

Caracterización de los desenlaces clínicos más frecuentes en pacientes con neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas, tratados con terapia disponible en un centro de alta complejidad de la ciudad de Bucaramanga, entre 2018 y 2024

Juan David Berlinghieri Perez

Trabajo de grado para optar al título de especialista en medicina interna

Director:

Agustín Vega Vera

Especialista en enfermedades infecciosas

Codirectores:

Claudia Lucía Figueroa Pineda

Especialista en medicina interna, MSc. en epidemiología

Francisco Fernando Naranjo Junoy

Especialista neumología y cuidado crítico

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Departamento de medicina interna

Bucaramanga

2026

Tabla de Contenido

Introducción	9
1. Justificación	10
2. Marco teórico	11
2.1 Generalidades de la resistencia a los antibióticos	11
2.2 Epidemiología de la resistencia a los carbapénicos.....	13
2.3 Generalidades de la neumonía asociada al ventilador	14
2.4 Tratamiento de la neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas.....	18
2.5 Lesión renal aguda asociada al tratamiento antibiótico.....	20
3. Generalidades del proyecto y responsables	22
3.1 Nombre del proyecto.....	22
3.2 Investigadores.....	22
3.3 Grupo de investigación.....	23
4. Objetivos.....	24
4.1 Objetivo general.....	24
4.2 Objetivos específicos.....	24
5. Pregunta de investigación	25
6. Hipótesis	25
6.1 Hipótesis nula	25
6.2 Hipótesis alterna:.....	25
7. Metodología	25
7.1 Tipo de estudio.....	26
7.2 Marco muestral.....	26
7.2.1 Tipo de muestreo.....	26
7.2.2 Población objeto.....	26
7.2.3 Población Blanco	26
7.3 Lugar de estudio	26
7.4 Duración.....	26
7.5 Tamaño de la muestra.....	26

8. Criterios de elegibilidad.....	28
8.1 Criterios de inclusión.....	28
8.2 Criterios de exclusión.....	28
9. Análisis estadístico.....	29
9.1 Procedimiento de recolección de los datos.....	29
10. Variables.....	30
11. Consideraciones éticas.....	37
11.1 Lineamientos internacionales.....	37
11.1.1 Declaración de Helsinki.....	37
11.1.2 Informe de Belmont.....	37
11.1.3 Principios de bioética.....	38
11.2 Lineamientos nacionales.....	38
11.2.1. Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República Colombia.....	38
11.2.2 Tratamiento de datos personales.....	39
11.2.3 Ley 1581 del 2012: Derecho fundamental del Habeas Data.....	39
12. Fortalezas y debilidades.....	40
12.1 Fortalezas.....	40
12.2 Debilidades.....	41
13. Resultados.....	42
13.1 Hallazgos clínicos y sociodemográficos de los pacientes con neumonía asociada al ventilador.....	43
13.2 Prevalencia de pacientes con diagnóstico de neumonía asociada al ventilador, atendidos en el hospital universitario de Santander, que tuvieron cultivos positivos para enterobacterias productoras de carbapenemasas entre 2018 y 2024.....	46
13.3 Enlistar los hallazgos microbiológicos en relación con las enterobacterias productoras de carbapenemasas aisladas y sus patrones de resistencia.....	47
13.4 Desenlaces clínicos más frecuentes en pacientes con neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas, tratados con terapia disponible.....	49
13.5 Estimar la incidencia de mortalidad en la población a estudio.....	54
14. Discusión.....	56
15. Conclusiones.....	64
16. Cronograma.....	65

17.Presupuesto 66

Referencias bibliográficas..... 67

Índice de tablas

Tabla 1 Operacionalización de variables	30
Tabla 2 Diagnósticos que suscitaron la admisión a UCI en la población estudiada.....	44
Tabla 3 Análisis bivariado de la mortalidad en relación con diferentes desenlaces clínicos en la población con neumonía asociada al ventilador.	45
Tabla 4 Análisis bivariado de la mortalidad en relación con diferentes desenlaces clínicos y modalidades de tratamiento en la población con neumonía asociada al ventilador con aislamiento de enterobacterias productoras de carbapenemasas	52
Tabla 5 Análisis bivariado de lesión renal en relación con las diferentes variables clínicas y terapéuticas.	54
Tabla 6 Cronograma de actividades.....	65
Tabla 7 Presupuesto	66

Índice de figuras

Figura 1 Flujograma de selección de los sujetos del estudio	42
Figura 2 Distribución porcentual de aislamientos microbiológicos y la expresión de carbapenémicas en los diferentes géneros.	48
Figura 3 Distribución porcentual de aislamientos microbiológicos combinados.	48
Figura 4 Modalidades de tratamiento de NAV por enterobacterias resistentes a carbapénicos ..	50
Figura 5 Numero de sujetos supervivientes y fallecidos por año.	54
Figura 6 Variables asociadas a mayor mortalidad dentro de la población estudiada.	56

Resumen

Título: Caracterización de los desenlaces clínicos más frecuentes en pacientes con neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas, tratados con terapia disponible en un centro de alta complejidad de la ciudad de Bucaramanga, entre 2018 y 2024*

Autores: Juan David Berlinghieri Pérez, Agustín Vega Vera, Claudia Lucía Figueroa Pineda, Francisco Fernando Naranjo Junoy**

Palabras clave: Carbapenemasas, enterobacterias, neumonía, mortalidad.

Descripción: La neumonía asociada a ventilador (NAV) sigue representando una complicación grave a pesar de los avances en cuidado intensivo. Este estudio retrospectivo, realizado entre 2018 y 2024 en un hospital de Bucaramanga (Colombia), incluyó 189 adultos con NAV, excluyendo aquellos con aislamiento exclusivo de gram positivos. Se evaluaron características clínicas, hallazgos microbiológicos y factores asociados a mortalidad intrahospitalaria. Resultados: El 68% eran varones y la mediana de edad fue 58 años. El tiempo medio de hospitalización fue de 48 días y la NAV apareció tras una mediana de 10 días desde la intubación. El 43% presentaron COVID-19 grave y la mortalidad global alcanzó el 47%. Los principales patógenos aislados fueron *Klebsiella* Sp. (29,1%) y *Pseudomonas* Sp. (26,4%), detectándose carbapenemasas en el 31,75%, especialmente en *Pseudomonas* (40%). Un 32% tuvo coinfección por dos patógenos. Los factores de mayor mortalidad fueron: edad avanzada, puntuación SOFA alta, infección por bacterias productoras de carbapenemasa y necesidad de vasopresores. En conclusión, la alta prevalencia de COVID-19 grave en la cohorte podría explicar en buena medida la elevada mortalidad observada, mientras que *Klebsiella* y *Pseudomonas* se consolidan como los patógenos predominantes; el compromiso orgánico multisistémico y la presencia de resistencia bacteriana emergen como los principales determinantes pronósticos en esta población.

* Trabajo de grado

** facultad de salud, escuela de medicina; Director: Agustín Vega Vera Especialista en enfermedades infecciosas; Codirectores: Claudia Lucía Figueroa Pineda Especialista en medicina interna, MSc. en epidemiología; Francisco Fernando Naranjo Junoy Especialista neumología y cuidado crítico

Abstract

Title: Characterization of the most frequent clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, treated with available therapy at a high-complexity center in Bucaramanga, between 2018 and 2024 *

Authors: Juan David Berlinghieri Pérez, Agustín Vega Vera, Claudia Lucía Figueroa Pineda, Francisco Fernando Naranjo Junoy**

Key words: Carbapenemases, enterobacteriaceae, pneumonia, mortality.

Description: Ventilator-associated pneumonia (VAP) continues to represent a serious complication despite advances in intensive care. This retrospective study, conducted between 2018 and 2024 in a hospital in Bucaramanga (Colombia), included 189 adults with VAP, excluding those with exclusive isolation of Gram-positive organisms. Clinical characteristics, microbiological findings and factors associated with in-hospital mortality were evaluated. Results: 68% were men and the median age was 58 years. The mean length of hospital stay was 48 days and VAP developed after a median of 10 days from intubation. 43% had severe COVID-19 and overall mortality reached 47%. The main pathogens isolated were *Klebsiella* Sp. (29.1%) and *Pseudomonas* Sp. (26.4%), with carbapenemases detected in 31.75%, especially in *Pseudomonas* (40%). 32% had co-infection with two pathogens. The factors associated with higher mortality were: advanced age, high SOFA score, infection by carbapenemase-producing bacteria and the need for vasopressors. In conclusion, the high prevalence of severe COVID-19 in the cohort could largely explain the elevated mortality observed, while *Klebsiella* and *Pseudomonas* are confirmed as the predominant pathogens; multisystem organic involvement and the presence of bacterial resistance emerge as the main prognostic determinants in this population

*Degree work

**Director: Agustín Vega Vera, Specialist in Infectious Diseases

Co-directors: Claudia Lucía Figueroa Pineda, Specialist in Internal Medicine, MSc in Epidemiology; Francisco Fernando Naranjo Junoy, Specialist in Pulmonology and Critical Care

Introducción

Las enfermedades infecciosas causadas por bacterias resistentes son un problema que, si bien no es nuevo, su impacto en los procesos de salud/enfermedad de miles de pacientes que sufren infecciones de la más variada índole se hace cada vez más relevante en virtud del agotamiento progresivo de las opciones terapéuticas para manejarlas en relación con la emergencia de mecanismos de resistencia que anulan su efecto (1).

Dentro del espectro de las enfermedades infecciosas, la neumonía ocupa un lugar primordial debido a que según estadísticas nacionales de 2020, representa la primera causa de muerte de naturaleza infecciosa (2); dentro del abanico de presentación de esta enfermedad, la neumonía asociada a ventilador es una entidad con una mortalidad que va del 15% al 30% de los casos, reportada en los Estados Unidos (3) y en hasta el 44.8% se identifican gérmenes que exhiben multirresistencia a los antibióticos de acuerdo con hallazgos del estudio LATINAVE (4).

En el año 2015 la FDA aprobó el uso clínico de Ceftazidime + Avibactam, el cual resulta de la combinación de una molécula ya existente (Ceftazidime) con una molécula innovadora la cual tiene actividad inhibitoria sobre carbapenemasas de clase A y D, según la clasificación de Ambler (5) expresadas por diversos microorganismos gramnegativos de la familia *enterobacteriaceae*. El medicamento en cuestión ingresó al portafolio terapéutico de las instituciones de salud en nuestra ciudad aproximadamente entre 2021 y 2022; previo a su introducción, el tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias multidrogorresistentes se basaba en carbapénicos a altas dosis, polimixinas, aminoglicosidos y combinaciones de los anteriores (6).

1. Justificación

En la historia de la medicina se destacan, de entre muchos avances, tres que significaron grandes saltos hacia adelante en el avance de la profesión médica; éstos son, las vacunas, la invención de la anestesia y los antibióticos. La introducción de éstos al uso clínico han permitido dar tratamiento a enfermedades, que en la era pre antibiótica presentaban una elevada letalidad; sin embargo, las bacterias son organismos vivos en constante cambio y con gran capacidad adaptativa por lo que en la medida en que se han desarrollado nuevas moléculas también ha surgido resistencia a éstas; según la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2050 habrá 10 millones de muertes anuales relacionadas con infecciones causadas por microorganismos multidrogorresistentes (5).

En virtud de lo mencionado previamente, describir los desenlaces clínicos de los pacientes diagnosticados con neumonía asociada al ventilador, tratados con las diferentes terapias disponibles incluyendo el fármaco más recientemente incorporado al momento del desarrollo de este estudio, el ceftazidime avibactam, se considera pertinente dado que existen pocos estudios que comparen las diferentes modalidades de tratamiento que se han venido usando particularmente en nuestro entorno latinoamericano el cual presenta sus propias particularidades respecto a lo observado en la literatura de los países industrializados; adicionalmente, se sientan las bases para el desarrollo de nuevas políticas de uso racional de antibióticos en el contexto de neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias multidrogorresistentes.

2. Marco teórico

2.1 Generalidades de la resistencia a los antibióticos

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno presente en la naturaleza descrito incluso desde antes de la aparición de la penicilina, la cual fue la primera molécula de uso clínico. Al momento de hacerse las primeras pruebas en seres humanos de ésta, 12 de febrero de 1941 en el hospital John Radcliffe de Oxford Reino Unido, Ernest B. Chain, uno de sus descubridores, ya había descrito una penicilinasa con capacidad de anular su efecto, un año antes (7). Lo anterior obedece a una variedad de mecanismos adaptativos que los microorganismos han ido perfeccionando con el fin de sobreponerse al ataque mediado por moléculas con actividad antimicrobiana, sintetizadas por una amplia variedad de hongos y otras bacterias que compiten por el uso de los recursos nutricionales disponibles en el sustrato (1).

Las enterobacterias gramnegativas suponen un foco de interés cardinal en lo que respecta al desarrollo de nuevas moléculas debido a que exhiben múltiples mecanismos de resistencia con capacidad de anular el efecto de varias familias de antibióticos; de hecho, la OMS en 2015 adoptó un plan de acción global para controlar la resistencia a los antimicrobianos que incluye el fomento de la investigación y desarrollo de nuevas moléculas (8). Dentro de los múltiples mecanismos de resistencia que exhiben las enterobacterias gramnegativas, se destaca el de sintetizar enzimas con la capacidad de hidrolizar los diferentes antibióticos betalactámicos de uso convencional (9), los cuales suelen preferirse como primera línea terapéutica por su eficacia y perfil de seguridad favorable. Sin embargo, conforme se desarrollaron nuevos betalactámicos, a la par se identificaron

enzimas con capacidad de hidrolizarlos; en la actualidad la emergencia de betalactamasas con actividad carbapenemasa supone un reto debido a que los carbapénicos son el subgrupo de betalactámicos que son más estables ante la hidrólisis por diversos tipos de betalactamasas.

Las betalactamasas de interés clínico se clasifican en 4 grupos según la clasificación de Ambler (10). Se dividen de acuerdo al tipo de sitio activo y sustratos a los cuales son afines, las enzimas de clase A, C y D presentan un sitio activo con un núcleo de serina y se inhiben ante la presencia de ácido borónico; a su vez se identifican dentro de la clase A las penicilinasas, las betalactamasas de espectro extendido, y la carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae*; en la clase C se destacan las enzimas AmpC con actividad cefalosporinasa y en la clase D se encuentran las betalactamasas tipo OXA de las cuales se destaca la OXA-48, la cual presenta actividad carbapenemasa. La clase B corresponde a las enzimas cuyo sitio activo presenta un núcleo de zinc y que se inhiben con el ácido etildiaminotetra-acético (EDTA); aquí se incluyen las betalactamasas verona integron-encoded metallo-carbapenemase (VIM), la imipemen metalobetalactamasa (IMP) y la metalocarbenemasa de Nueva Delhi (NDM), todas con alta afinidad y capacidad de inactivar a los carbapénicos (11).

