

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

CARRERA DE MICROBIOLOGÍA

**Evaluación de la efectividad del tratamiento con PIP/TZ en base a su CMI en
pacientes ingresados en la UCI por shock séptico causado por bacilos Gram
negativo aislados de hemocultivos: estudio observacional retrospectivo**

Disertación previa a la obtención del título de Microbiólogo

DYLAN ESTEBAN GARRIDO ORTIZ

Quito, 2024

CERTIFICACIÓN

Certifico que la Disertación para obtener el título de Microbiólogo del señor Dylan Esteban Garrido Ortíz ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas; por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.



Mgr. Sonia Margarita Estrella Vásquez

Directora de la Disertación

Quito, 12 de septiembre de 2024

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme estar presente en esta maravillosa vida

A mis seres queridos, por todo el cariño y amor compartido

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis padres, por su amor incondicional, su apoyo constante y por enseñarme los valores que me han guiado en cada paso de mi vida. Sin su sacrificio y dedicación, no habría podido llegar hasta aquí.

A mi hermano, por ser mi compañero de vida, mi confidente y mi fuente de inspiración. Gracias por estar siempre a mi lado, brindándome tu aliento y tus consejos.

A mis queridos abuelos, quiero dedicarles estas palabras de profundo agradecimiento. Gracias por su amor incondicional, su sabiduría y sus innumerables enseñanzas. Ustedes han sido una fuente constante de inspiración y fortaleza en mi vida.

A mis queridos amigos, quiero expresarles mi más sincero agradecimiento. Gracias por su amistad, su apoyo incondicional y por estar siempre a mi lado en cada paso de este viaje.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi directora de tesis, Magaly Estrella, por su invaluable guía y apoyo a lo largo de este proyecto. Su conocimiento, paciencia y dedicación han sido fundamentales para la realización de este trabajo.

Por último, Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a Carolina Mena por su invaluable ayuda durante todo el proceso de este proyecto. Tu apoyo, disposición y constante ánimo han sido esenciales para la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	- 8 -
2. ABSTRACT	- 9 -
3. INTRODUCCIÓN	- 10 -
OBJETIVOS	- 14 -
OBJETIVO GENERAL	- 14 -
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	- 14 -
4. METODOLOGÍA	- 14 -
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	- 14 -
4.2 OBTENCIÓN DE DATOS	- 15 -
4.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO	- 15 -
4.4 DISEÑO DE LA MUESTRA	- 15 -
4.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN	- 16 -
4.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	- 16 -
4.7 VARIABLES	- 16 -
4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	- 16 -
5. RESULTADOS	- 17 -
6. DISCUSIÓN	- 28 -
7. CONCLUSIONES	- 32 -
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	- 33 -
9. ANEXOS	- 36 -

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de los valores de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de PIP/TZ con relación al total de los pacientes hospitalizados en la UCI por shock séptico.....	- 18 -
Tabla 2. Desenlace final de los pacientes que ingresaron a la UCI por presentar shock séptico causado por BGN.	- 18 -
Tabla 3. Desenlace final de los pacientes en relación con la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de PIP/TZ de BGN aislados de hemocultivos.....	- 19 -
Tabla 4. BGN aislados de hemocultivos de pacientes con shock séptico en base a la CIM de PIP/TZ.....	- 20 -
Tabla 5. Desenlace final de los pacientes con shock séptico causados por BGN aislados de hemocultivos en base a la CMI de PIP/TZ.....	- 21 -
Tabla 6. Sitios de infección de los pacientes hospitalizados en la UCI por episodios de shock séptico causados por BGN en base a la CMI de PIP/TZ.....	- 22 -
Tabla 7. Sitios de infección de los pacientes que fallecieron y sobrevivieron en la UCI por presentar episodios de shock séptico causados por BGN en base a la CMI de PIP/TZ.	- 23 -
Tabla 8. Comorbilidades presentes en los pacientes hospitalizados en la UCI por presentar episodios de shock séptico causados por BGN en base su CMI de PIP/TZ.....	- 24 -
Tabla 9. Mecanismos de resistencia con relación al desenlace final de los pacientes hospitalizados en la UCI por shock séptico.....	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 10. Desenlace final de los pacientes hospitalizados en la UCI por presentar episodios de shock séptico causados por BGN durante el tratamiento con PIP/TZ en base a sus CMI de PIP/TZ.....	- 28 -

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Promedio de la edad por género de los pacientes hospitalizados en la UCI por presentar episodios de shock séptico causados por BGN.....	- 25 -
Figura 2. Promedio de la duración del tratamiento (días) con PIP/TZ de los pacientes hospitalizados en la UCI por presentar episodios de shock séptico.	- 26 -
Figura 3. Promedio de la duración de hospitalización por género de los pacientes hospitalizados en la UCI por presentar episodios de shock séptico.	- 26 -

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Aprobación del Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la PUCE (CEISH).....	- 36 -
ANEXO 2. Características clínicas y resultados de los pacientes con infecciones de shock séptico causada por BGN tratados con PIP/TZ con relación a su CMI realizado con el software R.	- 37 -

LISTA DE ABREVIATURAS

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

PIP/TZ: Piperacilina/Tazobactam

BGN: Bacilos Gram Negativos

DSD: Dosis Sensible Dependiente:

MDR: Multidrogorresistente

IAH: Infecciones Adquiridas en el Hospital

CLSI: Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido

KPC: Klebsiella pneumoniae Carbapenamasa

1. RESUMEN

En este estudio observacional retrospectivo se determinó la asociación entre la CMI de PIP/TZ y la supervivencia de pacientes ingresados a la UCI por shock séptico causado por BGN aislados de hemocultivos entre enero de 2021 y diciembre de 2023. El shock séptico es un problema de salud importante que afecta significativamente la morbilidad y mortalidad. Además, continúa siendo la principal causa de muerte por infección tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Este trabajo tiene como objetivo aportar información relevante que permita al médico intensivista dilucidar si el tratamiento con PIP/TZ, basado en la CMI, se convierte en una opción terapéutica favorable para el paciente crítico con shock séptico causado por BGN. Se consideró como población de estudio a todos los pacientes mayores de 18 años internados en la UCI de un hospital de segundo nivel en el norte de Quito que presentaron shock séptico causado por BGN. La recolección de información se realizó a partir de sus bases de datos. De 68 pacientes, 32 cumplieron los criterios. De ellos, el 81,2 % tenía CMI sensible, el 9,4 % tenía una CMI DSD y el 9,4 % tenía una CMI resistente. La mortalidad fue del 25 %, siendo *Escherichia coli* el BGN más común en los pacientes y las infecciones urinarias el foco más frecuente. La hipertensión y la diabetes fueron las comorbilidades más comunes. En conclusión, no se encontró un valor estadísticamente significativo en ninguna variable analizada en el estudio, ni se pudo predecir que una CMI de PIP/TZ más alta dentro del rango de susceptibilidad intermedia o susceptible tuviera una influencia significativa en el resultado de los pacientes con shock séptico causado por enterobacterias. Por ende, no se pudo determinar el éxito terapéutico en función de la Concentración Mínima Inhibitoria de Piperacilina/tazobactam..

Palabras clave: BGN, CMI, PIP/TZ, UCI, infecciones, shock séptico

2. ABSTRACT

In this retrospective observational study, the association between the MIC of PIP/TZ and the survival of patients admitted to the ICU for septic shock caused by gram-negative bacilli (GNB) isolated from blood cultures between January 2021 and December 2023 was determined. Septic shock is a significant health issue that severely impacts morbidity and mortality. Furthermore, it remains the leading cause of infection-related death in both developed and developing countries. This study aims to provide relevant information to help intensivists determine whether treatment with PIP/TZ, based on the MIC, is a favorable therapeutic option for critically ill patients with septic shock caused by GNB. The study population included all patients over 18 years old admitted to the ICU of a second-level hospital in northern Quito who presented with septic shock caused by GNB. Information was collected from their databases. Out of 68 patients, 32 met the criteria. Of these, 81.2% had a susceptible MIC, 9.4% had a DSD MIC, and 9.4% had a resistant MIC. The mortality rate was 25%, with *Escherichia coli* being the most common GNB among the patients, and urinary infections being the most frequent focus. Hypertension and diabetes were the most common comorbidities. In conclusion, no statistically significant value was found for any variable analyzed in the study, nor could it be predicted that a higher MIC of PIP/TZ within the intermediate or susceptible susceptibility range had a significant influence on the outcome of patients with septic shock caused by enterobacteria. Therefore, the therapeutic success based on the MIC of PIP/TZ could not be determined.

