

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**Uso de Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en las infecciones por  
*Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas en el Hospital México  
durante el periodo 2020 a 2022: estudio de cohorte retrospectivo**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la especialidad de Infectología para optar por el grado y título de Especialista en Infectología.

Marcia Milena Pérez Jaén

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2024

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar le agradezco a mi familia, a mi esposo, a mis padres, mis hermanas y mi tita por el apoyo que siempre me han brindado, por la ayuda incondicional, la comprensión y la dedicación con la causa. Al Hospital México por ser mi casa y mi lugar de formación durante estos cinco años de residencia, a todos los profesores que han contribuido en mi crecimiento y aprendizaje y a mis compañeros de residencia quienes hicieron que este camino fuera más llevadero. Le agradezco a mi tutor el Dr. Pablo Álvarez Aguilar por la confianza y el apoyo incondicional en este proyecto de graduación; por último, y no menos importante, agradezco al servicio de Bacteriología del Hospital México quienes facilitaron la base de datos necesaria para realizar esta investigación.

## DEDICATORIA

Le dedico el resultado de este trabajo en primer lugar a Dios por su misericordia y fidelidad y a mi familia; en especial a mi corazón valiente; mi hija Catalina, quien me ha enseñado que con fe todo es posible.

**APROBACIÓN POR FILOLOGÍA****San José, 9 de agosto de 2024**

Sistema de Estudios de Posgrado

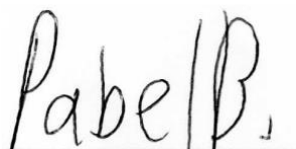
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado “Uso de Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en las Infecciones por *Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas en el Hospital México durante el periodo 2020 a 2022: estudio de cohorte retrospectivo”, elaborado por la estudiante Marcia Milena Pérez Jaén, para optar por el grado de Especialista en Infectología.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras

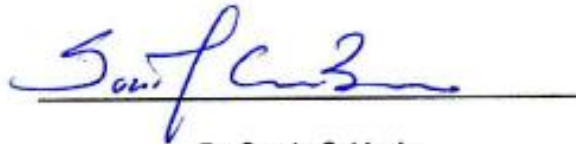
Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718

Carnet Colypro: 67873

Teléfono: 8707-9270/ Email: [pabelb@gmail.com](mailto:pabelb@gmail.com)

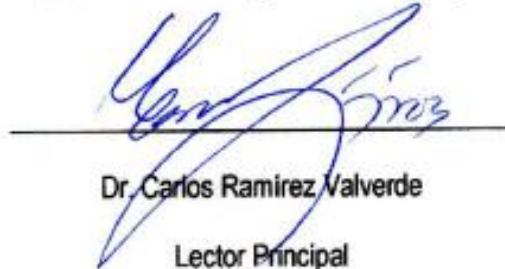
**HOJA DE APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR**

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Infectología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Infectología.



Dr. Sergio Calderón

Coordinador del Posgrado de Infectología



Dr. Carlos Ramirez Valverde

Lector Principal



Dr. Jorge Chaverri Murillo

Lector Secundario



Dr. Pablo Álvarez Aguilar

Tutor de Tesis



Marcia Milena Pérez Jaén

Candidato

## TABLA DE CONTENIDO

<i>Portada</i>	I
<i>Agradecimientos</i>	II
<i>Dedicatoria</i>	III
<i>Aprobación por Filología</i>	IV
<i>Hoja de aprobación del tribunal examinador</i>	V
<i>Tabla de contenido</i>	VI
<i>Resumen Ejecutivo</i>	VII
<i>Abstract</i>	VIII
<i>Lista de figuras</i>	IX
<i>Lista de tablas</i>	XII
<i>Lista de abreviaturas</i>	XIII
<i>Licencia de publicación</i>	XV
<i>Introducción</i>	1
<i>Objetivos</i>	3
<i>Materiales y métodos</i>	4
<i>Resultados</i>	6
<i>Discusión</i>	27
<i>Conclusiones</i>	32
<i>Limitaciones</i>	33
<i>Recomendaciones</i>	34
<i>Bibliografía</i>	35
<i>Anexos</i>	39

## RESUMEN EJECUTIVO

*Antecedentes:* La resistencia bacteriana es un problema de salud pública, se ha observado un aumento en las infecciones por microorganismos multidrogo resistentes incluyendo *Pseudomonas*. Las opciones terapéuticas son limitadas y la implementación de nuevos esquemas terapéuticos está en proceso.

*Materiales y métodos:* Se realizó un estudio de cohorte observacional, descriptivo y retrospectivo en el cual se incluyeron los casos de infecciones por *Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas en el periodo del 2020 al 2022 en el Hospital México de la CCSS, con el objetivo principal de evaluar la respuesta en curación según evolución clínica y la erradicación microbiológica a la combinación de Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam.

*Resultados:* Se incluyeron 42 aislamientos de *Pseudomonas* metalobetalactamasa positivas. Los principales factores de riesgo para mortalidad fueron shock séptico (HR 1.014, IC 95% [1.966-23.810],  $p$  0.003), ventilación mecánica (HR 2.67, IC 95% [1.397-26.741],  $p$  0.016) y diabetes mellitus (HR 2.53, IC 95% [0.995-6.477],  $p$  0.051). El descenso de la procalcitonina se asoció con mayor probabilidad de sobrevida, con una sensibilidad de 41%, una especificidad de 83%. Un 28.57% de la muestra recibió Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam y de estos un 59% logro la erradicación clínica y el descenso de procalcitonina.

*Conclusión:* Se demostró la erradicación clínica y microbiológica en la mitad de los pacientes que utilizaron el esquema de Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam. No fue posible realizar una comparación de resultados entre esquemas terapéuticos dada la heterogeneidad de las terapias utilizadas.

*Fuente de financiamiento externa:* Ninguna

## ABSTRACT

*Background:* Bacterial resistance is a public health problem; an increase in infections by multidrug-resistant microorganisms including *Pseudomonas* has been observed. Therapeutic options are limited and the implementation of new therapeutic regimens is in process.

*Materials and methods:* An observational, descriptive and retrospective cohort study was carried out in which cases of positive *Pseudomonas* metalloβ-lactamase infections were included in the period from 2020 to 2022 at the Hospital México de la CCSS, with the main objective of evaluating the Healing response according to clinical evolution and microbiological eradication to the combination of Ceftazidime/Avibactam + Aztreonam.

*Results:* 42 *Pseudomonas* metalloβ-lactamase positive isolates were included. The main risk factors for mortality were septic shock (HR 1.014, 95% CI [1.966-23.810], p 0.003), mechanical ventilation (HR 2.67, 95% CI [1.397-26.741], p 0.016) and diabetes mellitus (HR 2.53, 95% CI [0.995-6.477], p 0.051). The decrease in procalcitonin is controlled with a greater probability of survival, with a sensitivity of 41%, a specificity of 83%. 28.57% of the sample received Ceftazidime/Avibactam + Aztreonam and of these, 59% achieved clinical eradication and a decrease in procalcitonin.

*Conclusion:* Clinical and microbiological eradication was demonstrated in half of the patients who used the Ceftazidime/Avibactam + Aztreonam regimen. It was not possible to compare results between therapeutic regimens given the heterogeneity of the therapies used.

*External financing source:* None

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de selección de la muestra según criterios de inclusión y exclusión, en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.

Figura 2. Distribución de aislamientos de *Pseudomonas* MBL durante el periodo 2020-2022 Hospital México.

Figura 3. Número de cultivos positivos por *Pseudomonas* MBL durante el periodo 2020-2022 en el Hospital México.

Figura 4. Coinfección de COVID 19 y *Pseudomonas* MBL durante el periodo 2020-2022 en el Hospital México.

Figura 5. Distribución de tipo de MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.

Figura 6. Esquemas terapéuticos utilizados para *Pseudomonas* MBL en el Hospital México.

Figura 7. Análisis de supervivencia estimada por método Kaplan Meier para Obesidad y mortalidad a los 7 días en pacientes con aislamientos de *Pseudomonas* MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.

Figura 8. Análisis de supervivencia estimada por método Kaplan Meier para enfermedad pulmonar y mortalidad a los 7 días en pacientes con aislamientos de *Pseudomonas* MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.

Figura 9. Análisis de supervivencia estimada por método de KM para DM (A) y VMA (B) en mortalidad a los 30 días de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.

Figura 10. Análisis de supervivencia estimada por método de KM para shock séptico en mortalidad a los 30 días de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.

Figura 11. Análisis de supervivencia estimada por método de KM para Internamiento previo en mortalidad a los 30 días de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.

Figura 12. Análisis de supervivencia estimada por método de KM para erradicación clínica (A) y descenso en procalcitonina (B) en mortalidad a los 30 días de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.

Figura 13. Curva de supervivencia a los 7 días y 30 días en los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022

Figura 14. Erradicación clínica y descenso en Procalcitonina en los pacientes que recibieron el esquema Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en Infecciones por *Pseudomonas* MBL durante el periodo 2020-2022 en el Hospital México.

Figura 15. Mortalidad a los 7 y 30 días asociada al esquema Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en Infecciones por *Pseudomonas* MBL durante el periodo 2020-2022 en el Hospital México.

Figura 16. Erradicación microbiológica en los pacientes que recibieron el esquema Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en Infecciones por *Pseudomonas* MBL durante el periodo 2020-2022 en el Hospital México.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de las características epidemiológicas y clínicas en los pacientes con infección por *Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas del Hospital México durante el período 2020 al 2022.

Tabla 2. Factores de riesgo y Hazard ratio (HR) para la mortalidad a los 7 días en los pacientes con infección por *Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas del Hospital México del 2020-2022.

Tabla 3. Factores de riesgo y Hazard ratio (HR) para la mortalidad a los 30 días en los pacientes con infección por *Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas del Hospital México del 2020-2022.

Tabla 4. Fármacos administrados y Hazard ratio (HR) para la mortalidad a los 30 días en los pacientes con infección por *Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas del Hospital México del 2020-2022.

Tabla 5. Sitios de aislamiento microbiológico y Hazard ratio (HR) para la mortalidad a los 30 días en los pacientes con infección por *Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas del Hospital México del 2020-2022.

**LISTA DE ABREVIATURAS**

AMPC: monofosfato de adenosina cíclico

ATM: aztreonam

BLEE:  $\beta$ -Lactamasas de espectro extendido

CAZ/AVI: ceftazidima/avibactam

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CEC: Comité Ético Científico

CLSI: Instituto de estándares clínicos y de laboratorio

COVID 19: enfermedad por coronavirus de 2019 (acrónimo proveniente del inglés)

CVC: Catéter venoso central

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DTR: Difficult to treat

EDUS: Expediente único digital de salud

ERC: Enfermedad renal crónica

HTA: Hipertensión arterial

HR: Hazard ratio (anglicismo para cociente de riesgo)

INCIENSA: Instituto Costarricense de Investigación y enseñanza en Nutrición y Salud.