En el laboratorio de microbiología clínica es posible identificar fenotípicamente la presencia de uno o varios mecanismos de resistencia por los métodos de Kirby Bauer e idealmente por métodos automatizados de microdilución en caldo (Vitek®, MicroScan® y Phoenix®), que permiten evaluar la sensibilidad de la cepa a estudio en términos de concentración mínima inhibitoria, la cual es la mínima concentración de antibiótico que en un período de tiempo predeterminado es capaz de inhibir el crecimiento in vitro de un inóculo bacteriano previamente estandarizado (12), acompañados de test adicionales que permiten confirmar la presencia de

betalactamasas. Los puntos de corte para determinar la sensibilidad de los diferentes microorganismos están determinados por organismos internacionales como el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) (13), de los Estados Unidos, y el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (14). Los hospitales de nuestra ciudad a nivel general se apegan a los estándares de CLSI. En adición a la determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas por microdilución en caldo, o los halos de inhibición, si se aplica el cada vez menos usado método de Kirby Bauer, ante la eventual detección de resistencia a los carbapénicos en las pruebas previamente mencionadas, se deben aplicar test adicionales como el test de Hodge modificado, el test de EDTA, cuya positividad indicaría presencia de una metalo-carbapenemasa (enzimas de la clase B de Ambler) y el test del ácido borónico, el cual, cuando es positivo, indica que la carbapenemasa en la cepa en estudio, es de tipo serina (clases A y D de Ambler) (15)

2.2 Epidemiología de la resistencia a los carbapénicos

La mayoría de las carbapenemasas de interés clínico descritas en el párrafo anterior fueron detectadas entre finales de la década de 1980 y la primera década de los 2000, por lo que son un problema de aparición relativamente reciente. La carbapenemasa más común a nivel mundial es la carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* (16), conocida por su sigla KPC; ésta fue identificada por primera vez en el año de 1996 en el estado de Carolina del Norte en los Estados Unidos, en un aislamiento clínico de *K.pneumoniae*; sin embargo; dado que la enzima se encuentra presente en elementos genéticos móviles, presenta una rápida diseminación a otras enterobacterias (11). KPC es la carbapenemasa más prevalente en nuestro país; ésta fue identificada por primera vez en el año 2008 en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Medellín; el caso índice fue un paciente procedente de Israel que acudió a la ciudad para practicarse un transplante hepático (17); en la

actualidad, Colombia es un país endémico para KPC, a 2018, único país en la región en esta condición; *K.pneumoniae* es el patógeno más frecuentemente aislado con expresión de resistencia a carbapénicos en un 15,6% de los especímenes UCI (18)(19).

Las metalcarbapenemasas IMP, VIM y NDM, fueron descritas en los años 1988, 1997 y 2008 en Japón, Italia y Suecia, respectivamente. NDM es endémica del subcontinente indio y las demás enzimas presentan brotes esporádicos en la región mediterránea y en el sudeste asiático (18). En el departamento de Santander existe circulación documentada de KPC principalmente, seguido por VIM con casos registrados de NDM (20), y los microorganismos más frecuentemente aislados, de acuerdo con los datos de vigilancia epidemiológica en el Hospital Universitario de Santander, la enterobacteria resistente a carbapenicos más frecuentemente aislada fue *K. pneumoniae* con el 15%, que se correlaciona con la epidemiología nacional reportada previamente (21)

2.3 Generalidades de la neumonía asociada al ventilador

La neumonía asociada al ventilador es la forma de neumonía nosocomial más frecuente con el 87% de los casos; adicionalmente es la segunda infección nosocomial más frecuente en los pacientes críticamente enfermos, afectando al 27% de éstos (22). Las vías aéreas inferiores en las personas no afectadas por bronquitis crónica es normalmente estéril; por el contrario, la vía aerodigestiva por encima de las cuerdas vocales se encuentra colonizada por múltiples tipos de microorganismos; los mecanismos que en condiciones normales previenen la colonización de las vías aéreas inferiores por bacterias incluyen el barrido ciliar, el moco y el reflejo tusígeno, los cuales permiten eliminar las partículas patógenas que logran alcanzar esta porción del árbol bronquial. Más abajo, en los bronquiólos terminales y los alvéolos, los mecanismos de defensa

incluyen la presencia de macrófagos alveolares, los cuales tienen la capacidad de producir citoquinas que activan otros componentes del sistema inmune; también existe a este nivel actividad del sistema del complemento e inmunoglobulinas. En el paciente con ventilación mecánica existen una variedad de factores que impiden el normal funcionamiento de las barreras de defensa del sistema respiratorio; la intubación por un lado puede transportar microorganismos de la vía aerodigestiva, además de proveer una superficie para la formación de biofilm; asimismo, el paciente intubado tiene abolición del reflejo tusígeno. Lo anterior, asociado al estado de enfermedad crítica que impide el normal funcionamiento del sistema inmune, la presencia de elementos extraños que proveen una superficie para el crecimiento bacteriano, ambas, confluyen para favorecer la génesis de la neumonía asociada al ventilador (23).

En relación a la microbiología de la neumonía asociada al ventilador, en países europeos indican que los aislamientos de enterobacterias son los más frecuentes en neumonías posteriores al quinto día de intubación con el 33.8%, seguido de la infección polimicrobiana con el 23.5%, y en tercer lugar el *Staphylococcus aureus* con el 21.3% (24); en nuestra región, de acuerdo con el estudio LATINAVE al cual Colombia aportó alrededor del 60% de los pacientes, los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Klebsiella pneumoniae*, con aproximadamente el 22% de los aislamientos, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*, con el 19% de los aislamientos, y en tercer lugar, *Escherichia coli*, con el 14% de los aislamientos (4). Los principales factores de riesgo para desarrollar neumonía asociada al ventilador incluyen: género masculino, edad avanzada, tiempo de ventilación mecánica y estancia hospitalaria, quemaduras, comorbilidades, exposición previa a antibióticos y antecedentes de tabaquismo (25).

El diagnóstico de la neumonía asociada al ventilador es complejo dado que algunos síntomas comunes de la neumonía en pacientes no intubados podrían ser difíciles de identificar, además de que la presencia de opacidades en las imágenes diagnósticas podrían igualmente tener una interpretabilidad limitada dependiendo de la presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SRDA) o lesiones del parénquima pulmonar relacionadas con la patología inicial que suscitó la necesidad de la ventilación mecánica invasiva. De acuerdo con los criterios establecidos por el centro de control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos (CDC), la neumonía asociada al ventilador se debe sospechar en las siguientes circunstancias en pacientes que cumplen más de 48 horas de ventilación mecánica invasiva (26):

Dos o más imágenes de tórax seriadas con al menos uno de los siguientes:

- Infiltrado
- Consolidación
- Cavitación

El hallazgo relacionado con el punto anterior debe ser nuevo y persistente o progresivo y persistente. Lo anterior en conjunción con los criterios clínicos listados a continuación:

Al menos uno de los siguientes:

- Fiebre ($> 38.0^{\circ}\text{C}$)
- Leucopenia (≤ 4000 leucocitos/ mm^3) o leucocitosis ($\geq 12\ 000$ leucocitos/ mm^3)
- Para adultos ≥ 70 años, estado mental alterado sin otra causa reconocida

Y al menos dos de los siguientes:

• Nueva aparición de esputo purulento, cambio en las características del esputo, aumento de las secreciones respiratorias, o aumento de los requisitos de succión.

- Tos, disnea o taquipnea de nueva aparición o que empeora.

- Estertores o ruidos respiratorios bronquiales.
- Empeoramiento del intercambio de gases dado por desaturación de O₂ (por ejemplo, PaO₂/FiO₂ ≤ 240), aumento de los requisitos de oxígeno o aumento de la demanda del ventilador.

Una vez se sospecha el diagnóstico por los criterios clínicos e imaginológicos, se debe procurar lograr un aislamiento microbiológico con el fin de dar un tratamiento antibiótico efectivo y con el espectro más ajustado posible. Consensos de sociedades científicas de prestigio internacional como el publicado en 2017 por la Sociedad Respiratoria Europea (ERS), la Sociedad Europea de Cuidado Intensivo (ESCIM), la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID), y la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), propenden por el uso de mini lavado broncoalveolar, lavado broncoalveolar por broncoscopia y la toma de muestras de tracto respiratorio inferior por hisopo protegido (27); sin embargo, en nuestro medio no es usual la aplicación de estos métodos, en su lugar la técnica más aplicada y protocolizada en el medio local es el aspirado de secreción bronquial a través del tubo endotraqueal; el uso de ésta está avalado en la guía de neumonía asociada al ventilador publicada por la sociedad de enfermedades infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA) en su edición de 2016 (28), posterior a la toma de las muestras por los métodos anteriormente descritos, ambos consensos concuerdan en la necesidad de la realización de cultivos cuantitativos o semicuantitativos con pruebas de sensibilidad a fármacos. Luego de la toma de las muestras microbiológicas el siguiente paso es el inicio del tratamiento antibiótico.

2.4 Tratamiento de la neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas

El tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas supone un desafío para los clínicos dado que las opciones terapéuticas son limitadas; en el caso de la neumonía asociada al ventilador se plantean desafíos adicionales dado que el uso de antibióticos, particularmente de amplio espectro en el paciente crítico conlleva a la presión selectiva que induce la aparición de microorganismos resistentes. La instauración precoz de una terapia antibiótica se asocia a reducción en la mortalidad, en el estudio de Tuon y colaboradores realizado en dos unidades de cuidado intensivo en la ciudad de Curitiba en Brasil en el que se analizaron 112 pacientes con neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas; de 64 pacientes que fallecieron, se encontró que en el 70.3% de éstos no se había seleccionado una terapia antibiótica adecuada mientras que el 29.7% de los fallecidos habían recibido al menos un antimicrobiano activo contra el microorganismo causante de la neumonía (6). Antes de la aparición de los inhibidores específicos de carbapenemasa como el avibactam, el tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas incluyendo la neumonía asociada al ventilador se soportaba en otros medicamentos de uso clínico menos cotidiano en comparación a los betalactámicos como los aminoglicósidos y las polimixinas (29)(6); sin embargo, estas opciones presentan limitaciones de variada índole, en el caso de los aminoglicósidos, la farmacocinética y farmacodinámica de éstos se ve alterada en el paciente críticamente enfermo, impidiendo que se alcancen concentraciones plasmáticas efectivas, además de su alto potencial nefrotóxico (30); en un estudio llevado a cabo en Grecia en 2019 se evaluó la sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC a diferentes aminoglicósidos, encontrándose que la

sensibilidad a gentamicina y amikacina, que son concretamente los aminoglicósidos de uso más extendido en nuestro medio, fue solo del 61.3% y el 31.3%, respectivamente con base en puntos de corte de CLSI (31); ésto, en parte se explica por el hecho de que la transmisión molecular de los mecanismos de resistencia a antimicrobianos por medio de plásmidos e integrones suele incluir varios mecanismos en simultáneo que confieren resistencia a varias familias de antimicrobianos (32). Por otro lado las polimixinas, las cuales tradicionalmente se han usado como antibióticos de última línea dado que suelen conservar actividad contra la mayoría de las enterobacterias resistentes, sin embargo presentan un elevado potencial de nefrotoxicidad, y la resistencia a éstas está documentada desde la identificación del gen MCR-1 en cepas de *Escherichia coli* obtenidas del tracto gastrointestinal de cerdos en granjas en China en el año 2011 y luego los hallazgos publicados en 2015 (33); adicionalmente, el mencionado gen está presente en elementos genéticos móviles lo que ha ocasionado su diseminación más allá de las fronteras de China; de hecho, se sabe de la existencia de MCR-1 en Latinoamérica incluso desde el año 2012 cuando se detectó en 2 pacientes en Argentina (34). Con el fin de no perder las ventajas del uso de los betalactámicos, se estudiaron aproximaciones alternativas como la administración de carbapénicos en combinación, bajo la hipótesis de que al combinar ertapenem con doripenem se lograría saturar los sitios activos de las carbapenemasas con el ertapenem permitiendo conservar la actividad de doripenem o el meropenem; un estudio de 2011 realizado en un modelo murino encontró que la aplicación de doble carbapénico era capaz de mantener una disminución de 3 logaritmos en la densidad de microorganismos durante 16 horas, frente a 6 horas con la monoterapia (35); posteriormente en 2020, un meta-análisis de Li y colaboradores que analizó 21 estudios, de los cuales 18 eran estudios de cohorte, y 3 ensayos clínicos, encontró que la mortalidad entre pacientes con infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas tratados con régimen de doble

carbapénico fue menor con un OR de 0.44 y un intervalo de confianza 95% de 0.24 - 0.82 y un valor *P* de 0.009 (36). En la actualidad, con base en resultados del estudio REPROVE en el cual se determinó la no inferioridad del tratamiento con ceftazidime avibactam en neumonía asociada al ventilador en comparación al tratamiento estándar (37), consensos internacionales en relación al tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias resistentes como el publicado por la IDSA en el año 2022, recomiendan el uso de ceftazidime avibactam ante el aislamiento de enterobacterias resistentes a carbapénicos, y en los casos en que se determine la existencia de una metaloenzima con adición de aztreonam (38).

2.5 Lesión renal aguda asociada al tratamiento antibiótico

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en el paciente crítico; de acuerdo a un metaanálisis de 92 estudios que incluyó datos provenientes de países desarrollados y países en desarrollo, encontró una incidencia de lesión renal aguda en pacientes en unidades de cuidado intensivo entre el 35.1% y el 39.3%. La presencia de la lesión renal aguda se asoció a una mortalidad de 30.8%, en países desarrollados y 54.8%, en países no desarrollados (39).

La lesión renal aguda no presenta una causa fisiopatológica única. Una variedad de condiciones que frecuentemente se asocian al paciente crítico como el choque de cualquier etiología, la sepsis, la microangiopatía trombótica o la preeclampsia, ocasionan daño renal en diferentes grados de severidad; paralelamente, los medicamentos son una causa independiente de daño renal, que en conjunción con las entidades nosológicas anteriormente mencionadas contribuyen a la severidad de la lesión renal (40); en virtud a lo anteriormente mencionado, la nefrotoxicidad asociada al tratamiento antimicrobiano es un parámetro de importancia capital en

relación a otros desenlaces clínicos más allá de la erradicación del microorganismo relacionado con la neumonía asociada al ventilador.

