



**FACULTAD DE MEDICINA “HIPÓLITO UNANUE”**

DIFERENCIAS CLÍNICAS, MICROBIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS ENTRE SUPERVIVIENTES Y  
NO SUPERVIVIENTES A 30 DÍAS TRATADOS CON CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM POR  
INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS:  
COHORTE RETROSPECTIVA 2023–2025 EN EL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO

ALMENARA IRIGOYEN

**Línea de investigación:  
Microbiología y parasitología**

Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

**Autor**

Moran Villacorta, Renato Andree

**Asesor**

Tantalean Da Fieno, Jose Alberto Javier

ORCID: 0000-0002-7143-4792

**Jurado**

Paz Soldan Oblitas, Carlos Enrique

Azañero Haro, Johan Alexander

Alcantara Diaz, Andres Martin

**Lima - Perú**

**2026**

# DIFERENCIAS CLÍNICAS, MICROBIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS ENTRE SUPERVIVIENTES Y NO SUPERVIVIENTES A 30 DÍAS TRATADOS CON CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM POR INFECCIONES POR ENTEROBACTERALES PRODUCTORES DE CARBAPENE

## INFORME DE ORIGINALIDAD

6%

INDICE DE SIMILITUD

5%

FUENTES DE INTERNET

2%

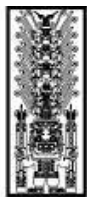
PUBLICACIONES

2%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="https://ietsi.essalud.gob.pe">ietsi.essalud.gob.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
2	Submitted to Universidad Científica del Sur Trabajo del estudiante	<1 %
3	<a href="https://alicia.concytec.gob.pe">alicia.concytec.gob.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
4	<a href="https://repositorio.unfv.edu.pe">repositorio.unfv.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
5	<a href="https://appswl.elsevier.es">appswl.elsevier.es</a> Fuente de Internet	<1 %
6	<a href="https://www.coursehero.com">www.coursehero.com</a> Fuente de Internet	<1 %
7	Jacinda C. Abdul-Mutakabbir, Juwon Yim, Logan Nguyen, Philip T. Maassen et al. "In Vitro Synergy of Colistin in Combination with Meropenem or Tigecycline against	<1 %



Universidad Nacional  
**Federico Villarreal**

**VRIN** | VICERRECTORADO  
DE INVESTIGACIÓN

**FACULTAD DE MEDICINA “HIPOLITO UNANUE”**

DIFERENCIAS CLÍNICAS, MICROBIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS ENTRE  
SUPERVIVIENTES Y NO SUPERVIVIENTES A 30 DÍAS TRATADOS CON  
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM POR INFECCIONES POR *ENTEROBACTERALES*  
PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS: COHORTE RETROSPECTIVA 2023–2025  
EN EL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN

**Línea de investigación:**

Microbiología y Parasitología

Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

**Autor:**

Moran Villacorta, Renato Andree

**Asesor:**

Tantalean Da Fieno, Jose Alberto Javier

ORCID: 0000-0002-7143-4792

**Jurado:**

Paz Soldan Oblitas, Carlos Enrique

Azañero Haro, Johan Alexander

Alcantara Diaz, Andres Martin

**Lima – Perú**

**2026**

### **Dedicatoria**

A mis padres, por ser mi sostén constante y mi ejemplo de esfuerzo. Por acompañarme en cada etapa, aun cuando el camino fue exigente, y por enseñarme que la constancia y la humildad abren puertas. Este logro también es suyo.

### **Agradecimientos**

A mis padres, por su amor, paciencia y apoyo incondicional durante toda mi formación. A mi asesor, José Alberto Javier Tantaleán Da Fieno, por su guía académica, sus observaciones críticas y su disposición para orientar este trabajo con rigor y sentido clínico. Al equipo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, que me apoyó durante mi internado. A la Universidad Nacional Federico Villarreal y a la Facultad de Medicina por la formación brindada y por el respaldo institucional para el desarrollo de esta investigación.

## INDICE

Resumen.....	7
Abstract.....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. Descripción y formulación del problema.....	10
1.1.1. Descripción del problema.....	10
1.1.2. Delimitación del problema.....	12
1.1.3. Formulación del problema.....	12
1.1.3.1. Problema general.....	12
1.2. Antecedentes.....	13
1.2.1. Internacionales.....	13
1.2.2. Nacionales.....	14
1.3. Objetivos.....	15
1.3.1. Objetivo General.....	15
1.3.2. Objetivos Específicos.....	16
1.4. Justificación.....	16
1.5. Hipótesis.....	18
II. MARCO TEÓRICO.....	21
2.1 BASES TEORICAS.....	21
2.1.1. Enterobacteriales.....	21
2.1.2. Resistencia Antimicrobiana.....	21
2.1.3. Carbapenems.....	21
2.1.4. Mecanismos de Resistencia a carbapenémicos.....	22
2.1.5. Infecciones por Enterobacteriales productores de carbapenemasas (EPC).....	25
2.1.6. Factores asociados a mortalidad por EPC.....	25
2.1.7. Tratamiento de Enterobacteriales productores de carbapenemasas (EPC).....	28

2.1.8. Efectos adversos de opciones terapéuticas para EPC .....	34
III.    MÉTODO .....	36
3.1. Tipo de investigación .....	36
3.2. Ámbito temporal y espacial.....	36
3.3. Variables.....	36
3.4. Población y Muestra.....	38
3.5. Instrumentos .....	40
3.6. Procedimientos .....	41
3.7. Análisis de datos.....	42
3.8. Consideraciones Éticas.....	43
IV.    RESULTADOS.....	45
V.    DISCUSIÓN .....	56
VI.    CONCLUSIONES .....	61
VII.   RECOMENDACIONES.....	62
VIII.  REFERENCIAS.....	63
IX.    ANEXOS .....	81
Anexo A: Operacionalización de Variables .....	81
Anexo B.....	88
Anexo C.....	92
Anexo D: Matriz de Consistencia .....	92
Anexo E: Ficha de Recolección de Datos .....	93
Anexo F .....	104

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> Características basales de los pacientes con infección por Enterobacterales productores de carbapenemasas tratados con ceftazidima/avibactam	45
<b>Tabla 2</b> Comparación de características clínicas y terapéuticas según mortalidad a 30 días	48
<b>Tabla 3</b> Modelo logístico penalizado exploratorio para mortalidad a 30 días	50
<b>Tabla 4</b> Características clínicas, microbiológicas y terapéuticas individuales de los episodios de infección por Enterobacterales productores de carbapenemasas tratados con ceftazidima/avibactam como terapia de rescate	51
<b>Tabla 5</b> SOFA Adaptado de Singer y col. 2016 (Sepsis-3).	88
<b>Tabla 6</b> INCREMENT CPE (Adaptado de Gutierrez-Gutierrez y col. 2016)	89
<b>Tabla 7</b> Índice de comorbilidad de Charlson (Adaptado de Charlson y col. 1987)	89
<b>Tabla 8</b> Score de Pitt (Extraído de Chow y col. 1991)	91
<b>Tabla 9</b> Criterios de Falla renal aguda (AKI) (extraido de KDIGO 2012)	91

## Resumen

**Objetivo:** Comparar las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas entre supervivientes y no supervivientes a 30 días en pacientes con infección por Enterobacterales productores de carbapenemasas tratados con ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) como terapia de rescate en Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (2023–2025). **Método:** Cohorte observacional retrospectiva basada en revisión de historias clínicas y microbiología, con muestreo censal y seguimiento a 30 días desde el cultivo índice. Se compararon grupos con prueba exacta de Fisher y Mann–Whitney; se exploraron factores asociados con regresión logística penalizada de Firth. **Resultados:** Se incluyeron 22 pacientes (mediana 52.5 años; 68.2% varones). Predominó bacteriemia (60.0%); el aislamiento principal fue *Klebsiella pneumoniae* (91.0%). La carbapenemasa más frecuente fue KPC (77.3%); se identificaron además NDM (9.2%), OXA-48 (4.5%) y co-producción. La mortalidad a 30 días fue 22.7% (5/22). Los no supervivientes presentaron mayor severidad (SOFA 12 vs 5;  $p=0.024$ ), menor duración de CAZ/AVI (5 vs 14 días;  $p=0.002$ ) y ausencia de aclaramiento microbiológico (0% vs 88.2%;  $p<0.001$ ). En el modelo penalizado, el SOFA se asoció con mortalidad (OR 1.36; IC95% 1.01–1.84;  $p=0.044$ ). **Conclusiones:** En esta cohorte de rescate, la mortalidad se relacionó principalmente con la gravedad basal. El aclaramiento microbiológico se asoció fuertemente con supervivencia y podría considerarse un marcador de respuesta; los eventos adversos fueron infrecuentes.

**Palabras clave:** *Enterobacterales productores de carbapenemasas; ceftazidima-avibactam; terapia de rescate*

## Abstract

**Objective:** To compare clinical, microbiological, and therapeutic characteristics between 30-day survivors and non-survivors among patients with carbapenemase-producing Enterobacterales infections treated with ceftazidime/avibactam (CAZ/AVI) as salvage therapy at Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (2023–2025). **Methods:** Retrospective observational cohort based on medical chart and microbiology review, using census sampling and 30-day follow-up from the index culture. Groups were compared using Fisher’s exact test and Mann–Whitney U test; factors associated with mortality were explored using Firth penalized logistic regression. **Results:** Twenty-two patients were included (median age 52.5 years; 68.2% male). Bacteremia predominated (60.0%); *Klebsiella pneumoniae* was the main isolate (91.0%). KPC was the most frequent carbapenemase (77.3%); NDM (9.2%), OXA-48 (4.5%), and co-production were also identified. Thirty-day mortality was 22.7% (5/22). Non-survivors had higher severity (SOFA 12 vs 5;  $p=0.024$ ), shorter CAZ/AVI duration (5 vs 14 days;  $p=0.002$ ), and no microbiological clearance (0% vs 88.2%;  $p<0.001$ ). In the penalized model, SOFA was independently associated with mortality (OR 1.36; 95% CI 1.01–1.84;  $p=0.044$ ). **Conclusions:** In this real-world salvage cohort, 30-day mortality was mainly driven by baseline severity. Microbiological clearance was strongly associated with survival and may serve as a response marker; adverse events were uncommon.