IMP: Imipenem Metallo- $\beta$ -lactamasa (Imipenem-resistant *Pseudomonas*)

KPC: Carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae*

IPTB: Infección de piel y tejidos blandos

ITG: Infección del tracto gastrointestinal

IVR: Infección de vías respiratorias

ITU: Infección del tracto urinario

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MALDI-TOF: Técnica de espectrometría de masas de tiempo de vuelo de desorción/ionización láser asistida por matriz

MBL: Metallo- $\beta$ -lactamasas

MDR Multirresistente

NDM: New Dehli Metallo  $\beta$ -Lactamasa

OPRD: Porina de membrana bacteriana

OFF-LABEL: Prescripción de un medicamento para una afección distinta de aquella para la cual ha sido aprobado oficialmente

PCT: Procalcitonina

PDR: Pan-resistente a los medicamentos

SARS-CoV-2: Coronavirus que causa COVID 19

SF: Sonda Foley

SPM: Metallo- $\beta$ -lactamasa transferible

SNG: Sonda Nasogástrica

TET: Subo Endotraqueal

TQ: Traqueostomía

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VIM: Metallo- $\beta$ -lactamasas codificadas por integrones de Verona

VMA: Ventilación Mecánica Asistida

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

XDR: Ampliamente Resistente a los Medicamentos

## LICENCIA DE PUBLICACIÓN



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Marcia Milena Pérez Jaén, con cédula de identidad 1-1488-0763, en mi condición de autor del TFG titulado "Uso de Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en las infecciones por Pseudomonas metalobelalactamasas positivas en el Hospital México durante el periodo 2020 a 2022: estudio de cohorte retrospectivo"

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Marcia Milena Pérez Jaén

Número de Carné: B99673 Número de cédula: 1-1488-0763

Correo Electrónico: marcia.perezjaen@ucr.ac.cr

Fecha: 22 de agosto 2024 Número de teléfono: 8899-3115

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Pablo Álvarez Aguilar

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá. ]

## INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública, declarado por la Organización Mundial de la Salud desde el año 2015. Se estima que para el año 2050 habrán 10 millones de muertes/años asociados a resistencia antimicrobiana (J, 2016). CDC en el año 2019 realizó una clasificación y listado de patógenos con mayor repercusión en la salud y asociación con resistencia. En el listado de amenazas serias *Pseudomonas aeruginosa* Multidrogo-resistente es una protagonista (CDC. , 2019).

Las *Pseudomonas* son un grupo de bacterias bacilo gram negativo no fermentador, ampliamente distribuido en la naturaleza. Se caracteriza por presentar una resistencia intrínseca natural a diversos grupos de antibióticos y además tiene capacidad de desarrollar resistencia a los agentes antimicrobianos durante el tratamiento mediante la adquisición de genes de resistencia o a través de mutaciones (Marco, 2010).

En Costa Rica se cuenta con un estudio realizado en el año 2015 donde se encontró que 81.6% de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos presentaron actividad de MBL, siendo el 94.1% de estos portadores de los genes blaIMP y blaVIM (Francisco toval A. G.-M., 2014).

Las opciones terapéuticas para *Pseudomonas* MDR en la actualidad son limitadas. Ahora se cuenta a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social con Ceftazidima/Avibactam el cual es una coformulación entre una cefalosporina de tercera generación asociado a un novedoso

inhibidor de betalactamasas y además la misma se puede combinar con Aztreonam en diferentes escenarios (Laurel Hetzler, 2022).

El objetivo general de este trabajo es determinar la respuesta en curación según evolución clínica y microbiológica a la combinación de Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en las Infecciones por *Pseudomonas* metalobetalactamasa positivas. El uso de esta combinación no tiene suficiente evidencia en *Pseudomonas* como en Enterobacterales y a la fecha su indicación ha sido *off label*, el número de estudios que han demostrado efectividad en estos casos es mínimo.

Esta investigación es la primera en el país y una de las pocas a nivel mundial en la cual se valoró la respuesta al esquema terapéutico de la combinación Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam específicamente en *Pseudomonas* con metalobetalactamasas, por lo que no solo será útil de manera nacional sino también internacional, y además marcará el inicio de recolección de datos para en un periodo generar una gran cohorte multicéntrica con información detallada sobre epidemiología, curso clínico y efectividad de dicha terapia.

## OBJETIVOS

### 1. Objetivo general:

- Determinar la respuesta clínica y microbiológica a la combinación de Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en las infecciones por *Pseudomonas* Metalobetalactamasa positivas.

### 2. Objetivos específicos:

- Determinar las características clínicas de los pacientes infectados por *Pseudomonas* Metalobetalactamasa positivas en relación con datos previamente recolectados.
- Perfilar los mecanismos de resistencia actuales más comunes de las Infecciones por *Pseudomonas*.
- Establecer la mortalidad a siete y a treinta días de los pacientes con infección por *Pseudomonas* Metalobetalactamasa positivas que recibieron el esquema de Ceftazidima/Avibactam +Aztreonam.
- Comparar la mortalidad y la erradicación microbiológica entre las diferentes terapias administradas (Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam VRS Polimixina/Aztreonam VRS otras terapias).
- Evidenciar la erradicación clínica (respuesta en curación según evolución clínica ) y microbiológica tras el uso Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo de investigación es un estudio de cohorte observacional, descriptivo y retrospectivo en el cual se incluyeron los casos de infecciones por *Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas en el periodo del 2020 al 2022, con el objetivo principal de evaluar la respuesta al tratamiento combinado de Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam. Se recolectaron datos de infecciones por *Pseudomonas* MBL en el Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social en el periodo 2020 al 2022, quienes además asociaron estancia intrahospitalaria mayor a siete días, sin restricción de género, etnia ni edad y aislamiento microbiológico de las *Pseudomonas* previamente descritas durante el periodo establecido. Como criterios de exclusión se tomaron aquellos pacientes que fallecieron durante las primeras 48 horas del inicio de cobertura antimicrobiana, expedientes con información incompleta y pacientes a los cuales se les cambie el tratamiento en las primeras 72 horas desde su prescripción.

Se obtuvo los resultados de cultivos positivos por *Pseudomonas* MBL de la base de datos del servicio de Bacteriología del Hospital México, quienes implementan como método de identificación MALDI-TOF y para prueba de sensibilidad el sistema automatizado de VITEK además de medios de cultivos cromogénico para crecimiento de gérmenes resistentes. Una vez documentada por medio del sistema automatizado la sospecha de Carbapenemasas se procedió a realizar prueba confirmatoria con E-Test y difusión de discos y a partir del año 2021 la prueba con inmunocromatografía Carba 5 que esta última junto con las pruebas moleculares como FilmArray o GeneXpert permiten tipificar la metalobetalactamasas documentada.

Las variables continuas fueron sometidas a prueba de Shapiro-Wilk para normalidad. Se reportaron medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar para variables normales y mediana e intervalo 25-75 para variables con distribución no paramétrica), así como comparación con t-student y prueba U de Mann Whitney (según corresponda).

Los diferentes desenlaces clínicos (complicaciones, desenlace vital, etc.) y variables categóricas fueron analizadas de forma dicotómica y se realizó prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fischer (según corresponda) con cálculo de OR a través de regresión logística para los distintos desenlaces, así como cálculo de intervalos de confianza del 95%.

Se realizaron curvas de Kaplan-Meier de evento a egreso hospitalario, 30 días, análisis de los Rank test, así como cálculo de Hazzard ratio con intervalos de confianza del 95%.

Se realizó un análisis multivariado para ajuste de posibles factores de confusión si se identificaron diferencias significativas en la tendencia a los desenlaces estudiados entre grupos con el objetivo de ajustar los mismos.

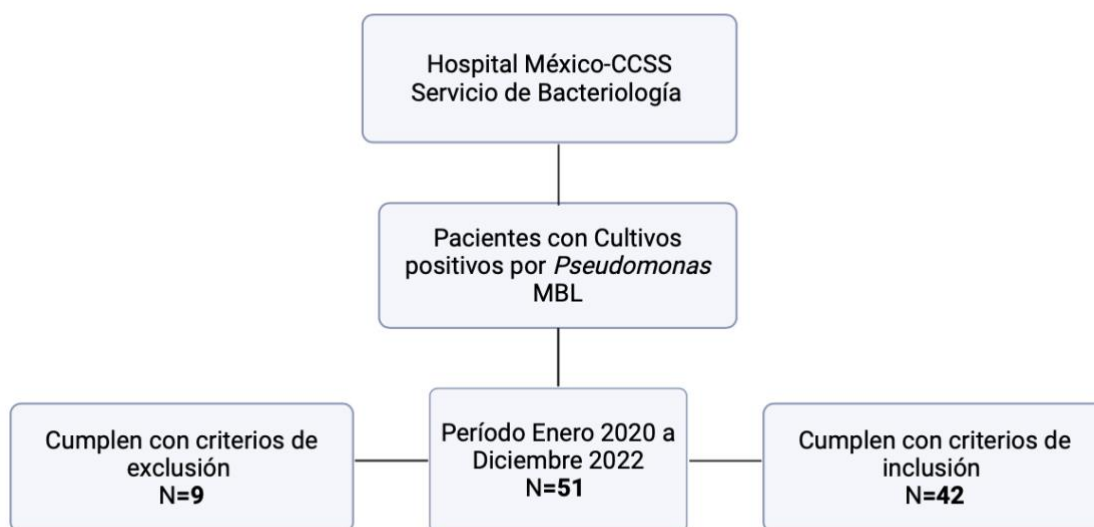
Se procuró la mayor rigurosidad de recolección de datos como parte de la labor diaria de la unidad; sin embargo, al no ser un estudio de intervención, la asignación de algunas condiciones estudiadas dependió completamente del personal médico a cargo del paciente. Los datos faltantes fueron tomados como pérdidas no aleatorias, ya que es probable que sea la condición clínica del paciente la que genere intervenciones orientadas a la búsqueda de resultados de laboratorio, desenlaces o complicaciones particulares.

No se realizó sustitución de datos faltantes.

El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico Stata/MP 18.0 para Mac de StataCorp.

## RESULTADOS

Entre enero 2020 a diciembre 2022 se obtuvo un total de 51 aislamientos de *Pseudomonas* metalobetalactamasa positivas, del total de la muestra únicamente 42 aislamientos cumplieron con los criterios de inclusión ( 2 expedientes incompletos y 7 aislamientos correspondientes a otro centro hospitalario).