Dentro de los medicamentos usados para el tratamiento de la neumonía asociada al ventilador, las polimixinas son un grupo particularmente importante dado que son medicamentos que si bien permanecen microbiológicamente activos contra los microorganismos resistentes a carbapénicos, con excepciones ya mencionadas previamente; por otro lado, presentan una nefrotoxicidad importante, entre 2009 y 2016 se realizaron cinco estudios en pacientes con fibrosis quística que requirieron tratamientos con polimixina B o colistina, de acuerdo con definición RIFLE de lesión renal aguda; se encontraron incidencias de lesión renal aguda que oscilaron entre el 25% y el 75% entre las dos moléculas; para cuatro de los cinco estudios, la mayor incidencia de lesión renal se asoció al tratamiento con colistina; en el estudio de Phe et al de 2014, la diferencia fue particularmente acusada encontrándose casi el doble de incidencia de lesión renal aguda en pacientes tratados con colistina, en relación a los tratados con polimixina B (41).

Los aminoglicósidos por otro lado son medicamentos que en la actualidad ya no se usan como antibioticoterapia de primera línea; de hecho, para febrero de 2023, CLSI restringió los aminoglicósidos sólo para aislamientos en orina (42); si bien fueron medicamentos revolucionarios en el momento en que entraron en el escenario clínico e incluso fueron los primeros fármacos activos en contra de *Mycobacterium tuberculosis*, por otro lado presentan dos grandes falencias: por una parte presentan una ototoxicidad importante, ésta puede discriminarse en vestibulotoxicidad, siendo la gentamicina el principal representante, y la coceleotoxicidad donde amikacina es el medicamento más asociado a esta complicación. La ototoxicidad en general, incluyendo ambos subtipos, puede alcanzar una incidencia del 2.3% en pacientes tratados con

aminoglicósidos y esta complicación no parece mitigarse con el fraccionamiento de las dosis (43); por otro lado, la nefrotoxicidad de los aminoglicósidos es bien conocida y afecta hasta un 25% de los pacientes tratados con éstos, producen su efecto nefrotóxico por 3 vías: toxicidad tubular directa, reducción en el flujo sanguíneo renal y filtración glomerular (44).

Los betalactámicos como familia, incluyendo a los carbapénicos y a ceftazidime avibactam de forma puntual son medicamentos poco nefrotóxicos; éstos deben ser ajustados ante casos de lesión renal, sin embargo no contribuyen de forma significativa a causar daño renal mediado por medicamentos. (45)(46)

3. Generalidades del proyecto y responsables

3.1 Nombre del proyecto

Caracterización de los desenlaces clínicos más frecuentes en pacientes con neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas, tratados con terapia disponible, en un centro de alta complejidad de la ciudad de Bucaramanga entre 2018 y 2024.

3.2 Investigadores

Directores:

- **Juan David Berlinghieri Pérez**

Médico residente medicina interna

Correo electrónico: jdbp2092@hotmail.com

➤ **Agustín Vega Vera**

Médico internista subespecialista en enfermedades infecciosas

Correo electrónico: avegavera@gmail.com

Codirectores:

➤ **Claudia Lucía Figueroa Pineda**

Médica internista magíster en epidemiología

Correo electrónico: clalufi@uis.edu.co

➤ **Francisco Fernando Naranjo Junoy**

Médico internista subespecialista en neumología y cuidado crítico

Correo electrónico: fnaranjoju@gmail.com

3.3 Grupo de investigación

El grupo GERMINA (Grupo para la Renovación Educativa de la Medicina Interna) es un grupo de investigación conformado por profesores, residentes y estudiantes del departamento de Medicina Interna de la Universidad Industrial de Santander cuyo objetivo principal es evaluar y renovar las estrategias educativas tradicionales y formular, implementar, desarrollar, investigar y aplicar nuevas estrategias de enseñanza, aprendizaje y evaluación en el campo de la medicina interna. Cuenta con el aval del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Caracterizar los desenlaces clínicos más frecuentes en pacientes con neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas, tratados con terapia disponible.

4.2 Objetivos específicos

- 1.) Describir los hallazgos clínicos y sociodemográficos de los pacientes con neumonía asociada al ventilador.
- 2.) Establecer la prevalencia de pacientes con diagnóstico de neumonía asociada al ventilador, atendidos en el hospital universitario de Santander, que tuvieron cultivos positivos para enterobacterias productoras de carbapenemasas entre 2018 y 2024.
- 3.) Enlistar los hallazgos microbiológicos en relación con las enterobacterias productoras de carbapenemasas aisladas y sus patrones de resistencia.
- 4.) Estimar la incidencia de mortalidad en la población en estudio.

5. Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en los desenlaces clínicos más frecuentes en pacientes con neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas, tratados con la terapia antimicrobiana disponible?

6. Hipótesis

6.1 Hipótesis nula: No existen diferencias en los desenlaces clínicos más frecuentes en pacientes con neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas, tratados con la terapia antimicrobiana disponible.

6.2 Hipótesis alterna: Existen diferencias en los desenlaces clínicos más frecuentes en pacientes con neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas, tratados con la terapia antimicrobiana disponible.

7. Metodología

7.1 Tipo de estudio

Estudio observacional de cohorte descriptiva.

7.2 Marco muestral

7.2.1 Tipo de muestreo

No probabilístico por conveniencia.

7.2.2 Población objeto

Todos los registros de individuos mayores de 18 años que hayan estado hospitalizados en unidad de cuidados intensivos y durante su evolución hayan presentado clínica compatible con neumonía asociada al ventilador que cumplan criterios para la misma

7.2.3 Población Blanco

Todos los registros de individuos mayores de 18 años que hayan estado hospitalizados en unidad de cuidados intensivos y durante su evolución hayan presentado clínica compatible con neumonía asociada al ventilador que cumplan criterios para la misma, con aislamiento de una enterobacteria productora de carbapenemasa de acuerdo con los puntos de corte en MIC fijados por CLSI en el antibiograma.

7.3 Lugar de estudio

Hospital Universitario de Santander.

Sede Principal, Carrera 33 # 28-82. Bucaramanga, Santander, Colombia.

7.4 Duración

1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2024.

7.5 Tamaño de la muestra

La disponibilidad en la literatura de ensayos clínicos aleatorizados en los cuales se compare directamente el tratamiento con ceftazidime avibactam versus otras terapias disponibles en los

casos de neumonía asociada a ventilador causada por enterobacterias resistentes a carbapénicos, es escasa. La mayoría de la información independiente disponible, no auspiciada por la industria farmacéutica, proviene de trabajos con un número muy reducido de pacientes en los que en muchos casos se evalúa el desempeño del fármaco en diversos tipos de infecciones, siendo la neumonía asociada al ventilador (NAV) un número minoritario de pacientes (47)(48). En razón a que la NAV es un evento de elevada mortalidad que eventualmente puede asociarse a selección de microorganismos resistentes por presión selectiva que a su vez pone en riesgo a otros pacientes en las unidades de cuidado intensivo por transmisión horizontal de éstos, las políticas institucionales de la amplia mayoría de clínicas y hospitales procuran activamente mantener la incidencia de NAV al mínimo. En razón a lo anterior los casos disponibles para análisis en el periodo 2018 hasta el momento en que se redactó este protocolo no superan los 200, de acuerdo con los registros de vigilancia epidemiológica del hospital universitario de Santander; siendo la incidencia de unos 2 a 3 casos por mes en promedio, con picos que coinciden con los picos epidemiológicos de COVID-19. Tomando en cuenta lo expuesto antes, se calcula un tamaño de muestra partiendo de los resultados del estudio LATINAVE (4) el cual agrupó un total de 143 pacientes de Colombia, Venezuela, México, Perú y Bolivia. Con base en la prevalencia de los aislamientos de enterobacterias más y menos frecuentes, *K.pneumoniae* y *E.coli*, que representan el 22% y 14% respectivamente; se toma una prevalencia intermedia del 18%, más un 10% de pérdidas, con base en este último caso muestra calculada por método de Fleiss crudo, es de 188 individuos y 218 por método de Fleiss con corrección de continuidad.

8. Criterios de elegibilidad

8.1 Criterios de inclusión

- Se analizaron registros de individuos que al momento de su ingreso a la unidad de cuidados intensivos fuesen mayores de 18 años
- Inicio de síntomas >48 horas luego de la intubación orotraqueal.
- Hallazgo radiográfico compatible con infiltrado nuevo o en evolución.
- ≥ 1 signo sistémico de infección.
- ≥ 2 signos o síntomas respiratorios.
- Muestra obtenida de las vías respiratorias para tinción de Gram y cultivo en las primeras 48 horas luego de la aparición de signos y síntomas.

8.2 Criterios de exclusión

- Aislamiento únicamente de patógenos Gram-positivos.
- Aislamiento de *Stenothropomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* o microorganismo positivo para test de EDTA en el antibiograma.
- Haber recibido <7 días de tratamiento con la terapia de interés.
- Individuo que completó el seguimiento en una institución diferente a las institución vinculada al estudio.
- Aislamiento de un patógeno sin expresión de resistencia a carbapénicos.

9. Análisis estadístico

Se construyó la base de datos utilizando el programa Microsoft Office Excel. Ésta posteriormente se exportó al software STATA versión 16.0 para el análisis de estos; la base de datos fue elaborada por Juan David Berlinghieri investigador principal, y posteriormente los datos recolectados fueron sometidos a análisis estadístico por los miembros del equipo investigador relacionados en el numeral 4.2 en cabeza de la Dra. Claudia Figueroa como asesora epidemiológica y experta en metodología de investigación.

1.) Para el análisis univariado según el tipo de variables (numéricas o cualitativas), se usaron medidas de tendencia central con sus respectivas medidas de dispersión según su distribución (paramétrica o no paramétrica), media y desviación estándar, mediana y rango intercuartil, respectivamente; y se calcularon las proporciones con sus intervalos de confianza (IC 95%) para describir la distribución de las variables cualitativas. 2) en el análisis bivariado se exploraron comparación de proporciones a través de chi 2 o fisher, y comparaciones de medias o medianas con t test o prueba de Mann Whitney. según correspondía. Con significancia estadística de $p < 0.05$

9.1 Procedimiento de recolección de los datos

Posterior a la aprobación por parte los comités de ética respectivos se solicitaron de manera escrita a la unidad de estadística del hospital universitarios los datos respectivos a los casos que desarrollaron neumonía asociada al ventilador acaecidas en el periodo de observación (enero del año 2018 y diciembre del año 2023) los cuales se encuentran debidamente censados por la oficina de vigilancia epidemiológica del Hospital Universitario de Santander. Paralelamente para la

consecución de datos microbiológicos se cruzó la misma información de los casos censados con los registros de cultivos en el laboratorio de la institución. La información fue recolectada y consignada en la base de datos por Juan David Berlinghieri investigador principal, de manera anonimizada (números secuenciales).

10. Variables

Tabla 1

Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición de la variable	Operacionalización de la variable
Variables independientes			
Año	Cuantitativa discreta	Año de ocurrencia del evento	1.) 2018, 2.) 2019, 3.) 2020, 4.) 2021, 5.) 2022, 6.) 2023, 7.) 2024
Género	Cualitativa dicotómica	Sexo fenotípico	1.) Hombre, 0.) Mujer
Edad	Cuantitativa discreta	Número de años desde el nacimiento	Años cumplidos con números enteros
Raza	Cualitativa categórica	Grupo racial al que pertenece el paciente	1.) Caucásico, 2.) Afrocolombiano, 3.) Indígena, 4.) Otro.
Lugar de residencia	Cualitativa categórica	Jurisdicción donde se encuentra domiciliado el paciente	1.) Prov. Metropolitana, 2.) Soto Norte, 3.) Yariguíes, 4.) García Rovira, 5.) Guantán, 6.) Comunera, 7.) Vélez, 8.) Bolívar, 9.) Cesar, 10.)

			Antioquia, 11.) Otros.
Escolaridad	Cualitativa categórica	Grado de escolaridad alcanzado	1.) Analfabeta, 2.) Primaria, 3.) Bachillerato, 4.) Técnico o tecnológico, 5.) Profesional, 6.) Maestría o doctorado.
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Índice del peso en relación con la estatura del paciente	IMC en números enteros
Índice de comorbilidad de Charlson	Cuantitativa continua	Supervivencia a 10 años en relación con la carga de comorbilidad del individuo	Puntaje del Índice de Charlson en números enteros
Índice de SOFA	Cuantitativa continua	Valor disfunción orgánica medido entre las 48hr antes o después del Dx de NAV	Puntaje en números enteros 0 a 24
Antecedente de enfermedad coronaria	Cualitativa	Antecedente de infarto de miocardio o angina de pecho	1.) Antecedente de enfermedad coronaria, 0.) No antecedente de enfermedad coronaria
Antecedente de falla cardiaca	Cualitativa	Antecedente de falla cardiaca definida por criterios de la sociedad europea de cardiología	1.) Falla cardíaca, 0.) No falla cardíaca
Antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Cualitativa	Antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica definida por criterios de la GOLD	1.) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 0.) No enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Antecedente de enfermedad renal crónica	Cualitativa	Antecedente de enfermedad renal crónica definida	1.) Enfermedad renal crónica, 0.) No

		por criterios de Kdigo	enfermedad renal crónica
Antecedente de diabetes mellitus	Cualitativa	Antecedente de diabetes definida por criterios ADA	1.) Diabetes mellitus, 0.) No Diabetes mellitus
Antecedentes de enfermedad reumatológica	Cualitativa	Antecedente de alguna enfermedad autoinmune tal como lupus, artritis reumatoidea, dermatomiositis, espondilitis anquilosante, entre otros	1.) Enfermedad reumatológica, 0.) No enfermedad reumatológica
Antecedente de neoplasia hematológica	Cualitativa	Antecedente de una neoplasia hematológica como leucemias, linfoma o mieloma multiple	1.) Antecedente de neoplasia hematológica, 0.) No antecedente de neoplasia hematológica
Antecedente de cáncer	Cualitativa	Antecedente de una neoplasia sólida conocida	1.) Cáncer, 0.) No Cáncer
Antecedente de cirrosis	Cualitativa	Antecedente de cirrosis hepática	1.) Cirrosis, 0.) No Cirrosis
Infeccion concurrente por COVID-19	Cualitativa	Infeccion por SARS-CoV2 diagnosticada durante la hospitalización	1.) COVID-19 positivo, 0.) COVID-19 negativo
Antecedente de infección por VIH y estadio	Cualitativa	Antecedente de infección por VIH y estadio de acuerdo con clasificación CDC 2014	1.) Infección por VIH, estadio 1, 2.) infección por VIH estadio 2, 3.) infección por VIH estadio 3, 0.) No Infección por VIH
Intervenciones quirúrgicas previas a ingreso a UCI	Cuantitativa discreta	Número de intervenciones quirúrgicas previas a ingreso a UCI	0.) No intervenciones, 1.) 1-3, 2.) 4-6, 3.) >6
Condición de embarazo	Cualitativa	Embarazo confirmado al momento de la internación en UCI	1.) Embarazo, 0.) No Embarazo

