).

La estimación del punto de corte epidemiológico a través de la media geométrica se considera un poco mas exacta se obtuvo la media geométrica para cada uno de los fármacos encontrando los siguientes resultados: Piperacilina/tazobactam 7.77, Ceftazidima 3.28, Cefepime 2.01, Imipenem 1.32, Meropenem 0.36.

<b>Tabla 3. Comparativo de puntos de corte</b>				
<b>Piperacilina/tazobactam</b>	<b>Valor obtenido</b>	<b>Comparación con punto de corte de 4/4</b>	<b>Comparación con punto de corte de 16/8</b>	<b>Media geométrica</b>
	10.62 ( $\pm$ 17.65)	IC 95% (3.10-10.14, p=0.01)	IC 95% (-8.8 – 1.8, p=0.03)	7.77
<b>Ceftazidima</b>	<b>Valor obtenido</b>	<b>Comparación con punto de corte de 4</b>	<b>Comparación con punto de corte de 8</b>	<b>Media geométrica</b>
	4.62 ( $\pm$ 8.65)	(-1.09-2.35, p=0.473)	(-5.09 -1.64 p=0.01)	3.28
<b>Cefepime</b>	<b>Valor obtenido</b>	<b>Comparación con punto de corte de 4</b>	<b>Comparación con punto de corte de 8</b>	<b>Media geométrica</b>
	3.04 ( $\pm$ 6.63)	IC 95% (-2.28-0.36 p=0.153)	IC 95% (-6.28 -3.63 p=0.01)	2.01
<b>Imipenem</b>	<b>Valor obtenido</b>	<b>Comparación con punto de corte de 0.25</b>	<b>Comparación con punto de corte de 2</b>	<b>Media geométrica</b>
	1.46 ( $\pm$ 0.56)	IC 95% (1.10 – 1.32 p= 0.01)	IC 95% (-0.64- 4.2 p=0.01)	1.32
<b>Meropenem</b>	<b>Valor obtenido</b>	<b>Comparación con punto de corte de 0.25</b>	<b>Comparación con punto de corte de 2</b>	<b>Media geométrica</b>
	0.43 ( $\pm$ 0.30)	0.25 =0.43 IC 95% (0.12 -0.24 p=0.01)	IC 95% (-1.62-1.5, p=0.01)	0.36

Tabla 3. Comparativo del punto de corte epidemiológico por observación vs los puntos de corte mínimos y máximos de susceptibilidad dados por CLSI y estimación de la media geométrica.

Como objetivo secundario se buscó estimar la presentación esperada en días de cada patrón de resistencia. Se obtuvo para el grupo sin resistencias una mediana de 14 días, con un mínimo de 2 días y un máximo de 81 días.

En el grupo de resistencia a carbapenémicos se encontró una mediana de 26 días, con un mínimo de 6 días y un máximo de 91 días.

Y por último en el grupo de multidrogo resistencia se obtuvo una mediana de 34 días, con un mínimo de 4 días y un máximo de 115 días.

Los detalles de los rangos intercuartílicos se detallan en la tabla 4.

<b>Tabla 4. Distribución de los días respecto a su patrón de resistencia</b>			
	Sin resistencia fenotípica	Resistente a carbapenémicos	Drogo resistencia extendida
Mediana	14 días	26 días	34 días
Mínimo	2 días	6 días	4 días
Máximo	81 días	91 días	115 días
Percentil 25	7 días	16 días	23 días
Percentil 50	14 días	26 días	34 días
Percentil 75	29 días	40 días	50 días

Tabla 4. Distribución de días para la aparición de *Pseudomonas aeruginosa* por cada patrón de resistencia.

Otro de los objetivos secundarios fue describir la distribución de las concentraciones mínimas inhibitorias de la resistencia a carbapenémicos y de la multidrogorresistencia en *Pseudomonas aeruginosa*, como se encuentra descrito en la tablas 5 y 6.