**Figura 1. Flujograma de selección de la muestra según criterios de inclusión y exclusión, en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.**

<b>Tabla 1. Descripción de las características epidemiológicas y clínicas en los pacientes con infección por <i>Pseudomonas</i> metalobetalactamasas positivas del Hospital México durante el periodo 2020 al 2022.</b>	
<b>Edad</b>	
Promedio (DS)	48.36 (14.37)
Mediana (Intervalo 25-75)	48 (38-60)
<b>Sexo</b>	
Mujeres	20 (47.62%)
Hombres	22 (52.38%)
<b>Comorbilidades</b>	37 (88.10%)
Hipertensión arterial	22 (52.38%)
Diabetes mellitus	12 (28.57%)
Enfermedad renal crónica	5 (11.90%)
Cardiopatía	2 (4.76%)
Neoplasia	5 (11.90%)
Enfermedad pulmonar crónica	4 (9.52%)
Inmunosupresión	3 (7.14%)
Obesidad	7 (16.67%)
<b>Estancia hospitalaria en los últimos tres meses</b>	24 (57.14%)
<b>Cirugía reciente</b>	15 (35.71%)
<b>Duración total de internamiento</b>	
>30 días	28 (66.67%)

<b>&lt; 30 días</b>	14 (33.33%)
<b>Invasiones</b>	38 (90.48%)
SNG	24 (57.14%)
SF	29 (69.05%)
CVC	34 (80.95%)
TET o TQ	27 (64.29%)
<b>Cobertura antibiótica previa recibida</b>	38 (90.48%)
Penicilinas	3 (7.14%)
Piperacilina-tazobactam	7 (16.67%)
Aminopenicilinas	2 (4.76%)
Cefalosporinas 3-4 generación	30 (71.43%)
Carbapenémicos	28 (66.67%)
Quinolonas	10 (23.81%)
Sulfonamidas	7 (16.67%)
Tetraciclinas	2 (4.76%)
Aminoglucósidos	20 (47.62%)
Vancomicina	21 (50%)
Clindamicina	2 (4.76%)
Linezolid	14 (33.33%)
<b>Infecciones asociadas previas</b>	
IPTB	5 (11.90%)
ITU	6 (14.29%)
IVR	23 (54.76%)

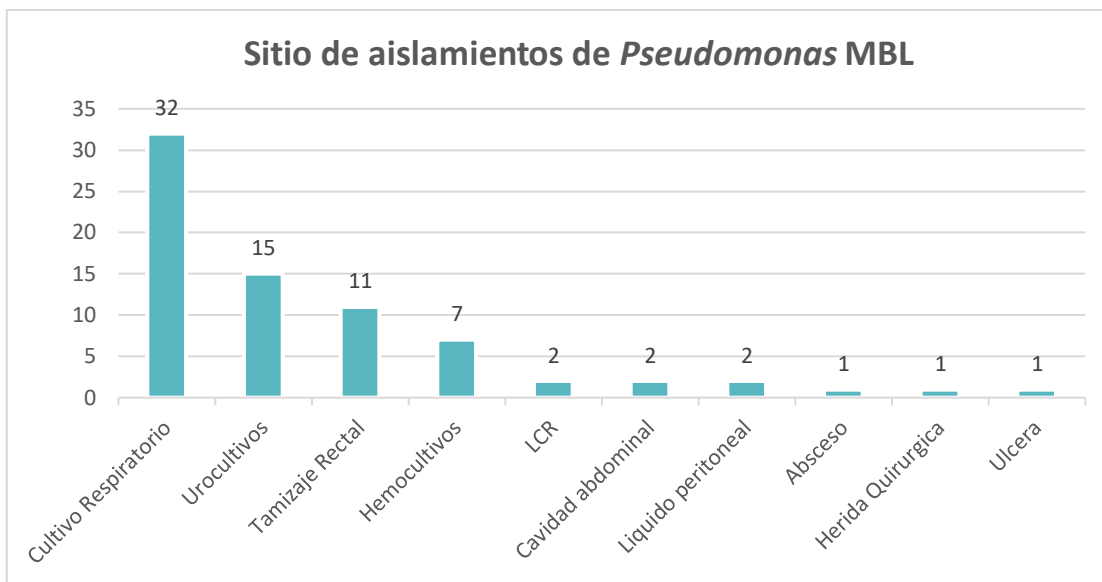
Bacteriemia	13 (30.95%)
ITG o Cuidad abdominal	4 (9.52%)
<b>Admisión en UCI</b>	24 (57.14%)
<b>Sitio de aislamiento</b>	
Cultivo respiratorio	22 (52.38%)
Hemocultivo	5 (11.90%)
Urocultivo	13 (30.95%)
Cuidad abdominal	2 (4.76%)
LCR	2 (4.76%)
<b>Shock séptico</b>	22 (52.38%)
<b>COVID-19</b>	6 (14.29%)
<b>Terapia recibida</b>	30 (71.43%)
CAZ/AVI + ATM	12 (28.57%)
Polimixina + ATM	2 (4.76%)
Otros esquemas	16 (35.8%)
<b>Cultivo control negativo</b>	13 (30.95%)
<b>Muerte durante internamiento</b>	20 (47.62%)
Asociada a <i>Pseudomonas</i> MBL	9 (45.00%)

En la tabla 1 se observa que, de acuerdo al sexo, un 47.62% fueron mujeres (n 20) y un 52.38% fueron hombres (n =22). Con respecto a las comorbilidades un 88.10% de los pacientes con *Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas tuvieron alguna comorbilidad, siendo en orden de frecuencia las siguientes: hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad con un 52.38%, 28,57% y 16.67% respectivamente. Se evidenció que de los factores de riesgo asociados a dichas infecciones

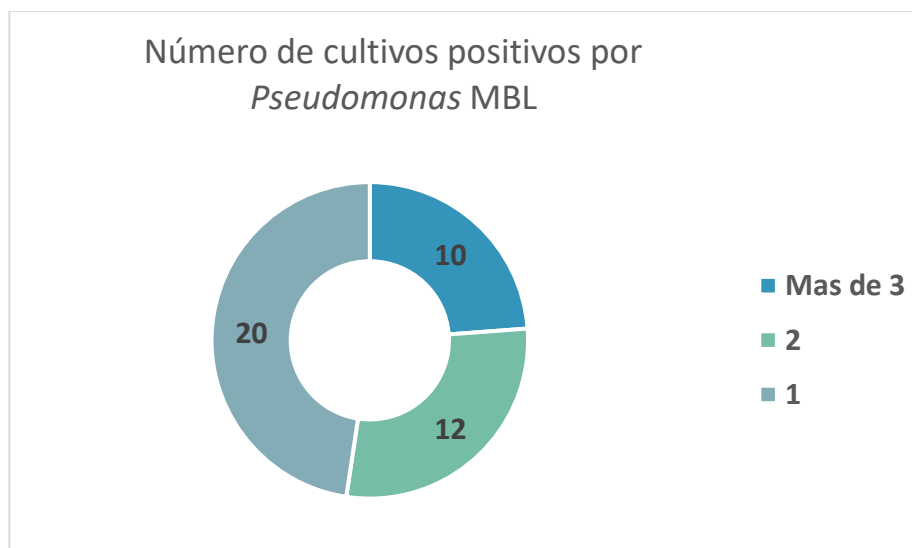
fueron un internamiento prolongado de más de un mes en un 66.67% y un 90.48% de los pacientes habían recibido cobertura antibiótica previo el aislamiento de la *Pseudomonas* metalobetalactamasa, dentro de los antimicrobianos recibidos los más frecuentes fueron cefalosporinas de tercera generación (71.43%), carbapenémicos (66.67%) y aminoglucósidos (47.62%).

Más del 50% de los pacientes asociaron ingreso a UCI y Shock séptico. Para efectos de esta investigación se tomó como objeto de estudio el aislamiento positivo de *Pseudomonas* MBL al cual se le indicó un esquema terapéutico. Sin embargo, algunos pacientes asociaron más de un aislamiento por dicho germen en diferentes sitios, además de colonización documentada por tamizaje rectal (ver figura 2 y 3).

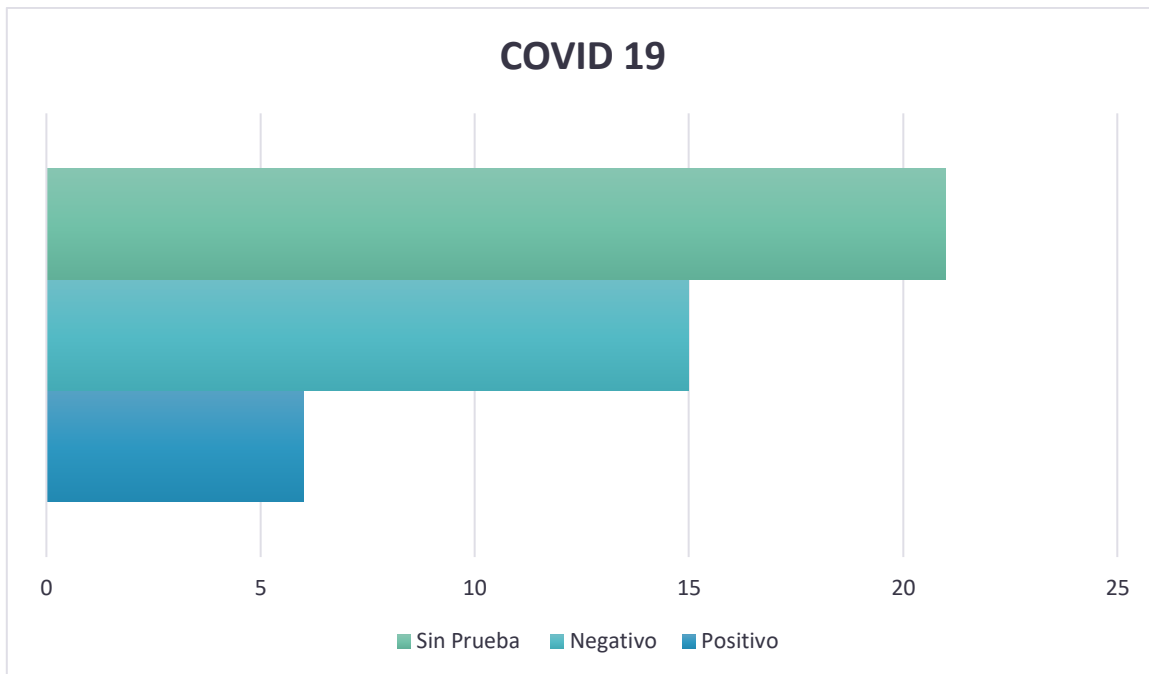
Esta investigación se realizó durante el periodo de pandemia por SARS-CoV-2, del total de aislamientos de *Pseudomonas* MBL únicamente un 14.29% (n=6) tuvieron una prueba positiva por COVID-19 previo o durante el aislamiento positivo de *Pseudomonas* MBL, un 35.71% (=15) tuvo un resultado negativo y un 50% (=21) de la muestra no se le realizó prueba molecular por COVID-19 (ver figura 4).