Tipo de diagnóstico que condujo a la internación en UCI	Cualitativa	Tipo de enfermedad de base que condujo a la internación en UCI	1.) Enfermedad médica, 2.) Enfermedad quirúrgica no trauma, 3.) Trauma, 4.) Causa ginecobstétrica, 5.) Quemaduras.
Nueva aparición de esputo purulento, cambio en las características del esputo, aumento de las secreciones respiratorias, o aumento de los requisitos de succión.	Cualitativa	Criterio clínico de neumonía asociada al ventilador	1.) Criterio presente 0.) Criterio ausente
Estertores o ruidos respiratorios bronquiales	Cualitativa	Criterio clínico de neumonía asociada al ventilador	1.) Ruidos respiratorios alterados, 0.) Ruidos respiratorios normales
Distermia	Cualitativa	Temperatura corporal mayor de 38° o menor de 36° en el momento del diagnóstico de NAV	1.) Temperatura <36° 0.) Temperatura 36-37.9 2.) Temperatura >38°
Empeoramiento del intercambio de gases dado por desaturación de O ₂ (por ejemplo, PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 240), aumento de los requisitos de oxígeno o aumento de la demanda del ventilador.	Cualitativa	Criterio clínico de neumonía asociada al ventilador	1.) Criterio presente, 0.) Criterio ausente
Opacidad diferente a consolidación neumónica o cavitación en rayos X o TAC	Cualitativa	Criterio imaginológico de neumonía asociada al ventilador	1.) Criterio presente, 0.) Criterio ausente
Consolidación neumónica en rayos X o TAC	Cualitativa	Criterio imaginológico de neumonía asociada al ventilador	1.) Criterio presente, 0.) Criterio ausente
Cavitación en rayos X o TAC	Cualitativa	Criterio imaginológico de neumonía asociada al ventilador	1.) Criterio presente, 0.) Criterio ausente

Derrame pleural en rayos X o TAC	Cualitativa	Hallazgo imaginológico asociado a neumonía	1.) Criterio presente, 0.) Criterio ausente
Valor de glóbulos blancos totales	Cuantitativa discreta	Recuento de leucocitos por ml en el hemoleucograma	1.) < 4000, 2.) 4000-10000, 3.) 10000-20000, 4.) >20000
Valor de plaquetas	Cuantitativa discreta	Recuento de plaquetas por ml en el hemograma	1.) <50000, 2.) 50000-150000, 3.) 150000-450000, 4.) >450000
Valor de bilirrubina	Cuantitativa discreta	Valor de bilirrubina en mg/dl	1.) <1.2, 2.) 1.2-1.9, 3.) 2.0-5.9, 4.) 6-11.9, 5.) >12
Aislamientos microbiológicos en secreción bronquial	Cualitativa	Microorganismo aislado en cultivo de muestra de secreción bronquial.	1.) Klebsiella Sp, 2.) Pseudomonas Sp, 3.) Escherichia Sp, 4.) Enterobacter Sp, 5.) Saphylococcus Sp, 6.) Otros
Microorganismo aislado en secreción bronquial que expresa producción de carbapenemasa	Cualitativa	Productor de alguna betalactamasa con actividad carbapenemasa	1.) Productor de carbapenemasa 0.) No productor de carbapenemasa
Aislamientos microbiológicos en hemocultivos	Cualitativa	Microorganismo aislado en hemocultivos	0.) No aislamiento, 1.) Klebsiella Sp, 2.) Pseudomonas Sp, 3.) Escherichia Sp, 4.) Enterobacter Sp, 5.) Saphylococcus Sp, 6.) Candida Sp, 7.) Otros
Otros cultivos microbiológicos	Cualitativa	Tipo de cultivo donde se realizó aislamiento microbiológico diferente a hemocultivos o CSB	0.) No aislamiento, 1.) Urocultivo, 2.) Cultivo SNC, 3.) Cultivo abdominal profundo, 4.) Cultivo de tejidos blandos, 5.) Cultivo de hueso.
Aislamientos microbiológicos en otros cultivos	Cualitativa	Microorganismo aislado en otros cultivos microbiológicos	0.) No aislamiento, 1.) Klebsiella Sp, 2.) Pseudomonas Sp, 3.) Escherichia Sp,

			4.) Enterobacter Sp, 5.) Saphylococcus Sp, 6.) Candida Sp, 7.) Otros
Uso de catéter venoso central	Cualitativa	Presencia de acceso intravascular de tipo central	0.) No catéter, 1.) Catéter
Uso de antibióticos previo a diagnóstico de NAV	Cualitativa	Exposición a antibióticos para el manejo de otras infecciones distintas a NAV por EPC	1.) Penicilinas, 2.) Cef 1-2 gen, 3.) Cef 3-4 gen, 4.) P/T, 5.) Carbapénico, 6.) Quinolona, 7.) AG, 8.) C/T, 9.) Abx anti MRSA
Uso de esteroides	Cualitativa	Exposición a esteroides antes del dx de NAV	0.) No esteroide, 1.) Uso de al menos una (1) dosis de algún esteroide
Requerimiento de vasopresores/inotrópicos	Cualitativa	Requerimiento de uso de norepinefrina, epinefrina, azul de metileno o vasopresina	0.) No uso de vasopresores, 1.) Uso de vasopresores
Tratamiento con aminoglicósidos	Cualitativa	Uso de antibióticos del grupo aminoglicósidos (amikacina, gentamicina, estreptomycin)	0.) No uso de aminoglicósidos 1.) Uso de aminoglicósidos
Tratamiento con polimixinas	Cualitativa	Uso de antibióticos del grupo polimixinas (Polimixina B, Polimixina E)	0.) No uso de polimixinas 1.) Uso de polimixinas
Tratamiento con carbapénicos	Cualitativa	Uso de antibioticos del grupo carbapénicos (Meropenem, Ertapenem, Imipenem, Doripenem)	0.) No uso de carbapénicos 1.) Uso de carbapénicos
Tratamiento con ceftazidime avibactam	Cualitativa	Tratamiento con ceftazidime avibactam (CAZ/AVI)	0.) No uso de CAZ/AVI 1.) Uso de CAZ/AVI

Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa continua	Días de estancia en el hospital desde la admisión hasta el alta o fallecimiento	Valor de días en números enteros
Días de estancia en UCI	Cuantitativa	Días de estancia en el hospital desde el ingreso a la unidad hasta la salida de la misma o el fallecimiento	Valor de días en números enteros
APACHE-II al ingreso a UCI	Cuantitativa	Puntaje en la escala Acute Physiology and Chronic Health Evaluation versión II	1.) 0-9, 2.) 10-19, 3.) 20-29, 4.) >30
Días de ventilación mecánica	Cuantitativa	Días desde la intubación hasta el diagnóstico de neumonía	Valor de días en números enteros
Días entre IOT y Dx de NAV	Cuantitativa	Días desde la instauración del soporte ventilatorio hasta la extubación	Valor de días en números enteros
Variables dependientes o desenlaces			
Mortalidad intrahospitalaria	Cualitativa	Fallecimiento del individuo durante la hospitalización	1.) Individuo fallecido, 0.) Individuo vivo al final de la hospitalización
Ubicación de la mortalidad	Cualitativa	Sólo en los pacientes fallecidos , ¿el fallecimiento se dio en UCI vs en sala de hospitalización?	1.) Mortalidad en UCI, 0.) Mortalidad en sala de hospitalización
Lesión renal	Cualitativa	Aumento de la creatinina al menos a 1.5 veces la creatinina basal, aumento de 0.3mgdl en 2 días, o gasto urinario	1.) Lesión renal, 0.) No lesión renal

<0.5ml/kg/hr por 6-
12hr

11. Consideraciones éticas

El presente estudio se diseñó a la luz de la normatividad nacional e internacional vigente en materia de bioética, con el fin de salvaguardar los derechos de los individuos.

11.1 Lineamientos internacionales

11.1.1 Declaración de Helsinki

Como principio fundamental se mantuvo el respeto por el individuo, la confidencialidad de la información sensible y la protección de ésta. El bienestar de los individuos está por encima de los intereses de la investigación.

Dentro de este proyecto en atención al décimo principio de la declaración hubo apego a la normatividad vigente en el país, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No hubo lugar a que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquier medida de protección para las personas, establecida en esta declaración.

11.1.2 Informe de Belmont

Se tuvieron en cuenta los tres principios éticos fundamentales: respeto a los individuos, mediante la confidencialidad de su información; beneficencia y justicia.

11.1.3 Principios de bioética

Justicia: Se incluyeron todos los registros de individuos que cumplieran los criterios de inclusión y los datos fueron analizados sin discriminación por género edad raza o servicios tratantes.

Beneficencia: Con el desarrollo de la presente investigación se buscó generar resultados científicamente válidos y confiables que permitan contribuir a la generación de recomendaciones que mejoren los estándares de cuidado de los pacientes afectados por neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas.

No maleficencia: Ningún sujeto incluido en el estudio fue sometido a riesgo, ya que los datos no serán utilizados para ningún señalamiento individual o de grupo, el interés académico prevalece para una mejor interpretación y orientación de futuros casos.

Autonomía: Se mantuvo el principio de autonomía dado que la información clínica y demográfica es custodiada en las bases de datos de la institución, quien con el comité de ética institucional avalan basados en el artículo 10 de la ley 1581 de 2012, en mayores de 18 años tratamiento de información autorizada con fines científicos. Además, el Hospital Universitario de Santander solicita, dentro de los documentos de ingreso a la institución, consentimiento para el uso *a posteriori* de la información clínica con fines investigativos.

11.2 Lineamientos nacionales

11.2.1. Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República Colombia

Según el artículo 11 clasifica esta investigación como “sin riesgo” al ser un estudio retrospectivo. En el artículo 16 de la esta resolución se expresa que los estudios sin riesgo pueden

ejecutarse sin solicitar consentimiento expreso directo de los participantes.

11.2.2 Tratamiento de datos personales

11.2.3 Ley 1581 del 2012: Derecho fundamental del Habeas Data

Se registró la información en un instrumento digital en la forma de una base de datos. En ésta se codificó cada uno de los participantes, garantizando absoluta confidencialidad, privacidad y anonimato, según la ley 1581 del 2012, Decreto 1377 de 2013 e igualmente se protegieron los datos personales, dando cumplimiento a la resolución de Rectoría de la UIS 1227 del 2013. La base de datos permanecerá en un medio físico (disco duro externo), bajo custodia de la Universidad industrial de Santander (Escuela de Medicina, Departamento de Medicina Interna) en la secretaría de posgrado del departamento en un gabinete con llave al cual solo tendrán acceso los 4 investigadores principales adjuntos al presente trabajo, bajo las normas establecidas por el Ministerio de Salud de Colombia y consignadas en la Resolución 1995 de 1999; Los resultados serán presentados al Hospital Universitario de Santander y a la Universidad Industrial de Santander para análisis interno y posible determinación de refuerzos o implementación de medidas de intervención que controlen los factores de riesgo modificables en la atención oportuna de pacientes con la patología objeto de estudio en este trabajo. La información obtenida fue tabulada en una base de datos en el software Microsoft Office Excel, ésta fue debidamente anonimizada por números secuenciales y se le realizó su debida custodia dentro del Departamento de Medicina Interna, donde permanecerá almacenada por un periodo de 10 años. La investigación solo se llevó a cabo una vez se obtuvo la aprobación por parte de los comités de ética de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI) y del Hospital Universitario de Santander.

Para resolver dudas, puede contactar en cualquier momento a:

Juan David Berlinghieri Pérez, al correo electrónico jdbp2092@hotmail.com.

Para preguntas, aclaraciones o inquietudes acerca de los aspectos éticos de esta investigación puede comunicarse con los Comités que han dado aprobación a este protocolo:

1.- Comité de Ética en Investigación Científica UIS (Universidad Industrial de Santander), se puede comunicar al teléfono: (607) 634 4000 ext. 3808, o enviar correo electrónico a: comitedetica@uis.edu.co

2.- Comité Técnico Científico de Investigación ESE HUS (Hospital Universitario de Santander), se puede comunicar al teléfono: (607) 691 0030 ext. 182 - 178, o enviar correo electrónico a: tecnicocientificodeinvestigacion@hus.gov.co

3.- Comité de Ética en Investigación ESE HUS (Hospital Universitario de Santander), se puede comunicar al teléfono: (607) 691 0030 ext. 182 - 178., o enviar correo electrónico al: comiteeticaeinvestigacion@hus.gov.co

12. Fortalezas y debilidades

12.1 Fortalezas

El estudio propuesto en el presente documento, a septiembre de 2023, es el primero en caracterizar los desenlaces clínicos más frecuentes relacionados con el uso de ceftazidime/avibactam como terapia innovadora y las mejores terapias disponibles previo a su implementación en el tratamiento de neumonía asociada a ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas en la región y aportará información epidemiológica con

implicaciones clínicas, diagnósticas y relacionada con el uso racional de antibióticos en esta población.

Dentro de la literatura nacional publicada no existen datos que describan como han sido los desenlaces de los pacientes tratados con ceftazidime avibactam en el contexto de la neumonía asociada al ventilador, y en la literatura mundial igualmente, la información independiente disponible se basa en series con pocos pacientes afectados por la mencionada enfermedad.

El estudio incluye el análisis de pacientes con neumonía asociada al ventilador tratados tanto con ceftazidime avibactam como las terapias que se daban previo a su introducción lo que permitirá explorar diferencias en, factores relacionados con mortalidad y variables clínicas, además de lesión renal aguda, lo cual permitirá valorar el impacto del uso de la nueva terapia en los desenlaces de este tipo de pacientes.

12.2 Debilidades

Al ser un estudio de carácter retrospectivo, es susceptible a sesgos de selección, asimismo a sesgos de información con relación a los errores de clasificación esperables que tienen que ver con el observador, los sistemas de medición y los sujetos del estudio; sin embargo, es un estudio de la vida real donde los servicios tratantes cuentan con el personal y las guías de práctica clínica, conjuntamente con las directrices impartidas por los respectivos comités de infecciones que deben garantizar la mejor atención posible.

