



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA ACADÉMICO DE TECNOLOGÍA MÉDICA EN
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tesis

Actividad in vitro a cefiderocol e imipenem/relebactam en *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo- β -lactamasas aisladas de pacientes, 2024

Para optar el Título Profesional de
Licenciado en Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía
Patológica

Presentado por:

Autor: García Olaya, Félix Abel

Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6774-4759>

Asesor: Dr. Gonzales Escalante, Edgar

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3411-9021>

Lima – Perú

2026

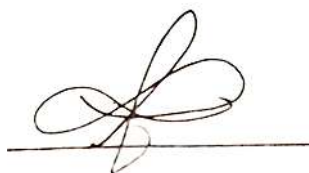
	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

Yo, Felix Abel Garcia Olaya egresado de la Facultad de **Ciencias de la Salud** y Escuela Académica Profesional de **Tecnología Médica** de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo de investigación " **Actividad in vitro a cefiderocol e imipenem/relebactam en Pseudomonas aeruginosa productoras de metalo- β -lactamasas aisladas de pacientes, 2024**".

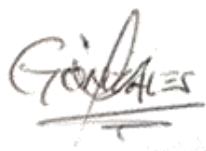
Asesorado por el docente: EDGAR GONZALES ESCALANTE DNI 10663767 ORCI 0000-0002-3411-9021 tiene un índice de similitud de **10 (diez) %** con código 29566:594045750 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Firma de autor
 Felix Abel Garcia Olaya
 DNI: 47722425



.....
 Firma
 Mg. Edgar Gonzales Escalante
 DNI: 10663767

Lima, 27 Mayo de 2026

DEDICATORIA

*Dedico este logro principalmente a Dios,
a mis queridos padres, a mi hermana y
mi sobrina por confiar en mis sueños y
ser un soporte importante en mi vida.*

AGRADECIMIENTOS

*Agradezco a Dios por darme sabiduría y
protegerme en cada camino de mi vida,
especialmente a mi Madre: Mariby Maby Olaya
Farfán por su apoyo incondicional para lograr
con este objetivo,*

*A mi universidad por brindarme los
conocimientos en mi desarrollo profesional.*

*Mi profundo reconocimiento a mis profesores y
en particular al Dr. Edgar Gonzales Escalante y
al Mg. Roky Champi Merino, cuya guía experta
fue esencial en cada etapa.*

*A mi familia, por su apoyo incondicional y
paciencia durante los momentos difíciles; Soy el
resultado de la confianza y el apoyo de cada uno
de ellos especialmente a Yanet, prometo no
defraudarlos, a todos ustedes mi infinito
agradecimiento.*

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ÍNDICE GENERAL	V
ÍNDICE DE TABLAS	VI
RESUMEN	VII
ABSTRACT	VIII
I. INTRODUCCIÓN	1
II. METODOLOGÍA	18
III. RESULTADOS	28
IV. DISCUSIÓN	34
V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	37
VI. REFERENCIAS	40
VIII. ANEXOS	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Producción de metalocarbapenemasa en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a carbapenémicos.	28
Tabla 2. Sensibilidad in vitro a CFC en aislamientos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de MBL	29
Tabla 3. Sensibilidad in vitro a imipenem/relebactam de los aislamientos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de MBL mediante la técnica de difusión en disco	30
Tabla 4. Distribución por etapas de la vida de los pacientes con aislamiento de <i>P. aeruginosa</i> productoras de MBL	31
Tabla 5. Distribución de aislamientos de <i>P. aeruginosa</i> productores de MBL de pacientes según el sexo	32
Tabla 6. Distribución de los aislamientos de <i>P. aeruginosa</i> productores de MBL según servicio de procedencia	33
Tabla 7. Distribución de aislamientos de <i>P. aeruginosa</i> productoras de MBL según tipo de localización y tipo de muestra	34

RESUMEN

Objetivo: Determinar la actividad in vitro de cefiderocol (CFC) e imipenem/relebactam (I/R) frente a aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo- β -lactamasas (MBL) recolectados en 2024.

Métodos: Estudio descriptivo-comparativo y transversal que analizó 124 aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos. La producción fenotípica de MBL se evaluó mediante Blue-Carba, aproximación de discos con EDTA y confirmación por mCIM/eCIM. La sensibilidad a CFC e I/R se determinó por difusión en disco según los criterios del CLSI. Los datos se analizaron con estadística descriptiva.

Resultados: Se identificaron 45 (36,3%) aislamientos productores de MBL. El 100% de los aislamientos MBL-positivos fueron sensibles a CFC, mientras que solo una (2,2%) mostró sensibilidad a I/R, evidenciando una diferencia estadísticamente significativa ($X^2 = 42$; $p < 0.001$). Estos aislamientos procedieron mayoritariamente de pacientes hospitalizados (62,2%), de sexo masculino (60%), con una edad media de 54,3 años, y se recuperaron principalmente de muestras de orina (51,1%).

Conclusión: CFC demostró una actividad in vitro significativamente superior que I/R frente a aislamientos hospitalarios de *P. aeruginosa* productoras de MBL.

ABSTRACT

Objective: To determine the in vitro activity of cefiderocol (CFC) and imipenem/relebactam (I/R) against metallo- β -lactamase (MBL)-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates collected in 2024.

Methods: A descriptive, comparative, and cross-sectional study was conducted on 124 carbapenem-resistant *P. aeruginosa* isolates. Phenotypic MBL production was evaluated using Blue-Carba, EDTA disk approximation, and mCIM/eCIM tests. The in vitro activity of CFC and I/R was determined by disk diffusion following CLSI guidelines. Data were analyzed using descriptive statistics.

Results: Out of 124 isolates, 45 (36.3%) were confirmed as MBL producers. All MBL-positive isolates (100%) were sensitivity to CFC, whereas only one (2.2%) was sensitivity to I/R, representing a statistically significant difference ($\chi^2 = 42$; $p < 0.001$). These isolates were predominantly recovered from hospitalized male patients (60%) with a mean age of 54.3 years, and urine was the primary specimen source (51.1%).

Conclusion: CFC demonstrated significantly superior in vitro activity than I/R against MBL-producing *P. aeruginosa* in the hospital setting.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Contextualización del problema

La resistencia a los antimicrobianos es una amenaza para la salud pública mundial, especialmente en hospitales donde las infecciones por bacterias multirresistentes se asocian con altas tasas de morbilidad y mortalidad. *Pseudomonas aeruginosa*, es un patógeno oportunista frecuente en infecciones nosocomiales, que presenta diferentes formas de defensa frente a agentes antimicrobianos, como la producción de metalo- β -lactamasas (MBL), que inactivan una amplia gama de antibióticos β -lactámicos, incluidos los carbapenémicos. Esta situación limita las opciones terapéuticas disponibles, siendo necesario evaluar la eficacia de nuevos agentes antimicrobianos (1).

Cefiderocol (CFC), es una cefalosporina siderófora desarrollada en los últimos años, Se ha evidenciado acción in vitro frente a múltiples bacterias gramnegativas multirresistentes, como los aislamientos productores de MBL. Su mecanismo de acción aprovecha los sistemas de transporte de hierro bacterianos, y le permite evadir algunos mecanismos de resistencia intrínseca. Estudios recientes han demostrado que CFC tiene una alta tasa de sensibilidad frente a *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos, incluyendo aquellos aislamientos resistentes a combinaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas (2).

Además, la combinación imipenem con relebactam (I/R), un inhibidor de β -lactamasas de clase A y C, ha sido desarrollada para restaurar la actividad de imipenem frente a aislamientos resistentes. Sin embargo, relebactam no inhibe las MBL, es decir, no es efectivo contra aislamientos productores de estas enzimas (3). Sin embargo, algunos

estudios mencionan que la combinación de I/R con aztreonam podría ser efectiva contra ciertos aislamientos productores de MBL, aunque aún se requiere realizar evaluaciones (4).

En el Perú, en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, se ha observado un aumento en la incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* multirresistente, incluyendo aislamientos productores de MBL (5). Sin embargo, existen pocos estudios locales que evalúen la sensibilidad in vitro de estos aislamientos a nuevos antimicrobianos como CFC e I/R. Por ello, estudiar el comportamiento de estos antibióticos frente a estos microorganismos contribuye al conocimiento epidemiológico a nivel local. El estudio propone “Determinar la actividad *in vitro* a CFC e I/R en aislamientos de *P. aeruginosa* productoras de MBL aisladas de pacientes, 2024.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

- ¿Cuál es la actividad in vitro del CFC e I/R en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL aisladas de pacientes, 2024?

1.2.2. Problemas específicos

- ¿Cuál es la frecuencia de metalo- β -lactamasa en *P. aeruginosa* aisladas de pacientes, 2024?
- ¿Cuál es la frecuencia de sensibilidad in vitro al CFC en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL aisladas de pacientes, 2024?
- ¿Cuál es la frecuencia sensibilidad in vitro al I/R en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL aisladas de pacientes, 2024?

- ¿Qué características demográficas presentan los pacientes con aislamiento de *P. aeruginosa* productoras de MBL?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

- Determinar la actividad in vitro a CFC e I/R en *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo- β -lactamasas, aisladas de pacientes, 2024

1.3.2 Objetivos específicos

- Detectar la producción de MBL en los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* mediante pruebas fenotípicas.
- Evaluar la actividad in vitro de los aislamientos productores de MBL a CFC mediante la técnica de difusión en disco.
- Evaluar la actividad in vitro de los aislamientos productores de MBL a I/R mediante la técnica de difusión en disco.
- Caracterizar los factores demográficos de pacientes con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL, 2024.

1.4 Justificación

La presente investigación es viable desde el punto de vista técnico y operativo, ya que se contó con un laboratorio de microbiología equipado para la realización de pruebas de sensibilidad antimicrobiana y con aislamientos clínicos disponibles durante el año 2024. Asimismo, el personal del laboratorio tuvo experiencia en la detección fenotípica de mecanismos de resistencia, lo que permitió desarrollar el estudio.