<b>Tabla 5. Distribución de las MIC para cepas resistentes a carbapenémicos</b>					
	Piperacilina/tazobactam	Ceftazidima	Cefepime	Imipenem	Meropenem
Mediana	8	4	2	16	4
Mínimo	4	1	1	2	0.25
Máximo	128	64	64	16	16
Percentil 25	8	4	2	16	4
Percentil 50	8	4	2	16	4
Percentil 75	32	7	8	16	16

Tabla 5. Distribución de la MIC para cepas resistentes a carbapenémicos.

<b>Tabla6. Distribución de las MIC para cepas con drogorresistencia extendida</b>					
	Piperacilina/tazobactam	Ceftazidima	Cefepime	Imipenem	Meropenem
Mediana	128	64	64	16	16
Mínimo	4	4	2	1	0.25
Máximo	128	64	64	16	16
Percentil 25	64	64	16	16	16
Percentil 50	128	64	64	16	16
Percentil 75	128	64	64	16	16

Tabla 6. Distribución de la MIC para cepas con drogorresistencia extendida.

## **10. Discusión**

Actualmente, como lo ha comentado la OMS y los CDC enfrentamos una crisis respecto a las resistencias de antibióticos, siendo *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente clasificada como una de las amenazas serias, conforme a lo publicado por el reporte de los CDC de 2019 (32).

Uno de los problemas a los que nos enfrentamos en el tratamiento de las cepas multidrogorresistentes es la obtención de dosis útiles que puedan mantener el perfil de farmacocinética y farmacodinámica ideal en las infecciones severas, se ha propuesto obtener porcentaje de tiempo sobre la MIC entre 50 a 100% del tiempo como meta terapéutica para la disminución de mortalidad en pacientes críticos. (33)

La desventaja de este tipo de planeación recae en que el cálculo requiere la MIC del aislamiento (34), por lo que al contar con la MIC de las cepas wild type y de forma secundaria las de las cepas resistentes, se podría plantear el uso de esquemas útiles y mas individualizados para obtención de resultados clínicos mejores.

Con base en nuestros resultados destaca el porcentaje de cepas resistentes que encontramos siendo un acumulado de las cepas que presentan resistencia a carbapenémicos y con multidrogo resistencia del 63.87% que demuestra la necesidad de tener esquemas útiles para el tratamiento.

No se encontraron diferencias significativas entre la edad de los pacientes sin resistencias fenotípicas y con resistencia a carbapenémicos, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la edad de las cepas sin resistencia y las multidrogorresistentes lo cual no traduce algún significado clínico importante.

Los porcentajes de comorbilidades reportados sorpresivamente resultaron ser más bajos en las cepas con multidrogorresistencia que en las cepas sin resistencia fenotípica, esto probablemente asociado a haberse realizado en periodo de pandemia por SARS CoV 2, periodo durante el cual hubo una alta demanda de atención por problemas respiratorios e incluso de ventilación mecánica invasiva incluso en pacientes sin comorbilidades previas.

Destaca la presencia de sobrepeso y/o obesidad del 83% encontrado en los pacientes con cepas sin resistencia fenotípicas, que también puede estar en relación con la susceptibilidad de estos pacientes a formas severas de SARS-CoV2. Conforme se había platicado respecto a los ECOFFs no hay una forma definida como la ideal para la estimación de los mismos, por lo que se decidió estimar por método visual (distribución) y por el método recientemente propuesto como más preciso a través de la media geométrica.

El primer método al ser estimado a través de una media permitió compararlo con los puntos de corte más bajos reportados por el VITEK 2 y con el punto de corte mas alto de susceptibilidad propuesto por CLSI.

Los puntos de corte reportados por CLSI son canones para el tratamiento antimicrobiano sin embargo no reflejan la división neta de las cepas sin presencia de resistencia fenotípica o Wild Type (WT) de las que ya presentan algún mecanismo de resistencia, demuestran solamente la posibilidad de la bacteria para ser tratada. Siendo en ocasiones que los puntos propuestos pueden estar por debajo o por encima del punto de corte epidemiológico.