**Keywords:** *carbapenemase-producing Enterobacterales; ceftazidime-avibactam; salvage therapy*

## I. INTRODUCCIÓN

El orden de bacterias Gram negativas denominado *Enterobacterales*, el cual abarca *E. coli*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Proteus*, *Klebsiella*, entre otros; en su mayoría se encuentran en el tracto gastrointestinal y constituyen los principales agentes relacionados con infecciones comunes. Esto conlleva a que se encuentren expuestos a diversos antibióticos de uso no restringido, considerando aquella una de las diversas causas de la producción de resistencia a antibióticos de primera línea. (Janda & Abbott, 2021)

Posteriormente la adquisición de mecanismos de resistencia a antibióticos de amplio espectro (ej. piperacilina/tazobactam) o carbapenémicos, se ha convertido en un problema de salud pública, al limitar las opciones terapéuticas y desencadenando desenlaces negativos en aquellos que adquieren infecciones resistentes. Además, debido a su capacidad de transmisión de mecanismos entre bacterias (conjugación o transferencia horizontal de genes), se convierte en un fenómeno de distribución mundial con implicancias serias. (Ma et al., 2023)

En la lista de microorganismos en seguimiento, que son denominados de prioridad crítica a nivel mundial debido a la dificultad terapéutica y alta carga de la enfermedad, se encuentra el orden de *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos (ERC). (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2024)

Aquí radica la importancia de la incursión de los nuevos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas como opción terapéutica asociada a betalactámicos como Ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI), que han demostrado actividad contra ERC. Su actividad *in vitro* fue reportada en 2009 frente a *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC y posteriormente aprobado para uso por la FDA en febrero de 2015. (Endimiani et al., 2009) En el mismo año y subsiguientes se reportan más casos de respuesta óptima ante dichas cepas productoras de carbapenemasas. (Caravaca-Fontán et al., 2015)

La disponibilidad de CAZ/AVI en el seguro social (ESSALUD) del Perú es de uso restringido previa aprobación del Comité Farmacoterapéutico para tratamiento de bacterias resistentes a carbapenémicos, y cuenta con dictamen favorable emitido por Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) desde 2021. (Seguro Social de Salud (EsSalud), 2023). Sin embargo, el dictamen inicial condicionaba al fallo previo de la mejor terapia disponible o BAT (best available therapy) de acuerdo a la susceptibilidad del antibiograma, donde se encuentran antimicrobianos como colistina, amikacina, tigeciclina y terapias combinadas. Al no obtener respuesta clínica (o documentación de resistencia a colistina en escenarios aún más infrecuentes) o hasta completar el trámite de aprobación de uso del medicamento, se termina usando como terapia de rescate en su mayoría de veces. Esta estrategia de terapia de rescate ha sido descrita en países latinoamericanos, donde se evidenció una mortalidad elevada, a pesar de sensibilidad comprobada. (Villegas et al., 2016)

En vista de la disponibilidad limitada de CAZ/AVI frente a otras opciones terapéuticas, y la escasez de datos a nivel regional que demuestren el perfil de seguridad, así como desenlaces clínicos relevantes; se propone comparar las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas entre supervivientes y no supervivientes a 30 días, en pacientes con infección por *Enterobacterales* productores de carbapenemasas (EPC) que recibieron CAZ/AVI como terapia de rescate

## **1.1. Descripción y formulación del problema**

### ***1.1.1. Descripción del problema***

Los *Enterobacterales* son el grupo de microorganismos gram negativos que desarrollan con más frecuencia, mecanismos de resistencia a carbapenémicos. Se han identificado a nivel global distintos tipos de carbapenemasas (enzimas que hidrolizan a los carbapenems)

agrupadas en A, B y D; con las enzimas KPC, NDM, OXA-48 respectivamente, entre otras aisladas. (Bush & Jacoby, 2010)

En Latinoamérica en 2016, se estimó en un estudio multinacional, donde se incluyó al Perú y se evaluó 11 centros distribuidos en 7 países; la predominancia de cepas productoras de carbapenemasas tipo KPC. En el Perú a diferencia de otros países de la región predominó la identificación de *bla*<sub>NDM</sub> (metalobetalactamasa). (Villegas et al., 2016; Angles-Yanqui et al., 2020; Krapp et al., 2025)

En Perú en los años 2020 a 2022 se identificó mediante el programa nacional de vigilancia de Resistencia Antimicrobiana (RAM), aislamientos que se remitieron al Instituto Nacional de Salud (INS) desde 61 hospitales alrededor del país, con mayor prevalencia del gen *bla*<sub>NDM</sub> (78.13%); lo cual es coincidente con resultados del estudio realizado en el Hospital Almenara en una cohorte retrospectiva, donde se aislaron de episodios de bacteriemia por EPC, 63.9% *bla*<sub>NDM</sub>. En dicho estudio predominaron regímenes basados en colistina, siendo la más frecuente colistina + tigeciclina; demostrando una mortalidad a 30 días del 44.1%. (Pérez-Lazo et al., 2025) También en los últimos años se han descrito mecanismos como en el Perú de combinaciones de doble carbapenemasa (7%); siendo la más frecuentemente *bla*<sub>KPC</sub>+*bla*<sub>NDM</sub>. (Mayta-Barrios et al., 2025).

Las guías internacionales actuales enfatizan el uso de CAZ/AVI como terapia dirigida para infecciones por EPC productoras de KPC y OXA-48, así como su combinación con aztreonam en el caso de MBL, por lo cual en un escenario local donde predominan las últimas en mención, aún existen restricciones desde los petitorios locales. (Infectious Diseases Society of America [IDSA], 2024) Sin embargo como ya se mencionó su disponibilidad limita el inicio

oportuno del tratamiento, incluso después del aislamiento confirmatorio, iniciando según datos no publicados en su mayoría esquemas con BAT.

### ***1.1.2. Delimitación del problema***

- **Delimitación temporal**

El estudio se ejecutará durante el primer trimestre del 2026 y evaluará a los pacientes que recibieron CAZ/AVI como terapia de rescate por infecciones por *Enterobacterales* productores de carbapenamasas (EPC) entre enero de 2023 y diciembre de 2025

- **Delimitación espacial.**

El estudio se efectivizará en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en La Victoria, Lima, Perú.

- **Delimitación académica**

El estudio se encuentra en las “Prioridades de investigación en salud 2026-2028” en ESSALUD, donde está incluido en específico el tema 4 del bloque temas orientados al sistema de salud: Uso racional de antimicrobianos y Resistencia antimicrobiana. A su vez consideramos que el proyecto está enmarcado dentro de los lineamientos de investigación de la Universidad Nacional Federico Villarreal

### ***1.1.3. Formulación del problema***

#### **1.1.3.1. Problema general**

¿Existen diferencias en las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas entre los pacientes supervivientes y no supervivientes a 30 días con infección por *Enterobacterales*

productores de carbapenemasas que recibieron ceftazidima/avibactam como terapia de rescate en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el período 2023–2025?

## 1.2. Antecedentes

### 1.2.1. Internacionales

**Castón et al. (2022)** ejecutaron el estudio multicéntrico retrospectivo observacional que tuvo como desenlace primario la mortalidad a 30 días en pacientes que recibieron CAZ/AVI o BAT por al menos 2 días en infecciones por EPC documentadas y otros desenlaces secundarios como respuesta clínica a los 21 días y respuesta microbiológica. Dicha cohorte incluyó 339 pacientes con infección por EPC, donde el 55.8% recibió CAZ/AVI y 44.2% BAT. Los resultados demostraron que pacientes que se les administró CAZ/AVI se asoció a supervivencia (OR:0,41; IC 95%: 0,20-0,80;  $p=0.01$ ) y aquellos con puntuaciones  $>7$  en score INCREMENT-CPE, el tratamiento con CAZ/AVI tuvo asociación con menor mortalidad en comparación a BAT (21,9% vs 46.9%;  $p=0,004$ ). La respuesta clínica a los 21 días (OR:2,43; IC 95%: 1,16-5,12;  $P=0,02$ ) y el aclaramiento microbiológico (OR:0,40; IC 95%: 0,18-0,85;  $p=0,02$ ) presentaron como factor independiente al uso de CAZ/AVI. (Castón et al., 2022)

En Arabia Saudí, **Alhamed et al. (2025)** realizaron un estudio de cohorte retrospectiva, cuyo objetivo fue comparar mortalidad a 14 y 30 días en pacientes con infecciones por EPC, que fueron tratados con CAZ-AVI y BAT, donde predominó el gen OXA-48. La población electa fue de 157 pacientes, a 70 se les administró CAZ/AVI, y el patógeno más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* (126). El riesgo de mortalidad a 14 días fue significativamente mayor en el grupo de BAT a comparación del grupo tratado con CAZ/AVI (HR ajustado = 0.45, IC 95%: 0,22-0,92). (Alhamed et al., 2025)

**Chen et al. (2023)** publicaron una revisión sistemática y meta análisis donde compararon la eficacia y seguridad de CAZ/AVI versus polimixinas en el manejo de infecciones por EPC. El estudio describió a 883 pacientes, de los cuales se les suministró a 325 CAZ/AVI y a 508 un régimen basado en polimixina. El primer grupo tuvo mayor respuesta clínica (RR=2.7, IC 95% 1.67-4.38; I2= 40%;  $p<0.00001$ ), menor mortalidad en 30 días (RR=0.49, IC 95%; 0.01-2.34; I2=22%;  $p<0.00001$ ) y mayor aclaramiento microbiológico (RR=2.7; IC 95% 2.09-3.49, I2=0;  $P <0.00001$ ). (Chen et al., 2024)

**Huespe et al. (2025)** publicaron un estudio multicéntrico retrospectivo “en 17 hospitales de Argentina, cuyo objetivo principal fue evaluar la mortalidad a 30 días en pacientes con bacteriemia por EPC tipo MBL. La mortalidad a 30 días fue del 35% vs 47% en el grupo de CAZ-AVI + Aztreonam versus otros antibióticos activos respectivamente. Los efectos adversos fueron menores con el primer esquema (9.6%vs 22.8%,  $p=0.014$ ) (Huespe et al., 2025). La falla terapéutica fue más temprana y mayor en el grupo de otros antibióticos activos (6 días vs 11 días; 53% vs 46%).

### **1.2.2. Nacionales**

**Pérez. G et al. (2025)** ejecutaron en el Hospital Nacional Guillermo Almenara un estudio de cohorte retrospectiva en Perú, en la cual se tuvo como principal resultado conocer la mortalidad a 30 días en los episodios de bacteriemias por EPC comparados con los episodios sin producción de carbapenemasas. Se detectaron 506 episodios, donde el 19.2% presentó aislamiento de EPC, predominando el gen *bla<sub>NDM</sub>* en más del 60%, y se evidenció una mayor mortalidad en el grupo con EPC (52.6%;  $p< 0.001$ ). Otras variables predictoras que se relacionaron a mayor mortalidad fueron edad>60 años (HR ajustado 1.53), neumonía (HR ajustado 1.70) (Pérez-Lazo et al., 2025)

Una cohorte retrospectiva de 200 pacientes con diagnóstico de ITU complicada (ERC y no ERC) admitida en urgencias Del Hospital Nacional Guillermo Almenara fue descrita por **Rojas-Alvarado. A et al. (2025)**” Se obtuvieron 21 pacientes con ERC, y se documentó *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>KPC</sub> y *bla*<sub>OXA-48</sub>. Se evidenció un costo casi el doble en hospitalización, así como mayor mortalidad a los 30 días en el grupo de ERC. A su vez se identificaron predictores de mortalidad: shock séptico al ingreso (RRp: 3.57; IC 95%, 1,85-6,88; p<0,001), índice de comorbilidad de Charlson elevado (RRp: 1,18; IC 95%, 1,08-1,30; p<0,001) y la infección por cepa resistente a carbapenémicos (RRp: 2,19; IC 95%, 1,16-4,16; p=0,015). (Rojas-Alvarado et al., 2025)

**Krapp et al. (2023)**, realizaron un estudio multicéntrico de 50 hospitales de 3er nivel en el Perú, donde evaluaron supervivencia en infecciones por gram negativos La letalidad intrahospitalaria fue de 1/3 de los 276 casos que tuvieron disponibles desenlaces clínicos documentados y aumentaron el riesgo de muerte la resistencia a carbapenémicos (RR 1.79 IC 95% 1.05-3.06) y el aislamiento de *P.aureginosa*. (RR 2.03 IC95% 1,09-3,78) (Krapp et al., 2023)

Un estudio ejecutado durante la pandemia COVID-19 por **Mayta-Barrios. M et al. (2025)**, evaluó en 61 hospitales del Perú mediante el programa de vigilancia de RAM la presencia de 860 *Enterobacterales*, predominando el gen *bla*<sub>NDM</sub> (78,13%) y alrededor de un 7% presentó doble carbapenemasa en su mayoría *bla*<sub>KPC</sub> + *bla*<sub>NDM</sub>. (Mayta-Barrios et al., 2025).