Desde el punto de vista científico, la investigación generó evidencia microbiológica local sobre la actividad in vitro de CFC e I/R frente a *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL, en un contexto donde la información nacional es limitada. Los hallazgos permiten comparar el comportamiento de estos antimicrobianos con lo reportado en estudios internacionales y aportan datos útiles para fortalecer la vigilancia microbiológica institucional y futuras investigaciones sobre resistencia bacteriana. (19, 20).

Los resultados ampliarán el conocimiento sobre la actividad in vitro de CFC e I/R frente a *P. aeruginosa* productoras de MBL en el hospital estudiado, permitiendo su comparación con reportes de otros países de Latinoamérica. Asimismo, los hallazgos aportarán evidencia útil para la vigilancia microbiológica institucional y para futuras investigaciones sobre resistencia bacteriana en entornos hospitalarios. (2).

En términos prácticos, el estudio aporta evidencia microbiológica local sobre la resistencia antimicrobiana y puede servir de base para futuras investigaciones sobre alternativas terapéuticas frente a patógenos multirresistentes. Asimismo, contribuye al conocimiento aplicado en el país y al fortalecimiento de las competencias del investigador en el análisis microbiológico. Por ello, el estudio se orientó a determinar la actividad in vitro de CFC e I/R frente a aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL durante 2024.

1.5. Antecedentes

Motsch *et al.* (2020) desarrollaron el estudio multicéntrico RESTORE-IMI 1 en Alemania, Brasil, Ucrania, Turquía y Estados Unidos, con el objetivo de comparar la efectividad y seguridad de la combinación imipenem/relebactam (I/R) frente a colistina más imipenem en el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a imipenem. Se trató de un ensayo clínico fase III, doble ciego y aleatorizado, realizado en pacientes hospitalizados con neumonía nosocomial, infecciones intraabdominales o infecciones urinarias complicadas. *Pseudomonas aeruginosa* representó el 77% de los patógenos aislados. Los resultados evidenciaron una respuesta clínica favorable del 71% en el grupo tratado con I/R, así como menor mortalidad y menor incidencia de nefrotoxicidad en comparación con el grupo que recibió colistina. No obstante, el estudio no evaluó de manera específica la actividad frente a aislamientos productores de MBLs. Se concluyó que la combinación es eficaz en infecciones resistentes a carbapenémicos; sin embargo, su utilidad frente a aislamientos productores de MBLs permanece incierta (6).

Díaz-Santos *et al.* (2022), en España, realizaron una revisión narrativa con el propósito de describir el tratamiento de infecciones graves causadas por *P. aeruginosa* multirresistente en hospitales. La revisión destacó que la producción de MBLs, particularmente enzimas tipo VIM e IMP, constituye un mecanismo clave de resistencia en este patógeno. Se reportó una eficacia limitada de la mayoría de antimicrobianos frente a estos aislamientos, con excepción de CFC, el cual mostró una sensibilidad del 99,2% en los aislamientos evaluados. Los autores concluyeron que es fundamental realizar pruebas de sensibilidad *in vitro*, especialmente cuando exista sospecha de producción de MBLs (7).

Karlowsky *et al.* (2023). llevaron a cabo un estudio multicéntrico en hospitales de América Latina con el objetivo de evaluar la actividad in vitro de I/R frente a *P. aeruginosa* y Enterobacterales. Se analizaron 3408 aislamientos de *P. aeruginosa* mediante el método de microdilución en caldo. La combinación I/R mostró actividad frente al 80,1% de los aislamientos. La eficacia fue del 41% en aislamientos no sensibles a meropenem. Asimismo, el 7,6% de los aislamientos portaban MBLs, frente a las cuales la combinación fue ineficaz. Los autores concluyeron que, aunque I/R presenta actividad frente a diversos aislamientos resistentes, su efectividad disminuye considerablemente ante la presencia de MBLs (8).

En el marco del programa global SMART, Hilbert *et al.* (2023) analizaron el efecto de relebactam sobre la actividad de imipenem frente a *P. aeruginosa* resistentes, utilizando 23073 aislamientos recolectados entre 2018 y 2020 en 219 ciudades de 60 países. Se evidenció que relebactam restauró la sensibilidad en el 64,1% de los aislamientos no sensibles. No obstante, la restauración fue limitada en aislamientos productores de MBLs. Se concluyó que la combinación I/R puede ser útil frente a mecanismos de resistencia distintos a las MBLs, pero su uso debe considerarse con cautela cuando estas enzimas estén presentes (9).

O'Donnell y Lodise (2022), en Estados Unidos, realizaron una revisión enfocada en las propiedades farmacológicas y microbiológicas de I/R, basada en estudios clínicos y programas de vigilancia. Los autores señalaron que la combinación presenta actividad frente a aislamientos productores de KPC y AmpC; sin embargo, no inhibe MBLs como NDM, IMP o VIM. Esta limitación fue considerada crítica para su aplicación clínica en escenarios donde predominen estos mecanismos de resistencia. Se concluyó que I/R no

resulta eficaz frente a *P. aeruginosa* productora de MBLs, siendo imprescindible la realización de pruebas específicas de sensibilidad (10).

Titov *et al.* (2021), en el estudio multicéntrico RESTORE-IMI 2 realizado en 27 países, compararon I/R frente a piperacilina/tazobactam en pacientes con neumonía asociada a hospitalización o ventilación mecánica. Se trató de un ensayo clínico fase III que incluyó 537 pacientes, en el cual *P. aeruginosa* estuvo presente en el 18,9% de los casos. Los resultados demostraron que I/R no fue inferior al comparador y presentó una mayor respuesta clínica temprana. Sin embargo, el estudio no abordó de manera específica la presencia de MBLs, por lo que se recomendó la realización de investigaciones complementarias. Se concluyó que I/R es eficaz en neumonías graves, aunque con limitaciones potenciales frente a aislamientos productores de MBLs (11).

Heo (2021) realizó una revisión internacional sobre la combinación imipenem/cilastatina/relebactam, destacando su actividad *in vitro* frente a *P. aeruginosa*, incluyendo aislamientos multirresistentes y no sensibles a imipenem. Se reportaron tasas de sensibilidad del 70,3% en aislamientos resistentes a imipenem y hasta 82,2% en aislamientos multirresistentes, según datos globales del programa SMART. No obstante, relebactam no inhibe MBLs como NDM, VIM e IMP, lo que limita su efectividad en aislamientos productores de estas enzimas, particularmente en Europa y Estados Unidos. Comparado con otros antimicrobianos, I/R mostró superioridad frente a ceftazidima, cefepima y piperacilina/tazobactam, y actividad comparable a colistina y amikacina. En estudios clínicos como RESTORE-IMI 1 se observó eficacia frente a infecciones por *P. aeruginosa* resistentes a imipenem, aunque sin evidencia clara de actividad frente a

aislamientos con MBLs, resaltándose la necesidad de estudios locales de sensibilidad in vitro (12).

Leanza *et al.* (2024), en Italia, evaluaron la experiencia clínica real del uso de I/R en infecciones complicadas causadas por *P. aeruginosa* DTR y *Klebsiella pneumoniae* productoras de KPC. Se trató de un estudio observacional que incluyó 10 pacientes tratados durante al menos 48 horas con I/R. Todos los pacientes alcanzaron curación clínica, sin eventos adversos significativos ni mortalidad. Aunque no se detectaron MBLs en los casos analizados, los autores recomendaron la realización de estudios con tipificación genética para una mejor caracterización de los mecanismos de resistencia. Concluyeron que el antibiótico es útil frente a infecciones resistentes, excepto cuando se trata de aislamientos productores de MBLs (13).

Gonzales-Escalante *et al.* (2013), en Lima, Perú, realizaron un estudio transversal en seis hospitales públicos —entre ellos el Hospital Nacional Hipólito Unanue— con el objetivo de detectar y caracterizar molecularmente MBL en aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*. Se analizaron 51 aislamientos resistentes a ceftazidima y con sensibilidad reducida a carbapenémicos, empleando pruebas fenotípicas con EDTA y PCR multiplex para la identificación genotípica. Se detectó producción de MBL en el 15,7% de los aislamientos, todos portadores del gen *bla_{IMP}*. Los autores concluyeron que la presencia de MBL en hospitales limeños constituye una amenaza clínica significativa y enfatizaron la necesidad de implementar sistemas de vigilancia activa para prevenir su diseminación, aspecto relacionado con la evaluación de nuevas alternativas terapéuticas (5).

Salvador-Luján *et al.* (2018), en el Hospital Militar Central de Lima, desarrollaron un estudio transversal orientado a caracterizar genes codificantes de MBL en aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados. Se analizaron 76 aislamientos resistentes a ceftazidima y con sensibilidad reducida a carbapenémicos mediante pruebas fenotípicas de sinergia con EDTA y confirmación genotípica por PCR. El 31,6% de los aislamientos resultaron positivas para MBL, con predominancia del gen *bla_{IMP}* (95,8%) y en menor proporción *bla_{VIM}* (4,2%). Los investigadores concluyeron que la elevada frecuencia de estos genes justifica la implementación rutinaria de pruebas de detección en el ámbito hospitalario (14).