Keywords: GNB, MIC, PIP/TZ, ICU, infections, septic shock

3. INTRODUCCIÓN

La sepsis se caracteriza por ser una disfunción orgánica grave que surge como una respuesta del sistema inmunitario del hospedero ante una infección. Este síndrome representa un grave problema de salud pública, ya que tiene un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad. Identificar rápidamente la sepsis y proporcionar un tratamiento apropiado en las primeras horas son fundamentales para mejorar los resultados de los pacientes. Retrasar el inicio del tratamiento antimicrobiano se ha relacionado con un aumento en la mortalidad. La elección inicial de un antimicrobiano adecuado se basa en su amplio espectro y la dosificación correcta para los posibles patógenos. Sin embargo, la dosificación adecuada de los antimicrobianos es un desafío debido a los cambios en la forma en que el cuerpo procesa los medicamentos y al aumento de microorganismos multidrogresistentes (MDR) en pacientes críticamente enfermos (Lertwattanachai et al., 2020).

La sepsis y el shock séptico continúan siendo la principal causa de muerte por infecciones tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo (Cifuentes & González, 2020). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Se estima que afecta a más de 30 millones de personas cada año, con una tasa de mortalidad que puede oscilar entre el 20 % y el 50 % (Organización Mundial de la Salud, 2020). Vincent y sus colaboradores (2019), en su estudio multicéntrico, evaluaron la mortalidad de pacientes con sepsis grave y shock séptico durante un período de tres años (2015-2017) en 130 unidades de cuidados intensivos de 10 países europeos. Los resultados mostraron una tasa de mortalidad del 27,6 % en pacientes con sepsis grave y del 42,8 % en pacientes con shock séptico (Vincent et al., 2019). Además, en otro estudio publicado en 2019, Paredes y sus colegas evaluaron la mortalidad de la sepsis en algunos países de América Latina: Colombia, México y Perú. En los tres países, la mortalidad fue alta, con tasas que oscilaban entre el 40 % y el 60 % (Paredes et al., 2019). En los últimos años, se ha observado una tendencia al aumento, no solo en la incidencia de procesos graves, sino también en la resistencia bacteriana. El mal uso de los antibióticos, el escaso cumplimiento de esquemas terapéuticos completos y la falta de desarrollo de nuevos antibióticos han permitido la propagación de cepas de gérmenes MDR que se expanden rápidamente en las unidades de cuidados intensivos (UCI), donde los pacientes, debido a

sus condiciones clínicas, comorbilidades y antecedentes de uso de antibióticos, son más susceptibles a estas infecciones (Cifuentes & González, 2020).

La probabilidad de éxito terapéutico en el tratamiento de una infección bacteriana grave depende, al menos en parte, de la eficacia del agente antimicrobiano elegido para tratar el patógeno subyacente. Las susceptibilidades a los antimicrobianos se cuantifican mediante la medición de las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI), y los puntos de corte de susceptibilidad basados en la CMI están destinados a predecir la probabilidad de éxito terapéutico para una combinación específica del taxón bacteriano y del antibiótico (Strich et al., 2023). Varias organizaciones internacionales clasifican las CMI de diferentes pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos, proporcionando información que determina si un microorganismo es susceptible o no a dicho fármaco. El Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) proporciona las pautas más utilizadas, que se basan en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos y los mecanismos de resistencia bacteriana (Khan et al., 2019).

Por otro lado, para identificar el agente causal del shock séptico se realizan cultivos de sangre o hemocultivos, que ayudan a detectar la presencia de bacterias en la sangre del paciente, conocidas como bacteriemias. Para determinar si un hemocultivo es positivo, se deben considerar tanto criterios clínicos como analíticos. El cuadro clínico debe ser compatible y al menos un hemocultivo debe ser positivo para un microorganismo que no sea un contaminante habitual de este tipo de cultivos (Baquedano, 2019). Para establecer la bacteriemia, los patógenos deben invadir los sitios iniciales de infección o colonización, diseminarse al torrente sanguíneo y sobrevivir en la sangre (Holmes et al., 2021). Es importante tener en cuenta que para realizar un hemocultivo, la sangre debe ser obtenida mediante una sola venopunción e inoculada en uno o varios frascos bajo condiciones asépticas adecuadas para observar el crecimiento o la ausencia de un agente patógeno (Baquedano, 2019). Es crucial realizar varias tomas de muestras sanguíneas en diferentes momentos e inocularlas en múltiples frascos de hemocultivos para obtener resultados más confiables. Es fundamental realizar una correcta toma de muestra, ya que los contaminantes más frecuentes suelen ser los microorganismos presentes en la piel del paciente (Lombeida, 2021).

La mayoría de los pacientes que sufren bacteriemias durante su estancia en los hospitales presentan una predisposición especial para contraer las comúnmente llamadas infecciones adquiridas en el hospital (IAH). Esto se debe principalmente a diversos factores asociados al paciente, como edad avanzada, inmunosupresión, cáncer, diabetes, entre otros, o que son pacientes críticos con afecciones multisistémicas, lo cual favorece la adquisición de infecciones y el desarrollo de bacteriemias, que pueden llevar a cuadros más graves como el shock séptico (Torres et al., 2019). Las IAH son causadas en su mayoría por bacilos gramnegativos (BGN). Los géneros *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* y *Escherichia coli* tienen un papel predominante. Estos microorganismos son oportunistas y afectan directamente a pacientes inmunodeprimidos o críticamente enfermos (Díaz et al., 2022). Además, este grupo de microorganismos tiene la capacidad de desarrollar mecanismos de resistencia, especialmente de tipo enzimático, como la producción de betalactamasas, como, por ejemplo: BLEE, KPC o AMP-C, lo que provoca complicaciones en los pacientes enfermos (Dougnon et al., 2020).

Para combatir a los BGN, una buena opción es colocar en las pruebas de susceptibilidad antibiótica lo recomendado por el CLSI, que sugiere, entre otros, el uso de PIP/TZ, una combinación de dos antibióticos: piperacilina y tazobactam. La piperacilina es un antibiótico betalactámico de amplio espectro, que pertenece a la clase de las ureidopenicilinas, y el tazobactam que es un inhibidor de las betalactamasas. El mecanismo de acción de la piperacilina consiste en inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana al interferir con la formación de enlaces cruzados peptídicos, debilitando así la integridad estructural de la pared celular y llevando a la lisis y muerte de las bacterias. Por otro lado, el tazobactam actúa como un inhibidor de las betalactamasas, enzimas producidas por algunas bacterias para desactivar los antibióticos betalactámicos. Al unirse de manera irreversible a estas enzimas, el tazobactam las inactiva, permitiendo que la piperacilina mantenga su actividad antibacteriana contra las bacterias productoras de betalactamasas (National Library of Medicine, 2020). Además, el PIP/TZ es fácilmente accesible en el arsenal médico, ya que forma parte del Cuadro Nacional de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (Consejo Nacional de Salud, 2022).

Otro aspecto fundamental es el conocimiento de la epidemiología local para elegir el tratamiento antimicrobiano empírico adecuado. Es crucial conocer el número y los tipos de microorganismos causantes de las infecciones adquiridas en el hospital

anteriormente llamadas nosocomiales, ahora IAH, causadas por BGN y diagnosticadas en la UCI, así como los principales patógenos MDR en relación con las técnicas invasivas utilizadas en el manejo de estos pacientes. Esta información permitirá establecer diferencias entre regiones geográficas, entre centros de una misma área e incluso entre áreas de un mismo hospital (Baquedano, 2019). Por lo tanto, es importante tener en cuenta dos aspectos clave para el éxito del tratamiento antibiótico en infecciones graves: la prontitud del tratamiento adecuado y la dosificación correcta para lograr niveles terapéuticos, especialmente en el sitio de la infección (Gómez-González & Sánchez-Duque, 2018).