### 1.3. Objetivos

#### 1.3.1. Objetivo General

Comparar las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas entre supervivientes y no supervivientes a 30 días, en pacientes con infección por EPC que recibieron CAZ/AVI como terapia de rescate en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2023–2025.

### **1.3.2. Objetivos Específicos**

Estimar la mortalidad a 30 días en pacientes con infección por EPC tratados con CAZ/AVI de rescate.

Identificar la asociación entre el retraso en el inicio de CAZ/AVI (como terapia de rescate) y la mortalidad a 30 días, ajustando por severidad.

Evaluar desenlaces secundarios (tiempo a muerte, estancia hospitalaria/UCI, aclaramiento microbiológico) y perfil de seguridad en pacientes con infección por EPC tratados con CAZ/AVI de rescate.

Identificar factores (edad, severidad, estancia hospitalaria, aclaramiento microbiológico y ajuste a función renal) se asocian independientemente a mortalidad a 30 días.

## **1.4. Justificación**

Teórica

La información recopilada será del uso de CAZ/AVI versus la mejor terapia disponible. Los *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos (ERC) se consideran un reto central en el manejo de resistencia antimicrobiana; por lo cual CAZ/AVI, que actúa contra ciertas carbapenemasas (KPC u OXA-48); es un fármaco de limitado uso en el contexto peruano, así como del seguro social. Aun no se han encontrado reportes locales de su uso a nivel de

seguridad ni con datos del mundo real. Desde este punto de vista, el presente estudio puede aportar evidencia acerca el uso de CAZ/AVI en un contexto de alta prevalencia de EPC.

### Práctica

La importancia clínica y práctica radica en la prioridad de investigación a nivel nacional como internacional de la resistencia antimicrobiana, ya que los resultados pueden orientar en la evaluación de los procesos actuales de adquisición de CAZ/AVI. Con esta evidencia se debe seguir construyendo y alineado a los mapas actuales microbiológicos, las guías institucionales de terapia antimicrobiana pendientes (neutropenia febril, bacteriemia asociada a catéter, entre otras); para decisión de posibilidad de aumento de abastecimiento y/o modificaciones para el acceso a CAZ/AVI en el seguro social. La Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía asociada a Ventilador Mecánico (2025), elaborada por IETSI y el equipo clínico representante de diversos hospitales de la seguridad social, incluyó CAZ/AVI en escenarios de terapia dirigida. (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETSI), 2025) A pesar de ello y encontrarse considerado como fármaco antibiótico esencial por OMS, aún no se incluye como fármaco dentro del petitorio institucional. (Moja et al., 2024)

### Metodológica

El proyecto será ejecutado con el fin de ampliar acervo científico acerca de infecciones por ERC. Se ha planteado un diseño de cohorte retrospectiva, ya que permite la reconstrucción de la evolución de los pacientes a partir de la historia, lo que facilita evaluar desenlaces relevantes de forma simultánea. Sin embargo, la mayoría de pacientes inician con la mejor terapia disponible (no necesariamente activa *in vivo*) debido a la limitación del acceso a CAZ/AVI (falta de stock de seguridad, procesos administrativos y de adquisición prolongados

para su uso inmediato), por lo que se pretende evaluar los factores asociados a mortalidad en aquellos que lo recibieron como terapia de rescate.

## **Social**

El tópico representa un problema que trasciende el ámbito clínico individual, ya que afecta la seguridad del paciente, la equidad en el acceso a tratamientos y la capacidad de respuesta. En la práctica, aumentan el tiempo de estancia hospitalaria y el requerimiento de cama UCI, mayor morbimortalidad; a su vez la propagación de dichos microorganismos multirresistentes, incrementando el riesgo de colonización, brotes, necesidad de aislamiento, consumo de recursos, entre otros. Existe posiblemente un impacto no medido hacia otros usuarios del hospital, limitando las camas disponibles y tiempos de espera para hospitalización. (Pan American Health Organization [PAHO], 2026) Además muchas veces queda no detectado el daño a quienes sobreviven al dejar secuelas a largo plazo, tras infecciones severas y/o una estancia en UCI, comprometiendo a futuro su calidad de vida, consecuencias que pueden prolongarse y generar dependencia. (Rawal et al., 2017) Este impacto alcanza a la familia y cuidadores, quienes asumen un carga emocional, física y económica sostenida, fenómeno conocido como “Síndrome de familia post- cuidado intensivo (PICS-F)”; generando carga social que deteriora como se mencionó a su entorno y al paciente. (Shirasaki et al., 2024) Generar evidencia acerca de las limitaciones del uso de CAZ/AVI en escenarios locales permitirá evaluar políticas de uso a nivel institucional.

### **1.5. Hipótesis**

Hipótesis general

H1: Existen diferencias en al menos una de las características clínicas, microbiológicas o terapéuticas entre los pacientes supervivientes y no supervivientes a 30 días con infección por EPC tratados con CAZ/AVI como terapia de rescate atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2023-2025.

H0: No existen diferencias en las características clínicas, microbiológicas ni terapéuticas entre los pacientes supervivientes y no supervivientes a 30 días con infección por EPC tratados con CAZ/AVI como terapia de rescate atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2023-2025.

### **Limitaciones**

El diseño del estudio contempla debido a la naturaleza retrospectiva que no se encontraron datos completos, por lo cual, es dependiente de la historia clínica.

El tamaño muestral es pequeño y hay pocos eventos por lo que se determinaría asociaciones con baja potencia con riesgo de sobreajuste en el análisis multivariado, por lo que este será de carácter exploratorio.

La comparación con un grupo de mejor terapia disponible (BAT) no fue factible debido al reducido número de pacientes expuestos a CAZ/AVI además del carácter amplio y heterogéneo de la población que recibió solo BAT. Asimismo, dado que CAZ/AVI se empleó exclusivamente como terapia de rescate, dicha comparación con quienes recibieron solo BAT no es factible debido a que en nuestro contexto quienes reciben CAZ/AVI ya fueron expuestos previamente a un esquema BAT.

El tiempo 0 se definió como la fecha del cultivo índice; no obstante, este momento puede no coincidir con el inicio real del evento infeccioso, ya que la toma del cultivo está sujeta

a variabilidad clínica y operativa, lo que podría introducir imprecisión en la medición del tiempo hasta la muerte.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. BASES TEORICAS

#### 2.1.1. *Enterobacteriales*

El orden de *Enterobacteriales*, previamente llamado *Enterobacteriales* o *Enterobacteriaceae* o *Escherichiales*; se compone por gram negativos anaerobios facultativos, de forma abastionada y no esporulada. Pueden habitar en múltiples nichos ecológicos, siendo implicados como agentes patógenos en el hombre. Se han identificado 179 genomas en los miembros del orden, en su mayoría del clado *Enterobacter-Escherichia*, conteniendo entre los géneros más representativos *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella* entre otros. Existen además clados conocidos como *Yersinia-Serratia*, *Proteus-Xenorhabdus*. (Adeolu et al., 2016)

#### 2.1.2. *Resistencia Antimicrobiana*

Consiste en la capacidad que poseen los microorganismos y que les permite supervivencia frente a tratamientos antimicrobianos, pudiendo hacer los tratamiento menos eficaces o ineficientes. (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2023) Se estima que solo en el 2021, 1.1 millones de muertes fueron atribuibles a RAM bacteriana y en el último reporte global de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se detectaron más de 20 millones de casos confirmados por cultivo reportados en 104 países el 2023. (Naghavi et al., 2024; Organización Mundial de la Salud [OMS], 2025)

#### 2.1.3. *Carbapenems*

Los carbapenémicos o carbapenems pertenecen al grupo de antibióticos betalactámicos con un núcleo altamente estable frente a diversas betalactamasas. En 1976 a partir de *Streptomyces catleya* se sintetiza el primer carbapenémico denominado thienamycin, mas el primero aprobado por la FDA para uso clínico fue imipenem/cilastatina en 1985. (Papp-Wallace et al., 2011) Dichos antibióticos son eficaces contra la mayoría de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y otras betalactamasas, ya que se unen a proteína fijadores de penicilina (PBP) además de ser estables a la hidrólisis, para finalmente bloquear la síntesis de pared celular. La ventaja frente a BLEE es que hidrolizan las cefalosporinas tipo oximino, sin embargo, no hidrolizan carbapenémicos. (Aurilio et al., 2022)

#### ***2.1.4. Mecanismos de Resistencia a carbapenémicos***

Como ya se mencionó el mecanismo de acción de los carbapenémicos, incluye su unión a las proteínas ligadoras de penicilina (PBP) y su paso a través de la membrana por medio de porinas. La resistencia se manifiesta cuando la bacteria disminuye la concentración efectiva del antibiótico o lo inactiva mediante enzimas, como su principal mecanismo. En el contexto de Enterobacterales, predominan la producción de carbapenemasas. (Nordmann et al., 2012) Se describirán a continuación los distintos mecanismos asociados a la resistencia a carbapenémicos.