Fraile *et al.* (2020) Se estudió la actividad de imipenem-relebactam contra 1445 aislados clínicos no duplicados de *Pseudomonas aeruginosa* recolectados en octubre de 2017 de 51 hospitales en 17 regiones españolas, provenientes principalmente de muestras respiratorias (32,8%), orina (23,7%) y tejidos blandos/osteoarticulares (23,1%). Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) se determinaron por microdilución en caldo según EUCAST v8.1, comparando imipenem solo con imipenem-relebactam (4 µg/ml de rebactam), junto con otros antimicrobianos; además, se evaluaron carbapenemasas, ESBL y análisis genómico (WGS, MLST, resistoma) en 185 aislados XDR representativos. Imipenem-relebactam mostró MIC_{50/90} de 0,5/1 µg/ml (4-16 veces inferiores a imipenem solo), la mayor sensibilidad (97,3%), superior a colistina (94,6%), ceftolozano-tazobactam (94,6%) y ceftazidima-avibactam (94,2%); en resistentes a imipenem fue del 80,5% y en XDR (17,4% del total) del 86,4%. De 37 aislados resistentes (CMI ≥8 µg/ml), todos producían carbapenemasas adquiridas (26 VIM, 4 IMP, 7 GES5), mientras que dos con

sensibilidad intermedia mostraron mecanismos alternos como sobreexpresión de MexXY/AmpC y mutaciones en PBP2/3, cuya implicancia requiere estudios futuros (15).

Julca-García *et al.* (2020), en Trujillo, Perú, realizaron un estudio cuyo objetivo fue detectar fenotípicamente la presencia de MBL en aislamientos de *P. aeruginosa* provenientes del Laboratorio Referencial de La Libertad. Se analizaron 58 aislamientos mediante los métodos de difusión en disco y prueba de sinergia con EDTA. Los resultados mostraron que el 48% de los aislamientos eran productoras de carbapenemasas, de las cuales el 13,8% correspondieron específicamente a MBL. Los autores concluyeron que existe circulación activa de estas enzimas en la región, reafirmando la urgencia de identificar alternativas terapéuticas eficaces frente a estos mecanismos de resistencia (16).

Tickler *et al.* (2022), en Lima, caracterizaron genéticamente 141 aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* productores de carbapenemasas provenientes de pacientes hospitalizados. Mediante secuenciación genómica se identificaron clones de alto riesgo como ST111 (portador de *bla*_{IMP-18} y *bla*_{VIM-2}) y ST357 (portador de *bla*_{IMP-93}), lo que sugiere una posible endemia de estas variantes en la capital peruana. Asimismo, se evidenció resistencia generalizada a múltiples antibióticos, incluyendo ceftazidima y meropenem. El estudio concluyó que la amplia diseminación de aislamientos multirresistentes con genes MBL en Lima refuerza la necesidad de investigar nuevas opciones terapéuticas (17).

Viñes *et al.* (2024), en un estudio binacional con implicancia directa para el Perú, documentaron la emergencia de un clon ST179 de *P. aeruginosa* productor simultáneo de las carbapenemasas IMP-16 y KPC-2/KPC-35, importado desde Perú hacia España. El

estudio tuvo como finalidad caracterizar genómica y fenotípicamente estos aislamientos clínicos obtenidos de pacientes con leucemia en el Hospital Clínic de Barcelona. Se emplearon técnicas de identificación por MALDI-TOF, pruebas de sensibilidad antimicrobiana y secuenciación híbrida (Illumina y Oxford Nanopore). Los aislamientos mostraron un perfil multirresistente, aunque conservaron sensibilidad a colistina, fosfomicina y CFC. Los autores concluyeron que la diseminación internacional de clones de alto riesgo con múltiples mecanismos de resistencia constituye una amenaza para el control de infecciones, subrayando la necesidad de monitorear su sensibilidad frente a antibióticos de última línea como el CFC (18).

Egoávil *et al.* (2025), en un estudio multicéntrico peruano realizado en nueve centros de salud, evaluaron la actividad del CFC frente a 101 aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos y cefalosporinas. Se utilizaron métodos automatizados y difusión en disco para diez antimicrobianos, mientras que la colistina y el CFC fueron evaluados mediante microdilución en caldo. La resistencia fue de 20,8% para colistina y 97% para meropenem. Las CMI del CFC variaron entre $\leq 0,06$ y 8 mg/L, mostrando bajas tasas de resistencia según criterios de la FDA (Food and Drug Administration), EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) y CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Se identificaron BLEE (CTX-M-131 y GES) y carbapenemasas tipo IMP y VIM, además de mutaciones en el gen *oprD*. No se evidenció una relación clara entre la presencia de BLEE/carbapenemasas y resistencia al CFC, aunque los productores de carbapenemasas presentaron CMI más elevadas. Los autores concluyeron que el CFC mantiene una actividad relevante frente a *P. aeruginosa*, aunque requiere vigilancia continua ante la posibilidad de emergencia de resistencia (19).

Finalmente, Ymaña *et al.* (2025) evaluaron en el Perú la actividad in vitro del CFC frente a aislamientos resistentes a carbapenémicos y cefalosporinas de cuarta generación, incluyendo *Acinetobacter baumannii* y *P. aeruginosa*, procedentes de diversas regiones del país. La sensibilidad se determinó frente a 12 antimicrobianos mediante métodos automatizados y difusión en disco; la colistina se evaluó por microdilución y el CFC mediante microdilución en caldo con deficiencia de hierro. Se empleó PCR para detectar genes asociados a resistencia bacteriana. Los resultados evidenciaron resistencia superior al 80% para la mayoría de antibióticos evaluados, excepto colistina (11,6%) y CFC CLSI: 0 %, FDA:1,1%. Algunos aislamientos resistentes a colistina mostraron sensibilidad al CFC, y no se encontró asociación directa entre la presencia de BLEE o carbapenemasas y la eficacia del CFC. Los autores concluyeron que el CFC representa una alternativa terapéutica prometedora, destacando la necesidad de un uso racional y vigilancia constante para evitar la aparición de resistencia (20).

1.6. Bases teóricas

Características microbiológicas y epidemiológicas de *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gramnegativo aerobio, no fermentador y oxidasa positivo, caracterizado por su notable capacidad de adaptación al entorno hospitalario. Desde el punto de vista morfológico, presenta flagelos polares que le confieren motilidad, así como la capacidad de formar biopelículas, lo que facilita su colonización tanto de superficies bióticas como abióticas (6). Este factor de virulencia contribuye a su persistencia en dispositivos médicos y ambientes hospitalarios. Esta bacteria dispone de múltiples mecanismos de supervivencia, incluyendo sistemas de

secreción tipo III y tipo IV, los cuales modulan la respuesta inmunitaria del huésped y favorecen la invasión tisular. Asimismo, puede proliferar en ambientes con baja disponibilidad de nutrientes, lo que incrementa su capacidad de persistencia intrahospitalaria (32).

Desde la perspectiva epidemiológica, *P. aeruginosa* constituye un patógeno oportunista de alta relevancia clínica, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, con enfermedades crónicas o portadores de dispositivos invasivos. Es un agente frecuente de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), como neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), bacteriemias e infecciones respiratorias nosocomiales (19). En unidades de cuidados intensivos (UCI), su prevalencia puede alcanzar hasta el 30% en algunos reportes, siendo uno de los principales agentes etiológicos en NAVM (21).

Resistencia a los antimicrobianos en *Pseudomonas aeruginosa*

La resistencia a los antimicrobianos en *P. aeruginosa* representa un problema de salud pública de alcance mundial. Según su perfil de resistencia, los aislamientos pueden clasificarse como multirresistentes (MDR), extremadamente resistentes (XDR) o panresistentes (PDR) (23). Más recientemente, se ha incorporado el término “difícil de tratar” (DTR, por sus siglas en inglés) para describir aislamientos resistentes a todas las opciones terapéuticas convencionales de primera línea (22).

Los principales mecanismos de resistencia incluyen:

- a) **Bombas de eflujo**, como MexAB-OprM, que expulsan activamente diversos antimicrobianos al exterior de la célula bacteriana, reduciendo su concentración intracelular efectiva, como sucede con meropenem (7).
- b) **Disminución de la permeabilidad de la membrana externa**, particularmente por pérdida o mutación de la porina OprD, mecanismo estrechamente vinculado con la resistencia a carbapenémicos, sobre todo con imipenem (7).
- c) **Producción de β -lactamasas**, incluyendo MBL como VIM, IMP y NDM, capaces de hidrolizar carbapenémicos y otros antibióticos β -lactámicos. Estas enzimas suelen estar codificadas por genes transferibles asociados a clones epidémicos de amplia diseminación (7,9).

La coexistencia de estos mecanismos en un mismo aislamiento incrementa la complejidad terapéutica y limita significativamente las opciones de tratamiento (7,9).

Metalo- β -lactamasas (MBL)

Las MBL pertenecen a la clase B de la clasificación de Ambler y se caracterizan por requerir iones de zinc para su actividad catalítica. Entre los genes más frecuentemente identificados en *P. aeruginosa* se encuentran *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP} y *bla*_{NDM} (8). Estas enzimas poseen la capacidad de hidrolizar carbapenémicos y otros β -lactámicos, con excepción de los monobactámicos como el aztreonam. Desde el punto de vista clínico, la presencia de MBL constituye un desafío terapéutico considerable, debido a que los inhibidores tradicionales de β -lactamasas, como ácido clavulánico y tazobactam; no presentan actividad frente a estas enzimas. Además, su diseminación se encuentra asociada a

integrones y otros elementos genéticos móviles, lo que facilita la transferencia horizontal entre bacterias y favorece la propagación de resistencia (23).

Antibióticos β -lactámicos y sus inhibidores

En el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* se emplean frecuentemente β -lactámicos como piperacilina, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepime y aztreonam, imipenem y meropenem. Frente al incremento de aislamientos resistentes, se han desarrollado combinaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas, tales como ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam, las cuales han demostrado eficacia frente a aislamientos productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y algunas carbapenemasas de clase A y D. Sin embargo, estas combinaciones suelen ser ineficaces frente a MBL (24).

Aunque han sido empleadas en infecciones graves por *P. aeruginosa*, se ha documentado el desarrollo de resistencia secundaria asociada a sobreexpresión y mutaciones en la cefalosporinasa derivada de *Pseudomonas* (PDC) y alteraciones en bombas de eflujo (25), lo que refuerza la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas.