**Figura 2. Distribución de aislamientos de *Pseudomonas* MBL durante el periodo 2020-2022 en el Hospital México.**



**Figura 3. Número de cultivos positivos por *Pseudomonas* MBL durante el periodo 2020-2022 en el Hospital México.**



**Figura 4. Coinfección de COVID 19 y *Pseudomonas* MBL durante el periodo 2020-2022 en el Hospital México.**

En la figura 5 se puede observar la distribución de metalobetalactamasas durante el rango de años del estudio, en el cual se obtuvo en total de aislamientos 12 en 2020, 10 en 2021 y 20 en 2022, aspecto predominante en la caracterización molecular fue la combinación de IMP-VIM en *Pseudomonas*, sin embargo existe una falta de datos por tipificar del año 2020 ya que no se contaba con la inmunocromatografía Carba 5 y no fue posible determinar el tipo de metalobetalactamasa en dichos aislamientos. Por lo tanto, del total de la muestra estudiada, un 28,57% correspondieron al gen IMP+VIM, un 26,1% IMP, 21,42% VIM y 23,8% no tipificable.



**Figura 5 Caracterización molecular y distribución de los aislamientos de *Pseudomonas* MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.**

En cuanto al tratamiento indicado para las infecciones por *Pseudomonas* MBL se puede ver que, del total de pacientes, un 71.43% recibieron tratamiento y tan solo un 28.57% (n =12) no recibieron terapia al ser considerados colonizantes. En este sentido, los esquemas utilizados para el tratamiento de las *Pseudomonas* MBL fueron combinaciones variadas (ver figura 6), donde del total de la muestra estudiada 12 pacientes recibieron la combinación CAZ/AVI + ATM y llama la atención que únicamente 2 pacientes recibieron la combinación de Polimixina + ATM.

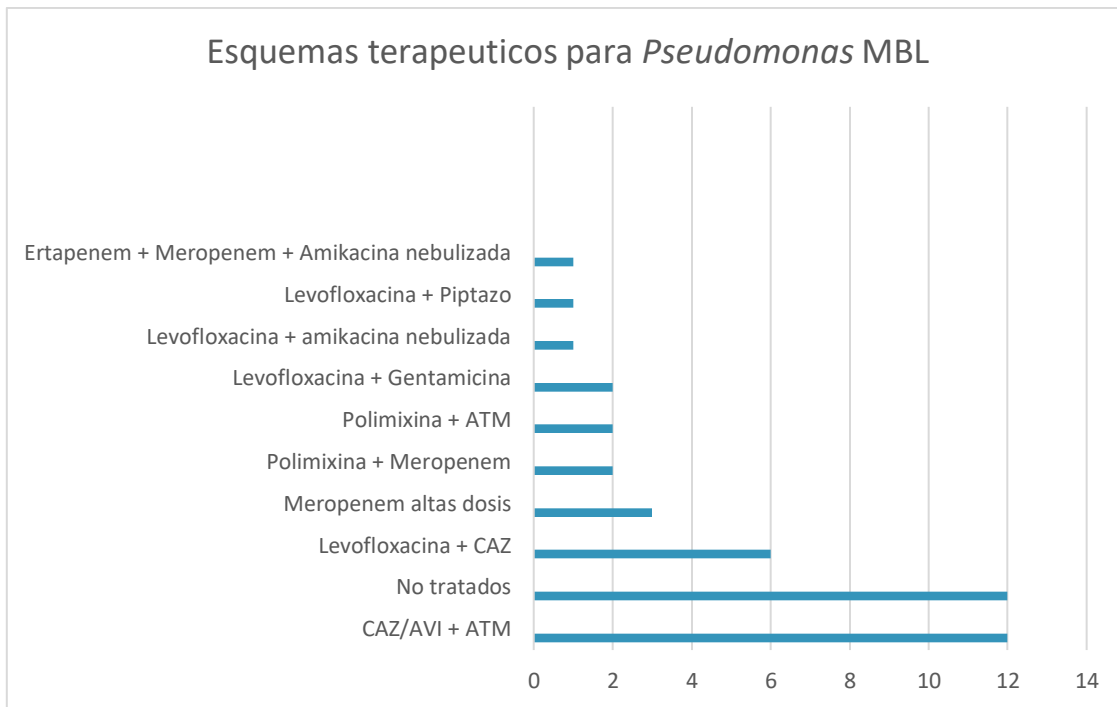
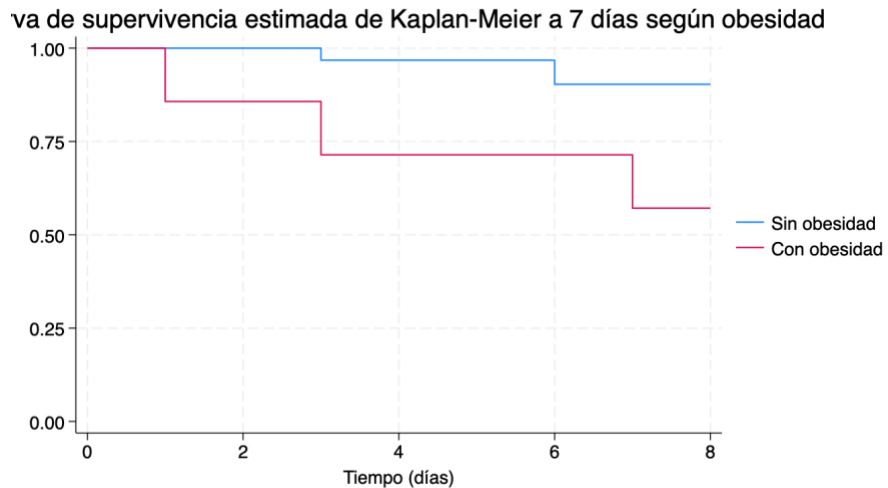


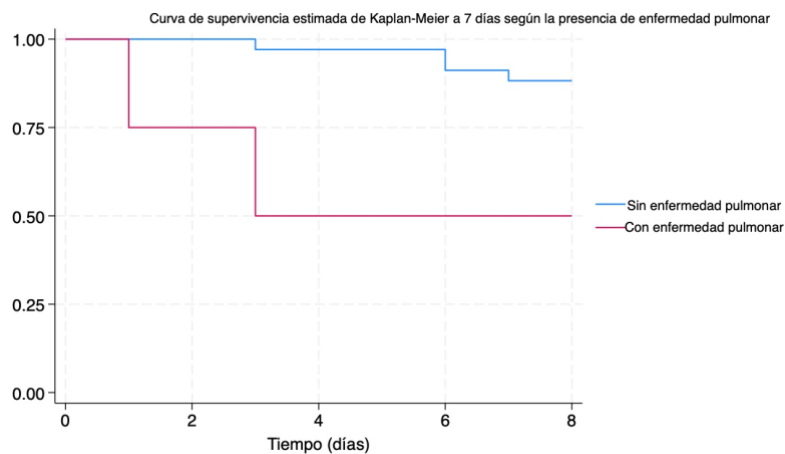
Figura 6. Esquemas terapéuticos utilizados para *Pseudomonas* MBL en el Hospital México.

<b>Tabla 2. Factores de riesgo y Hazard ratio (HR) para la mortalidad a los 7 días en los pacientes con infección por <i>Pseudomonas</i> metalobetalactamasas positivas del Hospital México del 2020-2022.</b>			
<i>Patología</i>	<i>HR 7 días</i>	<i>IC 95% 7 días</i>	<i>p 7 días</i>
Sexo	0.35	[0.654-1.957]	0.236
Hipertensión arterial	2.22	[0.407-12.158]	0.356
Diabetes Mellitus	0.594	[0.693-5.090]	0.635
Enfermedad renal crónica	Sin datos por pocos eventos		
Cardiopatía	Sin datos por pocos eventos		
Neoplasia	1.67	[0.195-14.333]	0.639
Enfermedad pulmonar crónica	6.387	[1.156-35.28]	<b>0.033</b>
Inmunosupresión	Sin datos por pocos eventos		
Obesidad	5.36	[1.080-26.639]	<b>0.040</b>

En la tabla 2 se realizó un análisis mediante comparación de posibles factores de riesgo por HR a los 7 días donde únicamente la enfermedad pulmonar y la obesidad sí dieron una diferencia mostrando relación con la mortalidad dando un HR 6.38, IC 95% [1.156-35.28]  $p$  0.033 y HR 5.36, IC 95% [1.080-26.639]  $p$  0.040 respectivamente. Se analiza mediante una curva de supervivencia de Kaplan Meier (KM) la cual confirma una tendencia significativa a los 7 días en cuanto a mortalidad. (ver Figura 7 y 8). El total de pacientes con obesidad fueron siete y de estos tres pacientes fallecieron a los siete días y cuatro sobrevivieron. En cuanto a enfermedad pulmonar, fueron un total de cuatro pacientes y de estos el 50% falleció a los siete días y el resto sobrevivió. La mortalidad a los 7 días fue de un 23.81%.



**Figura 7. Análisis de supervivencia estimada por método Kaplan Meier para obesidad y mortalidad a los 7 días en pacientes con aislamientos de *Pseudomonas MBL* en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.**



**Figura 8. Análisis de supervivencia estimada por método Kaplan Meier para Enfermedad Pulmonar y mortalidad a los 7 días en pacientes con aislamientos de *Pseudomonas MBL* en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.**

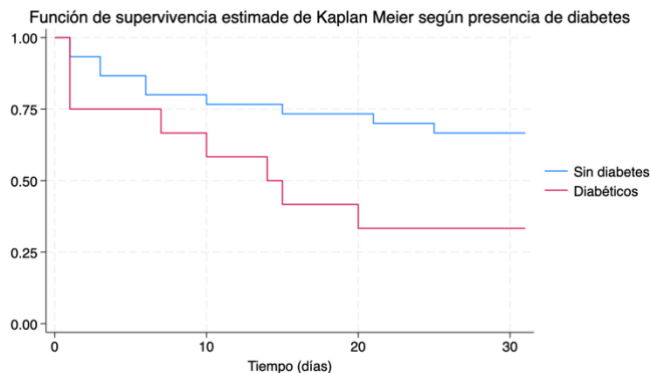
**Tabla 3. Factores de riesgo y Hazard ratio (HR) para la mortalidad a los 30 días en los pacientes con infección por *Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas del Hospital México del 2020-2022.**

<i>Patología</i>	<i>HR 30 días</i>	<i>IC 95% 30 días</i>	<i>p 30 días</i>
Sexo	0.59	[0.233-1.505]	0.271
Hipertensión arterial	1.79	[0.692-4.63]	0.230
Diabetes Mellitus	2.53	[0.995-6.477]	<b>0.051</b>
Enfermedad renal crónica	0.878	[0.201-3.823]	0.863
Cardiopatía	Sin datos por pocos eventos		
Neoplasia	1.01	[0.233-4.422]	0.983
Enfermedad pulmonar crónica	1.51	[0.347-6.606]	0.581
Inmunosupresión	Sin datos por pocos eventos		
Obesidad	1.12	[0.325-3.89]	0.852
Estancia hospitalaria en los últimos 3 meses	3.53	[1.157-10.79]	<b>0.027</b>
Cirugía reciente	1.16	[0.450-3.010]	0.754
Internamiento mayor a 1mes	1.58	[0.612-4.09]	0.342
Sonda nasogástrica	3.53	[0.1.155-10.79]	<b>0.027</b>
Sonda Foley	2.67	[0.773-9.269]	0.120
CVC	4.90	[0.651-36.886]	0.123
TET o TQ	6.11	[1.397-26.741]	<b>0.016</b>
IPTB	1.68	[0.487-5.849]	0.409
ITU	1.40	[0.407-4.877]	0.588
IVR	1.73	[0.649-4.628]	0.272