##### **A) Carbapenemasas**

Los plásmidos son los principales mecanismos que permiten la adquisición de genes de carbapenemasas, estos dan paso a la diseminación clonal y horizontal, existiendo distintas clasificaciones. Según Ambler existen las clases A, B y D. (Caliskan-Aydogan & Alocilja, 2023)

##### **Clase A**

Pertenece al grupo serinocarbapenemasas, las cuales están compuestas por un grupo serino asociado a una betalactamasa, siendo el más representativo del grupo, KPC. La expresión del gen *bla*<sub>KPC</sub> se documenta muy frecuentemente en *K.pneumoniae* a nivel mundial (Findlay et al., 2021) Su manejo consiste en inhibir la betalactamasa de serina para permitir al betalactámico actuar libremente sobre la bacteria. (Wang et al., 2020)

#### Clase B

Se expresan un grupo amplio de genes en las denominadas metalobetalactamasas (MBL). En dicho grupo se encuentran aquellas dependientes de zinc como *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, entre otros. (Abboud et al., 2016) La dificultad en su manejo radica en que su mecanismo catalítico no usa serina, si no iones Zinc +2 en su sitio activo. (Page & Badarau, 2008) Por ello los antibióticos activos frente a la clase A, no tienen la capacidad de quelar el Zinc, por lo que aislamientos de la clase B requieren terapia combinada en la mayoría de casos, con la finalidad de evadir la hidrólisis por MBL. (Livermore et al., 2023)

#### Clase D

Pertenece al grupo de serinobetalactamasas de débil acción o de velocidad baja, ya que hidrolizan lento, por lo que *in vitro* se pueden detectar concentraciones mínimas inhibitorias (MIC's) sensibles para imipenem o meropenem, aunque la cepa sea productora de carbapenemasa. (Boyd et al., 2022) El gen *bla*<sub>OXA-48</sub> es el más representativo de la clase y se puede combinar de mecanismos acompañantes como BLEE, AmpC o alteraciones en las porinas, dificultando su distinción sin pruebas moleculares; sin embargo, el mejor sustrato para identificarlo es er

tapenem. (Rivera-Izquierdo et al., 2021; Wang et al., 2021) Debido a lo poco confiable del resultado sensible para carbapenems, aislados de OXA-48 se asocian a falla terapéutica con carbapenems. (Boyd et al., 2022)

#### B) Resistencia no mediada por carbapenemasas

Dicha puede ocurrir por una sobreexpresión de betactamasas, ya sea BLEE o AmpC desreprimida asociado a la disminución en la permeabilidad de la membrana por una mutación en las porinas (ej. OmpK35 en *K. pneumoniae* u OmpF en *E. coli*) o pérdida de las mismas. (Nordmann et al., 2012)

#### C) Bombas de eflujo

Se definen como proteínas transportadoras en la membrana celular de la bacteria que expulsan activamente antibióticos, reduciendo su actividad en el sitio de acción, contribuyendo a resistencia y reduciendo su susceptibilidad. (Temkin et al., 2017) Además presentan sinergia con betalactamasas y alteraciones en porinas.(Caliskan-Aydogan & Alocilja, 2023)

#### D) Plásmidos de resistencia

Los plásmidos se definen como elementos extracromosómicos con la capacidad de replicarse autónomicamente a nivel intracelular, portando en su interior genes (ej. *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub>) no esenciales, pero si con ventajas adaptativas (ej. resistencia, virulencia entre otros) permitiéndoles así una rápida propagación clonal y transmisión horizontal de las carbapenemasas. (Melinte et al., 2025)

#### E) Plásmidos híbridos

Son aquellos que portan más de un gen con mecanismos de resistencia y virulencia, que no solo brinda la capacidad de resistencia a carbapenémicos, si no alta capacidad de diseminación; desencadenando en la aparición de cepas “superbugs”

tipo *K.pneumoniae* hipervirulenta resistente a carbapenémicos, siendo el plásmido adquirido de virulencia y resistencia, CRKP y hvKp respectivamente. (Pu et al., 2023)

### ***2.1.5. Infecciones por Enterobacteriales productores de carbapenemasas (EPC)***

Son infecciones clínicamente manifiestas donde el microorganismo aislado presenta respuesta del huésped y evidencia de enfermedad (clínica, laboratorial y microbiológica). A diferencia de una colonización, que no siempre se es tratada debido a que solo se presenta el componente microbiológico (ej. hisopado rectal o bacteriuria asintomática). (Dani, 2014) En el caso de infecciones por EPC, se debe obtener registrado los 3 componentes que evidencien objetivamente la diferencia frente a un colonizado.

### ***2.1.6. Factores asociados a mortalidad por EPC***

#### **Factores clínicos**

##### **Edad**

La edad  $\geq 60$  años se asoció independientemente a elevada mortalidad a 30 días en un hospital de referencia en Perú donde se evaluó bacteriemia por *E. coli*/*K. pneumoniae* con un hazard ratio ajustado de 1.53. (Pérez-Lazo et al., 2025) Mientras en otro estudio en bacteriemia por *K. pneumoniae* tratados con CAZ/AVI se asoció en el análisis multivariado por cada año adicional, mayor mortalidad a 28 días (HR 1.02; IC 95%, 1.00-1.05;  $p=0.031$ ) (Lin et al., 2025)

##### **Inmunosupresión**

Inmunosupresión se define como la condición que suprime el sistema inmune (neoplasias hematológicas activas, tumor sólido activo o remisión por menos de 3 años),

enfermedades autoinmunes  $\geq 28$  días, el uso de drogas inmunosupresoras por ejemplo esteroides de  $\geq 20$  mg/d o su equivalente, infección por virus de inmunodeficiencia humana, trasplantados de progenitores hematopoyéticos o de órganos sólido. (Shields et al., 2012) Su asociación a mortalidad fue un factor de riesgo independiente en un estudio peruano con un HRa 1.72. (Pérez-Lazo et al., 2025) Una cohorte retrospectiva de pacientes con leucemia aguda reveló una reducción en la mortalidad a 30 días en bacteriemia por EPC en aquellos que recibieron terapia dirigida con CAZ/AVI frente a otras opciones, mientras que otro estudio cuya población definida fueron receptores de trasplante de órgano sólido no asoció de forma independiente el uso de CAZ/AVI con mortalidad a 30 días, pero sí a un mejor desenlace clínico. (Copaja-Corzo et al., 2025; Pérez-Nadales et al., 2023)

### **Severidad de Infecciones por EPC**

La severidad de una infección por EPC puede determinar el manejo, así como predecir la mortalidad; para lo cual existen instrumentos como el INCREMENT-CPE, el cual se diseñó a partir de INCREMENT score para predecir mortalidad temprana en bacteriemia por EPC, y posteriormente validado para infecciones por EPC con la evaluación de la mortalidad a 30 días. (Jorgensen et al., 2020) Las variables que evalúan son sepsis grave o shock al inicio (véase Tabla 1), Score de Pitt (véase en Tabla 2, Índice de Charlson (véase en Tabla 3), fuente u origen de aislamiento diferente a urinaria o biliar y terapia empírica o dirigida temprana inapropiada; esta última pudiendo ser omitida como versión práctica. (Cano et al., 2018; Charlson et al., 1987; Gutiérrez-Gutiérrez et al., 2016; Singer et al., 2016)

### **Factores microbiológicos**

#### **Tipo de carbapenemasa**

La evidencia sobre la mortalidad asociada al tipo de carbapenemas, en Perú se reportó un mayor riesgo de mortalidad ajustada para KPC, sin embargo, un estudio multicéntrico y multinacional de bacteriemia por EPC de la década pasada no asoció mayor mortalidad al tipo de carbapenemasa, ajustándolo al tratamiento. (Dickstein et al., 2025; Pérez-Lazo et al., 2025)

### **Resistencia a Colistina**

La resistencia a dicha terapia de que en muchas ocasiones se considera la opción última para el manejo de infecciones por EPC, se ha reportado una mayor mortalidad en resistencia a colistina versus en resistencia solo a carbapenémicos en bacteriemia, mas es inconsistente en otros trabajos debido a la confusión por otras variables. (Semet et al., 2024)

### **Coinfección**

Se define como el aislamiento de otro microorganismo clínicamente significativo dentro de una ventana alrededor de Tiempo 0 con correlato clínico. En estudios de reciente publicación la asociación con otros patógenos resistentes a carbapenémicos coincide con mayor mortalidad en infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas. (Lv et al., 2022)

### **Factores terapéuticos**

#### **Tiempo a inicio de CAZ/AVI**

El tiempo en el inicio de antibiótico activo es esencial en sepsis asociada a infección por EPC, por lo que CAZ/AVI de rescate puede impactar en la mortalidad, esto evidenciado en un estudio realizado en bacteriemia por *K.pneumoniae* productora de carbapenemasas tratados con CAZ/AVI, donde se identificó como factor protector en el grupo de SOFA elevado, el inicio temprano  $\leq 96$  horas. (Lin et al., 2025)

## **Monoterapia versus Terapias combinadas**

Un metaanálisis que evalúa hasta 2023 comparó el uso de CAZ/AVI como monoterapia versus combinación no encontrado diferencias significativas en mortalidad a 30 días, mientras que en series “real world” se observa superioridad de la terapia combinada posiblemente sesgada por severidad. (Aktuğ Demir et al., s. f.; Hsu et al., 2024)

## **Efectos Adversos y mortalidad**

Al producirse un efecto adverso si este es clínicamente significativo, su suspensión desencadena en la pérdida de una opción terapéutica, que en el caso de infecciones por EPC son limitadas. Esto se ha evidenciado en una cohorte multicéntrica de expuestos a CAZ/AVI, donde la falla renal y la necesidad de terapia de reemplazo renal se asociaron a mayor mortalidad como factores independientes. (Aktuğ Demir et al., 2025)

### ***2.1.7. Tratamiento de Enterobacterales productores de carbapenemasas (EPC)***

El manejo se orienta a partir del aislamiento y carbapenemasa detectada, así como del antibiograma, ya que según lo previamente mencionado existen pautas para el manejo según la clase de carbapenemasa; sin embargo, la existencia de cepas mutantes ,con alto inóculo o sobreexpresión de betalactamasas o que adquieren otros mecanismos de resistencia (ej. Omega-loop) resultan produciendo ineffectividad de los fármacos de primera línea, como ejemplo quienes expresan bla<sub>KPC</sub> resistentes a ceftazidima/avibactam se presentan como problemas en la terapéutica. (Alsenani et al., 2022)

## **Aminoglucósidos**

Consiste en un grupo de antibióticos bactericidas rápidos que actúan en el ribosoma, específicamente en la subunidad 30S de la bacteria desencadenando errores en la lectura y

bloqueo de la síntesis de proteínas finalmente produciendo un colapso funcional, que reduce rápidamente el recuento bacteriano. Otras de sus ventajas son su concentración-dependiente y el efecto post-antibiótico. (Gonzalez & Spencer, 1998) En el caso de la amikacina su capacidad de mantener actividad frente a cepas resistentes a otros aminoglucósidos y betalactámicos, es debido a que es menos vulnerable a algunos mecanismos de inactivación enzimática. (Sizar et al., 2025) Alcanza además elevadas concentraciones en vías urinarias en comparación a séricas, lo que aumenta su eficacia en dicho contexto y se presenta como opción de terapia combinada en infecciones graves por cepas productoras de carbapenemasas. (Infectious Diseases Society of America [IDSA], 2024)

### **Colistina**

Pertenece al grupo de fármacos denominados polimixinas, la colistina o polimixina E o por su compuesto activo, colistimetato sódico, es un bactericida cuyo mecanismo de acción es uniéndose a lipopolisacáridos de la membrana externa y desorganizando la membrana. Actúa principalmente en la vía urinaria debido a que el profármaco se elimina vía renal y se activa en el trato urinario, agregando su uso en infecciones nosocomiales graves que se encuentra históricamente documentado. (Park et al., 2024) Se considera un antibiótico de rescate, cuando no se cuenta o no existen opciones terapéuticas con actividad frente al microorganismo. (Tsuji et al., 2019)

### **Prueba de Colistina Spot**

Se refiere a la prueba de tamizaje o screening que detecta la resistencia a colistina, que se realiza preparando agar Mueller-Hinton y se inocula en cada aislamiento con un sombreado o “spot” en el agar con el antibiótico incubándose alrededor de un día; por lo que un resultado positivo del screening se observaría un crecimiento en el agar con colistina. (Smelikova et al.,