Cefiderocol

CFC es una cefalosporina de nueva generación con un mecanismo de acción tipo “caballo de Troya”, que utiliza los sistemas bacterianos de captación de hierro para penetrar la célula (11). Este mecanismo le permite superar barreras de permeabilidad y mantener actividad frente a aislamientos con bombas de eflujo activas o pérdida de porinas (33).

Diversos estudios in vitro han demostrado que el CFC presenta actividad frente a *P. aeruginosa* productora de MBL, con tasas de sensibilidad superiores al 95% en múltiples series, incluso en aislamientos resistentes a meropenem, ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam (10). Además, muestra estabilidad frente a hidrólisis por MBL, lo que lo posiciona como una alternativa prometedora frente a aislamientos multirresistentes (1). Investigaciones europeas han reportado tasas de sensibilidad del 98,4% en aislamientos resistentes a otras combinaciones β -lactámico/inhibidor (26).

Imipenem/relebactam

La combinación I/R representa una opción terapéutica frente a infecciones por bacilos gramnegativos resistentes. Relebactam es un inhibidor de β -lactamasas de clase A y C, capaz de restaurar la actividad de imipenem frente a aislamientos productores de KPC y AmpC hiperproducidas (27).

Sin embargo, su actividad no es efectiva frente a aislamientos productores de MBL, dado que relebactam no inhibe enzimas de clase B como VIM o NDM (27). Ensayos clínicos como RESTORE-IMI 1 y 2 han demostrado que I/R es eficaz y seguro en infecciones por patógenos resistentes, mostrando menor nefrotoxicidad en comparación con colistina (5, 28). En el ámbito regional, datos del estudio SMART en Latinoamérica reportan tasas de sensibilidad superiores al 80%, incluso en aislamientos resistentes a meropenem o piperacilina/tazobactam (29).

Pruebas de sensibilidad in vitro contra *Pseudomonas aeruginosa*

La evaluación de la sensibilidad in vitro es fundamental para la selección de terapias efectivas, especialmente en contextos donde los tratamientos empíricos pueden fracasar debido a la presencia de aislamientos MDR o XDR. Estas pruebas permiten comparar la actividad de nuevos antimicrobianos con alternativas previamente disponibles.

Las metodologías estandarizadas por organismos como CLSI y EUCAST incluyen principalmente la microdilución en caldo, considerada el método de referencia para la determinar la concentración mínima inhibitoria, y la difusión en disco; muy útil en la evaluación de antimicrobianos como CFC e I/R (28, 29).

La técnica de difusión en disco también ha sido validada para estos antibióticos. Para el CFC, tanto CLSI como EUCAST han establecido puntos de corte específicos utilizando discos de 30 µg; no obstante, se recomienda precaución, ya que, aunque la correlación con la BMD es aceptable (29, 30). En el caso de I/R, se ha validado la difusión en disco con discos combinados (30µg imipenem/5µg relebactam) para *Pseudomonas aeruginosa*, contando con puntos de corte para su uso clínico (30).

II. METODOLOGÍA

2.1 Tipo de investigación

La investigación es de tipo básica, cuya finalidad es generar conocimiento científico sobre la actividad in vitro de CFC y I/R frente a aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL, sin intervenir directamente en la aplicación clínica inmediata de los resultados. Así, el estudio corresponde al nivel descriptivo, debido a que se orienta a describir la frecuencia de sensibilidad in vitro a ambos antimicrobianos y los perfiles de sensibilidad observados en los aislamientos evaluados. No se pretende establecer relaciones de causalidad, sino caracterizar el comportamiento microbiológico de los aislamientos en un hospital de tercer nivel.

Desde el punto de vista metodológico, presenta enfoque cuantitativo, puesto que las variables se expresan en términos medibles y categorías (sensible, intermedio, resistente), permitiendo su análisis mediante estadística descriptiva y contraste de proporciones.

2.2 Diseño de la investigación

El estudio presenta un diseño no experimental, debido a que no existe manipulación deliberada de variables independientes ni asignación aleatoria. Los aislamientos bacterianos son analizados tal como fueron registrados en el laboratorio de microbiología, sin intervención sobre las condiciones clínicas de los pacientes. Corresponde a un diseño observacional, y de corte transversal: observacional, porque se limita a analizar y registrar los resultados obtenidos de las pruebas microbiológicas sin modificar las condiciones de los aislamientos. Transversal, ya que la medición de las variables (producción de MBL y sensibilidad a CFC e I/R) se realizó en un único momento temporal, sin seguimiento

longitudinal de los aislamientos. Este diseño es coherente con el objetivo del estudio, que consiste en determinar la sensibilidad in vitro de nuevos antimicrobianos frente a aislamientos productores de MBL en un periodo específico, para conocer el comportamiento microbiológico en el hospital durante el año 2024.

2.3 Población y muestra

La población del estudio estuvo conformada por todos los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, obtenidos a partir de muestras clínicas de pacientes atendidos durante el año 2024 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. Los aislamientos fueron identificados mediante métodos microbiológicos convencionales y/o automatizados del laboratorio de microbiología. Posteriormente, la producción MBL fue determinada mediante pruebas fenotípicas específicas, siguiendo los lineamientos establecidos por el CLSI.

La población de referencia fue de naturaleza microbiológica, dado que la unidad de análisis estuvo constituida por los aislamientos bacterianos y no por los pacientes como sujetos clínicos. El acceso a la población estuvo condicionado a la disponibilidad, viabilidad y conservación adecuada de los aislamientos en el laboratorio de microbiología durante el período de estudio.

Criterios de inclusión

- Aislamientos identificados como *Pseudomonas aeruginosa* mediante métodos microbiológicos convencionales o sistemas automatizados.
- Aislamientos de muestras clínicas (respiratorias, urinarias, hemocultivos, entre otras) de pacientes atendidos en el hospital durante el año 2024.

- Aislamientos viables y disponibles en el laboratorio al momento del análisis microbiológico.
- Aislamientos únicos y no repetidos, conservándose únicamente el primer aislamiento.

Criterios de exclusión

- Aislamientos contaminados, no viables o con crecimiento insuficiente para realizar las pruebas de sensibilidad in vitro.
- Aislamientos duplicados provenientes del mismo paciente y tipo de muestra.
- Aislamientos sin información suficiente que permitiera verificar su procedencia clínica.

10.5 Muestra y muestreo

La unidad de análisis estuvo constituida por aislamientos consecutivos no repetidos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, recuperados de pacientes atendidos durante el año 2024. De acuerdo con los registros institucionales del proyecto aprobado, que incluyó aislamientos obtenidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. Se identificaron 445 pacientes con aislamientos de *P. aeruginosa*. De los cuales 184 (43,1%) correspondieron a aislamientos no repetidos resistentes a carbapenémicos, constituyendo la población accesible del estudio.

Para determinar el tamaño muestral estadísticamente representativo, se aplicó la fórmula para el cálculo de muestra en poblaciones finitas, considerando los siguientes parámetros:

- $N = 184$ (población accesible)

- $Z = 1,96$ (nivel de confianza del 95%)
- $p = 0,43$ (proporción esperada)
- $q = 0,57$ ($1 - p$)
- $d = 0,05$ (margen de error del 5%)

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{e^2 \cdot (N - 1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

$$n = \frac{184 \cdot (1.96)^2 \cdot 0.413 \cdot 0.587}{(0.05)^2 \cdot (184 - 1) + (1.96)^2 \cdot 0.413 \cdot 0.587}$$

$$n = \frac{184 \cdot 3.8416 \cdot 0.242481}{0.0025 \cdot 183 + 3.8416 \cdot 0.242481}$$

$$n = \frac{171.396}{1.389} \approx 123.38$$

Después de aplicar la fórmula y el redondeo al número entero superior, se obtuvo un tamaño muestral de 124 aislamientos. El muestreo fue de tipo no probabilístico aleatorio simple, ya que todos los aislamientos elegibles tuvieron la misma probabilidad de ser seleccionados hasta completar el tamaño muestral requerido. Este procedimiento aseguró la representatividad estadística de la muestra y fortaleció la validez interna del estudio en el análisis de la sensibilidad in vitro a CFC e I/R.

2.4 Variables y operacionalización

En el estudio se consideraron variables de caracterización y variables principales relacionadas con la sensibilidad antimicrobiana. La unidad de análisis fueron los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos recuperados de pacientes atendidos durante el año 2024. Las variables fueron definidas conceptualmente

y operacionalizadas en función de los resultados del laboratorio de microbiología, conforme a los criterios interpretativos establecidos por el CLSI.

Las variables de caracterización permitieron describir datos demográficos y microbiológicos de los aislamientos evaluados. Se incluyeron edad, sexo, servicio hospitalario y tipo de muestra clínica.

- **Edad:** Se definió como los años cumplidos del paciente al momento del aislamiento bacteriano. Se trató de una variable numérica continua.
- **Sexo:** Se registró según la clasificación biológica reportada en los registros.
- **Servicio:** Correspondieron a pacientes hospitalizados, consultorios externos y emergencia, al momento de la toma de muestra.
- **Tipo de muestra:** Se definió como el origen clínico del aislamiento bacteriano (sangre, orina, secreción respiratoria u otros).

Producción de metalo- β -lactamasas (MBL). Se definió como la presencia de actividad enzimática compatible con MBL, determinada mediante prueba fenotípica. Se clasificó como: Positivo o Negativo

Sensibilidad in vitro a CFC: Se definió como el resultado obtenido en la prueba de difusión en disco frente a CFC, interpretado según los puntos de corte establecidos por el CLSI 2024, Puntos de corte: *Sensible* ≥ 18 mm; *Intermedio* = 13–17 mm; *Resistente* ≤ 12 mm. Se clasificó en: Sensible, Intermedio y Resistente (29).

Sensibilidad in vitro a imipenem/relebactam (I/R). Definido como el resultado obtenido mediante difusión en disco frente a I/R, interpretado según criterios estandarizados por el

CLSI, Puntos de corte: *Sensible* ≥ 23 mm; *Intermedio* = 20–22 mm; *Resistente* ≤ 19 mm.