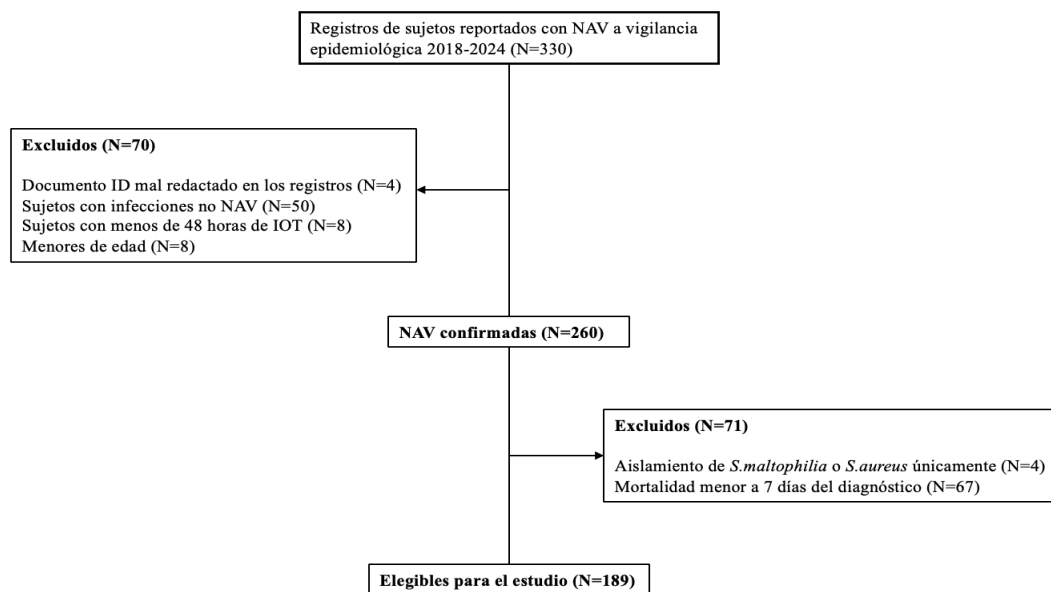
Adicionalmente al no existir una medida de efecto disponible en la literatura médica, que permita el cálculo del tamaño de muestra para lograr un estudio analítico, no será posible obtener estimaciones de impacto aplicables a la población de interés.

13. Resultados

Para el periodo de observación comprendido entre el primero de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2024, se tenía en los registros de vigilancia epidemiológica de la E.S.E Hospital Universitario de Santander un total de 330 registros de sujetos reportados con diagnóstico de neumonía asociada al ventilador (NAV), de estos, 189 registros fueron aptos para el análisis y 141 registros tuvieron que ser descartados, constituyéndose un porcentaje de pérdidas del 41%, la principal causa de exclusión del estudio fue la mortalidad precoz durante el tratamiento para la NAV que corresponde a un criterio de exclusión del estudio; como segunda causa de exclusión en orden descendente, se identificaron pacientes que no cumplían con criterios los criterios diagnósticos NAV utilizados en este estudio o que tenían infecciones fuera del aparato respiratorio. Las causas detalladas de exclusión se enumeran en la *figura 1*.

Figura 1

Flujograma de selección de los sujetos del estudio



13.1 Hallazgos clínicos y sociodemográficos de los pacientes con neumonía asociada al ventilador.

Tras el análisis de la totalidad de casos elegibles con diagnóstico de neumonía asociada al ventilador (NAV) que fue de 189, se observó que el género masculino fue predominante con el 68% de los casos (n: 129), y la mediana de edad fue 58 años (IQR: 46-69). La estancia hospitalaria promedio fue de 48 días (DE 29.7), la mediana de días entre la intubación orotraqueal y la instauración de la neumonía fue de 10 días (IQR: 8-17) y la comorbilidad en los pacientes medida por el índice de Charlson fue baja con una mediana de 2 puntos (IQR: 0-3). En nuestra cohorte una proporción importante de pacientes (n: 82, 43%) tuvieron diagnóstico de COVID-19 grave intercurrente al diagnóstico de NAV. En cuanto a la realización de la prueba diagnóstica de COVID-19 esta fue positiva en 58.4% de los sujetos (N=110), negativa en 18.8% (N=35) y no realizada en 22.6% (N=42). El listado completo de diagnósticos que condicionaron el ingreso a unidad de cuidados intensivos se enumera en la *Tabla 2*.

Tabla 2*Diagnósticos que suscitaron la admisión a UCI en la población estudiada*

Tipo de diagnóstico	Frecuencia (n)	Porcentaje
COVID 19 grave	82	43.39%
Trauma	31	16.40%
Neuroquirúrgico	17	8.99%
Neurológico	15	7.94%
Pulmonar (Excluye COVID)	9	4.76%
Cardiovascular	7	3.70%
Quirúrgico abdominal	5	2.65%
Quemados	5	2.65%
Gastrointestinal	4	2.12%
Ginecoobstétrico	4	2.12%
Sepsis	4	2.12%
Quirúrgico, cabeza y cuello	4	2.12%
Quirúrgico, tórax	2	1.06%

Nota: Esta tabla presenta los resultados obtenidos del diagnóstico que suscitaron la admisión a UCI en la población estudiada. adaptación propia

Se realizó el análisis bivariado comparando supervivientes y fallecidos, en el cual se documentaron las siguientes variables con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La mediana de edad en el grupo de supervivientes fue de 50.5 años (IQR 37-60.5) versus 61 años en el grupo de fallecidos (IQR 54-69), el número de días en cuidado intensivo fue de una mediana de 32 (IQR 22.5-41.5) para supervivientes y 24 (IQR 19-35) para fallecidos, igualmente en días de estancia hospitalaria total, ésta última fue más prolongada en el grupo de supervivientes donde se documentó un promedio de 61.1 días (DE 30.4) en el grupo de supervivientes en comparación con 35 (DE 22) del grupo de no supervivientes. La carga de comorbilidad medida por el índice de Charlson tuvo una mediana de un punto (IQR 0-3) en el grupo de supervivientes en comparación con dos puntos (IQR 2-4) en el grupo de no supervivientes. El índice SOFA al

diagnóstico de la neumonía tuvo un promedio de siete puntos (DE 2.97) para el grupo de supervivientes versus nueve (DE 2.87) para el grupo de fallecidos.

Otras variables clínicas en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de supervivientes y fallecidos fueron: El aislamiento de una enterobacteria productora de carbapenemasas (NAV-CRE) en el cultivo de secreción bronquial, lo cual se encontró en 25 sujetos que correspondieron al 25% del total del grupo, en comparación con 35 sujetos en el grupo de fallecidos que corresponden al 39.3% del total de ese grupo. El uso de esteroides se documentó en 59 sujetos correspondientes al 59 % del total del grupo de supervivientes, versus 69 sujetos correspondientes al 77.5% del total del grupo de fallecidos. Adicionalmente, el uso de vasopresores se documentó en 44 sujetos correspondientes al 44 % del grupo de supervivientes, en comparación con 61 sujetos que correspondían al 68.5% del grupo de fallecidos. El uso de monoterapia con antibióticos no carbapénicos se encontró en 35 sujetos correspondiente al 35 % del grupo de supervivientes en comparación con 17 sujetos correspondientes al 19.1% del grupo de no supervivientes. Finalmente, en los pacientes con NAV-CRE el uso de combinación de meropenem (MEM) más polimixina (Pol) o aminoglucósido (AG) se encontró en 10 sujetos correspondientes al 10 % del grupo de supervivientes en comparación a 18 sujetos correspondientes al 20.2% del grupo de fallecidos. El análisis completo de las variables clínicas más importantes en la población completa de sujetos con neumonía asociada al ventilador (Con y sin aislamiento de enterobacterias productoras de carbapenemasas) se muestra en la *Tabla 3*.

Tabla 3

Análisis bivariado de la mortalidad en relación con diferentes desenlaces clínicos en la población con neumonía asociada al ventilador.

Variable	Supervivientes (n: 100; %: 52.91)	Fallecidos (n: 89; %: 47.09)	P
Edad en años (Mediana–IQR)	50.5 (37–60.5)	61 (54–69)	0.000
Género (n, %)			0.48
Hombres	66 (66)	63 (70.7)	
Mujeres	34 (34)	26 (29.2)	
Índice de masa corporal (Mediana–IQR)	25 (23–31)	27 (24–30)	0.31
Días de UCI (Mediana–IQR)	32 (22.5–41.5)	24 (19–35)	0.002
Días de estancia hospitalaria (Media–DE)	61.1 (30.4)	43 (22)	0.000
Días de VMI (Mediana–IQR)	27.5 (17–38)	22 (17–33)	0.23
Días entre IOT y NAV (Mediana–IQR)	10.5 (6.5–17)	10 (8–14)	0.92
Índice de Charlson (Mediana–IQR)	1 (0–3)	2 (2–4)	0.000
SOFA al Dx de NAV (Media–DE)	7 (2.97)	9 (2.87)	0.0001
APACHE-II al ingreso a UCI (n, %)			0.98
0–10 puntos	17 (17.1)	16 (17.9)	
11–20 puntos	46 (46.4)	42 (47.1)	
21–30 puntos	30 (30.3)	25 (28)	
>30 puntos	6 (6.06)	6 (6.3)	
AP de enf coronaria (n, %)	9 (9.1)	11 (13.1)	0.40
Falla cardiaca (n, %)	6 (6)	10 (11.9)	0.16
EPOC (n, %)	5 (5.1)	14 (16.6)	0.01
ERC (n, %)	6 (6.1)	4 (4.8)	0.70
Diabetes (n, %)	23 (23.2)	28 (32.5)	0.15
Enf autoinmune (n, %)	3 (3.06)	1 (1.1)	0.39
Neo hematológica (n, %)	4 (4.08)		

13.2 Prevalencia de pacientes con diagnóstico de neumonía asociada al ventilador, atendidos en el hospital universitario de Santander, que tuvieron cultivos positivos para enterobacterias productoras de carbapenemasas entre 2018 y 2024.

Del total de aislamientos (N=189) dentro del periodo de observación, hubo detección fenotípica de carbapenemasas en el 31.75% de los aislamientos (N=60).

13.3 Enlistar los hallazgos microbiológicos en relación con las enterobacterias productoras de carbapenemasas aisladas y sus patrones de resistencia.

Los aislamientos microbiológicos individuales más frecuentes fueron de los géneros *Klebsiella* y *Pseudomonas* con el 29.1 y 26.4 por ciento respectivamente (N=55/50), en orden descendente de frecuencia le siguieron *Enterobacter* con el 3.17% (N=6) de los aislamientos, *Citrobacter* en el 2.65% (N=5), *Serratia* en el 2.65% (N=5), *Escherichia* en el 2.12% (N=4), y el aislamiento de otros microorganismos en el 1.06% (N=2). En el 32% (N=62) de los aislamientos hubo crecimiento de dos microorganismos, dentro de estos, la combinación más frecuente fue la de *Klebsiella* junto con *Pseudomonas* en el 43% de los casos (N=27), seguido de la combinación *Klebsiella* con *Enterobacter* en el 12.9% de los casos (N=6). Sólo se detectó resistencia a los carbapénicos en los géneros *Klebsiella* y *Pseudomonas*, de la primera, el 6.87% del total de aislamientos expresaron carbapenemasa, mientras que para el género *Pseudomonas* la proporción fue mayor, siendo el 10.58% del total de aislamientos resistentes a carbapénicos, dentro de los aislamientos combinados la proporción de aislados resistentes fue del 14.3%, en todos los casos los microorganismos que expresaron resistencia a carbapénicos dentro del grupo de aislamientos combinados fueron de los géneros *Klebsiella* y *Pseudomonas*. Los porcentajes de los diferentes aislamientos microbiológicos y la expresión de carbapenemasas se muestran en la *Figura 2*. Los porcentajes de las diferentes combinaciones de géneros que conformaron el grupo de aislamientos combinados se muestran en la *Figura 3*.

Figura 2

Distribución porcentual de aislamientos microbiológicos y la expresión de carbapenémicas en los diferentes géneros.

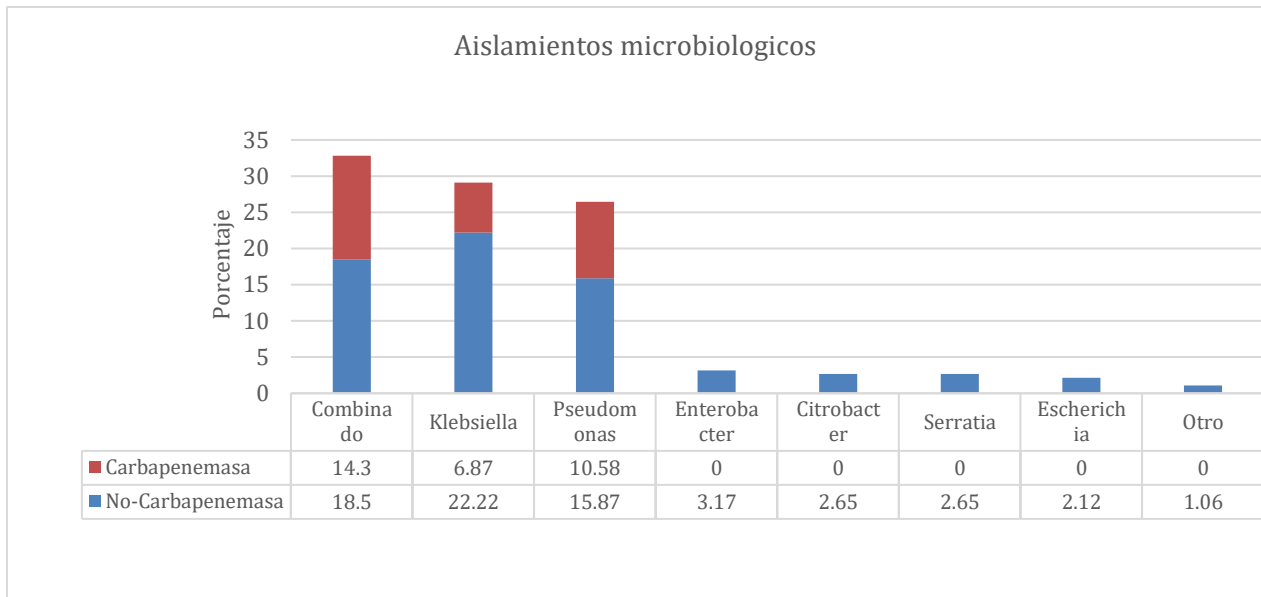
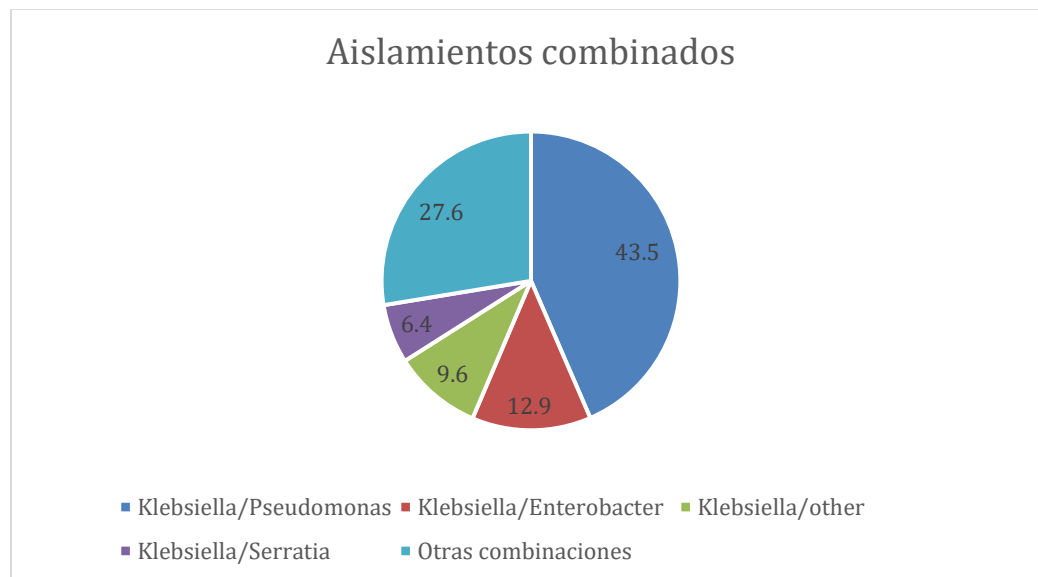


Figura 3

Distribución porcentual de aislamientos microbiológicos combinados.