2022) La principal limitación de la prueba es que no reemplaza a la micro dilución en caldo de cultivo (BMD) para MIC confirmada, ya que puede existir discordancias por heterorresistencia por lo cual el resultado positivo de la prueba debe confirmarse con BMD. (Chew et al., 2017)

### **Tigeciclina**

Pertenece a la familia de las tetraciclinas, inhibe la síntesis proteica debido a que actúa uniéndose al ribosoma 30S y evitan la entrada de aa-tARN. (Yaghoubi et al., 2022) Se usa principalmente en infecciones abdominales y de tejidos blandos debido a que tiene mayor concentración en tejidos que a nivel sérico, por ende, no es recomendado en bacteriemias. (Park et al., 2024) Su uso está indicado condicionado por la no resistencia en antibiograma y en infecciones por productoras de carbapenemasas, de preferencia como terapia de combinación. (Leng et al., 2021)

### **Betalactámicos**

#### **Ceftazidima/Avibactam (CAZ/AVI)**

Fármaco que combina una cefalosporina de tercera generación (ceftazidima) con un inhibidor no Betalactámico como es avibactam, cuya función es inhibir las b-lactamasas de serina (Clase A, OXA-48 de las pertenecientes a la clase D) al formar aductos covalentes reversibles con la serina como sitio activo protegiendo y permitiendo que actúe la ceftazidima inhibiendo PBPs. (King et al., 2015) Su uso se reserva para cepas productoras de carbapenemasas como ya se mencionó y se presenta como opción terapéutica de primera línea para serinocarbapenemasas, mas no es activo frente a MBL como monoterapia, por lo que requiere terapia combinada. (Infectious Diseases Society of America [IDSA], 2024) La capacidad de los *Enterobacterales* para adquirir resistencia frente a CAZ/AVI, se basa en 3 mecanismos principales, el primero de ellos es la mutación de enzimas (ej. KPC) se producen

cambios en regiones esenciales del sitio activo (ej. Omega-loops), lo que desencadenan estas variantes es un aumento de la capacidad de KPC para hidrolizar ceftazidima y reduce la actividad inhibitoria efectiva de avibactam con el aumento de la MIC. (Shields et al., 2017) El segundo consiste en que se sobre expresa el gen bla<sub>KPC</sub> sobrepasando el efecto del inhibidor a la exposición elevando el MIC. (Venditti et al., 2021) El tercero de ellos se debe a perdida de permeabilidad, ya sea por perdida o alteración de porinas, bombas de eflujo u otros mecanismos, que no son exclusivos uno de otro si no que pueden tener uno o más mecanismos de resistencia desarrollados en el mismo aislamiento. (Gonçalves et al., 2025; Venditti et al., 2021)

### **Cefiderocol**

Cefalosporina de generación no determinada, mas si mencionada por diversos autores como quinta generación; que tiene efecto sideróforo, lo que significa que tiene valor en el tratamiento de MBL, ya que quela el hierro y da ventajas a través de los trasportadores bacterianos de captación de hierro como eficiente medio de transporte hacia espacio periplásmico. (Bianco et al., 2024; Wu et al., 2020) Ya ingresado el fármaco inhibe la síntesis de pared celular al unirse a PBP-3 principalmente. IDSA la cataloga como segunda opción preferida para el manejo de *Enterobacterales* que producen MBL. (Infectious Diseases Society of America [IDSA], 2024) En EsSalud se encuentra fuera de petitorio por lo que la compra sería fuera del mismo, de ser necesario.

Otros betalactámicos nuevos que combinan un carbapenémico con un inhibidor de betalactamasas como meropenem/vaborbactam y imipenem/relebactam actúan frente a infecciones por EPC principalmente frente a Serinocarbapenemasas, ya que recuperan actividad con los inhibidores; sin embargo, carecen de actividad frente a MBL y casi nula frente

a oxacilinasas tipo carbapenemasa (ej. OXA-48). (Infectious Diseases Society of America [IDSA], 2024)

### **Terapias Combinadas**

IDSA recomienda restringir el uso de combinaciones, solo si no se tiene un betalactámico activo contra el aislamiento, debido a no beneficio demostrado y alta toxicidad. (Infectious Diseases Society of America [IDSA], 2024)

### **Basadas en Colistina**

#### **Colistina + Meropenem**

Terapia utilizada previamente como rescate en la ausencia de los nuevos betalactámicos, demostrando sinergia in vitro, ya que meropenem posee la capacidad de entrada cuando colistina dañaba la membrana externa de la bacteria; sin embargo, en grandes ensayos aleatorizados no se demostró superioridad versus colistina. (Paul et al., 2018)

#### **Colistina + Tigeciclina**

La combinación de polimixina E y una glicilciclina como tigeciclina se fundamenta en aumentar la cobertura, en aislados susceptibles a ambos fármacos o intermedio en uno de ellos con el fin de evitar el fallo por mecanismos de resistencia múltiples. Además, la sinergia entre ambos fármacos consiste en el efecto permeabilizador de la membrana externa de colistina, permitiendo el aumento de la entrada de tigeciclina alcanzando concentraciones más efectivas; sin embargo, dicho efecto varía según la cepa y el MIC para cada fármaco. (Betts Jonathan W. et al., 2014)

#### **Colistina + Amikacina**

Cada antibiótico aporta mediante diferentes mecanismos frente a un aislado susceptible a ambos. Se ha demostrado sinergia variable in vitro, sin embargo, no se ha demostrado evidencia fuerte en mortalidad frente a infecciones por *Enterobacterales* productores de carbapenemasa. (Yu et al., 2019)

### **Doble carbapenémico**

Estrategia previa a la aprobación de los nuevos betalactámicos, sobre dicha terapéutica se ha realizado estudios con el fundamento de saturar receptores con un carbapenémico; lo que daría paso a la actividad del segundo, disminuyendo su hidrolisis; denominado este efecto “suicide substrate”. (Yildirim et al., 2022) Esto probado en cepas Serinocarbapenemasas donde se vio mejor resultado en OXA-48, mas en MBL se demostró muy pobre respuesta. (Allander et al., 2022) Otra de las desventajas es que la sinergia clínicamente en la mayoría de casos fue irrelevante e incluso se evidencio antagonismo. (Lu et al., 2022)

### **Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam**

Opción primera en el tratamiento de *Enterobacterales* productores de metalobetalactamasas, ya que la combinación aztreonam/avibactam aún no se encuentra aprobada por la FDA. (Infectious Diseases Society of America [IDSA], 2024) Su mecanismo consiste en el efecto del Aztreonam, el cual no es hidrolizado frente a MBL, pero a su vez si es hidrolizado por otra betalactamasas con BLEE, AmpC, KPC u otros; por lo cual, requiere de un inhibidor de Serino betalactamasas como es avibactam, por ende, la combinación ideal es aztreonam/avibactam. En el contexto actual el uso de CAZ-AVI + Aztreonam ante la no disponibilidad del fármaco la convierte en la opción preferida en el tratamiento de MBL. (Mantzarlis et al., 2025)

### **2.1.8. Efectos adversos de opciones terapéuticas para EPC**

#### **Falla Renal Aguda**

Efecto farmacológico o reacción adversa producida en los distintos tratamientos en el manejo de EPC, su definición se encuentra vigente desde el año 2012 y sus criterios se aprecian en la **Tabla 5**. (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group, 2012) Existe un mayor riesgo en terapias que contienen colistina y aminoglucósidos debido a que se produce daño a nivel del túbulo proximal produciendo necrosis tubular aguda, mientras que otros grupos como los nuevos betalactámicos se presenta como un efecto raro e inmunomediado. (Mingeot-Leclercq & Tulkens, 1999; Nation et al., 2019; Raghavan & Shawar, 2017)

#### **Trastorno de la coagulación**

Efecto o fenómeno relevante en uso de tigeciclina, debido a un descenso del fibrinógeno y prolongación de tiempos de coagulación. Su mecanismo no está descrito por completo, pero consiste en un consumo de fibrinógeno, en un contexto de exposición y enfermedad crítica. (Leng et al., 2022)

#### **Gastrointestinal**

Náuseas y vómitos se consideran de los eventos adversos relevantes descritos mayormente en el uso de tigeciclina, CAZ/AVI, además de diarrea asociada a betalactámicos por *C.difficile* (ej. Cefiderocol) (Food and Drug Administration [FDA], 2020, 2025)

#### **Sistema Nervioso Central**

En el caso de polimixinas está descrita la neurotoxicidad, produciendo parestesias y otros trastornos de mayor gravedad como apnea, ya que puede producir bloqueo neuromuscular al reducir la liberación de acetilcolina y/o interferir a nivel postsináptico. (Nigam et al., 2015) Por el otro lado los aminoglucósidos no solo son ototóxicos si no que pueden producir neurotoxicidad al lesionar el VIII par craneal y con la capacidad de producir también bloqueo neuromuscular. (Food and Drug Administration [FDA], 2026) Mientras que en los nuevos betalactámicos han reportado un fenómeno mediado por antagonismo mediado por GABA, denominado neurotoxicidad por antibióticos, inhibiendo GABA o efectos glutamatérgicos. (Wanleenuwat et al., 2020)

### III.MÉTODO

#### 3.1. Tipo de investigación

- A) Según la ocurrencia de los hechos: Retrospectivo
- B) Según el acopio de datos: Longitudinal
- C) Según la finalidad de estudio: Analítico
- D) Diseño del estudio: Cohorte retrospectiva

#### 3.2. Ámbito temporal y espacial

Se incluyó pacientes adultos con diagnóstico de infección por EPC que recibieron CAZ/AVI como terapia de rescate en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú, durante el periodo enero 2023 – diciembre 2025.

#### 3.3. Variables

Operacionalización de variables (**ANEXO 1**)

##### **Variable dependiente**

Desenlace principal Mortalidad a 30 días: fallecimiento por cualquier causa dentro de los 30 días posteriores al cultivo índice (día 0),

Desenlaces secundarios: Tiempo a muerte, estancia hospitalaria total y aclaramiento microbiológico

##### **Variables Independientes**

Las variables independientes fueron seleccionadas en función de la plausibilidad clínica, la disponibilidad en los registros institucionales y su inclusión en el formulario electrónico desarrollado en REDCap.

1. Factores clínicos (edad, sexo, comorbilidad, inmunosupresión, severidad del episodio infeccioso, shock séptico, puntaje INCREMENT-CPE, puntaje Pitt).

2. Factores microbiológicos (Microorganismo aislado, tipo de carbapenemasa, presencia de coinfección / infección polimicrobiana, Susceptibilidad antimicrobiana relevante: resistencia a colistina, susceptibilidad a ceftazidima/avibactam, bacteriemia persistente).

3. Factores terapéuticos (Uso de ceftazidima/avibactam como monoterapia o combinación, fármaco concomitante tiempo desde cultivo índice hasta inicio de CAZ-AVI, duración del tratamiento, control de foco, perfil de seguridad asociado al tratamiento).

Se registraron variables demográficas y clínicas al inicio del episodio infeccioso, incluyendo edad, sexo, servicio de hospitalización y comorbilidad basal evaluada mediante índice de Charlson. Se documentaron comorbilidades relevantes como trasplante de órgano sólido, cirrosis, neoplasia hematológica, neutropenia ( $<500$  células/mm<sup>3</sup>), uso de inmunosupresores y corticoterapia crónica.