Se clasificó en: Sensible, Intermedio y Resistente.

Variables de caracterización	Indicadores	Valores finales de medición	Tipos de variables
Edad	Años cumplidos	0 a más años	Númerica continua
Sexo	Masculino/Femenino	Masculino, Femenino	Categórica nominal
Servicio	Tipo de servicio	UCI, Medicina, Cirugía, otros	Categórica nominal
Tipo de muestra	Origen de la muestra	Sangre, orina, secreción respiratoria, otros	Categórica nominal
Producción de metalo- β -lactamasas (MBL)	Resultado confirmatorio mediante mCIM/eCIM	Positivo, Negativo	Categórica nominal
Prueba de Sensibilidad in vitro a CFC	Resultado de prueba de difusión en disco	Sensible, Intermedio, Resistente	Categórica ordinal
Prueba de Sensibilidad in vitro a I/R	Resultado de prueba de difusión en disco	Sensible, Intermedio, Resistente	Categórica ordinal

2.5 Procedimientos

2.5.1. Técnicas e instrumentos

Para la recolección de los datos se utilizó una ficha estructurada diseñada en función de las variables planteadas en el estudio, asegurando coherencia metodológica y pertinencia científica. El instrumento estuvo organizado en dos secciones: datos clínico-demográficos, que incluyeron edad, sexo, servicio hospitalario y tipo de muestra, obtenidos de los registros digitales del laboratorio de microbiología y datos microbiológicos, que comprendieron la identificación del aislamiento como *Pseudomonas aeruginosa*, la determinación de producción MBL y el perfil de sensibilidad in vitro frente a CFC e I/R.

La información fue registrada en una base de datos previamente codificada para su posterior análisis estadístico.

Determinación de producción de metalo- β -lactamasas (MBL)

En los aislamientos que presentaron resistencia a imipenem y/o meropenem se realizó la detección fenotípica de MBL mediante el método colorimétrico Blue-Carba y la prueba de aproximación de discos con EDTA (33). El **Blue-Carba** detecta la actividad de carbapenemasas por hidrólisis del imipenem por la enzima bacteriana, produciendo un cambio de pH con variación de color del indicador (de azul al amarillo). Un resultado positivo sugiere la presencia de carbapenemasa. La **prueba de aproximación de discos con EDTA** detecta MBL. Basado en la capacidad del EDTA de quelar iones zinc, necesarios para la actividad enzimática de las MBL. La ampliación o sinergia del halo de inhibición entre el disco de carbapenémico y el disco con EDTA se interpreta como indicativa de producción de MBL (33).

Como métodos confirmatorios se aplicaron las pruebas mCIM (Modified Carbapenem Inactivation Method) y eCIM (EDTA-modified Carbapenem Inactivation Method), siguiendo los lineamientos establecidos por CLSI 2024 (31). La prueba **mCIM** confirma la producción de carbapenemasas por la inactivación de un disco de meropenem tras su incubación con el aislamiento problema, evidenciada por la reducción o ausencia del halo de inhibición sobre una cepa indicadora *Escherichia coli* ATCC 25922. Asimismo, la prueba **eCIM** es una modificación del mCIM mediante la adición de EDTA, que inhibe la actividad de las MBL al secuestrar los iones zinc. Un incremento del halo de inhibición en comparación con el mCIM se interpretó como indicativo de producción de MBL. Los resultados fueron clasificados como positivos o negativos para producción de MBL, conforme a los criterios interpretativos vigentes (31).

Determinación de sensibilidad frente a cefiderocol e imipenem/relebactam

La sensibilidad antimicrobiana se determinó mediante el método de difusión en disco en agar Mueller-Hinton, técnica estandarizada para evaluar la sensibilidad bacteriana frente a diferentes antimicrobianos. Para ello, se preparó una suspensión bacteriana ajustada al estándar 0,5 de McFarland, la cual fue sembrada uniformemente sobre la superficie del medio. Posteriormente, se colocaron discos de CFC (30 µg) e I/R (30/5 µg), y las placas fueron incubadas en condiciones aerobias durante 18 a 20 horas. Tras la incubación, se midieron en milímetros los diámetros de los halos de inhibición alrededor de cada disco. Los resultados se interpretaron según los puntos de corte establecidos por el CLSI, clasificando los aislamientos como sensibles, intermedios o resistentes para cada antimicrobiano. Asimismo, se realizaron controles de calidad con los aislamientos de referencia *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 y *Escherichia coli* ATCC 25923, conforme a las recomendaciones del CLSI (31).

Los datos de sensibilidad correspondientes al año 2024 fueron contrastados con la base de datos institucional del hospital, donde los aislamientos estaban previamente clasificados como MDR, XDR o PDR.

2.5.2 Plan de análisis de datos

Los datos fueron organizados y codificados en una base electrónica en Microsoft Excel, a partir de los registros microbiológicos y clínicos recolectados.

En una primera etapa, se realizó un análisis descriptivo univariado. Para las variables categóricas (sensibilidad a CFC, sensibilidad a I/R, producción de MBL, sexo y servicio hospitalario) se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Para la variable

cuantitativa edad se estimaron medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según distribución).

El procesamiento estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 25 y Microsoft Excel, mediante los cuales se elaboraron tablas y gráficos para la adecuada presentación e interpretación de los resultados.

2.6 Aspectos éticos

El estudio se desarrolló en concordancia con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y en cumplimiento de la Ley N.º 29733, Ley de Protección de Datos Personales del Perú. Asimismo, el protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, cumpliendo con los procedimientos regulatorios vigentes. Además, el proyecto también contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Unión, que incluyó el uso de aislamientos provenientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

Se trató de una investigación basada en el análisis de registros clínicos previamente recolectados y pruebas estandarizadas para detectar la actividad de los antimicrobianos CFC e I/R frente a los aislamientos de *P. aeruginosa*, no se realizaron intervenciones ni se estableció contacto directo con los pacientes. La unidad de análisis estuvo constituida por aislamientos bacterianos, por lo que el riesgo para los sujetos fue mínimo.

Los datos fueron anonimizados y codificados antes de su procesamiento, garantizando la confidencialidad y protección de la identidad de los pacientes. El acceso a

las bases de datos institucionales fue restringido y utilizado exclusivamente con fines científicos.

Los resultados fueron reportados de manera transparente, objetiva y fiel a los hallazgos obtenidos, respetando los principios de veracidad, responsabilidad académica e integridad científica. No se manipuló, omitió ni alteró información que pudiera afectar la validez de los resultados.

CAPÍTULO III. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, comprendido entre enero y diciembre de 2024, se seleccionaron 124 aislamientos no repetidos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos. De ellos, 45 aislamientos (36,3%) fueron identificados como productores de MBL mediante las pruebas fenotípicas: mCIM y eCIM, mientras que 79 aislamientos (63,7 %) no presentaron producción de MBL, tal como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Producción de MBL en *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos

Metalcarbapenemasa (MBL)	Frecuencia	(%)
Productor de MBL	45	36.3
No productor de MBL	79	63.7
Total	124	100

En el grupo de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productores de MBL, la totalidad de los aislamientos (100%) fueron sensibles a CFC según los puntos de corte establecidos. Los diámetros de halo de inhibición frente a CFC presentaron una media de 25,7 mm y una mediana de 25 mm, con una desviación estándar de aproximadamente 3,7 mm y valores que oscilaron entre 18 y 35 mm, lo que indica una actividad in vitro uniforme y consistentemente elevada de este antimicrobiano frente a los aislamientos MBL+. (Tabla 2)

Tabla 2. Sensibilidad in vitro a CFC en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL

Categoría Cefiderocol	Frecuencia	(%)
Sensible	45	100
Intermedio	0	0.0
Resistente	0	0.0
Total	45	100

Nota: (Puntos de corte: Sensible ≥ 18 mm; Intermedio = 13–17 mm; Resistente ≤ 12 mm)

En contraste con lo observado para CFC, entre los 45 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productores de MBL, la sensibilidad a I/R fue muy baja: solo 1 aislamiento (2,2%) se clasificó como sensible con un halo de inhibición de 25 mm para I/R, mientras que 44 aislamientos (97,8%) fueron resistentes, sin registrarse aislamientos con sensibilidad intermedia según los puntos de corte establecidos por el CLSI. (Sensible ≥ 23 mm; Intermedio = 20–22 mm; Resistente ≤ 19 mm) (Tabla 3).

Tabla 3. Sensibilidad *in vitro* a Imipenem/relebactam de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL mediante la técnica de difusión en disco.

Categoría Imipenem/Relebactam	Frecuencia	(%)
Sensible	1	2.2
Intermedio	0	0.0
Resistente	44	97.8
Total	45	100

Nota: (Puntos de corte: Sensible ≥ 23 mm; Intermedio = 20–22 mm; Resistente ≤ 19 mm)

En cuanto a la distribución por etapas de vida, los 45 pacientes con aislamiento de *P. aeruginosa* productoras de MBL se concentraron principalmente en los grupos de adulto mayor y adulto. El grupo de adultos mayores (≥ 60 años) fue el más frecuente, con 20 aislamientos (44,4 %), seguido por el grupo de adultos de 30 a 59 años, con 19 aislamientos (42,2 %). En menor proporción, se identificaron 5 aislamientos (11,1%) que provinieron de pacientes jóvenes (18–29 años), y 1 aislamiento (2,2%) de un niño (0–11 años). No se registraron aislamientos procedentes de pacientes en la etapa de adolescencia (12–17 años) (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución por etapas de la vida de los pacientes con aislamiento de *P. aeruginosa* productoras de MBL (n = 45).

Etapas de vida *	Frecuencia	(%)
Niño (0–11 años)	1	2.2
Adolescente (12–17 años)	0	0
Joven (18–29 años)	5	11.1
Adulto (30–59 años)	19	42.2
Adulto mayor (≥ 60 años)	20	44.4
Total	45	100

* Etapas de vida - OPS (39).