Respecto a las estimaciones realizadas por el método de observación llama la atención que hay diferencias significativamente estadísticas para los puntos de



corte más bajos para piperacilina/tazobactam, Imipenem y meropenem; pero resulta aún más interesante que la comparación con los puntos de corte más altos, es decir los que limitan la susceptibilidad de la bacteria a tratamiento, resultaron ser todos estadísticamente significativos. Esta implicación nos puede transmitir que los puntos de corte propuestos no nos permiten del todo identificar a las cepas que pueden ya tener cierto grado de resistencia hacia diferentes familias de antimicrobianos, en este caso betalactámicos con efecto antipseudomónico.

Uno de los puntos centrales que encontramos cruciales, con el cálculo del ECOFF por media geométrica es que se acercan mucho más a los puntos de corte susceptibilidad más bajos, permitiendo tener una referencia mas precisa que pueda ayudar al seguimiento e identificación de cepas que tienen el potencial de desarrollar resistencia.

También encontramos valiosa la información que aporta tener en cuenta el número de días estimado hasta la aparición de resistencias, que coinciden con el percentil 50, lo cual nos traduce que al menos el 50% de las cepas se encontrarán con el patrón de resistencia asociado en ese período de tiempo, teniendo como umbral los 14 días que encontramos de mediana para la cepa sin resistencia fenotípica.

La distribución de las MICs en las cepas con resistencias no tiene tanta relevancia como lo representa el establecimiento del punto de corte epidemiológico, pero permite tener una referencia del comportamiento de los diferentes fármacos antipseudomónicos, sobre todo la rápida pérdida de efecto de los carbapenémicos, solamente con potencial aplicación de dosis altas de meropenem cuando se presenta el patrón de resistencia a carbapenémicos, conforme lo descrito por Rodríguez Baño et al. (35)

## **11. Conclusiones**

Consideramos que el conocer el comportamiento, la distribución de susceptibilidad de las diferentes concentraciones mínimas inhibitorias de los antibióticos con espectro antipseudomónico es un paso importante para la elección de esquemas antimicrobianos que puedan ser más eficaces ya sea para la cura clínica o para la erradicación microbiológica de las cepas.

Es importante tener en cuenta con la información aportada que la resistencia a carbapenémicos cada vez es mas alta por lo que tenemos que ser cada vez más selectivos con la prescripción de los mismos para otro tipo de bacterias y evitar la presión selectiva que estos ejercen sobre bacterias de adquisición intrahospitalaria, sobre todo en aquellas que se encuentran en la lista de amenazas de los CDC, como lo son *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Estamos conscientes de las limitaciones del presente estudio como el periodo en el que lo realizamos el cual se encuentra importantemente influenciado por la pandemia por SARS CoV 2 que favoreció mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva, así como falta de apego a los programas de vigilancia de antibióticos que directamente se refleja en el incremento de resistencias, a su vez el tamaño de la muestra, si se extienden el tiempo del estudio pudiera resultar aún mas enriquecedora para intentar separar también por tipo de muestra, valorar el tipo de aislamientos hospitalarios previos por ejemplo enterobacteriales BLEE como preámbulo para el uso de antibióticos de amplio espectro que representan presión selectiva para las cepas de no fermentadores y posteriormente su efecto sobre la aparición de resistencias.

Como futuras direcciones sugerimos realizar el mismo estudio de forma prospectiva, en un periodo menos influenciado por la pandemia, y con base en la información obtenida diseñar un estudio para ver el impacto del ajuste de dosis planeadas con el ECOFF obtenido, tanto en desenlaces clínicos como en la prevención de resistencias antimicrobianas.