En este contexto, los estudios realizados en Ecuador sobre el éxito o fracaso terapéutico de un antibiótico específico frente a una enfermedad son escasos, y aún más si se trata de un betalactámico como el PIP/TZ para tratar casos de shock séptico en pacientes críticos causados por BGN. Por lo tanto, esta investigación pretende responder las siguientes interrogantes: 1) Si PIP/TZ es efectivo para tratar infecciones que causan el shock séptico ocasionadas por BGN, 2) Si la CMI de PIP/TZ influye en la mortalidad de los pacientes con shock séptico causado por BGN, 3) Si existen géneros de BGN predominantes que provocan el shock séptico en los pacientes hospitalizados en la UCI.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el éxito terapéutico en pacientes con shock séptico causado por bacilos Gram negativos, en función de la CMI de PIP/TZ.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a partir de los registros de la Unidad de Cuidados Intensivos, a los pacientes ingresados por shock séptico, causado por BGN.
- Clasificar a partir de los registros del laboratorio de Bacteriología, los géneros de BGN causantes del shock séptico en los pacientes hospitalizados en la UCI.
- Proponer un modelo de predicción estadístico mediante una regresión logística binaria a partir de las variables de estudio.

4. METODOLOGÍA

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, entre enero del 2021 y diciembre del 2023 en un hospital de segundo nivel del norte de Quito.

El estudio de las variables que forman parte de esta investigación, permitió definir si es que hubo un éxito o un fracaso terapéutico. Se entiende por éxito terapéutico cuando los síntomas y los signos de la infección se resolvieron en su totalidad tras el tratamiento con PIP/TZ. Se identificó como fracaso terapéutico cuando los síntomas o signos persistieron, fueron recurrentes o nuevos relacionados con el shock séptico, si fue cambiado por otro tratamiento o si se produjo la muerte del paciente.

La eficacia de PIP/TZ se comparó de acuerdo a los puntos de corte de la CMI ($\mu\text{g/mL}$) establecidos por el CLSI (CLSI M100. Tabla 2A-1. Enterobacterales).

4.2 OBTENCIÓN DE DATOS

Toda la información fue recopilada de manera anonimizada, utilizando los *softwares* Cobas Infinity 3.1 y MIS IESS (Medical Information System Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social). Las bases de datos muestran los registros médicos electrónicos longitudinales con códigos de historias clínicas e incluye datos demográficos, diagnósticos, resultados de laboratorio, orden y administración de medicamentos y signos vitales, junto con datos de microbiología, incluidos la CMI de PIP/TZ.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad Católica del Ecuador (CEISH), no hubo necesidad de obtener el consentimiento informado debido al carácter observacional del estudio (ANEXO 1).

4.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Todos los pacientes mayores de 18 años en adelante internados en la UCI del centro hospitalario, que presentaron shock séptico causado por BGN que se aislaron de hemocultivos y se identificaron en el laboratorio de microbiología durante enero del 2021 a diciembre del 2023 y que recibieron por lo menos 2 días de tratamiento con PIP/TZ.

4.4 DISEÑO DE LA MUESTRA

No se consideró realizar el cálculo de la muestra, porque se incluyó a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

4.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Pacientes mayores de 18 años en adelante, que fueron atendidos en UCI por presentar shock séptico, con muestras de hemocultivos positivos para BGN, que hayan completado o no el tratamiento con PIP/TZ y que por lo menos recibieron 2 días de tratamiento.

4.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes menores de 18 años, casos de bacteriemias transitorias (infección bacteriana que desaparece sin tratamiento), pacientes no hospitalizados en la UCI, pacientes de UCI que presentaron otro tipo de infecciones no referentes al shock séptico, aquellos con infecciones causadas por bacterias Gram positivas, pacientes que hayan sido tratados con diferentes antibióticos y toda muestra que no corresponda a hemocultivos.

4.7 VARIABLES

- Edad.
- Sexo.
- Género y especie bacteriana.
- Sitio de infección.
- Días de tratamiento.
- Días de hospitalización.
- Concentración Mínima Inhibitoria ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
- Comorbilidades.
- Mecanismos de resistencia enzimática (BLEE, KPC, AMP-C).

4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una recopilación a partir de la base de datos mediante los *softwares* Cobas Infinity 3.1 y MIS IEES (Medical Information System Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social), para identificar la CMI de PIP/TZ de los resultados estudiados. Los aislamientos se clasificaron según la CMI expresada en $\mu\text{g}/\text{mL}$ como: resistente ($\geq 32/4$), dosis sensible dependiente ($16/4$) y sensible ($\leq 8/4$). Para la estadística descriptiva se tomó

en cuenta variables cualitativas y cuantitativas. Además, dado que la variable de investigación (variable dependiente) es una variable binaria (toma el valor de 1 si el paciente fallece y 0 caso contrario) se realizó un modelo de regresión logística binaria para determinar la significancia estadística de las variables independientes y así medir la calidad del modelo de predicción. Todas las pruebas se realizaron en el *software* R.

5. RESULTADOS

Para obtener los resultados se utilizaron los *softwares* Cobas Infinity 3.1 y MIS IESS (Medical Information System Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social). El análisis estadístico se realizó mediante el programa R que permitió calcular y comparar las variables. En el ANEXO 2 se evidencian de manera ampliada los resultados que se obtuvieron en el estudio. Las variables se clasificaron y compararon unas con otras y se presentan en forma de tablas que fueron separadas individualmente con su respectiva interpretación.

Entre el 2021 y el 2023 ingresaron a la UCI 68 pacientes. De estos 68 pacientes, 32 cumplieron con todos los criterios de selección, convirtiéndose en la población de este estudio. De los 32 pacientes, 26 (81,2 %) presentaban hemocultivos positivos para BGN que tenían una CMI de $\leq 8/4$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ para PIP/TZ clasificándose como sensible, 3 (9,4 %) con una CMI de $16/4$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ dosis sensible dependiente y 3 (9,4 %) con una CMI de $\geq 32/4$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ resistente. No se encontró valores significativos en los puntos de cohorte de las CMI de PIP/TZ. Una variable es significativa cuando el valor de p es $\leq 0,05$ y cuando las variables no son significativas p es $\geq 0,05$ (Tabla 1)

Tabla 1. Resultados de los valores de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de PIP/TZ con relación al total de los pacientes hospitalizados en la UCI por shock séptico.

CMI	Pacientes	Porcentaje	p
Sensible	26	81,2 %	0,66
DSD	3	9,4 %	0,91
Resistente	3	9,4 %	0,87
Total	32	100%	

DSD: Dosis Sensible Dependiente

Una información importante fue conocer acerca de la mortalidad y supervivencia de los pacientes que estuvieron hospitalizados en la UCI por presentar casos de shock séptico causados por BGN. El 25 % de la población total falleció, mientras que el 75 % sobrevivió al superar el episodio infeccioso (Tabla 2).

Tabla 2. Desenlace final de los pacientes que ingresaron a la UCI por presentar shock séptico causado por BGN.

Desenlace final	Pacientes	Porcentaje
Egresos vivo	24	75 %
Fallece	8	25 %
Total	32	100 %

Los valores de las CMI de PIP/TZ en relación a los pacientes hospitalizados en la UCI que sobrevivieron y fallecieron al contraer shock séptico se muestran en la Tabla 3. Se observa que 24 pacientes superaron los episodios infecciosos, siendo la CMI sensible (20 casos) la más común en comparación con el resto de las CMI. Además, se registró un total de 8 pacientes fallecidos, en donde la CMI sensible fue la que provocó la mayoría de muertes con 6 casos.

Tabla 3. Desenlace final de los pacientes en relación con la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de PIP/TZ de BGN aislados de hemocultivos.