Se resume la distribución de la edad de los 45 pacientes con aislamientos de *P. aeruginosa* productoras de MBL. La edad media fue de 54,3 años (DE = 21,0), con un rango que osciló entre 1 y 92 años. Con una amplia dispersión etaria, aunque con predominio de pacientes adultos y adultos mayores, acorde con la mayor frecuencia observada en los grupos de 50–59 y ≥ 60 años.

En relación con el sexo, entre los 45 aislamientos de *P. aeruginosa* productoras de MBL provenientes de pacientes del hospital, se observó un predominio del sexo masculino, con 27 aislamientos (60%), frente a 18 aislamientos (40%) provenientes del sexo femenino (Tabla 5). Esto indica que, en la población estudiada, las infecciones por *P. aeruginosa* MBL+ se presentaron con mayor frecuencia en varones.

Tabla 5. Distribución de aislamientos de *P. aeruginosa* productores de MBL de pacientes según el sexo (n = 45)

Sexo	Frecuencia	(%)
Masculino	27	60
Femenino	18	40
Total	45	100

En relación con la procedencia, los 45 aislamientos de *P. aeruginosa* productoras de MBL provinieron principalmente del servicio de Cirugía, con 13 aislamientos (28,9 %). Le siguieron Medicina, con 7 aislamientos (15,6 %), y Urología, con 6 aislamientos (13,3 %). Los servicios de Infectología y Emergencia registraron cada uno 5 aislamientos (11,1 %), mientras que Neumología aportó 4 aislamientos (8,9 %). Asimismo, la categoría Otros servicios reunió 5 aislamientos (11,1 %) (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución de los aislamientos de *P. aeruginosa* productores de MBL según servicio de procedencia (n = 45).

Procedencia	Frecuencia	(%)
Cirugía	13	28.9
Medicina	7	15.6
Urología	6	13.3
Infectología	5	11.1
Emergencia	5	11.1
Neumología	4	8.9
Otros servicios	5	11.1
Total	45	100

Los aislamientos de *P. aeruginosa* MBL+ procedieron principalmente de muestra de orina con 23 aislamientos (51,1 %), seguidos por las muestras respiratorias con 14 aislamientos (31,1 %) y las muestras de sangre con 4 aislamientos (8,9 %). Según tipo de localización, predominó la procedencia de pacientes hospitalizados (28/45; 62,2 %), seguida de consulta externa (12/45; 26,7 %) y emergencia (5/45; 11,1 %). (Tabla 7)

Tabla 7. Distribución de aislamientos de *P. aeruginosa* productoras de MBL según tipo de localización y tipo de muestra (n = 45)

Tipo de Muestra	Hospitalizados	Consulta externa	Emergencia	Total	%
Orina	12	10	1	23	51.1
Respiratorias*	9	1	4	14	31.1
Sangre	4	0	0	4	8.9
Herida	0	1	0	1	2.2
CVC	1	0	0	1	2.2
Líquido ascítico	1	0	0	1	2.2
Absceso	1	0	0	1	2.2
Total	28	12	5	45	100

* **Muestras respiratorias:** bronquial, esputo, traqueal y líquido pleural.

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

La producción de MBL en *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos fue de 36,3 %, mayor a la reportada por Gonzales-Escalante et al. (15,7 %) (5) y por Julca-García et al. (13,8 %) (16), y cercana a la descrita por Salvador-Luján et al. (31,6 %) (14). Estas diferencias podrían explicarse por variaciones en la epidemiología hospitalaria, la presión selectiva por uso de carbapenémicos y la metodología empleada para detectar MBL (5,14,16,34,36,37). En conjunto, los hallazgos evidencian que la presencia de *P. aeruginosa* MBL+ constituye un problema microbiológico relevante y refuerza la necesidad de mantener vigilancia continua en cada institución (5).

En los 45 aislamientos productores de MBL, CFC mostró 100% de sensibilidad, resultado concordante con Díaz-Santos et al., quienes reportaron 99.2% de sensibilidad en *P. aeruginosa* multirresistente (7), y con Egoávil et al., quienes observaron 0% de resistencia según CLSI y 1% según FDA y EUCAST en aislamientos peruanos resistentes a carbapenémicos (19). A diferencia de nuestro estudio, Egoávil et al. evaluaron una población microbiológica más amplia mediante microdilución, lo que puede explicar diferencias en la interpretación según la norma utilizada.

Además, el estudio binacional de Viñes et al. (18) basado en un número reducido de aislamientos mostró que, en clones de alto riesgo con múltiples carbapenemasas importados desde Perú, CFC conservaba actividad junto con colistina y fosfomicina. Aunque se trata de una evidencia limitada por el tamaño muestral, sus hallazgos son concordantes con los resultados del presente estudio y refuerza el rol de CFC como alternativa antimicrobiana prometedora frente a *P. aeruginosa* MBL+. Las mutaciones en

los genes *ampC* y *ampD*, que regulan la β -lactamasa AmpC y pueden causar sobreexpresión, reduciendo la sensibilidad al CFC (21). También menciona receptores dependientes de TonB (como PirA, PiuA/D), esenciales para la entrada del fármaco vía sistemas de hierro, cuya alteración limita su uptake. Finalmente, mutaciones en el regulador de respuesta *pirR*, que controla la expresión de estos receptores, contribuyen a la resistencia al interferir en la transcripción (1, 36)

Como limitación, en este estudio se utilizó prueba de difusión en disco y no microdilución en caldo, considerada el método de referencia para determinar la CMI (37). Aunque **CLSI** y **EUCAST** validan esta técnica para CFC, sus resultados deben interpretarse con cautela en aislamientos con mecanismos complejos de resistencia (2,19,30,31). Por ello, los hallazgos respaldan una alta sensibilidad in vitro, pero no constituyen por sí solos evidencia de eficacia clínica. Además, CFC aún no se encuentra disponible para uso clínico en Latinoamérica y no ha sido registrado en el Perú por **DIGEMID/MINSA** (19,20).

En contraste con CFC, I/R mostró **baja actividad in vitro** frente a *P. aeruginosa* MBL+, con solo 1 aislamiento sensible (2,2 %) y 44 resistentes (97,8 %), hallazgo concordante con Fraile et al. (15). Esto era esperable, ya que relebactam no inhibe MBL y su utilidad se limita a otros mecanismos, como KPC y AmpC (4,10). De forma similar, estudios clínicos y de vigilancia han mostrado que la actividad de I/R disminuye marcadamente o resulta casi nula en presencia de MBL, a diferencia de CFC, que mantiene alta actividad frente a estos aislamientos (7, 18, 19). En ese contexto, nuestros resultados respaldan que I/R no constituye una opción de primera línea frente a *P. aeruginosa* MBL+,

mientras que CFC representa una opción potencial basada en la actividad in vitro observada (10).

En los aislamientos MBL+, predominó la procedencia de pacientes de 60 años o más (44,4 %), con edad media de 54,3 años, así como el sexo masculino (60%) y la condición de hospitalización (62,2%). La orina fue la muestra más frecuente (51,1%), seguida de las de origen respiratorio y sangre. Estos hallazgos sugieren un predominio de aislamientos MBL+ en adultos y adultos mayores, principalmente en el ámbito hospitalario, en concordancia con lo descrito para infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes (16).

Los resultados aportan evidencia local de la alta actividad in vitro de CFC frente a *P. aeruginosa* MBL+, mientras que I/R mostró escasa utilidad cuando la resistencia estuvo mediada por MBL. En conjunto, estos hallazgos respaldan la necesidad de interpretar el uso de ambos antimicrobianos según el mecanismo de resistencia identificado en los aislamientos.

Podemos mencionar algunas limitaciones. En primer lugar, el diseño descriptivo transversal no permite establecer asociaciones causales ni evaluar desenlaces clínicos (mortalidad, respuesta terapéutica, etc.), por lo que los resultados deben interpretarse exclusivamente como evidencia de sensibilidad in vitro. En segundo lugar, aunque la difusión en disco está validada para CFC e I/R, la ausencia de determinación de CMI mediante BMD podría limitar la comparación con algunos estudios internacionales (19). Finalmente, al tratarse de un solo hospital, no deberían generalizarse los hallazgos a otros hospitales, aun cuando exista concordancia con estudios multicéntricos peruanos.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

- Más de la tercera parte de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos fueron productores de MBL (36,3%), lo que evidencia una frecuencia relevante de este mecanismo de resistencia en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante 2024.
- CFC demostró una actividad in vitro óptima frente a *P. aeruginosa* productoras de MBL, con 100% de sensibilidad. Los diámetros de halo evidencian una actividad uniforme y elevada.
- I/R mostró una actividad in vitro reducida frente a *P. aeruginosa* MBL+, con solo 2,2% de aislamientos sensibles. En aislamientos productores de MBL, I/R no constituye una opción de primera línea por su limitada eficacia microbiológica.
- Al comparar ambos antimicrobianos, predominó CFC sobre I/R: el 97,8% de los aislamientos MBL+ presentó el perfil sensible a CFC y resistente a I/R, y solo el 2,2% fue sensible a ambos. La diferencia en la sensibilidad fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$), confirmando la superioridad de CFC frente a *P. aeruginosa* productoras de MBL en el escenario estudiado.
- Las características demográficas y clínicas de los pacientes con aislamientos de *P. aeruginosa* MBL+ mostraron un predominio de adultos y adultos mayores (media de edad 54,3 años, con mayor frecuencia en el grupo ≥ 60 años), del sexo masculino (60%) y de pacientes hospitalizados (62,2%), con mayor proporción de aislamientos en muestras de orina y secreciones respiratorias.