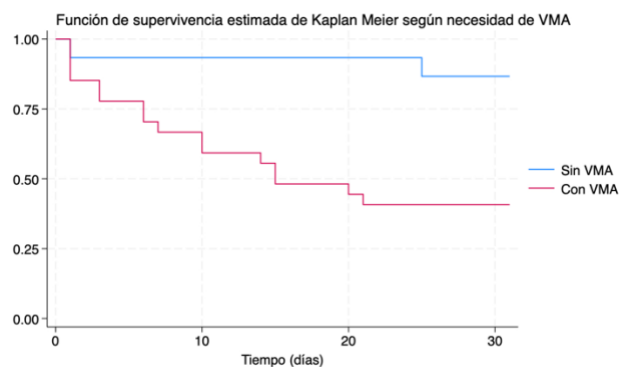
Bacteriemia	1.67	[0.647-4.328]	0.288
ITG o Cavidad abdominal	Sin datos por pocos eventos		
Admisión en UCI	2.366	[0.840-6.667]	0.103
Shock séptico	1.014	[1.966-23.810]	<b>0.003</b>
CAZ/AVI	1.234	[0.462-3.294]	0.674
Polimixina + ATM	Sin datos por pocos eventos		
<b>Otras terapias</b>	Sin datos por pocos eventos		
Cultivo control negativo	0.356	[0.102-1.233]	0.103
Erradicación Clínica	0.264	[0.866-0.809]	<b>0.020</b>
Descenso en PCT	0.328	[0.946-1.138]	<b>0.079</b>

Con respecto a la mortalidad a los 30 días fue de un 47.62%, se puede ver en la tabla 3 que de acuerdo al sexo no hay diferencia significativa. Sin embargo, al analizar otras variables por HR respecto al riesgo de mortalidad a 30 días se observa una relación positiva dando una significancia estadística en los pacientes que asociaron shock séptico, VMA y DM falleciendo en un 68.1%, 59.2% y 66.66% respectivamente (ver figura 9 y figura 10). También se asociaron con mayor mortalidad aquellos pacientes que requirieron sonda nasogástrica con una  $p$  0.027 respectivamente y como factor de riesgo con significancia estadística para mortalidad a 30 días está el asociar internamiento previo (ver figura 11).

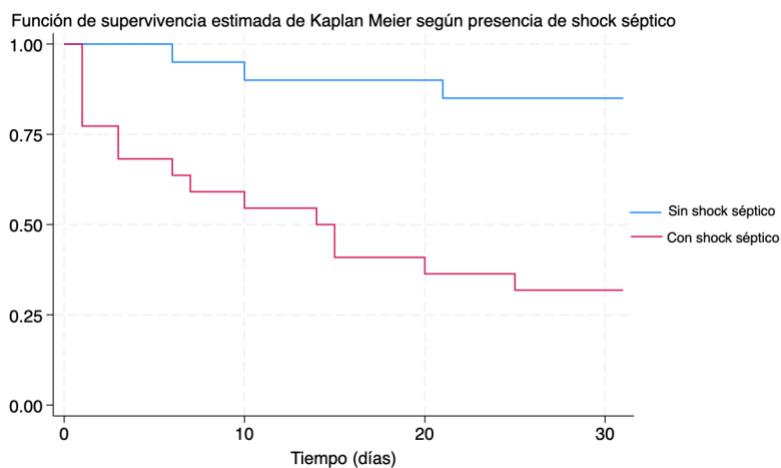
A).



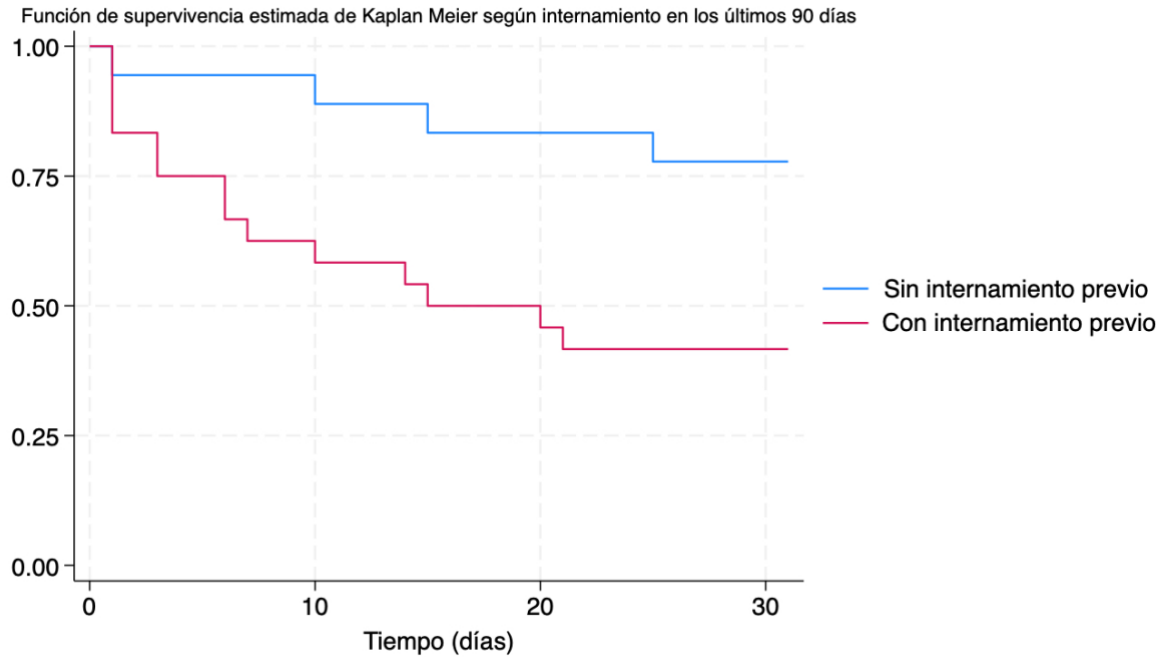
B).



**Figura 9. Análisis de supervivencia estimada por método de KM para DM (A) y VMA (B) en mortalidad a los 30 días de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.**



**Figura 10. Análisis de supervivencia estimada por método de KM para Shock Séptico en mortalidad a los 30 días de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.**



**Figura 11. Análisis de supervivencia estimada por método de KM para internamiento previo en mortalidad a los 30 días de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.**

**Tabla 4. Fármacos administrados y Hazard ratio (HR) para la mortalidad a los 30 días en los pacientes con infección por *Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas del Hospital México del 2020-2022.**

<i>Fármacos</i>	<i>HR 30 días</i>	<i>IC 95% 30 días</i>	<i>P 30 días</i>
Penicilinas	7.11	[1.873-27.021]	<b>0.004</b>
Piperacilina-tazobactam	0.53	[0.122-2.31]	0.401
Aminopenicilinas	0.996	[0.132-7.502]	0.997
Cefalosporinas 2da y 3 Generación	1.523	[0.501-463]	0.458
Carbapenémicos	1.38	[0.492-3.879]	0.538
Quinolonas	1.286	[0.458-3.610]	0.633
Sulfonamidas	1.810	[0.594-5.515]	0.296
Tetraciclinas	Sin datos por pocos eventos		
Aminoglucósidos	1.549	[0.610-3.931]	0.356
Macrólidos	Sin datos por pocos eventos		
Metronidazol	Sin datos por pocos eventos		
Vancomicina	0.984	[0.390-2.484]	0.974
Clindamicina	1.121	[0.148-8.446]	0.911
Linezolid	1.158	[0.448-2.99]	0.762

En la tabla 4 se puede observar que un 90.48% ( n= 38 ) del total de la muestra de pacientes incluidos tenían el antecedente de haber recibido cobertura antibiótica en los 3 meses previos al aislamiento de

la *Pseudomonas* MBL, en cuanto a mortalidad a 30 días se demostró que aquellos pacientes que recibieron penicilinas asociaron mayor mortalidad con una significancia estadística de  $p$  en 0.004.

**Tabla 5. Sitios de aislamiento microbiológico y Hazard ratio (HR) para la mortalidad a los 30 días en los pacientes con infección por *Pseudomonas* metalobetalactamasas positivas del Hospital México del 2020-2022.**

<i>Sitio de aislamiento</i>	<i>HR 30 días</i>	<i>IC 95% 30 días</i>	<i>P 30 días</i>
Cultivo respiratorio	1.980	[0.742-5.283]	0.173
Hemocultivo	0.404	[0.537-3.042]	0.379
Urocultivo	0.539	[0.177-1.642]	0.278
Cavidad abdominal	1.547	[0.205-11.653]	0.672
LCR	1.167	[0.154-8.791]	0.881

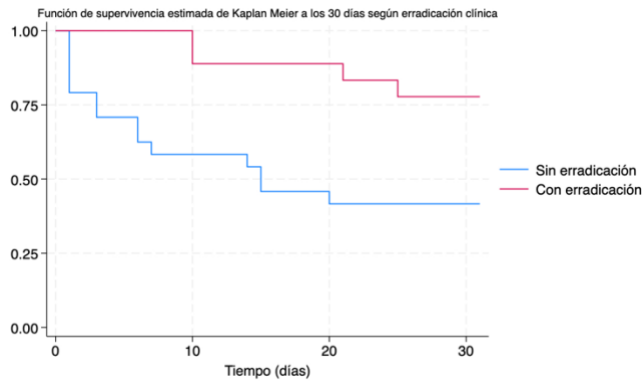
En la tabla 5 se detallan los sitios de aislamiento asociados a mortalidad a 30 días, se demostró que el haber recibido VMA aumenta el riesgo; sin embargo, en cuanto a sitio de aislamiento el cultivo respiratorio no tuvo una significancia estadística.

Con respecto al análisis de las demás variables en función a mortalidad de 30 días, se pudo observar que aquellos pacientes que lograron la erradicación clínica y un descenso en la procalcitonina tenían menos riesgo de mortalidad que los que no cumplían estos criterios (ver figura 12). Teniendo entonces que de los que lograron una erradicación clínica (  $n = 14$ ) únicamente el 22.22% falleció a los 30 días ( $n = 4$ ), además aquellos que lograron un descenso en procalcitonina ( $n = 10$ ) únicamente el 30% falleció a los 30 días ( $n = 3$ ).