La severidad del episodio se evaluó mediante presencia de shock séptico, puntajes Pitt y SOFA al diagnóstico, así como necesidad de ventilación mecánica, vasopresores o terapia de reemplazo renal aguda. Se calculó además el puntaje INCREMENT-CPE.

Las infecciones se clasificaron según tipo clínico (bacteriemia, intraabdominal, ITUc, neumonía o piel y partes blandas), según registro. En casos de bacteriemia se consignó el foco primario. La persistencia bacteriémica se definió como hemocultivos positivos  $\geq 48$  horas tras inicio de terapia activa.

Se registraron microorganismo aislado, tipo de carbapenemasa y concentración mínima inhibitoria (MIC) para ceftazidima/avibactam. La terapia empírica se consideró apropiada

cuando fue activa in vitro frente al aislamiento. El tiempo hasta terapia efectiva se calculó desde la toma del cultivo índice hasta la administración de un antibiótico activo.

Ceftazidima/avibactam se consideró terapia de rescate cuando fue iniciado tras fracaso clínico o microbiológico de esquemas previos. Se documentó modalidad (monoterapia o combinación), ajuste de dosis según función renal y duración del tratamiento.

El desenlace primario fue mortalidad por cualquier causa a 30 días. Los desenlaces secundarios incluyeron estancia hospitalaria, aclaramiento microbiológico y eventos adversos relacionados con el tratamiento.

### **3.4. Población y Muestra**

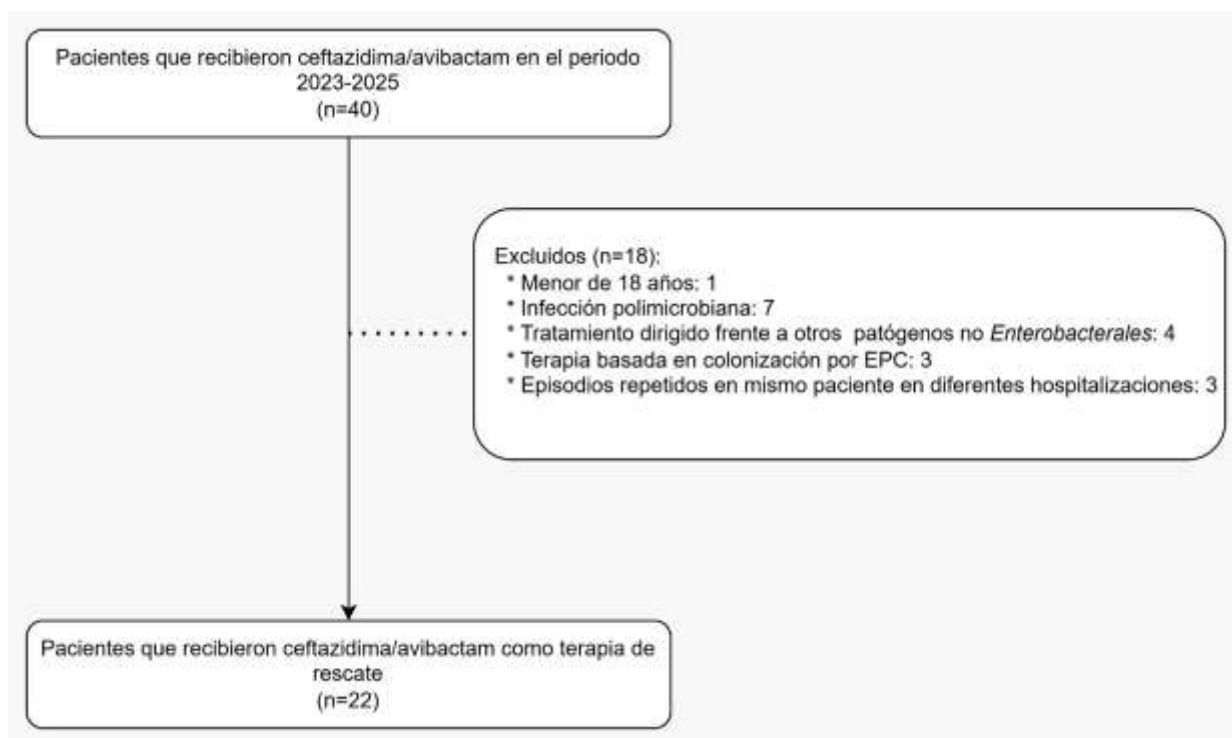
#### **Población**

Todos los pacientes hospitalizados con infección confirmada por EPC que recibieron CAZ/AVI como terapia de rescate en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2023-2025.

#### **Muestra**

Se realizó un muestreo consecutivo (censal), incluyendo a todos los pacientes elegibles que recibieron CAZ/AVI como terapia de rescate entre 2023 y 2025 en el hospital contando con una muestra de 22 pacientes luego de selección de muestra (Figura 1). Debido a que el uso de CAZ/AVI es restringido y el número de eventos de mortalidad fue limitado, no se planteó un cálculo muestral para hipótesis confirmatoria; el estudio se diseñó para describir la cohorte, comparar características entre supervivientes y no supervivientes a 30 días y explorar factores asociados a mortalidad.

### Ilustración 1 Selección de muestra



### Criterios de Inclusión:

- Pacientes  $\geq 18$  años hospitalizados en Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI)
- Infección clínica y microbiológicamente confirmada por EPC confirmado asociado a clínica.
- Recibir CAZ/AVI como terapia de rescate, definida como su administración posterior al inicio de al menos un esquema antibiótico previo.
- Disponibilidad de información clínica, microbiológica y terapéutica suficiente para la evaluación del desenlace.
- Seguimiento disponible para la evaluación de mortalidad a 30 días desde el cultivo índice.

### Criterios de Exclusión

- Aislamiento microbiológico compatible con colonización sin evidencia clínica de infección activa.
- Pacientes que recibieron CAZ/AVI como terapia empírica o de primera línea, y no como terapia de rescate.
- Infecciones polimicrobianas en las que los EPC no fueron considerados el patógeno principal del episodio infeccioso.
- Episodios infecciosos recurrentes en un mismo paciente durante el período de estudio (solo se consideró el primer episodio).

El evento de interés estuvo condicionada por la mortalidad a 30 días, clasificándose a los pacientes en dos grupos analíticos: no supervivientes a 30 días y supervivientes a 30 días. No se incluyó un grupo externo de comparación basado en la BAT, debido a la limitada comparabilidad y al riesgo de sesgo de tiempo inmortal, dado que CAZ/AVI se ha utilizado exclusivamente como terapia de rescate en el centro.

El inicio del seguimiento (día 0) se definió como la fecha de obtención del cultivo índice que confirmó la infección por EPC. La infección fue determinada por la validación del especialista en enfermedades infecciosas que avale el tratamiento según normativa institucional (requerimientos de pre autorización por dicha especialidad para inicio del tratamiento con CAZ/AVI).

A partir de este punto, los pacientes fueron seguidos retrospectivamente hasta la ocurrencia del desenlace de interés (muerte por cualquier causa) o hasta completar 30 días de seguimiento, lo que ocurriera primero.

### **3.5. Instrumentos**

La identificación inicial de los pacientes se realizará a partir de los registros de dispensación de la Farmacia de Áreas Especiales, donde se documenta el uso de CAZ/AVI. Asimismo, se revisarán las solicitudes de uso del antimicrobiano visadas y aprobadas por el Servicio de Infectología para su presentación al Comité Farmacoterapéutico (CFT) institucional.

A partir de estos registros se elaborará el listado preliminar de pacientes expuestos, el cual será posteriormente contrastado con la información clínica y microbiológica consignada en el sistema ESSI y en las historias clínicas electrónicas, con el fin de confirmar los criterios de inclusión, definir el episodio índice y completar las variables del estudio.

Posteriormente, se seleccionarán los episodios índices de infección, excluyéndose aislamientos correspondientes a vigilancia microbiológica o colonización. Se empleará un muestreo no probabilístico de tipo censal, incluyendo la totalidad de pacientes elegibles, con el propósito de minimizar el sesgo de selección y maximizar el tamaño muestral disponible, considerando el uso restringido del antibiótico en estudio.

La información clínica, microbiológica y terapéutica fue obtenida mediante revisión de historias clínicas electrónicas, reportes de laboratorio y registros institucionales. Los datos fueron registrados en una base estructurada diseñada en la plataforma REDCap (Research Electronic Data Capture), asegurando estandarización de definiciones y control de calidad de la información. Cada episodio fue anonimizado, eliminando identificadores personales. (ANEXO 5)

### **3.6. Procedimientos**

Se contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, así como de la Universidad Nacional Federico Villarreal, para

su revisión ética, metodológica y su autorización institucional previo a la revisión de historias clínicas.

Se verificó la integridad, consistencia temporal, así como los rangos de tiempo de interés. Se depuraron episodios duplicados y quienes tienen datos faltantes, seguidamente se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas.

El proceso de extracción de la información fue realizado en el servicio de infectología. La calidad de la información fue supervisada mediante revisión por dos especialistas en Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, quienes validarán la pertinencia clínica de los datos recolectados.

Adicionalmente, se efectuó una verificación aleatoria del 10% de los registros mediante doble revisión independiente, con el propósito de evaluar la concordancia interobservador y asegurar la consistencia de la base de datos final.

El seguimiento se realizará mediante revisión de registros clínicos hasta los 30 días desde el cultivo índice. Los casos sin información disponible sobre el estado vital serán considerados pérdidas de seguimiento y excluidos del análisis de desenlace. No se realizará imputación de datos faltantes; su frecuencia será reportada y descrita.

### **3.7. Análisis de datos**

El procesamiento y análisis de los datos se realizó utilizando el software Stata versión 18.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Inicialmente, se efectuó un análisis descriptivo de la cohorte total. Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC), mientras que las categóricas como frecuencias y porcentajes.

Posteriormente, se realizó un análisis bivariado comparando a los pacientes supervivientes y no supervivientes a 30 días. Para la comparación de variables categóricas se empleó la prueba exacta de Fisher, y para las variables continuas la prueba de Mann-Whitney U para muestras independientes, previa evaluación de supuestos de normalidad.

Con el objetivo de identificar factores asociados a mortalidad a 30 días, Debido al bajo número de eventos, se utilizó regresión logística penalizada de Firth para reducir sesgo por pequeñas muestras, realizando un enfoque parsimonioso, restringiendo el número de predictores incluidos para evitar sobreajuste.

Los resultados se reportarán como odds ratios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Se considerará un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

### **3.8. Consideraciones Éticas**

El presente proyecto de investigación se desarrolló respetando los principios bioéticos fundamentales que rigen la investigación en seres humanos: autonomía, no maleficencia, beneficencia, justicia y respeto por las personas.

Dado que se trata de un estudio observacional retrospectivo basado en la revisión de registros clínicos y microbiológicos previamente generados como parte de la atención habitual, la investigación no implica intervención directa sobre los pacientes ni modificación de su manejo terapéutico, por lo que se considera de riesgo mínimo.

Con el objetivo de garantizar la confidencialidad de la información, los datos fueron anonimizados mediante la asignación de un código único a cada participante. La clave de correspondencia entre los códigos y la identidad de los pacientes será resguardada exclusivamente por el investigador principal, sin ser incluida en la base de datos analítica.