6.2 Recomendaciones

- Se sugiere valorar, en el marco del programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos y junto con evidencia clínica y farmacológica, la posible inclusión de CFC en el petitorio institucional como alternativa para infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL.
- Se considera pertinente fortalecer y estandarizar la detección fenotípica de MBL en el laboratorio de microbiología, promoviendo su aplicación rutinaria en aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, así como explorar su complementación con estudios genotípicos mediante convenios interinstitucionales.
- Los hallazgos sugieren que el uso de I/R podría interpretarse con cautela cuando exista sospecha o confirmación de MBL, reservándolo para escenarios en los que la resistencia esté mediada por otros mecanismos.
- Sería conveniente revisar y actualizar las guías institucionales de tratamiento empírico y dirigido, considerando la evidencia generada por este estudio sobre la actividad in vitro de CFC e I/R frente a *P. aeruginosa* productoras de MBL.
- Se recomienda considerar actividades periódicas de capacitación para tecnólogos médicos, farmacéuticos y microbiólogos en la interpretación de perfiles de sensibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia bacteriana.
- Se propone promover estudios multicéntricos con mayor número de hospitales y regiones, que incorporen métodos de referencia como BMD para CMI y evalúen desenlaces clínicos, a fin de ampliar la validez externa de los resultados.

- La información obtenida podría ser útil para reforzar estrategias institucionales de prevención y control de infecciones, incluyendo precauciones por contacto, higiene de manos, manejo de dispositivos invasivos y vigilancia de la resistencia antimicrobiana.

VI. REFERENCIAS

1. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, Karlowisky JA. Cefiderocol: A siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Drugs*. 2019;79(3):271–289. doi.org/10.1007/s40265-019-1055-2
2. Kimbrough JH, Maher JM, Sader HS, Castanheira M, Mendes RE. In vitro activity assessment of cefiderocol against *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp., including β -lactam nonsensitivity molecularly characterized isolates. *Microbiol Spectr*. 2024;12(11):e01474-24. doi.org/10.1128/spectrum.01474-24
3. Mushtaq S, Meunier D, Vickers A, Woodford N, Livermore DM. In vitro activity of imipenem/relebactam against *Pseudomonas aeruginosa* producing ESBLs and carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*. 2022;76(2):434–442. doi.org/10.1093/jac/dkaa456
4. Heo YA. Imipenem/cilastatin/relebactam: a review in gram-negative bacterial infections. *Drugs*. 2021;81(3):377–388. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01471-8>
5. Gonzales-Escalante E, Vicente-Taboada W, Champi-Merino R, Soto-Pastrana J, Flores-Paredes W, Lovera-García M, *et al.* Metallo- β -lactamasas en aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(2):241–5.
6. Motsch J, *et al.* RESTORE-IMI 1: a randomized trial comparing imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1799–808. doi: 10.1093/cid/ciz530
7. Díaz Santos E, Mora Jiménez C, del Río-Carbajo L, *et al.* Tratamiento de las infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. *Med Intensiva*. 2022;46:508–520. doi.org/10.1016/j.medin.2022.03.015
8. Karlowisky JA, *et al.* In vitro activity of imipenem/relebactam against non-Morganellaceae *Enterobacterales* and *Pseudomonas aeruginosa* in Latin America: SMART 2018–2020. *Braz J Infect Dis*. 2023;27(3):102775. doi: 10.1016/j.bjid.2023.102775
9. Hilbert DW, *et al.* Relebactam restores susceptibility of resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacterales* and enhances imipenem activity: global SMART 2018–2020. *BMC Microbiol*. 2023;23:165. doi: 10.1186/s12866-023-02864-3.
10. O'Donnell JN, Lodise TP. New perspectives on antimicrobial agents: Imipenem-relebactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(7):e00256-22. doi: 10.1128/aac.00256-22.
11. Titov I, *et al.* A randomized, double-blind trial comparing efficacy of imipenem/cilastatin/relebactam vs piperacillin/tazobactam in HAP/VABP. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4539–48. doi: 10.1093/cid/ciaa803.

12. Heo YA. Imipenem/cilastatin/relebactam: a review in gram-negative bacterial infections. *Drugs*. 2021;81(3):377–388. doi: 10.1007/s40265-021-01471-8.
13. Leanza V, Giuffrè M, De Grazia S, Sciacca A, Sciacca S, Marano G, *et al.* Cefiderocol susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis: An Italian retrospective study. *Antibiotics*. 2023;12(3):569. doi.org/10.3390/antibiotics12030569.
14. Salvador-Luján G, García-de-la-Guarda R, Gonzales-Escalante E. Caracterización de metalo- β -lactamasas en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* recuperados de pacientes hospitalizados en el Hospital Militar Central. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(4):636–41. doi:10.17843/rpmesp.2018.354.3755.
15. Fraile-Ribot PA, Zamorano L, Orellana R, del Barrio-Tofiño E, Sánchez-Diener I, Cortes-Lara S, *et al.* Activity of imipenem-relebactam against a large collection of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates and isogenic β -lactam-resistant mutants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(2):e02165-19. doi:10.1128/AAC.02165-19.
16. Julca-García A, Zavaleta-Verde D, Asmat-Marrufo P, Mercado-Martínez P. Detección fenotípica de metalo- β -lactamasas en *Pseudomonas aeruginosa* Trujillo-Perú. *Rev Cienc Tecnol*. 2020;16(4):43–9. doi:10.17268/rev.cyt.2020.04.04.
17. Tickler IA, Gomez De La Torre JC, Alvarado L, Obradovich AE, Tenover FC. Mechanisms of carbapenemase-mediated resistance among high-risk *Pseudomonas aeruginosa* lineages in Peru. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;31:135–40. doi:10.1016/j.jgar.2022.08.018.
18. Viñes J, Lopera C, Vergara A, Roca I, Vila J, Casals-Pascual C, *et al.* Emergence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ST179 producing both IMP-16 and KPC-2: a case study of introduction from Peru to Spain. *Microbiol Spectr*. 2024;12(6):e00614-24. doi:10.1128/spectrum.00614-24.
19. Egoávil-Espejo R, Ymaña B, Oporto-Llerena R, Navarro D, Huerto-Huánuco R, Salvador-Luján G, *et al.* In vitro activity of cefiderocol against ESBL-producing and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* . *JAC Antimicrob Resist*. 2025;7(3):dlaf082. Disponible en: doi.org/10.1093/jacamr/dlaf082
20. Ymaña B, Egoávil-Espejo R, Huerto-Huánuco R, Oporto-Llerena R, Alonso CA, Castillo AK, *et al.* In vitro activity of cefiderocol against nosocomial *Acinetobacter baumannii*. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2025;(e00844-25):e0084425. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/spectrum.00844-25>
21. Fournier D, *et al.* Mechanisms of resistance to ceftolozane/tazobactam in *Pseudomonas aeruginosa* : results of the GERPA multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(2):e01117-20. doi: 10.1128/AAC.01117-20.

22. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Proyecto ENVIN-HELICS. Informe Anual 2020.
23. Magiorakos AP, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268–281.doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
24. Henriksen AS, *et al.* In vitro activity of cefiderocol against European *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp., including isolates resistant to meropenem. Microbiol Spectr. 2024;12(4):e03836-23. doi: 10.1128/spectrum.03836-23.
25. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005;18(2):306–325. doi: 10.1128/CMR.18.2.306-325.2005.
26. Pitout JD, *et al.* The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases. Clin Microbiol Rev. 2015;28(3):565–591. doi: 10.1128/CMR.00102-19.
27. Santerre A, *et al.* In vitro activity of cefiderocol in non-fermenting gram-negative bacilli. Microbiol Spectr. 2024;12(4):e03836-23. doi.org/10.1128/spectrum.03836-23
28. Ito A, *et al.* Siderophore cephalosporin cefiderocol: in vitro and in vivo efficacy. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(1):e01454-17.
29. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 34th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI; 2024.
30. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0. EUCAST; 2024. Disponible en: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
31. Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio. M100-S34: Table of antimicrobial susceptibility tests. [Edición 34]. CLSI; 2024.
32. Duplantier M, Lohou E, Sonnet P. Quorum sensing inhibitors to quench *P. aeruginosa* pathogenicity. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(12):1262. doi:10.3390/ph14121262
33. Pasteran, F., Veliz, O., Ceriana, P., Lucero, C., Rapoport, M., Albornoz, E., Gomez, S., Corso, A., & ReLAVRA Network Group. (2015). Evaluation of the Blue-Carba test for rapid detection of carbapenemases in Gram-negative bacilli [Letter to the editor]. Journal of Clinical Microbiology, 53(6), 1996–1998. doi.org/10.1128/JCM.03026-14
34. Peter S, Lacher A, Marschal M, Hölzl F, Buhl M, Autenrieth I, *et al.* Evaluation of phenotypic detection methods for metallo- β -lactamases (MBLs) in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* . Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33(7):1133-1141. doi:10.1007/s10096-014-2059-1.