13.4 Desenlaces clínicos más frecuentes en pacientes con neumonía asociada al ventilador causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas, tratados con terapia disponible.

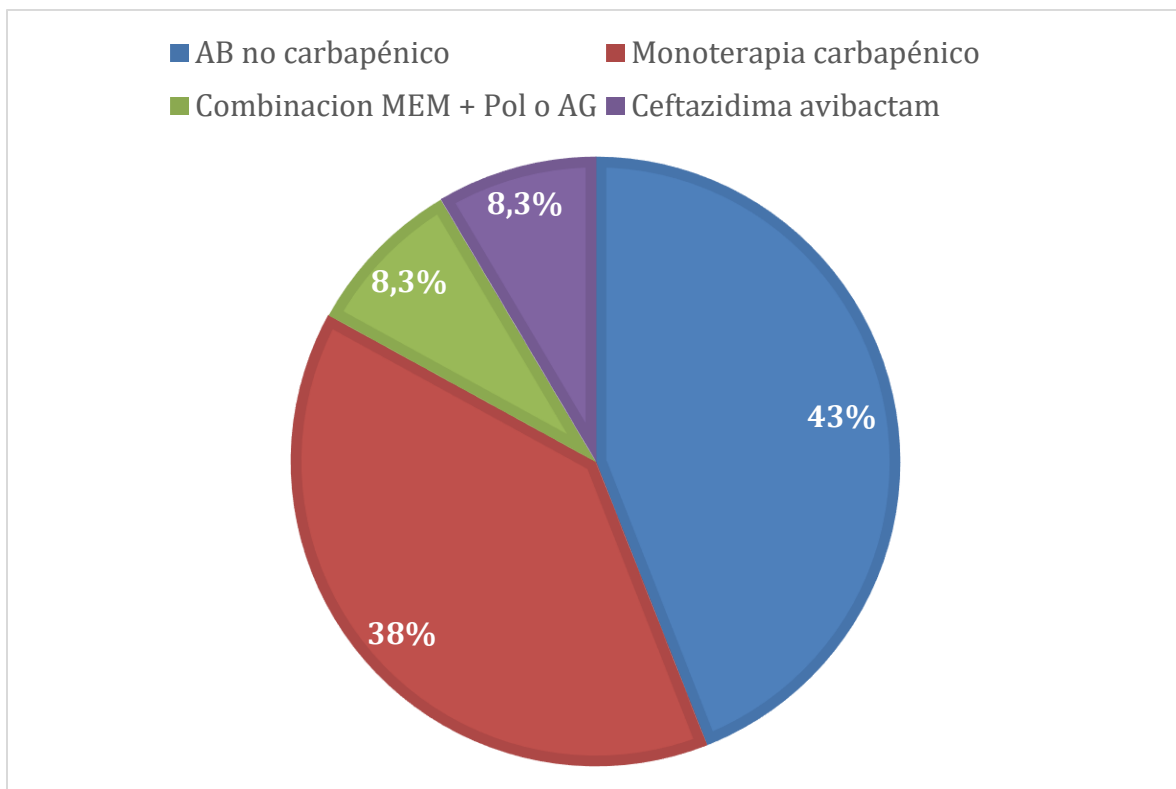
Dentro del período de observación, del total de 189 casos de neumonía asociada al ventilador (NAV), 60 casos tuvieron aislamiento de alguna enterobacteria con producción fenotípica de carbapenemasas que cumplía criterios de inclusión en el estudio. La mortalidad dentro de este grupo fue del 58.3% (n: 35), mientras que el grupo de supervivientes constituyó un 41.6% (n: 25).

Las terapias disponibles identificadas fueron: Carbapénicos, siendo el único utilizado el meropenem (MEM), polimixina B (Pol), aminoglicósidos (AG), estos últimos se usaron en combinación con meropenem, ceftazidima avibactam y antibióticos no carbapénicos en monoterapia, en este último caso no se incluyen polimixinas o aminoglicósidos en monoterapia. La modalidad terapéutica más frecuentemente observada fue el uso de terapia de combinación entre carbapénico más aminoglicósido o polimixina la cual se observó en 27 pacientes

correspondientes al 43% del total de los sujetos afectados por NAV con aislamiento de una enterobacteria productora de carbapenemasa, de ésta le siguió en frecuencia el tratamiento con carbapénico en monoterapia el cual se observó en 23 sujetos correspondientes al 38% del total, el tratamiento con ceftazidime avibactam o antibióticos no carbapénicos diferentes a los AG y las polimixinas se observó en solo 5 sujetos para cada uno de los casos siendo el 8.3% del total. Las diferentes proporciones de las modalidades de tratamiento se muestran en la *Figura 4*.

Figura 4

Modalidades de tratamiento de NAV por enterobacterias resistentes a carbapénicos



En el análisis bivariado, de desenlaces clínicos, se realizó inicialmente la comparación entre supervivientes y no supervivientes dentro del grupo de sujetos afectados por NAV por enterobacterias productoras de carbapenemasas. En cuanto al número de días en UCI, en el grupo

de supervivientes, la mediana fue de 35 días con un rango intercuartil (IQR) de 22-40, mientras que en el grupo de fallecidos fue de 30 (IQR 21-49) siendo la diferencia existente estadísticamente no significativa. En cuanto a los días de estancia hospitalaria. En el grupo de supervivientes la mediana fue de 58 (IQR 46-84) versus 38 (IQR 24-65) en el grupo de fallecidos, en este caso sí existió una diferencia significativa entre ambos grupos. En relación con los días de ventilación mecánica invasiva, en el grupo de supervivientes, la mediana fue de 29 días (IQR 19-32), mientras que en el grupo de fallecidos fue de 27 (IQR 20-43), no existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Se analizaron las diferentes modalidades de tratamiento y se encontró que en el uso de monoterapia con antibióticos no carbapénicos, de un N de 5 sujetos, el 40 % se encontraba en el grupo de supervivientes (N=2), y el 60 % se encontraba en el grupo de fallecidos (N=3), la diferencia es estadísticamente no significativa. En el grupo de sujetos tratados en monoterapia con carbapénicos, de un N de 23 sujetos, el grupo de supervivientes correspondió al 47.8% (N=11), los fallecidos correspondieron al 52.1% (N=12) no existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Entre los sujetos tratados con combinación de meropenem, más polimixina o aminoglucósido con un N de 27 sujetos, el grupo de supervivientes correspondió al 37% (N=10) mientras que el grupo de fallecidos correspondió al 62.9% (N=17) no existiendo una diferencia significativa entre ambos. Finalmente, el grupo de sujetos tratado con ceftazidime avibactam tuvo un N de 5 de los cuales el 40% (N=2) estaba en el grupo de supervivientes y el 60% (N=3) se encontraba en el grupo de supervivientes, nuevamente sin que exista una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. El análisis bivariado de mortalidad en relación con los diferentes desenlaces clínicos previamente enumerados se documenta en la *Tabla 4*.

Tabla 4

Análisis bivariado de la mortalidad en relación con diferentes desenlaces clínicos y modalidades de tratamiento en la población con neumonía asociada al ventilador con aislamiento de enterobacterias productoras de carbapenemasas

Variable	Supervivientes (n=25; 41.6%)	Fallecidos (n=35; 58%)	p
Días de UCI (Mediana–IQR)	35 (22–40)	30 (21–49)	0.83
Días de estancia hospitalaria (Mediana–IQR)	58 (46–84)	38 (24–65)	0.006
Días de VMI (Mediana–IQR)	29 (19–32)	27 (20–43)	0.70
Uso de monoterapia no carbapenem (n, %)	2 (40%)	3 (60%)	0.93
Uso de monoterapia con carbapenem (n, %)	11 (47.8%)	12 (52.1%)	0.44
Uso de combinación MEM + Pol o AG (n, %)	10 (37%)	17 (62.9%)	0.51
Uso de ceftazidime/avibactam (n, %)	2 (40%)	3 (60%)	0.93

Nota: Esta tabla presenta los resultados obtenidos relacionados con el análisis bivariado.

adaptación propia

Adicional al anterior análisis se evaluó la lesión renal como desenlace clínico de interés, por lo que se realizó el análisis de los datos agrupando a los sujetos de acuerdo con la presencia o ausencia de lesión renal aguda durante el curso clínico. De los 60 pacientes afectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas dentro del curso de su neumonía asociada al ventilador, 32 sujetos, correspondientes al 53.4%, presentaron lesión renal aguda, mientras que 28 (46.6%) no la presentaron. La edad media de los sujetos fue 56.6 años con una desviación estándar de más o menos 13.8 años en el grupo de afectados por la lesión renal, mientras que, en el grupo de no afectados, la edad media fue de 47.6 años con una desviación estándar de más o menos 16.9 años, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. No se detectaron diferencias al comparar por género.

El antecedente de enfermedad renal crónica solo se documentó en cuatro sujetos estando distribuidos de forma equitativa en el grupo de lesión renal aguda y el de no-lesión renal aguda. La mortalidad fue el 75% (N=24) en el grupo de afectados por lesión renal aguda versus 39.2% (N=11) en el grupo de no afectados por lesión renal aguda, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. El uso de vasopresores estuvo presente en el 75% de los sujetos afectados por lesión renal aguda (N=24), mientras que, en el grupo no afectado, solo se documentó de vasopresor en el 39.2% (N=11), habiéndose documentado una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

En cuanto a las modalidades de tratamiento empleadas de acuerdo con las categorías previamente establecidas, el grupo de tratamiento con antibiótico no carbapénico, 9.3% (N=3) desarrollaron lesión renal, versus 7.1% que no la desarrollaron (N=2), no existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. En el grupo de tratamiento con monoterapia basada en carbapénico, 28.1% (N=9) desarrollaron lesión renal mientras que el 50% (N=14) no la desarrollaron, no existiendo tampoco, una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. En el grupo de tratamiento de combinación entre meropenem, más polimixina o aminoglucósido 34.3% (N=11) desarrolló lesión renal aguda, versus 57.1% (N=16) que no la desarrolló, existiendo una tendencia a existir una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Finalmente, el grupo, tratado con ceftazidime avibactam, el 12.5% de los sujetos (N=4) desarrollaron lesión renal y el 3.57% (N=1) no la desarrolló, no documentándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. El análisis bivariado de lesión renal en relación con las diferentes variables clínicas y terapéuticas previamente enumeradas se documentan en la *Tabla 5*.

Tabla 5

Análisis bivariado de lesión renal en relación con las diferentes variables clínicas y terapéuticas.

Variable	Lesión Renal (n = 32; 53.4%)	No Lesión Renal (n = 28; 46.6%)	p
Edad (Media ± DE)	56.6 ± 13.8	47.6 ± 16.9	0.027
Género (n, %)			
Hombres	20 (62.5%)	20 (71.9%)	0.647
Mujeres	12 (37.5%)	8 (28.5%)	
Antecedente de enfermedad renal crónica (n, %)	2 (6.2%)	2 (7.1%)	0.943
Mortalidad (n, %)	24 (75%)	11 (39.2%)	0.01
Uso de vasopresores (n, %)	24 (75%)	11 (39.2%)	0.01
Uso de monoterapia no carbapenem (n, %)	3 (9.3%)	2 (7.1%)	0.755
Uso de monoterapia con carbapenem (n, %)	9 (28.1%)	14 (50%)	0.35
Uso de combinación MEM + Pol o AG (n, %)	11 (34.3%)	16 (57.1%)	0.077
Uso de ceftazidime/avibactam (n, %)	4 (12.5%)	1 (3.57%)	0.435

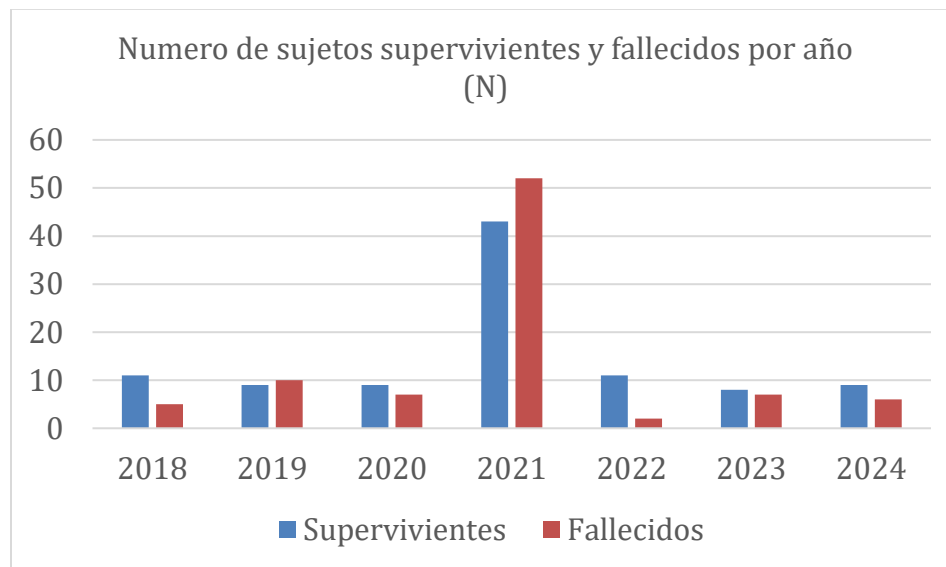
Nota: Esta tabla presenta los resultados obtenidos relacionados con el análisis bivariado. adaptación propia

13.5 Estimar la incidencia de mortalidad en la población a estudio.

Entre el año 2018 y el 2024, de los 189 casos de NAV registrados, 89, correspondientes al 47.09% fallecieron dentro de la hospitalización, en la *figura 5*, se muestra el número de supervivientes y fallecidos por cada año del estudio.

Figura 5

Numero de sujetos supervivientes y fallecidos por año.