## **12. Consideraciones éticas**

El tipo de riesgo deberá ser considerado de acuerdo a lo establecido en el Art. 17 del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud: como una **Investigación con riesgo mínimo**.

a) El presente estudio representa un **riesgo mínimo** para los participantes de acuerdo a lo declarado en el Art. 17 de la Ley General de Salud el cual se cita a continuación: *Investigación con riesgo mínimo*: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a

individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.

### **13. Referencias Bibliográficas.**

- 1.- Paz-Zarza, V. M., Mangwani-Mordani, S., Martínez-Maldonado, A., Álvarez-Hernández, D., Solano-Gálvez, S. G., & Vázquez-López, R. (2019). *Pseudomonas aeruginosa: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. Revista Chilena de Infectología: Organo Oficial de La Sociedad Chilena de Infectología*, 36(2), 180–189. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182019000200180>
- 2.- Bioquímica, A., Latinoamericana, C., Ángel, D., & Roca, L. (n.d.). *Pseudomonas aeruginosa: un adversario peligroso Pseudomonas aeruginosa: a dangerous adversary Pseudomonas aeruginosa: um adversário perigoso*. Org.Ar. Retrieved August 4, 2022, from <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v48n4/v48n4a09.pdf>
- 3.- Stanier RY, Palleroni NJ, Doudoroff M. The aerobic pseudomonads a taxonomic study. *J. Gen. Microbiol.* 1966; 43 (2): 159-271. DOI: 10.1099/00221287-43-2-159.
- 4 Peix A, Ramírez-Bahena MH, Velázquez E. Historical evolution and current status of the taxonomy of genus *Pseudomonas*. *Infect. Genet. Evol.* 2009; 9(6): 1132-47. doi: 10.1016/j.meegid.2009.08.001
5. Araos R. (2017). *Pseudomonas aeruginosa and other Pseudomonas Species*. Bennett, J. E. (2017). *Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practices of*

Infectious Disease: 9<sup>th</sup> edition,2686-2699. Elsevier Health Sciences.. Elsevier Health Sciences.

6.- Rutherford ST, Bassler BL, Hayes CS, et al. Bacterial quorum sensing : its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;1–26.

7.- Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs*. 2012;67:351–368

8.- Reynolds, D., & Kollef, M. (2021). The epidemiology and pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: An update. *Drugs*, 81(18), 2117–2131. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01635-6>

9.- Vincent JL, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*. 2020;323(15):1478–87. [https:// doi. org/ 10. 1001/ jama. 2020. 2717](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717).

10.- Planquette B, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. Predictive factors of treatment failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(1):69–76. [https:// doi. org/ 10. 1164/ rccm. 201210- 1897OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1897OC).

11.- Rosenthal VD, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010–2015: device-associated module. *Am J Infect Control*. 2016;44(12):1495–504. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. ajic. 2016. 08. 007](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.08.007).

12.- Mittal R, et al. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: a minireview. *J Infect Public Health*. 2009;2(3):101– 11. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. jiph. 2009. 08. 003](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2009.08.003).

13.- Thaden JT, et al. Results from a 13-year prospective cohort study show increased mortality associated with bloodstream infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* compared to other bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017. <https://doi.org/10.1128/AAC.02671-16>.

14.- Montero, M. M., López Montesinos, I., Knobel, H., Molas, E., Sorlí, L., Siverio-Parés, A., Prim, N., Segura, C., Duran-Jordà, X., Grau, S., & Horcajada, J. P. (2020). Risk factors for mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: What is the influence of XDR phenotype on outcomes? *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 514. <https://doi.org/10.3390/jcm9020514>

15.- Horcajada, J. P., Montero, M., Oliver, A., Sorlí, L., Luque, S., Gómez-Zorrilla, S., Benito, N., & Grau, S. (2019). Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(4). <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-19>