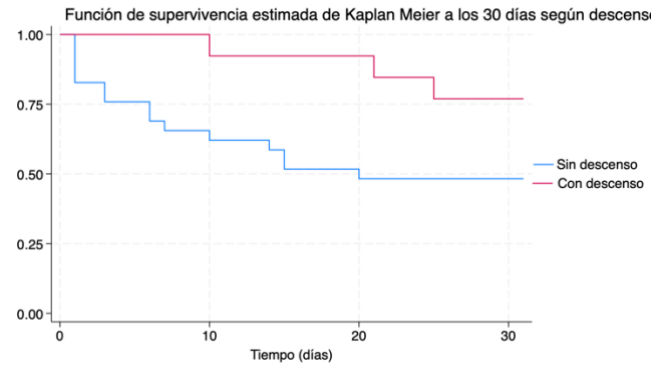
Por tanto un descenso de la procalcitonina se asoció con mayor probabilidad de sobrevida, con una sensibilidad de 41%, una especificidad de 83%, un VPP 51% y un VPN de 59% lo que le condiciona

una capacidad baja como valor predictor ya que el PLR fue de 2,5 (IC95% 0,8-7,79) y el NLR de 0,7 (IC95% 0,47-1,04)

A)

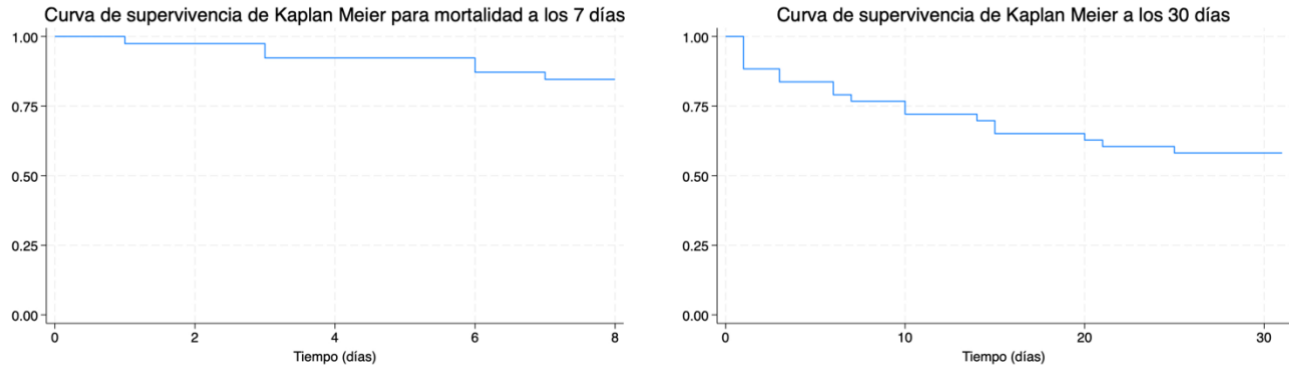


B)



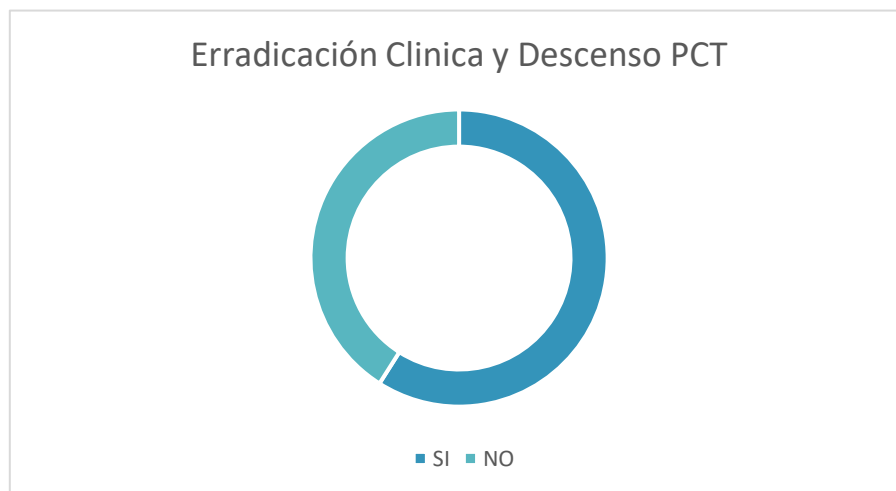
**Figura 12.. Análisis de supervivencia estimada por método de KM para erradicación clínica (A) y descenso en procalcitonina (B) en mortalidad a los 30 días de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.**

El análisis de supervivencia general mediante regresión de Cox y gráfica de Kaplan-Meier a los 7 y 30 días muestra una supervivencia con una tendencia mayor cuando se analiza por mayor tiempo, reflejando que la infección por *Pseudomonas* MBL impacta en la mortalidad a más largo plazo (ver figura 13).



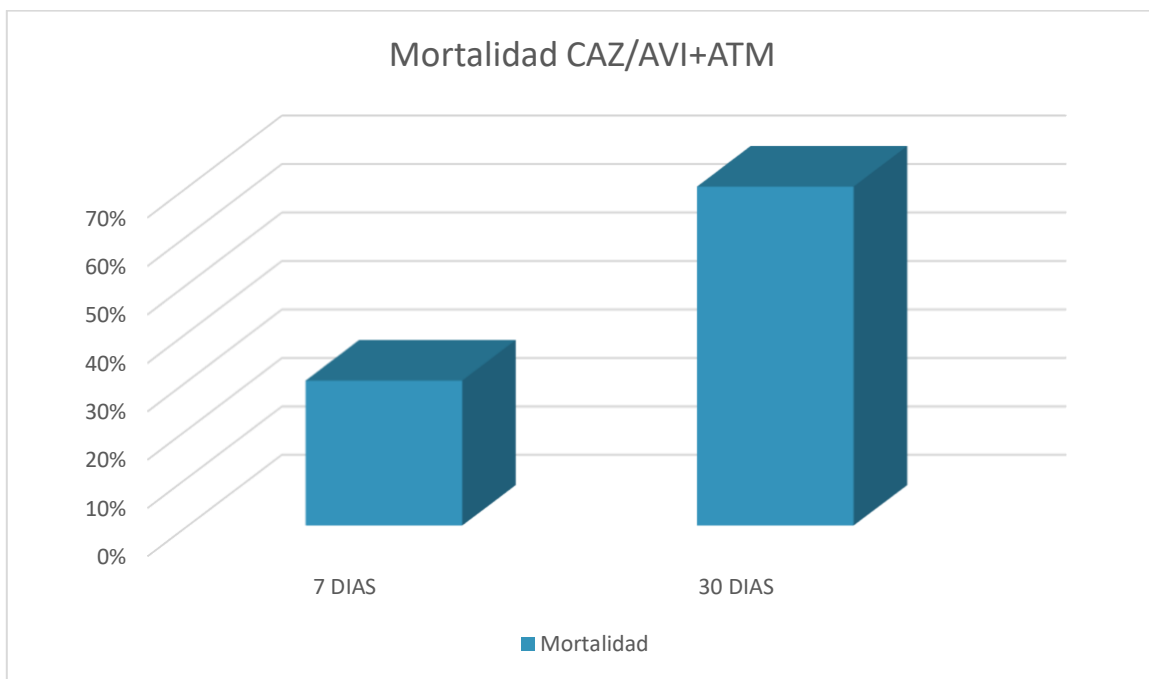
**Figura 13.. Curva de Supervivencia a los 7 días y 30 días en los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* MBL en el Hospital México durante el periodo 2020-2022.**

En cuanto al uso de Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en las infecciones por *Pseudomonas* MBL del total de la muestra un 28.57% (n =12) recibieron dicha terapia. Se observó que el 59% (n= 7) logró la erradicación clínica y el descenso de procalcitonina y el 41% (n= 5) no cumplieron dichos criterios (ver figura 14).



**Figura 14.. Erradicación Clínica y Descenso en Procalcitonina en los pacientes que recibieron el esquema Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en Infecciones por *Pseudomonas* MBL durante el periodo 2020-2022 en el Hospital México.**

Del total de la muestra de los pacientes fallecidos un 35% recibió el esquema de CAZ/AVI + ATM. En cuanto a la mortalidad a 7 y 30 días se observó que del total de pacientes con dicho esquema el 58.33% (n= 7) falleció, tendiendo que un 30% a los 7 días y el 70% falleció a los 30 días (ver figura 15), únicamente en uno de los casos se asoció el deceso a la infección por *Pseudomonas* MBL, los demás pacientes asociaron otras complicaciones como coinfección fúngica, replicación viral, falla multiorgánica, lesión renal aguda, derrame pericárdico, entre otros, lo cual aumenta la morbimortalidad.



**Figura 15. Mortalidad a los 7 y 30 días asociada al esquema Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en Infecciones por *Pseudomonas* MBL durante el periodo 2020-2022 en el Hospital México.**

Al momento de comparar mortalidad entre los diferentes esquemas utilizados para las infecciones por *Pseudomonas* MBL dada la heterogeneidad de las otras terapias utilizados no había un *pool* de datos para sacar una diferencia significativa. De forma comparativa con el esquema de Polimixina + ATM del total de la muestra únicamente 2 pacientes utilizaron dicho esquema y tuvieron una supervivencia del 100%. La comparación de mortalidad a los 30 días con prueba de Chi2 para la terapia de Polimixina + ATM no encontró diferencias significativas ( $p= 0.209$ ), ni tampoco para CAZ/AV + ATM ( $p= 0.554$ ).

En cuanto a la erradicación microbiológica asociada a terapia con CAZ/AVI + ATM del total de pacientes el 50% ( $n =6$ ) tuvieron un cultivo control negativo y de estos el 50% falleció por otras causas no atribuibles a la *Pseudomonas* MBL (ver figura 16).



**Figura 16. Erradicación microbiológica en los pacientes que recibieron el esquema Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en Infecciones por *Pseudomonas* MBL durante el periodo 2020-2022 en el Hospital México.**

## DISCUSIÓN

La infección por *Pseudomonas* resistente a carbapenémicos es un problema mayor de salud pública. En la actualidad se estima que en Estados Unidos aproximadamente 10-30% de las cepas de *P. aeruginosa* tienen resistencia a carbapenémicos (Fred C. Tenover, 2022). La *Pseudomonas* se caracteriza por su flexibilidad genética con más de 5500 genes reguladores (Timsit, 2023), además cuenta con numerosos factores de virulencia, capacidad de formación de Biofilm y mecanismos de resistencia que le confiere resistencia a diferentes fármacos incluyendo carbapenémicos, como por ejemplo bombas de eflujo, impermeabilidad y sobreproducción de AmpC; en la actualidad ha aumentado la resistencia a carbapenémicos mediada por carbapenemasas; en Latinoamérica se han reportado: KPC, GES, IMP, VIM, NDM y SPM; se sabe que existen al menos 32 diferentes variantes de IMP y 23 variantes de VIM en *Pseudomonas aeruginosa* e incluso algunos reportes indican que el 30% de las cepas resistentes tienen una Metalobetalactamasa (Moubareck, 2022), (Geroge L. Daikos, 2021). La tasa de prevalencia de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos a nivel mundial es de un 10-50% en la mayoría de los países (Moubareck, 2022). En Costa Rica el último registro de resistencia por Carbapenemasas en *Pseudomonas* data al 2015 donde Toval et al. demostraron un número de 63.1% en dicha especie (Moubareck, 2022), (Francisco toval, 2014).