La incidencia acumulada de mortalidad para los 7 años que se analizaron en el estudio fue de 47.1%, para cada año del estudio se registraron las siguientes incidencias acumuladas de mortalidad:

2018: Incidencia acumulada 31.25% (Total casos = 16, fallecidos N= 5)

2019: Incidencia acumulada 52.6% (Total casos = 19, fallecidos N= 10)

2020: Incidencia acumulada 43.7% (Total casos = 16, fallecidos N= 7)

2021: Incidencia acumulada 54.7% (Total casos = 95, fallecidos N= 52)

2022: Incidencia acumulada 15.3% (Total casos = 13, fallecidos N= 2)

2023: Incidencia acumulada 46.6% (Total casos = 15, fallecidos N= 7)

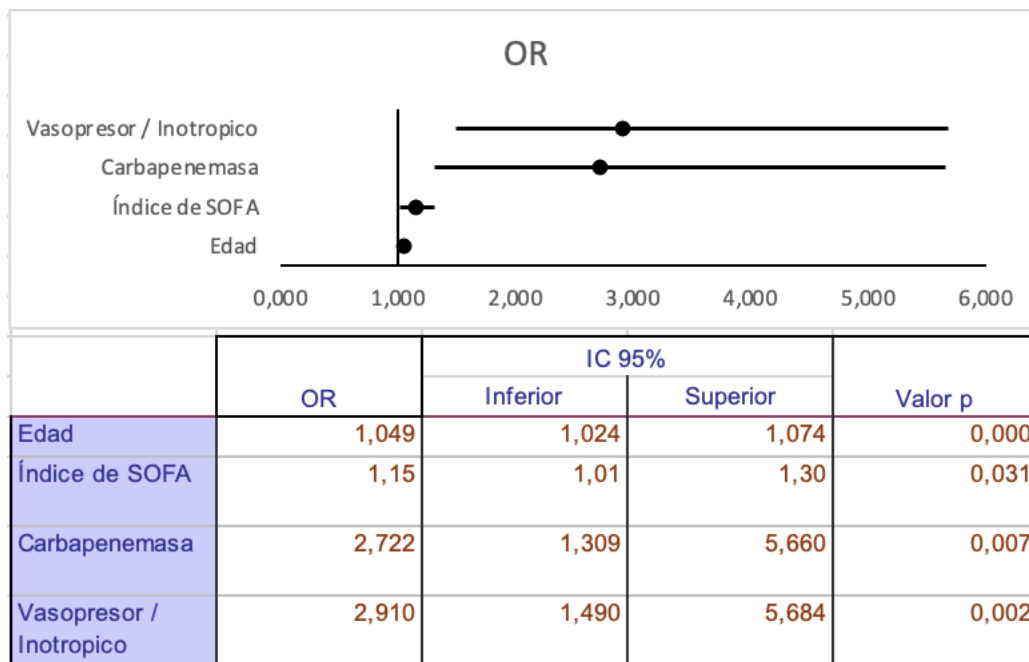
2024: Incidencia acumulada 40% (Total casos = 15, fallecidos N= 6)

Las variables en las que se detectó una diferencia estadísticamente significativa se evaluaron en un modelo de regresión logística múltiple encontrándose que la edad más avanzada, el índice de SOFA al momento de la presentación de la neumonía, la expresión de carbapenemasas

por parte del microorganismo causante de la infección y la necesidad de recibir terapia con vasopresores o aumento de la dosis de esta en caso de haber estado instaurada previamente luego del diagnóstico de NAV fueron los hallazgos clínicos en los que se encontró una asociación con un aumento en la mortalidad. *Tabla 4.*

Figura 6

Variables asociadas a mayor mortalidad dentro de la población estudiada.



14. Discusión

La NAV es una entidad común en las UCIs y, a pesar de los tratamientos actuales, su prevalencia no disminuye; esto se debe a factores como la edad del paciente, el número de días de ventilación mecánica artificial, las comorbilidades asociadas, la presencia de fallos orgánicos y otros(49). Los autores extranjeros coinciden en que los grupos de edad más afectados son los de la tercera edad, ya que son más propensos a adquirir infecciones respiratorias asociadas con procedimientos invasivos diagnósticos y terapéuticos. Es posible que esto se deba a la comorbilidad y la inmunosupresión típicas de estos pacientes. La distribución por edades obtenida en esta investigación es parecida a la reportada por varios autores foráneos(53).

Esta cohorte de pacientes con neumonía asociada al ventilador (NAV) causada por Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasa (CPE) tuvo una tasa de mortalidad del 58,3 %, similar a la descrita en la literatura mundial, que también reporta tasas de mortalidad superiores al 50 % en infecciones causadas por bacterias multirresistentes en unidades de cuidados intensivos(50). En un análisis multicéntrico retrospectivo de pacientes con NAV causada por bacilos gramnegativos resistentes al carbapenem se informó de una tasa de mortalidad del 67 %, lo que pone en evidencia la elevada letalidad asociada a estas infecciones, especialmente en situaciones clínicas complejas(51).

Las polimixinas no redujeron significativamente la mortalidad cuando se utilizaron como monoterapia o como parte de regímenes combinados a nivel terapéutico. Este resultado concuerda con varios estudios que indican que la combinación de antibióticos activos puede estar relacionada con mejores resultados clínicos, aunque estos beneficios no siempre alcanzan significancia estadística, y que la monoterapia con polimixinas es insuficiente para erradicar las infecciones por enterobacterias resistentes(52).

En cuanto a los nuevos sustitutos, las investigaciones indican que el ceftazidime avibactam muestra una acción sobresaliente contra las enterobacterias que producen KPC, pero su eficacia disminuye frente a otras carbapenemasas como la OXA-48 y la NDM, que están presentes en los países latinoamericanos. Según un estudio reciente, solo el 21 % de las cepas aisladas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes al carbapenem respondían al CAZ/AVI, pero el 96 % de las cepas aisladas eran susceptibles al cefiderocol, más actual, lo que sugiere que este último es un sustituto adecuado(54).

Uno de los hallazgos más destacables de nuestra muestra fue que más de la mitad de los pacientes desarrollaron daño renal agudo. Existen numerosas pruebas que relacionan las polimixinas con la nefrotoxicidad: una serie de la UCI descubrió que la administración de polimixina B estaba relacionada con el 45,2 % de los casos de daño renal, especialmente en pacientes con función renal comprometida y uso simultáneo de otros medicamentos nefrotóxicos(55). Este tipo de efecto secundario compromete tanto la seguridad como el uso continuado de antibióticos. Debido al número de pacientes en nuestra cohorte no fue posible hallar una diferencia estadísticamente significativa de daño renal con el uso de terapias combinadas con polimixinas o aminoglicósidos, sin embargo, de todas las modalidades de tratamiento ésta muestra una tendencia estadística a presentar una mayor afectación renal en el grupo expuesto a estos fármacos.

El control de los niveles plasmáticos de polimixina B se ha sugerido como una estrategia útil para alcanzar las dosis terapéuticas ideales sin sobrepasar los límites de toxicidad. Sin embargo, muchos centros, incluido el nuestro, carecen de este tipo de control, lo que puede explicar algunos de los problemas observados. Este elemento pone énfasis en la importancia de los instrumentos de control farmacocinético para la práctica clínica.

Cabe destacar que se ha estudiado el uso de polimixina B nebulizada como complemento del tratamiento intravenoso como forma de minimizar la exposición sistémica y aumentar la concentración pulmonar. Algunas investigaciones indican que esta técnica puede reducir la nefrotoxicidad en comparación con la administración intravenosa sola, aunque los beneficios terapéuticos aún no están claros(56).

Los resultados del uso de ceftazidime avibactam para infecciones pulmonares graves también han sido inconsistentes. Si bien se observaron tasas de supervivencia adecuadas en comparación con las polimixinas, esto apunta a que, si el perfil de sensibilidad de las bacterias lo permite, ceftazidime avibactam podría ser un buen sustituto en algunas circunstancias(57).

El comportamiento de los marcadores de gravedad fue otro componente crucial de la investigación. Como medida de gravedad, la puntuación SOFA demostró una correlación sustancial con un desenlace fatal. Este dato concuerda con varios estudios que destacan el hecho de que los pacientes con NAV causada por bacterias multirresistentes tienen más probabilidades de morir con cada punto adicional en la puntuación SOFA(58).

La mortalidad hospitalaria aumentó significativamente entre 2021 y 2022, según un análisis de las variaciones de mortalidad entre los años considerados. La pandemia de COVID-19, que se caracterizó por un aumento de las infecciones nosocomiales resistentes y un uso más amplio o prolongado de terapias invasivas, incluida la ventilación mecánica prolongada, puede haber contribuido al aumento de los casos de NAV incluyendo las causadas por enterobacterias resistentes en la unidad de cuidados intensivos(59).

Con respecto a la distribución por edad que se ha logrado en esta investigación es parecida a la reportada por diversos autores extranjeros, quienes coinciden en que los grupos de edad más impactados son los de tercera edad, ya que tienen una mayor propensión a contraer infecciones

respiratorias vinculadas a procedimientos invasivos diagnósticos y terapéuticos; esto podría estar relacionado con las particularidades propias de estos pacientes, como la inmunosenescencia y la comorbilidad(60).

De forma similar a la epidemiología regional, donde los aislamientos más frecuentes de enterobacterias y *Pseudomonas* como género de particular interés clínico estuvieron dominados por *Klebsiella* y *Pseudomonas*, en nuestro estudio el 55.5% de los aislamientos individuales estuvieron representados por estos dos géneros, y adicionalmente la combinación *Klebsiella/Pseudomonas* fue la más prevalente dentro de los aislamientos combinados, son precisamente estos dos géneros los que agruparon la resistencia a carbapénicos dentro de nuestro estudio y ambos hacen parte de los patógenos de prioridad alta y crítica de la OMS (61).

En cuanto a los patrones de resistencia, la falta de actividad del carbapenem por sí solo se relaciona con frecuencia con mecanismos de resistencia más complejos, como la descomposición de los medicamentos por las enzimas KPC o NDM junto con la pérdida de porinas.

De acuerdo con lo observado, la mayoría de los pacientes recibieron antibióticos durante un promedio de 10 a 14 días. En el caso de la neumonía asociada al ventilador, todavía se utilizan tratamientos más prolongados debido a la elevada carga bacteriana y al riesgo de fallo terapéutico, especialmente cuando se utilizan antibióticos con penetración limitada en el tejido pulmonar. Sin embargo, la bibliografía actual recomienda tratamientos más cortos (7-8 días) cuando se ha alcanzado la estabilidad clínica y los cultivos son negativos.

Los factores se asociaron con una mayor fuerza a mortalidad en neumonía asociada al ventilador se enumera inicialmente el uso de vasopresores luego del diagnóstico de NAV con un OR de 2.9 y una diferencia porcentual de su uso entre el grupo de supervivientes y fallecidos del

24.5%, este dato debe interpretarse como que los pacientes fallecidos presentaron un curso más agresivo del proceso séptico asociado a la neumonía el cual se asoció a choque que a su vez suscitó la necesidad de implementar terapia con vasopresores o incrementar la dosis de los mismos si estos ya estaban instaurados previamente. En relación a lo anteriormente descrito, si bien la cuantificación de la dosis y número de vasopresores usados escapa a los alcances del diseño y objetivos de nuestro estudio, previamente la asociación entre el requerimiento de soporte vasotrópico y la mortalidad fue descrita en el estudio de Brand Et al. demostró que la instauración de un vasopresor durante el choque séptico y la posterior adición de otros vasopresores se asoció a una mayor mortalidad conforme aumentaba el número de vasopresores, pasando de 41% a 71.9% luego de instaurar el primer vasopresor y alcanzando un pico de 92.3% con tres vasopresores activos (63). Como último punto, dentro de los factores asociados a mayor mortalidad encontrados en nuestro estudio se destaca la infección por microorganismos productores de carbapenemasas con un OR de 2.7, si bien hacer un análisis más profundo más allá de este punto escapa a los alcances del estudio, esta mayor mortalidad a la luz de la evidencia podría estar relacionada con el tiempo transcurrido hasta el inicio efectivo del tratamiento activo contra el microorganismo. Varios estudios indican que cada hora de retraso en el inicio de un régimen de tratamiento activo se asocia con un aumento de la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico(62). Colombia es endémico para la carbapenemasa de *K.pneumoniae* por lo cual la infección por bacterias resistentes, particularmente en entornos de cuidado intensivo son un problema latente en nuestro medio (64)

La época de la pandemia por COVID-19 representó una época particular dentro del estudio que generó una presión institucional, especialmente entre 2021 y 2022, cuando se observó un aumento de los casos coincidiendo con el hacinamiento hospitalario provocado por la pandemia.

Para ésta época se observó una incidencia de mortalidad particularmente alta dentro de los pacientes con NAV favorecida por la concurrencia de COVID-19, la mortalidad global reportada en nuestro estudio fue del 47% y particularmente en el año 2021 fue del 54%, en ambos casos se encuentra por encima de la reportada para la enfermedad que puede oscilar entre 20 a 30% de acuerdo con datos anteriores a la pandemia de COVID-19 (65)(66), en nuestra población la infección grave intercurrente por SARS-CoV 2 estuvo presente en 82 de 189 pacientes que corresponden a un 43.3% del total, por lo cual nuestra población se asemeja a la del estudio de Reyes et al (67). El cual reportó una mortalidad del 43.9% en una población de neumonía asociada al ventilador con infección concurrente por COVID-19.

Dentro del subgrupo de pacientes con neumonía asociada al ventilador con aislamiento de enterobacterias productoras de carbapenemasas, el grado de resistencia encontrado y el perfil fenotípico de la carbapenemasa desempeñan un papel crucial en la respuesta clínica al tratamiento. Según investigaciones recientes, la KPC es la carbapenemasa más común en América Latina siendo endémica en Colombia, aunque la aparición de variaciones como la NDM y la OXA-48 exige ajustes en la selección empírica de antibióticos(50).

Si bien para el presente estudio se decidió no incluir las pruebas genotípicas por biología molecular como la PCR múltiple dado que no era un recurso universalmente disponible en los siete años que abarcó el periodo de observación, se avizora a futuro que las infecciones causadas por múltiples mecanismos de resistencia coexistentes como pueden ser, la presencia de cepas que coexpresan carbapenemasas (como KPC + NDM o KPC + OXA-48) identificables por dicho método en un periodo corto de tiempo, reduce el número de alternativas farmacológicas eficaces y complica el diagnóstico microbiológico. En las unidades de cuidados intensivos de América Latina, donde las tasas de mortalidad relacionadas con infecciones pan resistentes superan el 50

%, este fenómeno se ha documentado con mayor frecuencia, especialmente en pacientes con comorbilidades graves o ventilación mecánica prolongada(57), además, el progresivo deterioro clínico que causan los patógenos, especialmente cuando liberan toxinas e inducen un proceso inflamatorio sistémico, puede explicar la mortalidad observada en pacientes con NAV causada por estas bacterias. Esto concuerda con las investigaciones mundiales que muestran una correlación directa entre la virulencia microbiana y los resultados adversos en poblaciones vulnerables(59).