CMI	Desenlace final	Pacientes	Porcentaje
Sensible	Egresos vivos	20	83,40 %
DSD	Egresos vivos	2	8,30 %
Resistente	Egresos vivos	2	8,30 %
Total		24	100 %
CMI	Desenlace final	Pacientes	Porcentaje
Sensible	Fallece	6	75,00 %
DSD	Fallece	1	12,50 %
Resistente	Fallece	1	12,50 %
Total		8	100 %

DSD: Dosis Sensible Dependiente

Los resultados obtenidos acerca de los BGN aislados de los hemocultivos de los pacientes con shock séptico en base con la CMI de PIP/TZ, indica que *Escherichia coli* fue el microorganismo que tuvo mayor protagonismo en comparación con los demás BGN. Se registraron 19 casos (17 sensibles y 2 DSD), seguido de *Enterobacter cloacae* con 6 apariciones (6 casos sensibles) y *Klebsiella oxytoca* con 3 casos distribuidos en todas las CMI. Finalmente, *Citrobacter* spp. y *Aeromonas hydrophila* fueron los microorganismos que solamente tuvieron 1 caso cada uno. No se encontró diferencias estadísticamente significativas de los BGN que afectaran en el tratamiento con PIP/TZ (Tabla 4). Por otro lado, los microorganismos que provocaron la muerte de los pacientes, en orden de importancia son: *Escherichia coli* (5), *Klebsiella pneumoniae* (2) y *Klebsiella oxytoca* (1). En cambio, los pacientes con shock séptico que egresaron vivos de la UCI, son aquellos que sufrieron infecciones causadas por *Escherichia coli* con 14 casos, *Enterobacter cloacae* con 6 casos, *Klebsiella oxytoca* con 2 casos y las demás bacterias registraron un solo caso. La CMI reportada como sensible predominó en la mayoría de los casos de los BGN que provocaron el shock séptico. (Tabla 5)

Tabla 4. BGN aislados de hemocultivos de pacientes con shock séptico en base a la CIM de PIP/TZ.

Microorganismos	Sensible		DSD		Resistente		p
	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje%	
<i>Escherichia coli</i>	17	89,5 %	2	10,5 %	0	0 %	0,99
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	100 %	0	0 %	0	0 %	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	33,3 %	1	33,3 %	1	33,3 %	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	50,0 %	0	0 %	1	50 %	1
<i>Citrobacter spp.</i>	1	100 %	0	0 %	0	0 %	1
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0	0 %	0	0 %	1	100 %	0,99
Total	26	81,2 %	3	9,4 %	3	9,4 %	

Tabla 5. Desenlace final de los pacientes con shock séptico causados por BGN aislados de hemocultivos en base a la CMI de PIP/TZ.

Microorganismo	Desenlace final	Sensible		DSD		Resistente	
		Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	Fallece	5	100 %	0	0 %	0	0 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fallece	1	50 %	0	0 %	1	50 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Fallece	0	0 %	1	100 %	0	0 %
Total		6	75 %	1	12,5 %	1	12,5 %
Microorganismo	Desenlace final	Sensible		DSD		Resistente	
		Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	Egresas vivo	12	86 %	2	14 %	0	0 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	Egresas vivo	6	100 %	0	0 %	0	0 %
<i>Citrobacter spp.</i>	Egresas vivo	1	100 %	0	0 %	0	0 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Egresas vivo	1	50 %	0	0 %	1	50 %
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Egresas vivo	0	0 %	0	0 %	1	100 %
Total		20	83,3 %	2	8,3 %	2	8,3 %

En relación a los sitios de infección de los pacientes hospitalizados en la UCI por presentar episodios de shock séptico causados por los BGN en relación con la CMI de PIP/TZ, se encontró que el sitio de infección más común fue el de foco urinario con 10 casos registrados, seguido del abdominal (9), el pulmonar (7) y el foco biliar (5). Con respecto a los sitios de infección que causaron las muertes de los pacientes en relación a su CMI de PIP/TZ fueron: pulmonar (3), abdominal (3) y biliar (2). Mientras que los sitios de infección que no causaron la muerte de los pacientes con shock séptico fue en primer lugar el foco urinario (10 casos), luego el foco abdominal (6 casos), el foco pulmonar (4), el foco biliar (3) y por

último el foco hemático (1 caso). La mayoría de los casos de infección se encontraron con BGN que tuvieron una CMI sensible para PIP/TZ. Además, no se registraron valores estadísticamente significativos en la relación de los sitios de infección con el tratamiento. Sin embargo, a pesar de que el sitio de infección más común fue el urinario, no provocó la muerte de ningún paciente. (Tabla 6 y 7)

Tabla 6. Sitios de infección de los pacientes hospitalizados en la UCI por episodios de shock séptico causados por BGN en base a la CMI de PIP/TZ.

Sitios de infección	Sensible		DSD		Resistente		p
	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	
Foco urinario	8	80 %	2	20 %	0	0 %	0,59
Foco abdominal	7	77,8 %	0	0 %	2	22,2 %	0,25
Foco pulmonar	7	100 %	0	0 %	0	0 %	0,99
Foco biliar	3	60 %	1	20 %	1	20 %	1
Foco hemático	1	100 %	0	0 %	0	0 %	0,72
Total	26	81,2 %	3	9,4 %	3	9,4 %	

Tabla 7. Sitios de infección de los pacientes que fallecieron y sobrevivieron en la UCI por presentar episodios de shock séptico causados por BGN en base a la CMI de PIP/TZ.

Sitios de infección	Desenlace final	Sensible		DSD		Resistente	
		Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje
Foco pulmonar	Fallece	3	100 %	0	0 %	0	0 %
Foco abdominal	Fallece	2	67 %	0	0 %	1	33 %
Foco biliar	Fallece	1	50 %	1	50 %	0	0 %
Total		26	81,2 %	3	9,4 %	3	9,4 %
Sitios de infección	Desenlace final	Sensible		DSD		Resistente	
		Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje
Foco urinario	Egres a vivo	8	80 %	2	20 %	0	0 %
Foco abdominal	Egres a vivo	5	83 %	0	0 %	1	17 %
Foco pulmonar	Egres a vivo	4	100 %	0	0 %	0	0 %
Foco biliar	Egres a vivo	2	67 %	0	0 %	1	33 %
Foco hemático	Egres a vivo	1	100 %	0	0 %	0	0 %
Total		20	83,3 %	2	8,3 %	2	8,3 %

Relacionar a las comorbilidades presentes en los pacientes hospitalizados en la UCI y más aún, en aquellos que presentaron episodios de shock séptico causados por BGN es una información interesante. Este estudio encontró que la hipertensión arterial fue la comorbilidad más común, afectando a 10 de los 32 pacientes. De estos, el 50 % de los pacientes fallecieron. La diabetes *mellitus* afectó a 9 pacientes, provocando la muerte del 12,5 %. El COVID-19 se mostró en 6 pacientes, causando la muerte del 37,5 % de estos. El cáncer se presentó en 2 pacientes y no provocó la muerte de ninguno. Finalmente, otras comorbilidades, como es el Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA), hiperglucemia y neumonía, entre otras, afectaron a 15 pacientes de la población total de los pacientes (32), ocasionando la muerte del 25 %. Es importante mencionar, que la mayoría de pacientes presentaron más de una comorbilidad. Los resultados demostraron que no existieron diferencias significativas en las comorbilidades presentadas en los pacientes (Tabla 8)

Tabla 8. Comorbilidades presentes en los pacientes hospitalizados en la UCI por presentar episodios de shock séptico causados por BGN en base a la CMI de PIP/TZ.

Comorbilidades	Sensible		DSD		Resistente		p
	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	
Hipertensión arterial	7	70 %	1	10 %	2	20 %	0,96
Diabetes <i>mellitus</i>	6	67 %	1	11 %	2	22 %	0,98
COVID 19	6	100 %	0	0 %	0	0 %	0,45
Cáncer	1	50 %	1	50 %	0	0 %	0,99
Otras (SIDA, hiperglucemia, neumonía, etc.)	14	93 %	1	7 %	0	0 %	0,99

La edad promedio de los pacientes que ingresaron a la UCI por presentar episodios de shock séptico causado por BGN fue de 64,2 años. El promedio de la edad en hombres fue de 61,3 y en mujeres de 68,0 años. La mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino con un porcentaje del 56,2 % (Figura 1).