16.- del Barrio-Tofino E, Zamorano L, Cortes-Lara S, Lopez-Causape C, Sanchez-Diener I, Cabot G, Bou G, Martinez-Martinez L, Oliver A, Galan F, Gracia I, Rodriguez MA, Martin L, Sanchez JM, Vinuela L, Garcia MV, Lepe JA, Aznar J, Lopez-Hernandez I, Seral C, Javier Castillo-Garcia F, Lopez-Calleja AI, Aspiroz C, de la Iglesia P, Ramon S, Riera E, Cruz Perez M, Gallegos C, Calvo J, Dolores Quesada M, Marco F, Hoyos Y, Pablo Horcajada J, Larrosa N, Gonzalez JJ, Tubau F, Capilla S, Perez-Moreno MO, Centelles MJ, Padilla E, Rivera A, Mirelis B, Elisa Rodriguez-Tarazona

R, Arenal-Andres N, del Pilar Ortega M, Megias G, Garcia I, Colmenarejo C, Gonzalez JC, Martinez NM, Gomila B, Giner S, Tormo N, Garduno E, Agulla JA,

Seoane A, Pita J, Vidal IP, Guzman DM, Garcia M, Perez del Molino ML, Barbeito G, Artiles F, Azcona-Gutierrez JM, Saenz Y, Antonio Oteo J, Gonzalez A, Villa J, Chaves F, Cercenado E, Alarcon T, Zurita ND, Merino I, Morosini MI, Canton R, Isabel Sanchez M, Moreno L, Yague G, Leiva J, Luis Barrios J, Canut A, Oteo J. 2019. Spanish nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 74:1825–1835. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz147>.

17.- Girlich D, Naas T, Nordmann P. 2004. Biochemical characterization of the naturally occurring oxacillinase OXA-50 of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 48:2043–2048. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.6.2043-2048.2004>.

18.- Dotsch A, Becker T, Pommerenke C, Magnowska Z, Jansch L, Haussler S. 2009. Genomewide identification of genetic determinants of antimicrobial drug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 53:2522–2531. <https://doi.org/10.1128/AAC.00035-09>

19.- Li X-Z, Plesiat P, Nikaido H. 2015. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 28:337– 418. <https://doi.org/10.1128/CMR.00117-14>.

20.- Cabot G, Bruchmann S, Mulet X, Zamorano L, Moyà B, Juan C, Haussler S, Oliver A. 2014. *Pseudomonas aeruginosa* ceftolozane-tazobactam resistance development requires multiple mutations leading to overexpression and structural modification of AmpC. *Antimicrob Agents Chemother* 58:3091–3099. <https://doi.org/10.1128/AAC.02462-13>.

- 21.- Lahiri SD, Alm RA. 2016. Identification of novel VEB -lactamase enzymes and their impact on avibactam inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 60:3183–3186. <https://doi.org/10.1128/AAC.00047-16>.
- 22.- Pérez JL, Oliver A. 2018. Mechanisms leading to in vivo ceftolozane/tazobactam resistance development during the treatment of infections caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 73:658–663. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx424>.
- 23.- Riera E, Cabot G, Mulet X, Garcia-Castillo M, del Campo R, Juan C, Canton R, Oliver A. 2011. *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistance mechanisms in Spain: impact on the activity of imipenem, meropenem and doripenem. *J Antimicrob Chemother* 66:2022–2027. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr232>
- 24.- Potron A, Poirel L, Nordmann P. 2015. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents* 45:568 –585. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.03.001>.
- 25.- Recio R, Villa J, Viedma E, Orellana MÁ, Lora-Tamayo J, Chaves F. 2018. Bacteraemia due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 235 high-risk clone: facing the perfect storm. *Int J Antimicrob Agents* 52:172–179. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.018>.
- 26.- Díaz-Cañestro M, Periañez L, Mulet X, Martin-Pena ML, Fraile-Ribot PA, Ayestarán I, Colomar A, Nuñez B, Maciá M, Novo A, Torres V, Asensio J, López-Causapé C, Delgado O, Pérez JL, Murillas J, Riera M, Oliver A. 2018. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of multidrug resistant



*Pseudomonas aeruginosa*: experience from the Balearic Islands. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 37:2191–2200. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3361-0>.