35. Ramatla T, Kgatshe M, Mokoena MP. Global prevalence and antibiotic resistance profiles of *Pseudomonas aeruginosa* . Front Microbiol. 2025;16:1599070. doi: 10.3389/fmicb.2025.1599070
36. De Pascale G, Bello G, Tumbarello M, Antonelli M. Incidence of hospital-acquired infections due to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* . Crit Care. 2025;29:32. doi: 10.1186/s13054-025-05266-1
37. Kabic J, Fortunato G, Vaz-Moreira I, Kekic D, Jovicevic M, Pesovic J, et al. Dissemination of Metallo- β -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* in Serbian Hospital Settings: Expansion of ST235 and ST654 Clones. Int J Mol Sci. 2023;24(2):1519. doi: 10.3390/ijms24021519.
38. Zhai J, Yan R, Cao X, Liu C, Li F, Shen H, et al. Epidemiological insights into global metallo- β -lactamases-producing *Pseudomonas aeruginosa* : A comprehensive analysis based on NCBI database. J Glob Antimicrob Resist. 2025. doi: 10.1016/j.jgar.2025.05.023.
39. Organización Panamericana de la Salud. Glosario de indicadores básicos de salud [internet]. Washington, D.C.: OPS; 2014 [citado 18 may 2026]. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2020-08/glosario-spa-2014.pdf>

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia **Título del Proyecto de investigación: "Actividad in vitro a cefiderocol e imipenem/relebactam en *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo- β -lactamasas aisladas de pacientes, 2024"**

Problema	Objetivo	Variables	Método	Técnicas e Instrumentos
Problema general ¿Cuál es la actividad in vitro a cefiderocol e imipenem/relebactam en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo- β -lactamasas aisladas de pacientes, 2024?	Objetivo general Determinar la actividad in vitro a cefiderocol e imipenem/relebactam en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo- β -lactamasas aisladas de pacientes, 2024.	Variable principal: - Sensibilidad in vitro a cefiderocol e imipenem/relebactam	Tipo: Descriptivo de corte transversal Diseño: No experimental Enfoque: Cuantitativo	Técnicas: - Prueba de sensibilidad antimicrobiana (difusión en disco) - Detección fenotípica de MBL - Revisión documental de registros de laboratorio
Problemas específicos ¿Cuál es la frecuencia de sensibilidad in vitro al cefiderocol en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo- β -lactamasas aisladas de pacientes, 2024? ¿Cuál es la frecuencia sensibilidad in vitro al imipenem/relebactam en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo- β -lactamasas aisladas de pacientes, 2024? ¿Cuál es la frecuencia de metalo- β -lactamasa en <i>P. aeruginosa</i> aisladas de pacientes, 2024? ¿Existe diferencia entre la actividad in vitro entre cefiderocol e imipenem/relebactam frente a los aislamientos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ? ¿Qué características demográficas presentan los pacientes con aislamiento de <i>P. aeruginosa</i> productores de MBL?	Objetivos específicos Detectar la producción de metalo- β -lactamasas (MBL) en los aislamientos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mediante pruebas fenotípicas. Evaluar la sensibilidad in vitro de los aislamientos productores de MBL a cefiderocol mediante la técnica de difusión en disco. Evaluar la sensibilidad in vitro de los aislamientos productoras de MBL a imipenem/relebactam mediante la técnica de difusión en disco. Comparar los perfiles de sensibilidad obtenidos para cefiderocol e imipenem/relebactam en los aislamientos productores de MBL. Caracterizar los factores demográficos de pacientes hospitalizados con aislamiento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo- β -lactamasas de pacientes, 2024.	Variable secundaria: - Producción de metalo- β -lactamasas - Características demográficas de los pacientes		Instrumentos: - Discos antimicrobianos (CLSI) - Ficha de recolección de datos Población: 184 muestra: 124 aislamientos no repetidos de <i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenemicos.

Anexo 2: Ficha de recolección de datos

Ficha de Recolección de Datos

Estudio: Actividad in vitro a cefiderocol e imipenem/relebactam en *Pseudomonas aeruginosa* productores de MBL

Año: 2024

Campo	Contenido
Código de muestra	_____
Fecha de aislamiento	____ / ____ / 2024
Edad del paciente (años)	_____
Sexo	☐ Masculino ☐ Femenino
Servicio de hospitalización	☐ UCI ☐ Medicina ☐ Cirugía ☐ Otro: _____
Tipo de muestra clínica	☐ Sangre ☐ Orina ☐ Secreción respiratoria ☐ Otro: _____
Identificación microbiológica	☐ Confirmado como <i>P. aeruginosa</i> ☐ Otro (descartar)
Producción de MBL (fenotípica)	☐ Positiva ☐ Negativa
Sensibilidad in vitro a cefiderocol	☐ Sensible ☐ Intermedio ☐ Resistente
Sensibilidad in vitro a imipenem/relebactam	☐ Sensible ☐ Intermedio ☐ Resistente
Perfil de resistencia	☐ MDR ☐ XDR ☐ PDR

Anexo 3: Reporte de similitud


Página 2 de 12 | Descripción general de integridad

Identificador de la entrega: 11111111111111111111

10% Similitud general

El total calculado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes de plagio, para el...

Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto citado
- Texto marcado
- Coincidencias menores (menos de 10 palabras)
- Base de datos de Turnitin

Fuentes principales

8%  Fuente de Internet

1%  Publicaciones

1%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

Nº de alertas de integridad para revisión

No se han detectado discrepancias de plagio o quejas.

Las alertas de integridad se generan automáticamente en profundidad para detectar coincidencias que parecen ser plagio. Si la coincidencia es menor, se genera una alerta para que pueda ser revisada.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de plagio. Si se detecta, el estudiante puede presentar una solicitud de revisión.


Página 2 de 12 | Descripción general de integridad

Identificador de la entrega: 11111111111111111111

Anexo 4: Aprobación del comité de ética de la Universidad Norbert Wiener



COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA E INTEGRIDAD CIENTÍFICA

APROBACIÓN DE ENMIENDA

Lima, 22 de abril de 2026.

Autor Responsable:

FELIX ABEL GARCIA OLAYA

Exp. N°: 3676-2025

De mi consideración:

El Comité Institucional de Ética e Integridad Científica (CIEIC) de la Universidad Privada Norbert Wiener, tras evaluar la solicitud presentada, **APRUEBA LA ENMIENDA** del proyecto, originalmente titulado ““Actividad in vitro a cefiderocol e imipenem/relebactam en Pseudomonas aeruginosa productoras de metalo- β -lactamasas aisladas de pacientes hospitalizados, 2024” y aprobado por el CIEIC el 17/11/2025 Versión N.° 1. El detalle de la enmienda se consigna en la sección “Cambios aprobados”; de ser el caso, se incorpora el nuevo título.

Autor(es):

FELIX ABEL GARCIA OLAYA

Cambios aprobados:

Se aprueba la modificación del título ahora será: ““Actividad in vitro a cefiderocol e imipenem/relebactam en Pseudomonas aeruginosa productoras de metalo- β -lactamasas aisladas de pacientes, 2024”. Dicha información también estará contemplada en cada fragmento del proyecto.

Alcance de la aprobación:

La aprobación de enmienda confirma que las modificaciones cumplen con las buenas prácticas éticas y no alteran el balance riesgo/beneficio, la idoneidad del equipo de investigación ni la confidencialidad de los datos previamente evaluados.

Obligaciones del investigador

- Esta aprobación no amplía ni modifica la vigencia otorgada en la constancia de aprobación inicial del proyecto; esta se mantiene en todo lo no modificado por la enmienda. Asimismo, los cambios rigen desde la fecha de emisión.
- Para fines administrativos o académicos, debe presentar ambos documentos: la constancia de aprobación del proyecto y la constancia de aprobación de enmienda. Cualquier cambio adicional requiere nueva evaluación del CIEIC.

Es cuanto informo a usted para su conocimiento y fines pertinentes.

Atentamente,




Mg. Angélica Karina Minaya Galarreta
Presidente
Comité Institucional de Ética e Integridad Científica
Universidad Privada Norbert Wiener

Anexo: Aprobación por el Comité de Ética y Bioética de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión



Declaración de autorización para el uso de material biológico para estudios de investigación

Yo, Benjamín Jarama Soto, identificado con DNI N.º 25522317, investigador responsable del proyecto titulado “Sensibilidad a cefiderocol e imipenem/relebactam en *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia difícil de tratar (DTR) aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue”, aprobado por el Comité de Ética y Bioética de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión, con aprobación N.º 2026-CEB-FCS-UPeU-Nº076/2026, autorizo al Bachiller Felix Abel Garcia Olaya, identificado con DNI N.º 47722425, a utilizar los aislamientos bacterianos de *P. aeruginosa* obtenidos en el marco del proyecto antes mencionado.

La presente autorización comprende el uso de material biológico conservado en el laboratorio, correspondiente a aislamientos clínicos no repetidos de *Pseudomonas aeruginosa*, así como el uso de datos microbiológicos y variables de caracterización asociadas, debidamente codificadas y anonimizadas, con fines exclusivamente académicos y de investigación.

El material biológico autorizado será utilizado para el desarrollo de la tesis titulada: “Actividad in vitro de cefiderocol e imipenem/relebactam frente a aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo- β -lactamasas, 2024.” Desarrollada por el Bachiller Felix Abel García Olaya

Asimismo, el tesista autorizado se compromete a utilizar el material biológico y la información asociada únicamente para los fines establecidos en su tesis, sin realizar usos adicionales no contemplados en la presente autorización.

En señal de conformidad, se firma la presente autorización.

Lima, 27 de mayo de 2026



Benjamín Jarama Soto
DNI N.º 25522317

Anexo 5: Fotos de la investigación



1



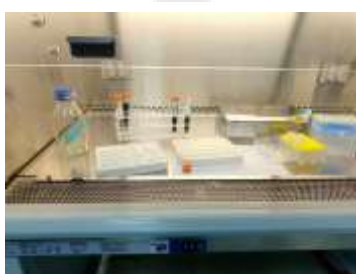
2



3



4



5



6



7



8



9

10% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto citado
- Texto mencionado
- Coincidencias menores (menos de 10 palabras)
- Base de datos de Crossref

Fuentes principales

- 8%  Fuentes de Internet
- 1%  Publicaciones
- 7%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Fuentes principales

8%	 Fuentes de Internet
1%	 Publicaciones
7%	 Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Internet	repositorio.uwiener.edu.pe	2%
2	Internet	repositorio.unfv.edu.pe	<1%
3	Internet	repositorio.unica.edu.pe	<1%
4	Internet	hdl.handle.net	<1%
5	Internet	repositorio.ucv.edu.pe	<1%
6	Trabajos entregados	Universidad Autonoma de Chile on 2025-06-13	<1%
7	Trabajos entregados	Universidad Tecnológica Centroamericana UNITEC on 2026-03-21	<1%
8	Trabajos entregados	Universidad Anáhuac México Norte on 2026-03-06	<1%
9	Trabajos entregados	Universidad Científica del Sur on 2025-07-16	<1%
10	Internet	www.ins.gob.pe	<1%
11	Internet	documentop.com	<1%