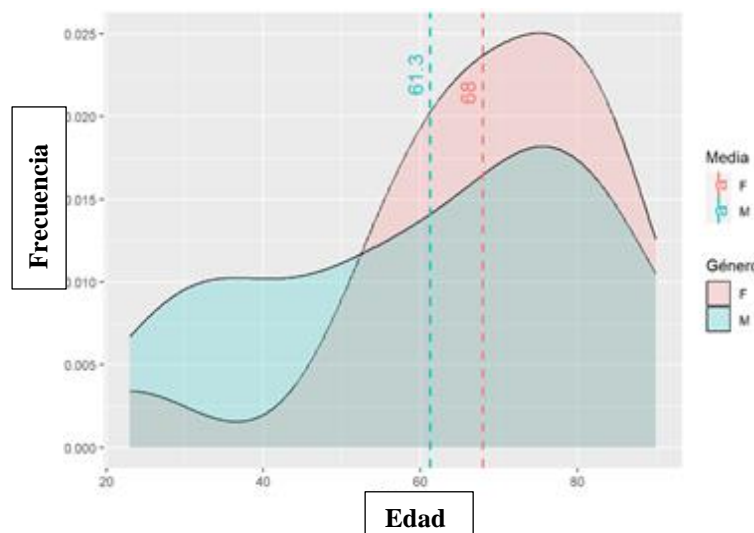


Figura 1. Promedio de la edad por género de los pacientes hospitalizados en la UCI por presentar episodios de shock séptico causados por BGN.

Los días de duración del tratamiento con PIP/TZ, en promedio, fueron de 6,4. Los hombres registraron más días de tratamiento (7,1 días) en comparación a las mujeres (5,6 días) (Figura 2). Al observar la Figura 3, se evidencia que el promedio de los días de hospitalización que permanecieron los pacientes fue de 12,3 días, siendo el rango más alto de 90 días y el más bajo de 2 días. Los hombres (16,8) permanecieron más días hospitalizados que las mujeres (6,5).

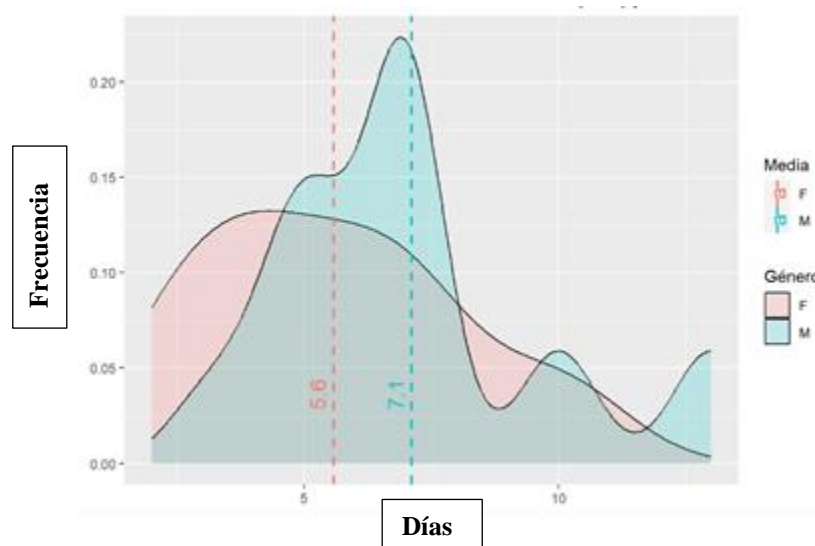


Figura 2. Promedio de la duración del tratamiento (días) con PIP/TZ de los pacientes hospitalizados en la UCI por presentar episodios de shock séptico.

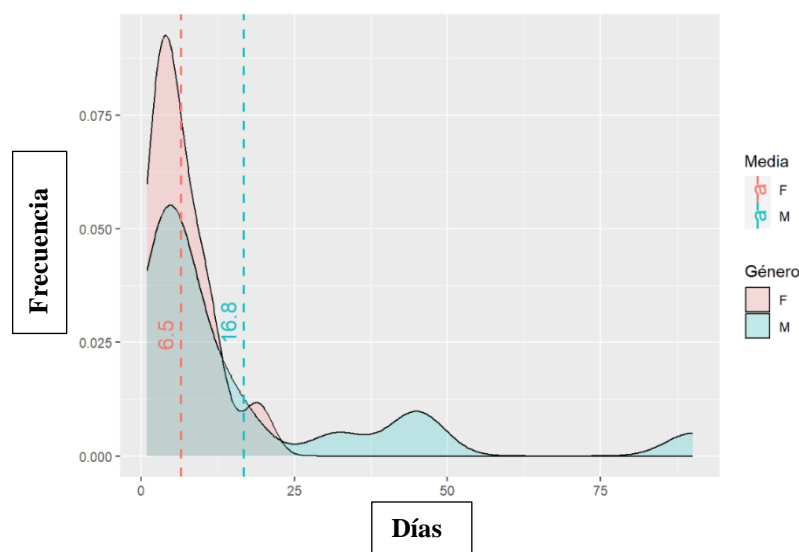


Figura 3. Promedio de la duración de hospitalización por género de los pacientes hospitalizados en la UCI por presentar episodios de shock séptico.

Debido a la importancia de hacer referencia a los mecanismos de resistencia bacteriana, sobre todo en pacientes tratados en la UCI, este estudio hizo alusión a información obtenida sobre resistencia bacteriana de tipo enzimático que presentaron los microorganismos considerados como importantes en este estudio. De entre los BGN descritos, se identificaron 4 episodios (12,5 %) de BGN productores de betalactamasas denominadas de espectro extendido (BLEE) de estos el 75 % se describió en *E. coli* y el

25 % en *K. pneumoniae*, causando la muerte del 75 % de los pacientes con microorganismos BLEE positivos. Además, se registró 1 episodio (3,1 %) de BGN productor de betalactamasas tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa), que causó la muerte del paciente de este único caso. También, se presentaron 8 episodios (25 %) de BGN portadores de betalactamasas tipo AMP-C que no causaron la muerte de ningún paciente. Con respecto a los resultados estadísticos, los mecanismos de resistencia no mostraron alguna significancia que pudiera relacionarse con el resultado final del tratamiento con PIP/TZ. (Tabla 9)

Tabla 9. Mecanismos de resistencia con relación al desenlace final de los pacientes hospitalizados en la UCI por shock séptico.

Mecanismos de resistencia	Egresos vivos	Fallece	p
BLEE	1	3	0,38
AMP-C	8	0	0,99
KPC	0	1	0,99
Total	9	4	

BLEE: -β-lactamasas de Espectro Extendido

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenamasas

BLEE tipo AMP-C

Por último, se muestran los casos de los pacientes a los que se les cambió de antibiótico; los que fallecieron durante el tratamiento o que superaron el shock séptico sin la necesidad de cambiar a PIP/TZ como terapia antibiótica. El número de pacientes con cambio de antibiótico fue de 11. Dentro de este grupo el 15,6 % fallecieron al final del tratamiento. Los pacientes que terminaron el tratamiento con PIP/TZ fueron 18, todos estos pacientes superaron los episodios de shock séptico. Se registró 3 pacientes que fallecieron durante la terapia con PIP/TZ. Las razones más comunes para el cambio de tratamiento fueron: una evolución insatisfactoria del fármaco frente a la infección y, la desescalada del fármaco, que es una estrategia de administración antibiótica para prevenir la aparición de resistencias bacterianas disminuyendo la exposición a los antibióticos de amplio espectro.

Tabla 10. Desenlace final de los pacientes hospitalizados en la UCI por presentar episodios de shock séptico causados por BGN durante el tratamiento con PIP/TZ en base a la CMI de PIP/TZ.

Variables	Sensible		DSD		Resistente	
	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje
Cambio de antibiótico	8	72,7 %	3	27,3 %	0	0 %
Shock séptico superado	16	88,9 %	0	0 %	2	11,1 %
Fallece durante el tratamiento con PIP/TZ	2	66,7 %	0	0 %	1	33,3 %
Total	26	81,2 %	3	9,4 %	3	9,4 %

6. DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo observacional, se investigó la efectividad del tratamiento con PIP/TZ en base a su CMI en pacientes ingresados a la UCI, por presentar episodios de shock séptico causados por BGN aislados de hemocultivos en un hospital de segundo nivel ubicado al norte de Quito. Al analizar la presencia de BGN en función de la CMI de PIP/TZ, los resultados mostraron que *Escherichia coli* fue el microorganismo predominante en este tipo de infecciones, seguido de *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella oxytoca*. Estos hallazgos son consistentes con un estudio similar realizado en Estados Unidos por Strich et al. (2023), que también reportó a *Escherichia coli* como el patógeno más frecuente, seguido por el género *Klebsiella* spp. Además, en este estudio, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* fueron identificados como los principales causantes de mortalidad, en ese orden de importancia. Este patrón de mortalidad coincide con los resultados de Strich et al. (2023), quienes encontraron que *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. estaban entre los microorganismos asociados con una mayor mortalidad en pacientes hospitalizados en diversas áreas del hospital. Estos hallazgos sugieren que tanto *Escherichia coli* como las especies de *Klebsiella* son patógenos oportunistas que afectan predominantemente a pacientes inmunosuprimidos,

tal como se ha observado en estudios previos (Díaz et al., 2022). Además, estos géneros de enterobacterias poseen factores de virulencia, como cápsulas, flagelos y fimbrias, que les confieren una mayor resistencia frente a los mecanismos del sistema inmunitario, contribuyendo a su capacidad para causar infecciones graves (Ortiz, 2024).