27.- Hernández-Jiménez, P., López-Medrano, F., Fernández-Ruiz, M., Silva, J. T., Corbella, L., San-Juan, R., Ruiz-Ruigómez, M., Lizasoain, M., Rodríguez-Goncer, I., Díaz-Regañón, J., López-Mendoza, D., Viedma, E., & Aguado, J. M. (2022). Derivation of a score to predict infection due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a tool for guiding empirical antibiotic treatment. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 29, 215–221. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.03.014>

28.- El-Azizi M, Mushtaq A, Drake C, Lawhorn J, Barenfanger J, Verhulst S, et al. Evaluating antibiograms to monitor drug resistance. Emerg Infect Dis. 2005;11: 1301–2.

29.- Canut-Blasco, A., Calvo, J., Rodríguez-Díaz, J. C., & Martínez-Martínez, L. (2016). Informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, 34(8), 524–530. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.019>

30.- Kahlmeter, G. (2014). Defining antibiotic resistance-towards international armonization. Upsala Journal of Medical Sciences, 119(2), 78–86. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.901446>

31.- Kahlmeter, G., & Turnidge, J. (2022). How to: ECOFFs-the why, the how, and the don'ts of EUCAST epidemiological cutoff values. Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 28(7), 952–954. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.024>

- 32.- Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). (2019). *Antibiotic resistance threats in the United States, 2019*. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.).
- 33.- Abdul-Aziz, M. H., the Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Alffenaar, J.-W. C., Bassetti, M., Bracht, H., Dimopoulos, G., Marriott, D., Neely, M. N., Paiva, J.-A., Pea, F., Sjøvall, F., Timsit, J. F., Udy, A. A., Wicha, S. G., Zeitlinger, M., De Waele, J. J., Roberts, J. A., Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT), & Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). (2020). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Medicine*, 46(6), 1127–1153.  
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>
- 34.- (N.d.). Gov.Hk. Retrieved August 24, 2022, from [https://www.chp.gov.hk/files/pdf/reducing\\_bacterial\\_resistance\\_with\\_impact.pdf](https://www.chp.gov.hk/files/pdf/reducing_bacterial_resistance_with_impact.pdf)
- 35.- Rodríguez-Baño, J., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Machuca, I., & Pascual, A. (2018). Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(2). <https://doi.org/10.1128/cmr.00079-17>

## **14. Bibliografía**

1. Montero MM, López Montesinos I, Knobel H, Molas E, Sorlí L, Siverio-Parés A, et al. Risk factors for mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: What is the influence of XDR phenotype on outcomes? *J Clin Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 2];9(2):514. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9020514>
2. Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 2];7:79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29997889/>
3. Lockhart SR, Ghannoum MA, Alexander BD. Establishment and use of epidemiological cutoff values for molds and yeasts by use of the clinical and laboratory standards institute M57 standard. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 2];55(5):1262–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28202791/>
4. M100 [Internet]. Clinical & Laboratory Standards Institute. [cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
5. ESCMID-European Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. Eucast.org. [cited 2022 Aug 2]. Available from: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

6. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 2];7:1–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29872449/>
7. Zhang Y, Li Y, Zeng J, Chang Y, Han S, Zhao J, et al. Risk factors for mortality of inpatients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in China: Impact of resistance profile in the mortality. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 2];13:4115–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S268744>
8. Viasus D, Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suárez-Lledó M, Rodríguez-Núñez O, Morata L, et al. Predictors of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in neutropenic patients with bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020;26(3):345–50. Available from: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(19\)30391-X/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(19)30391-X/pdf)
9. Abbas HA, El-Ganiny AM, Kamel HA. Phenotypic and genotypic detection of antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections. *Afr Health Sci* [Internet]. 2018;18(1):11–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v18i1.3>
10. Shen J, Pan Y, Fang Y. Role of the outer membrane protein OprD2 in carbapenem-resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(10):e0139995. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0139995>