Asimismo, la información será almacenada en plataformas institucionales seguras y de acceso restringido.

El estudio fue aprobado por Comité de ética e investigación (CIE) de la Universidad Nacional Federico Villarreal y Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, para uso de información y su ejecución.

En virtud de la naturaleza retrospectiva del estudio, el uso de datos secundarios y la imposibilidad práctica de contactar a los pacientes, no se requirió la obtención de consentimiento informado individual.

#### IV. RESULTADOS

Se incluyeron 22 pacientes con infecciones por EPC tratados con ceftazidima/avibactam como terapia de rescate entre 2023 y 2025. La mediana de edad fue de 52.5 años (RIC 43–66) y 68.2% fueron varones. Las características clínicas, microbiológicas basales de la cohorte se describen en la Tabla 1.

**Tabla 1**

*Características basales de los pacientes con infección por Enterobacterales productores de carbapenemasas tratados con ceftazidima/avibactam.*

<b>Variable</b>	<b>n (%)</b>
Edad (mediana, RIQ)	52.5 (43.0-66.0)
Sexo masculino	15 (68.2)
Sala de hospitalización al inicio de infección por EPC	
Trasplante de órgano sólido	9 (41.0)
UCI	4 (18.2)
Cirugía	4 (18.2)
Hematología	3 (13.6)
Otros	2 (9.0)
Estancia en UCI previa en últimos 90 días	7 (31.8)
Hospitalización previa en últimos 30 días	18 (81.2)
Índice de Charlson (mediana, RIQ)	3.5 (2-5)
Comorbilidades	
Trasplante de órgano sólido	8 (36.4)
Cirrosis	7 (31.8)
Neoplasia hematológica	4 (18.2)
Neutropenia	5 (22.7)
Uso de inmunosupresores	10 (45.5)

Corticoterapia crónica	9 (40.9)
Antibióticos previos en últimos 90 días	19 (86.4)
Tipo de infección	
Bacteriemia	13 (60.0)
Infección intrabdominal	5 (22.7)
ITUc	2 (9.1)
Neumonía	1 (4.5)
Infección piel y partes blandas	1 (4.5)
Foco de bacteriemia	
Intraabdominal	7 (53.8)
Urinario	3 (23.1)
Aislamiento bacteriano	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20 (91.0)
<i>E. coli</i>	1 (4.5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (4.5)
Tipo de carbapenemasa	
KPC	17 (77.3)
NDM	2 (9.2)
OXA-48	1 (4.5)
NDM+ VIM	1 (4.5)
KPC+ VIM	1 (4.5)

\*EPC: *Enterobacteriales* productores de carbapenemasas; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; ITUc: infección del tracto urinario complicada. El índice de Charlson se utilizó para estimar carga de comorbilidad basal. El puntaje Pitt y SOFA se calcularon al inicio del episodio infeccioso.

La mayoría de episodios se iniciaron en salas de hospitalización de alta complejidad, principalmente unidades de trasplante de órgano sólido, seguidas de UCI y servicios

quirúrgicos. La bacteriemia fue la presentación clínica más frecuente (60.0%), predominando el foco intraabdominal (53.8%). *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC constituyó el principal aislamiento microbiológico (91.0%). Se encontraron 2 aislamientos que tenían co-producción de carbapenemasas (1 en *K. pneumoniae* -  $bla_{KPC}+$   $bla_{VIM}$  y 1 en *E.coli*  $bla_{NDM}+$   $bla_{VIM}$ ), y un aislamiento de *Enterobacter cloacae* con  $bla_{NDM}$ . En relación con el perfil de susceptibilidad, la resistencia a colistina se documentó en el 13.6% de los aislamientos (n=3). La concentración mínima inhibitoria (MIC) para ceftazidima/avibactam mostró una mediana de 1 µg/mL (RIC: 1–4), con valores extremos de hasta 16 µg/mL. En el subgrupo de pacientes con bacteriemia (n=13), la persistencia bacteriémica se documentó en el 23.1% de los casos (n=3).

En relación con la severidad del episodio infeccioso, el 50% de los pacientes presentó shock séptico al inicio del cuadro. La mediana del puntaje Pitt de bacteriemia fue de 3.5 (RIC: 2–5), mientras que la mediana del puntaje SOFA fue de 5.5 (RIC: 3–10). En cuanto a requerimientos de soporte crítico, el 18.2% de los pacientes requirió ventilación mecánica, el 54.5% recibió vasopresores y el 31.8% precisó terapia de reemplazo renal aguda. A su vez, la mediana del puntaje INCREMENT-CPE fue de 10 (RIC: 5–13).

La terapia antibiótica empírica activa frente al aislamiento se administró únicamente en el 9.1% de los pacientes (n=2). El tiempo hasta la instauración de terapia efectiva presentó una mediana de 132 horas (RIC: 96–192), con una amplia dispersión y valores extremos que alcanzaron hasta 816 horas desde el cultivo índice.

En relación con el manejo terapéutico, el 31.8% (n=7) de los pacientes requirió ajuste de dosis de ceftazidima/avibactam según función renal. La duración del tratamiento presentó una mediana de 10.5 días (RIC: 7–14), con un rango que osciló entre 2 y 20 días. El uso de

ceftazidima/avibactam se administró en proporciones equivalentes como monoterapia y en terapia combinada (50% cada una). Entre los esquemas combinados, los antibióticos concomitantes más empleados fueron aztreonam (n=4), metronidazol (n=3), tigeciclina (n=2) y meropenem (n=2).

En relación con la seguridad del tratamiento, se documentaron eventos adversos en baja frecuencia. La nefrotoxicidad se observó en un paciente (4.5%). Asimismo, se registraron eventos adversos no renales en dos pacientes (9.1%), consistentes en injuria hepática colestásica y un evento neurológico caracterizado por desorientación y verborrea, que motivó la suspensión del tratamiento. No se reportaron otros eventos adversos relevantes durante el periodo de seguimiento.

La mortalidad global a 30 días fue de 22.7% (5/22 pacientes). Al comparar sobrevivientes y no sobrevivientes a 30 días (Tabla 2), se evidenció una mayor severidad clínica en el grupo de no sobrevivientes, reflejada en puntajes SOFA significativamente más altos (12 vs 5, P=0.024). Asimismo, estos pacientes presentaron una menor duración del tratamiento con ceftazidima/avibactam y ausencia de aclaramiento microbiológico. No se observaron diferencias significativas en edad, comorbilidad basal ni retraso a la instauración de terapia dirigida.

Entre los pacientes que fallecieron durante la hospitalización, la mediana del tiempo hasta la muerte fue de 17 días (RIC: 9.5–35.5).

## Tabla 2

*Comparación de características clínicas y terapéuticas según mortalidad a 30 días.*

Variable	Sobrevivientes	No sobrevivientes	Valor P
----------	----------------	-------------------	---------

	<b>n = 17</b>	<b>n = 5</b>	
Edad (años) (mediana, RIQ)	55 (43-67)	45 (43-49)	0.209
Índice de Charlson (mediana, RIQ)	4 (3-5)	3 (2-3)	0.363
Puntaje Pitt (mediana, RIQ)	3 (2-4)	5 (4-5)	0.062
SOFA (mediana, RIQ)	5 (3-7)	12 (8-13)	0.024
INCREMENT- CPE (mediana, RIQ)	10 (5-13)	10 (10-13)	0.184
Retraso a CAZ/AVI (días) (mediana, RIQ)	8 (4-15)	5 (5-7)	0.636
Duración CAZ/AVI (días) (mediana, RIQ)	14 (10-14)	5 (3-7)	0.002
Estancia hospitalaria (días) (mediana, RIQ)	55 (39-71)	33 (23-50)	0.126
Aclaramiento microbiológico, n (%)	15 (88.2)	0 (0.0)	<0.001
Ajuste de CAZ/AVI a función renal, n (%)	5 (29.4)	2 (40.0)	1.000

\*SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; INCREMENT-CPE: índice pronóstico para infecciones por *Enterobacteriales* productores de carbapenemasas; CAZ/AVI:

ceftazidima/avibactam. El aclaramiento microbiológico se definió como negativización de cultivos de control posteriores al inicio de terapia activa.

En el análisis multivariable exploratorio mediante regresión logística penalizada de Firth, un mayor puntaje SOFA se asoció de forma independiente con mortalidad a 30 días (OR 1.36; IC95% 1.01–1.84;  $p=0.044$ ). El retraso en la instauración de ceftazidima/avibactam no mostró asociación significativa con el desenlace. (**Tabla 3**)

**Tabla 3**

*Modelo logístico penalizado exploratorio para mortalidad a 30 días*

Variable	OR	IC95%	p
SOFA	1.36	1.01–1.84	0.044
Retraso a CAZ/AVI (días)	0.90	0.74–1.10	0.308

\*CAZ/AVI: ceftazidima/avibactam; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

En la **Tabla 4** se detallan las características individuales de cada episodio infeccioso. Se observó que la combinación con aztreonam fue utilizada principalmente en aislamientos con producción de metalo- $\beta$ -lactamasas ( $bla_{NDM}$  o co-producción), administrándose en infusión prolongada en asociación con ceftazidima/avibactam. Asimismo, se documentó variabilidad en las dosis empleadas de ceftazidima/avibactam (2.5 g cada 8 horas en la mayoría de casos), con reducción a esquemas ajustados (0.94–1.25 g según intervalo) en pacientes con deterioro de la función renal o en terapia de reemplazo renal. De manera relevante, 71.4% (5/7) de los pacientes que requirieron ajuste de dosis según función renal sobrevivieron a los 30 días.

En cuanto a los cinco pacientes fallecidos dentro de los 30 días, estos correspondieron predominantemente a infecciones intraabdominales o bacteriemias asociadas a alta severidad clínica y compromiso multiorgánico. En varios de ellos, la duración del tratamiento con

ceftazidima/avibactam fue menor a 7 días (4/5; 80%) y no se documentó aclaramiento microbiológico en ninguno de ellos. Ninguno de los fallecimientos se atribuyó directamente a eventos adversos relacionados con el fármaco.