Por otro lado, se examinó la distribución de los focos infecciosos que originaron al shock séptico y su relación con la mortalidad de los pacientes. El sitio de infección más frecuente fue el foco urinario, seguido por el foco abdominal, el foco pulmonar y el foco biliar. En términos de mortalidad, los focos de infección con mayor impacto fueron el foco pulmonar, seguido del foco abdominal y el foco biliar. Estos hallazgos muestran cierta concordancia con el estudio de Strich et al. (2023), que también identificó el foco urinario como el sitio de infección más común, seguido por el foco hemático y el foco respiratorio. Sin embargo, se evidenció diferencias en cuanto a la mortalidad asociada a los distintos focos de infección, sobre todo en el foco hemático. Strich et al. (2023) reportaron que el foco urinario tenía la mayor tasa de mortalidad, seguido por el foco hemático y el foco respiratorio, lo que contrasta con los resultados obtenidos en esta investigación que colocan al foco pulmonar como el de mayor mortalidad y al urinario como el de menor mortalidad. Estas discrepancias pueden deberse a diferencias en la población estudiada, la severidad de las infecciones o la presencia de comorbilidades específicas. Es posible que, las infecciones pulmonares y abdominales hayan sido particularmente graves o complicadas, contribuyendo a una mayor mortalidad en comparación con el foco urinario observado por Strich et al. (2023). La variabilidad en los resultados subraya la importancia de considerar el contexto clínico y las características de la población, al evaluar el impacto de los diferentes sitios de infección en la mortalidad de los pacientes.

Además, se realizó una comparación entre los resultados clínicos de los pacientes y las respectivas CMI de PIP/TZ, obtenidas de los BGN aislados de los hemocultivos. Los datos revelaron que los pacientes con infecciones de foco pulmonar e hipertensión presentaron el mayor porcentaje de muertes. Estos hallazgos son consistentes con los resultados reportados por Strich et al. (2023), quienes indicaron que los pacientes con episodios de shock séptico originados en focos pulmonares y con hipertensión severa, mostraron una mortalidad significativamente elevada en comparación con aquellos con otras localizaciones de infección y comorbilidades. La coincidencia entre los resultados

obtenidos en este trabajo y los de Strich et al. (2023) sugiere que la combinación de infecciones pulmonares con comorbilidades, como la hipertensión, puede ser particularmente grave, elevando el riesgo de mortalidad. Esto podría deberse a la complejidad de manejar infecciones pulmonares severas junto con la presión arterial alta, que puede complicar aún más el cuadro clínico y el tratamiento de los pacientes en la UCI. La evidencia subraya la importancia de una gestión integral y cuidadosa en pacientes con infecciones pulmonares e hipertensión para mejorar los resultados clínicos y reducir la mortalidad (Loor et al., 2019).

Por otro lado, se analizó la mortalidad y la estancia hospitalaria de los pacientes al finalizar el tratamiento con PIP/TZ. Los pacientes de este estudio tenían una edad promedio de 64,2 años, con una duración del tratamiento de 6,4 días y una estancia media en la UCI de 12,3 días. La tasa de mortalidad observada fue del 25 %. Estos resultados se contrastan con los datos de un estudio similar realizado por Álvarez et al. (2024) en Colombia, que evaluó la eficacia del PIP/TZ en infecciones del torrente sanguíneo causadas por BGN en población adulta. En dicho estudio, los pacientes tenían una edad media de 62 años, la duración promedio del tratamiento fue de 10 días y la estancia hospitalaria en UCI fue de 5 días, con una mortalidad del 23 %. La comparación de ambos estudios revela que la tasa de mortalidad es bastante similar, pese a que la duración del tratamiento y la estancia hospitalaria presentan diferencias. Estos hallazgos sugieren que, aunque la eficacia del tratamiento podría ser comparable, factores como la duración del tratamiento y la severidad de esta enfermedad podrían influir en la prolongación de la estancia hospitalaria y la mortalidad observada.

En un estudio semejante publicado en Italia por Rando et al. (2024), evaluaron la asociación de la CMI de PIP/TZ y la mortalidad a los 14 y 30 días de tratamiento en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo causados por *Escherichia coli*. Se encontró una menor mortalidad intrahospitalaria a los 14 días en aquellos pacientes que tenían infecciones al torrente sanguíneo de origen urinario/biliar, mientras que los pacientes que poseían una fuente intra-abdominal tenían menos probabilidades de supervivencia. En comparación a este estudio, a pesar de que no se evaluó la mortalidad por días, se evidenció que el foco de infección urinario no causó mortalidad alguna, pese a ser el sitio que mayores casos presentó. Por el contrario, el sitio de infección de foco pulmonar fue el que tuvo una mayor mortalidad en los pacientes con shock séptico

hospitalizados en la UCI, resultados contrarios a los obtenidos por Rando et al. (2024). Este hallazgo puede deberse a que PIP/TZ se concentra bien en el tracto urinario, en cambio, la farmacodinamia de este antibiótico evidencia que es menos efectivo para infecciones de foco pulmonar y abdominal (Esparza et al., 2019. Brunton, 2019).

En otro estudio, realizado por Álvarez et al. (2018) en Chile, que evaluó la respuesta clínica y microbiológica en infecciones sépticas causadas por *Escherichia coli* productoras de BLEE sensibles a PIP/TZ, ofrecen resultados con perspectivas adicionales sobre la eficacia de este tratamiento. En el estudio chileno, PIP/TZ demostró ser una alternativa exitosa para tratar infecciones por *E. coli* productoras de BLEE, especialmente en infecciones con foco urinario, con una tasa de mejoría del 100 %. No obstante, el éxito fue menor en infecciones de origen intra-abdominal y de piel. En esta investigación, el foco urinario también fue el sitio de infección más común entre los pacientes hospitalizados en la UCI por shock séptico, y notablemente, no causó la muerte de ningún paciente. Esto resalta la efectividad de PIP/TZ en el tratamiento de infecciones de foco urinario graves, un hallazgo que coincide con la observación de Álvarez et al. (2018). La eficacia de PIP/TZ en infecciones de foco urinario, probablemente se debe a que esta combinación de antibióticos—un betalactámico y un inhibidor de betalactamasas—tiene una excelente penetración en las vías urinarias, lo cual es crucial para controlar este tipo de infecciones (Peña et al., 2017. Brunton, 2019).