Actualmente se cuenta con una nueva definición en cuanto a su perfil de resistencia conocida como DTR (“Difficult to treat resistance”) en donde el fenotipo expresado es resistencia a todos los agentes de primera línea betalactámicos y quinolonas (Timsit, 2023).

En cuanto a las opciones terapéuticas, a la fecha pueden llegar a ser limitadas más aun por el perfil de resistencia de las *Pseudomonas*. Actualmente se encuentran en estudio fármacos innovadores que ayudarán en los escenarios más complejos, especialmente en DTR.

En el país, el último informe de INCIENSA en cuanto a caracterización molecular de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* MBL durante el periodo 2013-2017 documentó que un 79,4% de los casos asociaba el gen VIM+IMP, un 4.1% asocio el gen VIM y un 16,5% el gen IMP (Jimenez Antonieta, 2018); de forma comparativa con nuestro estudio el comportamiento de las MBL durante el periodo 2020-2022 varió en el sentido que la detección de la combinación VIM+IMP no fue tan predominante y se observó en un 28,57% de los casos teniendo en cuenta que un 23,8% del total de la muestra no fue tipificable.

Vemos también una variación en el sitio de aislamiento de *Pseudomonas* MBL con respecto al estudio de INCIENSA donde en orden de frecuencia se aisló en orina, respiratorio y tejido y en el presente estudio el aislamiento principal fue a nivel respiratorio, se podría pensar que dicha variación tiene una relación estrecha con la pandemia por COVID-19, donde el número de pacientes que ameritaron VMA y estancias prologadas incluyendo en UCI fue mayor.

Se ha asociado la pandemia de COVID-19 con el aumento de prescripción de antimicrobianos, iniciando los mismos en un 80-100% de los COVID-19 severos. Lo anterior ha generado un impacto en los tres patrones de susceptibilidad (MDR, XDR y PDR) y en la resistencia antimicrobiana (Marco Moretti MD, 2024). La coinfección con bacterias gram negativas ha sido más frecuente en pacientes COVID-19 severos, se ha comprobado una baja prevalencia de coinfecciones bacterianas en los primeros 2 o 3 días mientras se han comprobado tasas más altas de infecciones bacterianas

secundarias (Alessia Catalano, 2023). En el presente estudio la coinfección de *Pseudomonas* MBL y COVID-19 fue baja; del total de aislamientos de *Pseudomonas* MBL únicamente un 14.29% (n=6) tuvieron una prueba positiva por COVID-19 previo o durante el aislamiento positivo de dicha bacteria por lo que el porcentaje de coinfección es bajo, es importante mencionar que a un 50% (n=21) de la muestra no se le realizó prueba molecular por COVID-19 por lo que podrían existir subdiagnósticos del mismo que expliquen el porcentaje tan bajo de coinfección durante la pandemia en el periodo del presente trabajo de investigación.

En cuanto a las características propias de la población evaluada en este estudio es importante realizar la comparación con los dos estudios previos sobre *Pseudomonas* en el país, en el mismo centro hospitalario (Silvia, 2012 y Felipe 2018); si bien es cierto el objetivo principal de este trabajo de investigación es valorar un esquema terapéutico puntual se valoraron las características clínicas de los pacientes en general. La proporción de hombres y mujeres se acercó a 1:1 en los tres estudios.

En cuanto a la mortalidad asociada a infecciones por *Pseudomonas* MBL se pudo observar que de forma comparativa la mortalidad a 30 días ha fluctuado en el tiempo, siendo actualmente de un 47.62% vs un 23% en el periodo 2015-2017 (Felipe, 2018). y de un 63% en el periodo 2007-2010 (Silvia, 2012), los tres estudios difieren en número de muestra y en objetivos, siendo el primero únicamente en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*, el siguiente estudio es similar en cuanto a comparación de terapias; sin embargo, el número de muestra es casi el doble que la de la presente investigación.

Uno de los antecedentes que presentaron los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* MBL fue el uso de cobertura antibiótica previa, en el presente estudio los principales grupos utilizados fueron: en primer lugar, Cefalosporinas de 3 y 4 generación (71.43%), segundo lugar carbapenémicos

(66.67%) y en tercer lugar vancomicina en un 50%. De forma comparativa con el estudio de *Pseudomonas aeruginosa* del 2015-2017 en ese momento los carbapenémicos se encontraron en cuarto lugar en un 43.2%, esto demuestra un aumento importante en el uso de estos fármacos con el paso del tiempo (Felipe, 2018) .

En cuanto al uso de Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam el caso de *Pseudomonas* se estima que podría ser menos efectivo por sus múltiples mecanismos de resistencia incluyendo su AmpC cromosomal que puede hidrolizar el Aztreonam, por lo que su sinergia verdadera a la fecha es desconocida. Existe un estudio realizado por Lee et al. donde se evalúan 5 cepas de *Pseudomonas* MBL a las cuales se les administro dicha combinación y se midió la sensibilidad de forma manual, se determinó sinergia y actividad bactericida en los 5 aislamientos con 80% de sinergia, 80% bactericida y 0% antagonismo (Michelle Lee, 2021), (Abdullah Tarik aslan, 2023). Además, existe también un reporte de dos casos donde uno de ellos era una *Pseudomonas aeruginosa* MBL tipo NDM y se trató con esta combinación demostrándose sinergia de está probando sensibilidad de estos (Benjamin Davido, 2017). Existe un nuevo fármaco combinado llamado Aztreonam-Avibactam que se encuentra actualmente en fase 3, resultados preliminares son prometedores para infecciones de microorganismos multirresistentes específicamente productores de MBL demostrando una potente actividad *in vitro* contra MBL y KPC. Las metalobetalactamasas pueden hidrolizar todos los betalactámicos excepto el monobactam, entonces aztreonam se afecta por BLEE y AmpC, pero Avibactam lo protege y a su vez actúa como molécula suicida en MBL siendo de esta manera estable a la hidrolisis (Carola Mauri, 2021) (Wei Yu, 2021) (Alessandra Mularoni, 2020). Por lo anterior, se puede establecer que en casos complejos la combinación CAZ/AVI +ATM puede ser una opción en casos de *Pseudomonas* DTR y se deben administrar de forma simultánea idealmente con un sistema de administración en “Y” para un mayor efecto sinérgico (Michelle Lee T. A., 2021) (Yixin Kang, 2023).

En el presente estudio el uso de CAZ/AVI + ATM demostró erradicación microbiológica y curación clínica en un 50% de los pacientes a los cuales se les prescribió, por tanto, siendo *Pseudomonas* una bacteria de alta complejidad asociando aproximadamente un 30% de mortalidad en bacteriemia (Ayesha Khan, 2021), es importante establecer opciones terapéuticas eficaces en conjunto con medidas de soporte de sepsis para poder lograr un impacto significativo en la evolución de las infecciones por *Pseudomonas* MBL.

Se puede definir sepsis como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Es importante tener en cuenta la combinación de un patógeno desencadenante más la respuesta del huésped más la disfunción orgánica. El papel del paciente en la evolución de la enfermedad es un elemento clave que no se puede obviar, ya que el proceso infeccioso genera una respuesta prolongada con parálisis inmunitaria; esto a su vez genera propensión de infecciones nosocomiales, reactivación viral y tolerancia de endotoxinas (Dominik jarczak, 2021).

El trabajo de investigación realizado demuestra que las infecciones por *Pseudomonas* requieren más que únicamente la prescripción de diferentes esquemas antibióticos. Se debe tomar en cuenta los factores de virulencia del germen y los factores clínicos del huésped. Es importante realizar un manejo integral de los pacientes (rehabilitación, alimentación, fármacos inmunosupresores, soporte renal, soporte ventilatorio, entre otros) y tener en cuenta la relación germen-huésped en la evolución de la enfermedad. Dado lo anterior, se puede concluir que la respuesta del huésped a un patógeno puede ser tan dañina como el propio patógeno.

## CONCLUSIONES

- Se demostró la erradicación clínica y el descenso de procalcitonina en más de la mitad de los pacientes que utilizaron el esquema de CAZ/AVI + ATM.
- En cuanto a las características clínicas de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* MBL se demostró que como factores de riesgo predominaron el internamiento prolongado y el uso de cobertura antibiótica previa; sin embargo, en cuanto a significancia estadística, la condición que predomina es el shock séptico.
- No se pudo determinar de manera objetiva otros mecanismos de resistencia asociados a las infecciones por *Pseudomonas* durante el periodo 2020-2022 debido a la ausencia de métodos fenotípicos y genotípicos.
- En cuanto a mortalidad asociada al esquema de CAZ/AVI + ATM fue mayor a los 30 días en relación a la morbi mortalidad asociada a un internamiento prolongado y asociación de otras complicaciones, siendo así que únicamente un deceso se relacionó directamente con la infección por *Pseudomonas* MBL en los pacientes que utilizaron dicho esquema.
- No fue posible realizar una comparación objetiva entre esquemas terapéuticos dada la heterogeneidad de las terapias utilizadas; no había un pool de datos para sacar una diferencia significativa.
- Se demostró la erradicación microbiológica con un cultivo control negativo tras el uso de CAZ/AVI + ATM en la mitad de los pacientes que utilizaron dicho esquema.
- La mortalidad y evolución clínica de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas* MBL no dependió únicamente del esquema terapéutico antimicrobiano prescrito.