Por lo anteriormente mencionado, se avizoran líneas de investigación a futuro en las que se exploren diseños de estrategias coordinadas que incorporen un diagnóstico rápido con identificación de microorganismo causante y sus genes de resistencia, un tratamiento antibiótico preciso y una vigilancia microbiológica continua para controlar este tipo de infecciones, especialmente los casos asociados con NAV. (61).

Teniendo en cuenta estos resultados, es fundamental apoyar la creación y prueba de nuevos antibióticos que sean eficaces contra las numerosas variantes de carbapenemasa que se encuentran en la zona. También debe fomentarse la investigación sobre la gestión de las terapias de apoyo intensivo (como una mejor fisioterapia respiratoria, el control nutricional y el aislamiento microbiológico inmediato), junto con la adopción de programas de uso sensato de antibióticos(68).

Para predecir los cambios en el perfil de resistencia de las bacterias relacionadas con las infecciones pulmonares en las unidades de cuidados intensivos, es importante destacar la importancia de la vigilancia epidemiológica activa. Dos pilares fundamentales de la estrategia de seguridad del paciente deben ser la mejora de los laboratorios microbiológicos y la formación continua del personal médico(62).

La investigación concluye señalando que los resultados ofrecen una oportunidad para mejorar los programas de prevención de enfermedades asociadas a la atención médica, en

particular en lo que respecta a la neumonía asociada al ventilador. Según los datos, la seguridad de los pacientes y la mortalidad pueden reducirse considerablemente combinando intervenciones que incorporen mejores prácticas, un seguimiento activo de la resistencia, una atención individualizada y una formación continua. La investigación ofrece un precedente útil para futuras investigaciones en este ámbito, así como una base sólida para la creación de técnicas de control institucional. Además de otras preguntas de investigación a futuro en lo relacionado a si un diagnóstico microbiológico más precoz basado en biología molecular pudiera reducir la mortalidad en pacientes con infecciones por bacterias resistentes.

El bajo número de pacientes tratados con la molécula innovadora ceftazidime avibactam en el periodo observado ha impedido obtener mucha información respecto a su desempeño clínico, dejando abierta la puerta para estudios posteriores cuando exista un mayor volumen de pacientes tratados con dicho medicamento.

15. Conclusiones

La *Klebsiella* y la *Pseudomonas* fueron los géneros aislados más predominantes, en línea con la epidemiología regional. La edad, el grado de disfunción orgánica, la infección por bacterias resistentes a carbapenémicos y la necesidad de vasopresores fueron todos factores asociados con mayor mortalidad al inicio de la NAV.

Se observó una alta concurrencia con casos graves de COVID-19 en nuestra población, lo que podría haber estado influyendo en tasas de mortalidad más elevadas que las previamente reportadas.

16. Cronograma

Tabla 6

Cronograma de actividades

Actividad	Mayo a Julio 2023	Diciembre 2023 a Febrero 2024	Enero a Febrero 2024	Marzo a Mayo 2024	Junio a Agosto 2024	Septiembre a Noviembre 2024	Diciembre 2024 a Julio 2025
Elaboración de protocolo	X	X					
Aprobación del comité de ética			X				
Correcciones				X			
Recolección de información					X	X	
Análisis de datos						X	X
Generación de productos							X
Sustentación de resultados							X
Envío para publicación							X

Nota: esta tabla presenta los resultados obtenidos relacionados con el orden cronológico que serán desarrolladas las actividades.

17.Presupuesto**Tabla 7***_Presupuesto*

Rubros	FUENTES		TOTAL
	ENTIDAD(ES) UIS		
	Rec. Propios	Rec. Financiados	
Gastos personal			
Juan David Berlinghieri Investigador principal	\$4.000.000	0	\$4.000.000
Agustín Vega Director de Tesis	\$6.000.000	0	\$6.000.000
Claudia Lucía Figueroa	\$6.000.000	0	\$6.000.000
Francisco Naranjo	\$6.000.000	0	\$6.000.000
Digitador 1	\$1.500.000	0	\$1.500.000
Pasajes, inscripciones y viáticos	\$1.000.000	0	\$1.000.000
Servicios técnicos	\$500.000	0	\$500,000
Equipos	0	\$750,000	\$750,000
Material fungible	\$1.000.000	0	\$1,000,000
Telecomunicaciones	0	\$250,000	\$250,000
Publicaciones	\$300.000	0	\$300.000
Trabajo de campo	\$200.000	0	\$200.000
Bibliografía	0	0	0
Software	\$500.000	0	\$500,000
Infraestructura	0	0	0
Comité de ética HUS	0	\$1.500.000	\$1.500.000
SUBTOTAL	\$27.000.000	\$2.500.000	\$29,500,000
% de Administración (hasta el 5%)			\$1.475,000
TOTAL			\$30.975.000

Nota: esta tabla explica cómo se estructuró el presupuesto de la trabajo de investigación. Adaptación propia

Referencias bibliográficas

1. Hutchings M, Truman A, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019;51(Figure 1):72–80.
2. Ruiz Gómez F, Fernandez Niño JA, Molina Rivera AN, Camargo Fonseca L. Indicadores básicos de Salud 2021. Situación de Salud en Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. 2021;22.
3. Zilberberg MD, Nathanson BH, Puzniak LA, Shorr AF. Descriptive Epidemiology and Outcomes of Nonventilated Hospital-Acquired, Ventilated Hospital-Acquired, and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia in the United States, 2012-2019. *Crit Care Med.* 2022;50(3):460–8.
4. Varón-Vega FA, Hernández-Parra Á, Molina F, Poveda CM, Meza RA, Castro H, et al. Traqueobronquitis y neumonía asociadas a ventilación mecánica en unidades de cuidado intensivo de Latinoamérica: Epidemiología, curso clínico y desenlaces (Estudio LATINAVE). *Infectio.* 2017;21(2):74–80.
5. Shankar. P OJ. Tackling drug-resistant infections globally. *Arch Pharm Pract.* 2016;7(3):110.
6. Tuon FF, Graf ME, Merlini A, Rocha JL, Stallbaum S, Arend LN, et al. Risk factors for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2017;21(1):1–6.
7. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's discovery and antibiotic resistance: Lessons for the future? *Yale Journal of Biology and Medicine.* 2017;90(1):135–45.
8. Organization WH. Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization. 2017;1–28.
9. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Interpretive reading of enterobacteria antibiograms. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(9):638–45.
10. Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2005;55(6):1050–1.
11. González-López LMM, Martínez JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(1):1–4.
12. March-Rosselló GA. Métodos rápidos para la detección de la resistencia bacteriana a antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(3):182–8.
13. CLSI. CLSI M100-ED29: 2021 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition. Vol. 40, Clsi. 2020. 50–51 p.
14. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_50_Breakpoint_Table_01.pdf. 2015;0–77.
15. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2018;56(11).
16. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):785–96.

17. Lopez JA, Correa A, Navon- Venezia S, Correa AL, Torres JA, Briceño DF, et al. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC- 3- producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(1):52–6.
18. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(8):1290–7.
19. Saavedra SY, Bernal JF, Montilla-Escudero E, Arévalo SA, Prada DA, Valencia MF, et al. Complexity of Genomic Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Colombia Urges the Reinforcement of Whole Genome Sequencing-Based Surveillance Programs. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(Suppl 4):S290–9.
20. Ovalle MV, Saavedra SY, Duarte C. Resultados del Programa de Vigilancia por Laboratorio de la resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud, 2016. *Biomedica*. 2017;37(3).
21. ESE hospital universitario de santander. Perfil epidemiológico de la resistencia bacteriana. 2021;17.
22. Koenig SM, Truwit JD. Ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(4):637–57.
23. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: Its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*. 2005;50(6):725–39.
24. Luyt CE, Hékimian G, Koulenti D, Chastre J. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: Hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(5):333–8.
25. Wu D, Wu C, Zhang S, Zhong Y. Risk factors of ventilator-associated pneumonia in critically III patients. *Front Pharmacol*. 2019;10(MAY):1–7.
26. Prevention) C (Centers for disease control and. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator- associated Pneumonia [PNEU]) Event. 2023;(January 2013):1–19.
27. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3).
28. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(5):e61–111.
29. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Theuretzbacher U, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(9):2305–9.
30. Zavascki AP, Klee BO, Bulitta JB. Aminoglycosides against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the critically ill: the pitfalls of aminoglycoside susceptibility. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(6):519–26.
31. Galani I, Nafplioti K, Adamou P, Karaikos I, Giamarellou H, Souli M. Nationwide epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from Greek hospitals, with regards to plazomicin and aminoglycoside resistance. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1–12.

32. Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: Acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol*. 2008;153(SUPPL. 1):347–57.
33. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):161–8.
34. Lentz SAM, Dalmolin TV, Barth AL, Martins AF. mcr-1 Gene in Latin America: How Is It Disseminated Among Humans, Animals, and the Environment? *Front Public Health*. 2021;9(May).
35. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):3002–4.
36. Li YY, Li YY, Wang J, Wang R, Cai Y. Double-carbapenem therapy in the treatment of multidrug resistant Gram-negative bacterial infections: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–13.
37. Torres A, Rank D, Melnick D, Reveda L, Chen X, Riccobene T, et al. Randomized trial of ceftazidime-avibactam vs meropenem for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia (REPROVE): Analyses per US FDA-specified end points. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(4).
38. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P). *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(2):187–212.
39. Melo F, Macedo E, Bezerra ACF, De Melo WAL, Mehta RL, Burdmann EDA, et al. A systematic review and meta-analysis of acute kidney injury in the intensive care units of developed and developing countries. *PLoS One*. 2020;15(1):1–26.
40. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *The Lancet*. 2019;394(10212):1949–64.
41. Zavascki AP, Nation RL. Nephrotoxicity of polymyxins: Is there any difference between colistimethate and polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3).
42. Rai S, Dash D, Agarwal N. Introducing the new face of CLSI M100 in 2023: An explanatory review. *Indian J Med Microbiol*. 2023;46(July):100432.
43. Selimoglu E. Aminoglycoside-Induced Ototoxicity. 2007;119–26.
44. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract*. 2014;27(6):573–7.
45. Tune BM. Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: Mechanisms and strategies for prevention. *Pediatric Nephrology*. 1997;11(6):768–72.
46. Salamanca HU De. *y Microbiología Clínica*. 2015;28(Supl 2):53–64.
47. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(12):1615–8.
48. Martins RCR, Martins WMBS, Clara A, Barbosa N, Ferreira ALP, Costa SF, et al. crossm Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Enterobacterales Coresistant to Carbapenems and. 2009;29:1–11.
49. Gurjar M, Polymyxin-based EC, Emea C, Assessment N, Garc J cesar, Ram D, et al. Intravenous colistin use for infections due to multidrug-resistant gram-negative bacilli in

- critically ill paediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;8(1).
50. Vardakas KZ, Falagas ME. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(2).
 51. W.H. K, J. B, O.A. C, H. E, H. H, G. M, et al. Antimicrobial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Oncology. *Annals of Oncology.* 2005;16(8).
 52. Muir Gray, Ison E, Brice R, Futter T. *Critical Appraisal Skills Program.* 2018. *Critical Appraisal Checklists.*
 53. Wagenlehner F, Lucenteforte E, Pea F, Soriano A, Tavošchi L, Steele VR, et al. Systematic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins. Vol. 27, *Clinical Microbiology and Infection.* 2021.
 54. Sisay M, Hagos B, Edessa D, Tadiwos Y, Mekuria AN. Polymyxin-induced nephrotoxicity and its predictors: a systematic review and meta-analysis of studies conducted using RIFLE criteria of acute kidney injury. Vol. 163, *Pharmacological Research.* 2021.
 55. Wang JL, Xiang BX, Song XL, Que RM, Zuo XC, Xie YL. Prevalence of polymyxin-induced nephrotoxicity and its predictors in critically ill adult patients: A meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2022;10(31).
 56. Scudeller L, Righi E, Chiamenti M, Bragantini D, Menchinelli G, Cattaneo P, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro efficacy of antibiotic combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. Vol. 57, *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2021.
 57. Giaccari LG, Pace MC, Passavanti MB, Gargano F, Aurilio C, Sansone P. Ceftolozane/tazobactam for resistant drugs pseudomonas aeruginosa respiratory infections: A systematic literature review of the real-world evidence. Vol. 11, *Life.* 2021.
 58. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Benattar YD, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;72(1).
 59. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Vol. 28, *Clinical Microbiology and Infection.* 2022.
 60. Liu Q, Li X, Li W, Du X, He JQ, Tao C, et al. Influence of carbapenem resistance on mortality of patients with Pseudomonas aeruginosa infection: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5.
 61. Maraolo AE, Corcione S, Grossi A, Signori A, Alicino C, Hussein K, et al. The Impact of Carbapenem Resistance on Mortality in Patients With Klebsiella Pneumoniae Bloodstream Infection: An Individual Patient Data Meta-Analysis of 1952 Patients. *Infect Dis Ther.* 2021;10(1).
 62. Luque Chipana NA, Salcedo Espinoza C. COVID-19 y las Unidades de Cuidados Intensivos en el Perú. *Revista De Medicina Intensiva y Cuidados Críticos.* 2020;13(1).

63. Brand DA, Patrick PA, Berger JT, Ibrahim M, Matela A, Upadhyay S, et al. Intensity of Vasopressor Therapy for Septic Shock and the Risk of In-Hospital Death. *J Pain Symptom Manage*. 2017 May 1;53(5):938–43.
64. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(8):1290–7.
65. Karakuzu Z, Iscimen R, Akalin H, Girgin NK, Kahveci F, Sinirtas M. Prognostic risk factors in ventilator-associated pneumonia. *Medical Science Monitor*. 2018 Mar 5;24:1321–8.
66. Varón-Vega FA, Hernández-Parra Á, Molina F, Poveda CM, Meza RA, Castro H, et al. Traqueobronquitis y neumonía asociadas a ventilación mecánica en unidades de cuidado intensivo de Latinoamérica: Epidemiología, curso clínico y desenlaces (Estudio LATINAVE). *Infectio*. 2017;21(2):74–80.
67. Reyes LF, Rodriguez A, Fuentes Y V., Duque S, García-Gallo E, Bastidas A, et al. Risk factors for developing ventilator-associated lower respiratory tract infection in patients with severe COVID-19: a multinational, multicentre study, prospective, observational study. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1):6553.
68. Zhou R, Fang X, Zhang J, Zheng X, Shangguan S, Chen S, et al. Impact of carbapenem resistance on mortality in patients infected with Enterobacteriaceae: A systematic review and meta-analysis. Vol. 11, *BMJ Open*. 2021.