Por otra parte, en esta investigación se proporcionó información relevante sobre la presencia de mecanismos de resistencia enzimáticos. Se identificaron enterobacterias productoras de BLEE en 4 casos: 3 de *E. coli* y 1 de *K. pneumoniae*, causando la muerte en 3 de estos 4 pacientes. En comparación, a un estudio similar, publicado en España por Delgado-Valverde et al. (2016) que evaluó el impacto de una CMI sensible *versus* una CMI resistente de PIP/TZ en los resultados clínicos de pacientes con bacteriemia causada por BGN. Este estudio reveló resultados interesantes sobre los microorganismos productores de BLEE, identificando enterobacterias productoras de BLEE en 13 episodios: 10 de *E. coli*, 2 de *K. pneumoniae* y 1 de *Enterobacter cloacae*, provocando la muerte en un solo caso. Esta diferencia en los resultados podría explicarse por el hecho de que *E. coli* y *K. pneumoniae* son microorganismos comunes en ambientes hospitalarios y tienen una mayor predisposición a desarrollar mecanismos de resistencia plasmidiales (Doughon et al., 2020)

7. CONCLUSIONES

Después de analizar el 100 % de los pacientes que fueron hospitalizados en la UCI entre enero del 2021 a diciembre del 2023, se concluye que en este gran conjunto de datos de resultados clínicos de pacientes con shock séptico causados por BGN y tratados con PIP/TZ, no se encontró un valor estadísticamente significativo en ninguna variable analizada. Al igual que no se pudo predecir que la CMI de PIP/TZ más alta dentro del rango de susceptibilidad intermedia o susceptible, tuviera una influencia significativa en el resultado de los pacientes con shock séptico causado por los BGN encontrados en el estudio. Sin embargo, se podría considerar como un posible éxito terapéutico en función de la CMI de PIP/TZ, aquellas infecciones causadas por BGN que provoquen shock séptico y que tengan como origen, el foco urinario, pero para que estos datos sean concluyentes se necesitan más estudios.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Álvarez-Moreno, C., Kock, J., Cely, L., Ayala, A. M., García, O. S., y Hernández, M. (2024). The Effectiveness of Generic Piperacillin/Tazobactam in Managing Gram-Negative Bacillary Bacteremia in Adult Patients at a Tertiary Care Hospital. <https://doi.org/10.20944/preprints202406.0045.v1>
- Álvarez, J., Rojas, Á., Carvajal, C., Revello, J., Meza, P., Guggiana, P., ... & Labarca, J. (2018). Evaluación de susceptibilidad y respuesta al tratamiento con piperacilina/tazobactam en pacientes con infecciones por *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) CTX-M. *Revista Chilena de Infectología*, 35(4), 343-350.
- Baquadano, A. (2019). Bacteriemias por Gram negativos en el paciente crítico [Trabajo de titulación, Universidad de Zaragoza]. Zaragoza, España. <https://zaguan.unizar.es/record/111534>
- Brunton, L. L. (2019). Goodman y Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (13a. McGraw Hill Mexico.
- Cifuentes, P., & González, D. A. (2020). Efectividad clínica de esquemas de tratamiento antibiótico para cepas de Gram negativos productores de carbapenemasas aisladas en pacientes con sepsis y choque séptico, hospitalizados en unidades de cuidados intensivos de la ciudad de Quito [Tesis de pregrado, Pontificia Universidad Católica del Ecuador].
- CLSI. (2024). Process to Submit Disk Content (Potency) Data for Joint CLSI-EUCAST Working Group Review and Approval (CLSI M23S2 ED1). https://clsi.org/media/hpqdkihu/m23s2ed1e_sample.pdf
- Consejo Nacional de Salud. (2022). Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y su Registro Terapéutico. <https://www.conasa.gob.ec/biblioteca-conasa/CNMB-XI/Libro-Cuadro-Medicamentos-Basicos-11a-revision-2022.pdf>
- Delgado-Valverde, M., Torres, E., Valiente-Mendez, A., Almirante, B., Gómez-Zorrilla, S., Borrell, N., ... Abdul-Aziz, M. H. (2016). Impact of the MIC of piperacillin/tazobactam on the outcome for patients with bacteraemia due to Enterobacteriaceae: The Bacteraemia-MIC project. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(2), 521-530. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv362>
- Díaz, A. C., Serrano, A. M., & Cruz, A. F. (2022). Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(51), 2961-2971. <https://doi.org/10.1016/J.MED.2022.03.001>
- Dougnon, V., Assogba, P., Anago, E., Déguénon, E., Dapuliga, C., Agbankpè, J., ... Bankolé, H. (2020). Enterobacteria responsible for urinary infections: A review about pathogenicity, virulence factors and epidemiology. *Journal of Applied Biology and Biotechnology*, 8(1), 117-124. <https://doi.org/10.7324/JABB.2020.80118>
- Esparza, G., Villegas, M. V., Vega, S., & de Antimicrobianos, P. R. O. A. (2019). Recomendaciones sobre el tamizaje y uso de piperacilina/tazobactam en

- infecciones por productores de betalactamasas de espectro extendido (β LEEs). *Revista Panamericana de Enfermedades Infecciosas*, 1-3.
- Gómez-González, J. F., & Sánchez-Duque, J. A. (2018). Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en una unidad de cuidados intensivos de Pereira, Colombia, 2015. *Revista Médicas UIS*, 31(2), 9-15. <https://doi.org/10.18273/revmed.v31n2-2018001>
- Holmes, C. L., Anderson, M. T., Mobley, H. L. T., & Bachman, M. A. (2021). Pathogenesis of Gram-Negative Bacteremia. <https://doi.org/10.1128/CMR>
- Khan, Z. A., Siddiqui, M. F., & Park, S. (2019). Current and emerging methods of antibiotic susceptibility testing. *Diagnostics*, 9(2), 49. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9020049>
- Lertwattanachai, T., Montakantikul, P., Tangsujaritvijit, V., Sanguanwit, P., Sueajai, J., Auparakkitanon, S., & Dilokpattanamongkol, P. (2020). Clinical outcomes of empirical high-dose meropenem in critically ill patients with sepsis and septic shock: A randomized controlled trial. *Journal of Intensive Care*, 8(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00442-7>
- Lombeida Nogales, X. (2022). Microorganismos aislados de hemocultivos en pacientes con septicemias [Tesis de pregrado, Universidad Nacional de Chimborazo]. Riobamba, Ecuador.
- Loor, G. Y. G., Guerrero, E. K. V., Sanguña, E. D. G., Fajardo, V. G. L., Carranza, H. W. S., y Trujillo, J. G. V. (2019). Diagnóstico y manejo del paciente con sepsis en la UCI. *RECIAMUC*, 3(1), 985-1007.
- National Library of Medicine. (2020). Piperacillin-Tazobactam. National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
- Organización Mundial de la Salud. (2020). Sepsis. OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
- Ortiz Tamayo, J. E. (2024). Identificación de enterobacterias en los servicios sanitarios femeninos pertenecientes a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato y su relación con el desarrollo de infección de vías urinarias [Tesis de pregrado, Universidad Técnica de Ambato/Facultad de Ciencias de Salud/Carrera de Laboratorio Clínico].
- Paredes, O., Hernandez, V., y Egúsqüiza, O. (2019). Mortality and socioeconomic costs of septic shock in three Latin American countries. *PLoS ONE*, 14(10), e0216551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216551>
- Peña-Fernández, R. (2017). Análisis de la calidad de uso de piperacilina/tazobactam en un hospital de tercer nivel [Trabajo Fin de Grado Inédito, Universidad de Sevilla].
- Rando, E., Salvati, F., Sangiorgi, F., Catania, F., Leone, E., Oliva, A., ... & Murri, R. (2024). Association of piperacillin/tazobactam MIC and mortality in a cohort of ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* bloodstream infections treated with piperacillin/tazobactam and carbapenems: A multicentric propensity score-weighted observational cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 79(2), 453-461.

- Strich, J. R., Lawandi, A., Warner, S., Demirkale, C. Y., Sarzynski, S., Babiker, A., ... Kadri, S. S. (2023). Association between piperacillin/tazobactam MIC and survival among hospitalized patients with Enterobacterales infections: Retrospective cohort analysis of electronic health records from 161 US hospitals. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 5(2), dlad041. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad041>
- Torres, A. H., García Gómez, A., Carlos, J., Pensado, P., Rives, Y. A., Castillo, E. F., ... Carlos, J. (2019). Bacteriemias en la unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 48(1). <http://scielo.sld.cuhttp://www.revmedmilitar.sld.cu>
- Vincent, J. L., Lefrant, J. Y., Kotfis, K., Nanchal, R., Martin-Loeches, I., Wittebole, X., ... Williams, D. (2019). Comparison of European intensive care unit and hospital mortality rates for adults with sepsis: The EuroSepsis cohort study. *Intensive Care Medicine*, 44(3), 337-344. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5043-2>

9. ANEXOS

ANEXO 1. Aprobación del Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la PUCE (CEISH)

El Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la PUCE, en la sesión del 25.04.2024, estudió la solicitud de aprobación de enmiendas al proyecto: **DETERMINACIÓN DE LA TASA DE RECUPERACIÓN DE PACIENTES INGRESADOS CON SHOCK SÉPTICO EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS, EN BASE A LA CMI DE PIPERACILINA/AZOBACTAM DETERMINADA A PARTIR DE BACILOS GRAM NEGATIVOS AISLADOS DE HEMOCULTIVOS, CÓDIGO EO-213-2023, V2.** Este proyecto fue aprobado en la sesión del 08.01.2024 con oficio CEISH-019-2024 del 08.01.2024. Solicitud para la aprobación de cambios presentada el 07.03.2024.