## LIMITACIONES

En cuanto a limitaciones en el presente estudio, los pacientes que no cumplieron criterios de inclusión fueron muestras procesadas en el laboratorio del Hospital México pero que pertenecían a otros centros lo que impactó directamente en el número final de la muestra. Además, no se pudo realizar una comparación objetiva entre terapias, ya que los esquemas utilizados fueron muy heterogéneos y además durante el periodo de observación del estudio se dio la introducción del uso de Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam a nivel del Seguro Social Costarricense y los estudios en *Pseudomonas* MBL no eran suficientes.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar un estudio a mayor escala tanto de muestra como de observación en las infecciones por *Pseudomonas* MBL y de esta manera poder unificar los esquemas terapéuticos a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social. Además, se demostró que uno de los pilares de manejo en estas infecciones es la prevención no solo con medidas de aislamiento en pacientes colonizados/infectados, sino también el manejo integral de otras variables que influyen directamente en la sepsis. Por ello, se podrían actualizar protocolos y lineamientos con respecto al aislamiento de *Pseudomonas* DTR que presenten resistencia a carbapenémicos por betalactamasas como también por otros mecanismos como impermeabilidad y eflujo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016.
2. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S Department of health and human services, CDC; 2019.
3. Jordi vila y Francesc Marco. .Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores, Enfermedades infecciosas y microbiología clínica 2010; 28: 726-736.
4. Laurel Hetzler, Marin H Kollef, Valerie Yuenger, Scott T Micek, Kevin D Betthausen. New antimicrobial treatment options for severe Gram-negative infections. Current Opinion in critical care 2022; 28: 522-533.
5. Fred C. Tenover, David P. Nicolau y Christian M. Gill. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*-an emerging challenge. Emerging microbes and infections, 2022; 11:811-814.
6. Francisco toval, Anel Guzman-Marte, Vivian Madriz, Teresita Somogyi, Cesar Rodriguez y Fernando Garcia. Predominance of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates carrying both blaIMP. And blaVIM metalo-b-lactamases in a major hospital in Costa Rica, Journal of Medical Microbiology Paper in press, 2014.
7. Dalal Hammoudi Halat and Carole Ayoub Moubareck. The intriguing Carbapenemases of *Pseudomonas aeruginosa*: Current status, genetic profile, and global epidemiology, Yale journal of biology and medicine 2022; 95:507-515.
8. Hermann Do Rego and Jean-Francois Timsit. Management strategies for severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. Current Opinion Infection Diseases 2023; 36: 000-000.
9. Francisco Sanz Herrero. New antimicrobial alternatives in the treatment of pneumonia, Ceftazidime-avibactam. Revista Española de quimioterapia 2022; 35: 40-42.

10. Michelle Lee, Taylor Abbey, Mark Biagi, Eric Wenzler. Activity of aztreonam in combination with ceftazidime-avibactam against serine-and metallo-b-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagnostic Microbiology and infectious disease* 2021;99:115227.
11. Benjamin Davido, Lesly Fellous, Christine Lawrence, Virgine Maxime, Martin Rottman, Aurelien Dinh. Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam an interesting strategy to overcome b-lactam resistance conferred by metallo-b-lactamases in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2017; 61.
12. Geroge L. Daikos, Clovis Arns da Cunha, Gian Maria Rossolini, Gregory G. Stone, Nathalie Baillon-Plot, Margaret Tawadrous and Paurus Irani. Review of Ceftazidime-Avibactam for the treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics* 2021;10,1126.
13. Yixin Kang, Lu Xie, Jiyong Yang and Junchang Cui. Optimal treatment of ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam against bloodstream infections or lower respiratory tract infections caused by extensively drug-resistant or pan drug-resistant (XDR/PDR) *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2023; 13:1023948.
14. Carola Mauri, Alberto Enrico maraolo, Stefano Di Bella, Francesco Luzzaro and Luigi Principe. The revival of aztreonam in combination with Avibactam against Metallo-b-lactamase-producing gram-negatives: a systematic review of in vitro studies and clinical cases. *Antibiotics* 2021;10:1012.
15. Wei Yu, Luying Xiong, Qixia Luo, Yunbo Chen, Jintu Ji, Chaoqun Ying, Zhiying Liu and Yonghong Xiao. In vitro activity comparison of ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam against bloodstream infections with carbapenem-resistant organisms in China. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2021; 11:780365.
16. Alessandra Mularoni, Maria Lina Mezzatesta, Michele Pilato, Alice Annalisa Medaglia, Adriana Cervo, Dafne Bongiorno, Ausilia Prile, Angelo Luca, Stefani Stefania, Paolo Grossi. Combination

- of aztreonam, ceftazidime-avibactam and amikacin in the treatment of VIM-1 *Pseudomonas aeruginosa* ST235 osteomyelitis. International journal of infectious diseases 2020.
17. Maria M Montero, Sandra Domene Ochoa, Carla Lopez-Causape, Sonia Luque, Luisa Sorli, Nuria Campillo et al. Time-Kill evaluation of antibiotic combinations containing ceftazidime-avibactam against extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and their potential role against ceftazidime-avibactam resistant isolates. Microbiology spectrum 2021; 9:e00585-21.
  18. Abdullah Tarik aslan, Yukiko Ezure, Juan pablo horcajada, Patrick N A Harris and David L Paterson. In vitro, in vivo and clinical studies comparing the efficacy of ceftazidime-avibactam monotherapy with ceftazidime-avibactam-containing combination regimens against carbapenem-resistant *Enterobacterales* and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates or infections: a scoping review. Frontiers in Medicine 2023;10: 1249030.
  19. Ayesha Khan, Samuel G. Erickson, Cedric Pettaway, Cesar A. Arias, William R. Miller, Micah M. Bhatti. Evaluation of susceptibility testing methods for aztreonam and ceftazidime-avibactam combination therapy on extensively drug-resistant gram-negative organisms. Antimicrobial agents and chemotherapy 2021; 65: 00846-21.
  20. Jimenez Antonieta, Rodriguez David, Baltodanos Priscilla, Bolaños Hilda y Red nacional del laboratorio de bacteriología. Informe técnico Vigilancia de la resistencia a los antibióticos de *Pseudomonas aeruginosa*, 2013-2017. Tres Rios, Costa Rica: Inciensa, 2018.
  21. Araya Leon Silvia. Bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* y su impacto en la morbimortalidad de los pacientes del Hospital México, del 1 de enero 2007 al 31 de diciembre de 2010. Universidad de Costa Rica, Sistema de estudios de posgrado. San José, Costa Rica, 2012.
  22. Blanco Cerdas Felipe. Analisis de la mortalidad asociada a las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasa antes y después de la introducción de Polimixina

B y Aztreonam como tratamiento de elección en el Hospital México durante el periodo 2015 al 2017. Universidad de Costa Rica, San José Costa Rica, 2018.

23. Dominik Jarczak, Stefan Kluge and Axel Nierehaus. Sepsis-pathophysiology and therapeutic concepts. *Frontiers in Medicine* 2021;8:628302.
24. Marco Moretti MD, Veronique Y Miendje Deyi , Deborah De Geyter, Ingrid Wybo, Marc Claus, Joop Jonckheer, Philippe Clevenbergh, Nicolas Dauby. The impact of the COVID-19 pandemic on gram-negative bacteria susceptibility patterns in respiratory samples of intensive care units in the Brussels Capital Region, 2010-2021. *American Journal of Infection Control* 2024;52:305-311
25. Alessia Catalano, Domenico Iacopetta, Jessica Ceramella , Michele Pellegrino , Federica Giuzio , Maria Marra , Camillo Rosano , Carmela Saturnino , Maria Stefania Sinicropi and Stefano Aquaro. Antibiotic-Resistant ESKAPE Pathogens and COVID-19: The Pandemic beyond the Pandemic. *Viruses* 2023;15,1843.

## ANEXOS

## Documento de aprobación del protocolo por el comité ético científico del Hospital México



**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**  
 Dirección General-Hospital México  
 Teléfono: 2242-6618 – 2242-6817

**FORMULARIO COM-II**  
**AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN**

27 de marzo de 2024  
 HM-DG-1197-2024

Doctora  
 Marcia Milena Pérez Jaén  
 Investigadora Principal  
**HOSPITAL MEXICO**

**Asunto: Autorización de protocolo de investigación: P-CEC-HM-0002-2024**  
**Uso de Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam en las infecciones por**  
**Pseudomonas metalobetalactamasas positivas en el Hospital**  
**México durante el período 2020 a 2022.**

Estimada doctora:

Le saludo cordialmente. De conformidad con oficio **CEC-HM-0037-2024** del 22 de Marzo del 2024 y según lo establecido en la Ley N° 9234 Ley Reguladora de Investigación Biomédica, el Reglamento N° 39061-S, y sus reformas mediante el Decreto No. 39533-S de fecha 04 de marzo de 2016, el Reglamento de Investigación Biomédica Caja Costarricense de Seguro Social de fecha 10 de marzo de 2021 y la "Modificación y adición normativa para la aprobación de estudios observacionales en los centros asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social (en lo que se encuentra vigente)", el Comité Ético Científico Local de la Caja Costarricense del Seguro Social (CEC-HM-CCSS), ha revisado su propuesta de investigación y considera que ésta cumple con los requisitos éticos y científicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse. Esta Dirección Médica procede a autorizar los procedimientos aprobados por el CEC-HM-CCSS para el desarrollo de la misma, incluyendo la revisión de los expedientes clínicos (si aplica); tomando en consideración su compromiso como investigador de preservar la confidencialidad de los datos.

Número de protocolo asignado **P-CEC-HM-0002-2024**

Número de la sesión en que se aprobó este estudio: **005-2024**

Fecha de la sesión en que se aprobó este estudio: **22 de Marzo 2024**

*Hospital benemérito, atendiendo los nuevos retos en la atención de la salud.*  
*"La CAJA es una"*



HM-DG-1197-2024





**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**  
 Dirección General-Hospital México  
 Teléfono: 2242-6618 – 2242-6817

Nombre de los miembros del CEC-HM-CCSS que participaron en el análisis de este estudio: **Dr. José David Brenes Gutiérrez, Dr. Luis Iván García Gutiérrez y Ana María Sagot González**

Nombre del investigador principal: **Marcia Milena Pérez Jaén**

Nombre del centro y el servicio donde se realizará la investigación: **Hospital México**

Esta recomendación es válida hasta: **el periodo indicado y aprobado en el documento de protocolo de investigación, el cual es sujeto de renovaciones anuales.**

A la vez, se le recuerda obligatoriedad de enviar informes trimestrales mientras se desarrolle la investigación, en el **Formulario INF-I Presentación de Informes**. Este informe debe ser presentado al CEC los primeros diez días de los meses enero, abril, julio y octubre, independientemente de la fecha de inicio del estudio y constituye un factor condicionante para la continuación de este. Asimismo, al concluir la investigación debe adjuntar un informe final en el **Formulario RES-II Presentación de Resultados de Investigación Biomédica**. Estos formularios están disponibles en la página web del CENDEISS, en la dirección electrónica [www.cendeiss.sa.cr](http://www.cendeiss.sa.cr), vínculo Investigación.

Muy atentamente,

Atentamente,

**HOSPITAL MEXICO**

DOUGLAS  
 FRANCISCO  
 MONTERO  
 CHACON  
 (FIRMA)

Firmado digitalmente  
 por DOUGLAS  
 FRANCISCO MONTERO  
 CHACON (FIRMA)  
 Fecha: 2024.03.27  
 14:48:26 -06'00'



Dr. Douglas Montero Chacón  
 Director General

[dmontero@ccss.sa.cr](mailto:dmontero@ccss.sa.cr)

DMC/olnu

cc. Dr. José David Brenes Gutiérrez, Presidente, Comité Ético Científico Hospital México  
[dra.perezj@gmail.com](mailto:dra.perezj@gmail.com)  
 Archivo

*Hospital benemérito, atendiendo los nuevos retos en la atención de la salud.*  
 "La CAJA es una"



HM-DG-1197-2024