Tipo de revisión:

Pleno Expedita

APRUEBA	Una vez revisada la solicitud de enmienda de este proyecto, el tiempo de vigencia de esta aprobación es hasta julio del 2024, fecha en la que los investigadores proyectan finalizar la investigación, tomando en cuenta que este proyecto cumple con los criterios éticos, metodológicos y jurídicos, los cuales fueron evaluados por el CEISH. Con esta aprobación no se podrán hacer cambios al estudio, salvo con la aprobación de enmiendas aprobadas por el CEISH.
Igualmente, con el fin de dar seguimiento y de forma OBLIGATORIA , se solicita (Art. 89 AM 00005-2022):	
<ul style="list-style-type: none"> • Presentación de: <ul style="list-style-type: none"> ○ Informe parcial cada seis (6) meses (siempre que la investigación dure más de un (1) año). ○ Informe final de la investigación terminado el tiempo de ejecución (siempre que la investigación dure menos de un (1) año). ○ El CEISH podrá solicitar informes adicionales en caso de considerarlo necesario. • Solicitar al CEISH la evaluación y aprobación de: <ul style="list-style-type: none"> ○ Enmiendas o cambios al protocolo aprobado, consentimiento informado, instrumentos en caso de que se realicen cambios. ○ Solicitar la renovación de la aprobación del estudio 30 días hábiles antes de que se cumpla el periodo de aprobación de un (1) (en caso de que dure más de un año). • Informar por escrito: <ul style="list-style-type: none"> ○ De forma inmediata cualquier situación o circunstancia grave no prevista, que se presente durante el desarrollo de la investigación. ○ La publicación científica oficial del estudio con el enlace de acceso directo o enviando el texto completo del artículo. 	

Con nuestra consideración y estima,
En nombre del Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos

<p>Galo Sánchez del Hierro, PhD. Presidente Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos Pontificia Universidad Católica del Ecuador.</p>		 <p><small>Escanea este código QR para verificar la autenticidad de la firma.</small> GALO ANTONIO SANCHEZ DEL HIERRO</p>
<p>José David Zambrano Gallegos, Mgtr. Secretario Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos Pontificia Universidad Católica del Ecuador.</p>		 <p><small>Escanea este código QR para verificar la autenticidad de la firma.</small> JOSE DAVID ZAMBRANO GALLEGOS</p>

ANEXO 2. Características clínicas y resultados de los pacientes con infecciones de shock séptico causada por BGN tratados con PIP/TZ con relación a su CMI realizado con el software R.

label	variable	piptaz		
		DSD	R	S
periodo	2021	1 (9.1%)	1 (9.1%)	9 (81.8%)
	2022	1 (9.1%)	0 (0%)	10 (90.9%)
	2023	1 (10.0%)	2 (20.0%)	7 (70.0%)
	Total	3 (9.4%)	3 (9.4%)	26 (81.2%)
genero	F	3 (21.4%)	0 (0%)	11 (78.6%)
	M	0 (0%)	3 (16.7%)	15 (83.3%)
	Total	3 (9.4%)	3 (9.4%)	26 (81.2%)
edad	Min / Max	23.0 / 84.0	69.0 / 85.0	30.0 / 90.0
	Med [IQR]	83.0 [53.0;83.5]	74.0 [71.5;79.5]	66.5 [56.0;78.0]
	Mean (std)	63.3 (34.9)	76.0 (8.2)	63.0 (17.9)
	N (NA)	3 (0)	3 (0)	26 (0)
microorganismo_1	Aeromonas hydrophila	0 (0%)	1 (100.0%)	0 (0%)
	Citrobacter sp	0 (0%)	0 (0%)	1 (100.0%)
	E. cloacae	0 (0%)	0 (0%)	5 (100.0%)
	E. coli	2 (10.5%)	0 (0%)	17 (89.5%)
	Enterobacter cloacae	0 (0%)	0 (0%)	1 (100.0%)
	K. oxytoca	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
duracion_tratamiento	Min / Max	2.0 / 5.0	4.0 / 13.0	3.0 / 13.0
	Med [IQR]	3.0 [2.5;4.0]	5.0 [4.5;9.0]	7.0 [5.0;7.0]
	Mean (std)	3.3 (1.5)	7.3 (4.9)	6.7 (2.4)
	N (NA)	3 (0)	3 (0)	26 (0)
dias_hospitalizacion	Min / Max	3.0 / 6.0	2.0 / 6.0	1.0 / 90.0
	Med [IQR]	5.0 [4.0;5.5]	3.0 [2.5;4.5]	6.0 [4.0;12.8]
	Mean (std)	4.7 (1.5)	3.7 (2.1)	14.2 (19.6)
	N (NA)	3 (0)	3 (0)	26 (0)
resultado	Cambio de antibiotico	3 (27.3%)	0 (0%)	8 (72.7%)
	Choque septico superado	0 (0%)	2 (11.1%)	16 (88.9%)
	Fallece	0 (0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)
	Total	3 (9.4%)	3 (9.4%)	26 (81.2%)
covid19	no	3 (11.5%)	3 (11.5%)	20 (76.9%)
	si	0 (0%)	0 (0%)	6 (100.0%)
	Total	3 (9.4%)	3 (9.4%)	26 (81.2%)
hipertension	no	2 (9.1%)	1 (4.5%)	19 (86.4%)
	si	1 (10.0%)	2 (20.0%)	7 (70.0%)
	Total	3 (9.4%)	3 (9.4%)	26 (81.2%)
diabetes	no	2 (8.7%)	1 (4.3%)	20 (87.0%)
	si	1 (11.1%)	2 (22.2%)	6 (66.7%)
	Total	3 (9.4%)	3 (9.4%)	26 (81.2%)

label	variable	piptaz		
		DSD	R	S
cancer	no	2 (6.7%)	3 (10.0%)	25 (83.3%)
	si	1 (50.0%)	0 (0%)	1 (50.0%)
	Total	3 (9.4%)	3 (9.4%)	26 (81.2%)
otros	no	2 (11.8%)	3 (17.6%)	12 (70.6%)
	si	1 (6.7%)	0 (0%)	14 (93.3%)
	Total	3 (9.4%)	3 (9.4%)	26 (81.2%)
diagnostico_final	Egreso vivo	2 (8.3%)	2 (8.3%)	20 (83.3%)
	Fallece	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (75.0%)
	Total	3 (9.4%)	3 (9.4%)	26 (81.2%)
sitio_infeccion_1	Foco abdominal	0 (0%)	2 (22.2%)	7 (77.8%)
	Foco biliar	1 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)
	Foco hematico	0 (0%)	0 (0%)	1 (100.0%)
	Foco pulmonar	0 (0%)	0 (0%)	7 (100.0%)
	Foco urinario	2 (20.0%)	0 (0%)	8 (80.0%)
	Total	3 (9.4%)	3 (9.4%)	26 (81.2%)
BLEE	Neg	2 (7.1%)	2 (7.1%)	24 (85.7%)
	pos	0 (0%)	0 (0%)	1 (100.0%)
	Pos	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Total	3 (9.4%)	3 (9.4%)	26 (81.2%)
KPC	Neg	3 (9.7%)	2 (6.5%)	26 (83.9%)
	Pos	0 (0%)	1 (100.0%)	0 (0%)
	Total	3 (9.4%)	3 (9.4%)	26 (81.2%)
AMP_C	Neg	3 (12.5%)	2 (8.3%)	19 (79.2%)
	Pos	0 (0%)	1 (12.5%)	7 (87.5%)
	Total	3 (9.4%)	3 (9.4%)	26 (81.2%)



Firma del estudiante
Dylan Esteban Garrido Ortiz
Quito, 11/09/2024



Firma de la directora de disertación
Mtr. Sonia Margarita Estrella Vásquez
Quito, 12/09/2024

Firma de la coordinadora de carrera
Dra. Diana Astorga García
Quito,