**Tabla 4**

*Características clínicas, microbiológicas y terapéuticas individuales de los episodios de infección por Enterobacterales productores de carbapenemasas tratados con ceftazidima/avibactam como terapia de rescate*

Caso	Infección	Comorbilidades	Terapia ATB dirigida inicial	Aislamiento bacteriano y gen de resistencia	Tiempo hasta CAZ/AVI (días)	Indicación de CAZ/AVI	Mortalidad a 30 días	Ajuste dosis CAZ/AVI según función renal	Duración de tratamiento con CAZ/AVI	Reacción adversa
EP C-001	Bacteriemia (foco: Piel/partes blandas - fasciitis necrotizante)	Leucemia linfoblástica aguda	COL+MEM	<i>K.pneumoniae</i> bla <sub>KPC</sub>	5	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 4 horas) + AZT 2g cada 8 horas EV (infusión 3 horas)	Fallece	No	3	-
EP C-002	Bacteriemia (foco: Intraabdominal)	Leucemia linfoblástica aguda	COL+TGC	<i>K.pneumoniae</i> bla <sub>KPC</sub>	10	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 2 horas) + MEM 2g cada 8 horas EV (infusión 3 horas)	Sobrevive	No	20	Injuria hepática (colestasis)
EP C-003	Bacteriemia (foco: biliar)	Post trasplante hepático	COL+MEM	<i>E. coli</i> bla <sub>NDM+</sub> bla <sub>VTM</sub>	8	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 3 horas) + AZT 2g	Sobrevive	No	10	-

						cada 8 horas EV (infusión 3 horas)				
EP C-004	Bacteriemia (foco: Urinario)	Trasplante renal	COL+ MEM	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	6	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 4 horas)	Sobrevive	No	14	-
EP C-005	ITU complicada	Cirrosis hepática	COL+ MEM	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	26	1,25gr cada 8 horas EV (infusión en 4 horas)	Sobrevive	Sí	11	-
EP C-006	Bacteriemia (foco: Intraabdominal)	Post trasplante hepático /Enfermedad renal crónica - TRR	COL+TGC	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	4	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 3 horas) hasta día 7, luego corrige dosis a 0.94g cada 24 horas EV	Sobrevive	Sí	14	-
EP C-007	Infección intraabdominal	Post trasplante hepático	COL+ MEM+TGC	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	5	2g cada 8 horas EV (infusión 3 horas) hasta día 2, luego corrige dosis a 1,25gr cada 8 horas EV + MEM 2g cada 8 horas EV (infusión 3 horas)	Fallece	Sí	5	-
EP C-008	Infección intraabdominal	Cirrosis hepática/Tuberculosis extrapulmonar	COL+ MEM+TGC	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i> + <i>bla<sub>VIM</sub></i>	18	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 8 horas) + AZT 2g cada 6 horas	Sobrevive	No	14	-

						EV (Infusión 3 horas)				
EP C-009	Bacteriemia (foco: Intraabdominal)	Cirrosis hepática	COL+MEM	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	5	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 8 horas)	Fallece	No	3	-
EP C-010	Bacteriemia (foco: Urinario)	Leucemia linfoblástica aguda	MEM+AMK	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	5	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 4 horas)	Sobrevive	No	10	-
EP C-011	ITU complicada	Leucemia linfoblástica aguda/Falla cardíaca crónica	COL+MEM	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	3	0,94gr cada 12 horas (infusión 3 horas)	Sobrevive	Sí	9	-
EP C-012	Infección piel y partes blandas	Falla intestinal /Síndrome Sweet	COL+TGC+MEM	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	3	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 4 horas) + MTR 500mg EV cada 8 horas	Sobrevive	No	14	-
EP C-013	Infección intraabdominal	Enfermedad renal crónica /Multioperada abdominal	COL+TGC+MEM	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>NDM</sub></i>	11	2,5gr (1er día), luego 0.94g EV cada 24 horas + AZT 2g, luego 1g EV cada 24 horas	Fallece	Sí	7	-
EP C-014	Bacteriemia (foco: Intraabdominal)	Fibrilación auricular/Portador de válvula protésica mitral/Multioperado	COL+TGC+MEM	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	6	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 2 horas) + MTR 500 mg EV q8h	Sobrevive	No	10	-
EP C-015	Bacteriemia (foco: Intraabdominal)	Post trasplante hepático/Hipotiroidismo	COL+MEM	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	8	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 6 horas)	Sobrevive	No	14	-

EP C- 016	Bacteriemia (foco: Intraabdominal)	Multioperado abdominal /Cirrosis hepática/Trasplante renal/Fibrilación auricular	COL+ MEM	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	7	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 2 horas) + TGC 100mg EV (carga) luego 50mg cada 12 horas EV	Fallece	No	7	-
EP C- 017	Bacteriemia (foco: Catéter/CVC)	Lupus eritematoso sistémico/HTA/Psoriasis	COL+ MEM	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	8	1,25gr cada 12h EV (infusión de 4 horas)	Sobrevive	Sí	2	Encefalopatía, verborrea
EP C- 018	Bacteriemia (foco: Urinario)	Trasplante renal	MEM	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	34	0,94g EV cada 24 horas (infusión 3 horas)	Sobrevive	Sí	20	-
EP C- 019	Neumonía	Portador de válvula protésica aórtica/Enfermedad vascular periférica	COL+TGC	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	3	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 2 horas)	Sobrevive	No	10	-
EP C- 020	Infección intraabdominal	Multioperada abdominal - Derivación biliodigestiva	COL+TGC	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>bla<sub>NDM</sub></i>	20	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 2 horas) + MTR 500mg EV cada 8 horas	Sobrevive	No	14	-
EP C- 021	Infección intraabdominal	Multioperada abdominal – post apendicectomía	MEM	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	4	2,5gr cada 8 horas EV (infusión en 2 horas) + TGC 100mg EV (carga) luego 50mg cada 12 horas EV	Sobrevive	No	14	-
EP C- 022	Bacteriemia (foco: Desconocido)	Leucemia mieloide aguda	COL+ MEM	<i>K.pneumoniae</i> <i>bla<sub>KPC</sub></i>	15	2,5gr cada 8 horas EV	Sobrevive	No	14	-

						(infusión en 4 horas)				
--	--	--	--	--	--	-----------------------	--	--	--	--

\*CAZ/AVI: ceftazidima/avibactam; COL: colistina; MEM: meropenem; TGC: tigeciclina; AMK: amikacina; AZT: aztreonam; MTR: metronidazol; CVC: catéter venoso central; TRR: terapia de reemplazo renal.

## V. DISCUSIÓN

### **Ceftazidima/avibactam en terapia de rescate**

En el presente estudio unicéntrico de cohorte retrospectiva, correspondió a un escenario donde CAZ/AVI y su utilización como terapia de rescate, iniciada tras fracaso clínico o microbiológico de esquemas previos en pacientes de elevada complejidad clínica. En dicha población la mortalidad por cualquier motivo a 30 días se mantuvo en rango comparable con respecto a otras series “salvage therapy” en tratamiento de Enterobacterales productores de carbapenemasas, aunque se muestran variaciones con respecto a severidad, foco infeccioso y mecanismos de resistencia. En Tumbarello incluyó un número mayor de pacientes solo abarcando paciente con infección confirmada de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC tratados con CAZ/AVI de rescate su mortalidad a 30 días fue de 34.1%, en comparación al estudio presente 22.7% (5/22). (Tumbarello et al., 2019)

En nuestra cohorte, la terapia se administró como monoterapia y como terapia combinada en proporciones similares. Este hallazgo refleja práctica clínica real: la combinación suele reservarse para cuadros más graves, focos de difícil control o sospecha/confirmación de metalo- $\beta$ -lactamasas (MBL), donde CAZ/AVI carece de actividad intrínseca y puede requerirse estrategia con aztreonam para cubrir el componente MBL.(Huespe et al., 2025) En este punto, la interpretación debe ser prudente por el potencial sesgo de indicación (los pacientes más graves reciben combinaciones).

### **SOFA como determinante en el pronóstico**

Los pacientes que fallecieron presentaron valores marcadamente superiores y en el análisis exploratorio con regresión penalizada, cada incremento en puntaje se asoció con mayor probabilidad de deceso a 30 días; aquel patrón presenta congruencia con la literatura, por lo

que en infecciones por EPC, el estado fisiológico del huésped explica una proporción sustantiva de riesgo incluso en disponibilidad de terapia activa.

### **Tiempo a inicio de ceftazidima/avibactam**

En el estudio a pesar de que en el multivariado no se mostró asociación significativa, este resultado debe evaluarse con cuidado; ya que el estudio incluye exclusivamente pacientes tratados con ceftazidima/avibactam como terapia de rescate por lo que su retraso forma parte del propio criterio de indicación; reduciendo la variabilidad. La severidad y el daño multiorgánico (DMO) pueden dominar el riesgo y enmascarar el efecto del tiempo, en especial con el bajo número de eventos.

### **Variables clínicas, microbiológicas y terapéuticas**

Al comparar los sobrevivientes y no sobrevivientes a 30 días, emergen señales clínicamente consistentes; la primera de ellas, determinado por la ausencia de aclaramiento microbiológico en los fallecidos y en segundo lugar, la menor exposición a CAZ/AVI del grupo de no sobrevivientes; dos puntos, los cuales deben interpretarse con cautela. La falta de negativización posiblemente refleje el fracaso terapéutico asociado o no al control de foco y en cuadros críticos una posible asociación con mayor mortalidad. Por su parte, la menor duración del tratamiento probablemente actúa como marcador de deceso precoz o de futilidad terapéutica más que aquel que produce el desenlace.

Desde una perspectiva microbiológica, la predominancia de KPC, la presencia minoritaria de MBL y coproductores. Demostrando una distribución relevante por la acción de CAZ/AVI frente a serinocarbenemasas, pero no frente a MBL, la evidencia más reciente favorece estrategias combinadas como CAZ/AVI más aztreonam en caso de MBL. (Huespe et al., 2025) En comparación a otros estudios en Perú Sacsquispe-Contreras evaluó 12

hospitales distribuidos en 10 regiones, aislando 83 cepas con predominio de blaNDM (67.5%), seguido de blaKPC (21.7%) y otros, esto se puede deber a años distintos y mapa microbiológico de los establecimientos, y que a pesar del reemplazo en Perú de blaKPC-2 por blaNDM-1 tras el año 2017, en nuestro caso predominó KPC, mas dicho aislamiento puede estar sesgado por la no inclusión del brazo que no recibió CAZ-AVI pero si la mejor terapia disponible (BAT), con desenlace incierto. (Cuicapuza et al., 2024; Krapp et al., 2025)

Adicionalmente, concordando con literatura se presentó un caso de KPC resistente a CAZ/AVI, la cual advierte la posibilidad de resistencia emergente a CAZ/AVI, mediada por variantes de KPC, justifica la vigilancia del MIC y evolución clínica ante persistencia de bacteriemia. (Alsenani et al., 2022)

En relación con monoterapia y combinación, la evidencia es heterogénea. En nuestro caso se evidenciaron esquemas combinados (11/22), en su mayoría por foco de aislamiento. coberturando bacterias que pudieran coexistir con EPC y por carbapenemasa asociado. En un metaanálisis reciente no se demostró superioridad consistente en combinación sobre la monoterapia en reducción a 30 días de mortalidad, aunque puede persistir confusión por indicación, foco, severidad, mecanismos de resistencia y diferente exposición en caso nuestro (salvage therapy) (Hsu et al., 2024)

### **Efectos adversos y perfil de seguridad**

Los eventos documentados presentaron una baja frecuencia, con nefrotoxicidad infrecuente y eventos no renales escasos. Este perfil es clínicamente relevante, ya que históricamente, las alternativas a su uso en EPC, incluyeron polimixinas y aminoglucósidos, fármacos con posibilidad de daño nefrológico importante. En estudios comparativos, CAZ/AVI se asoció a mejor desenlace con respecto a polimixinas, no evaluado en nuestro estudio mas si

el balance riesgo-beneficio favorable en pacientes críticos en tratados con ceftazidima/avibactam. (Chen et al., 2024; van Duin et al., 2018)

### **INCREMENT-CPE en la estratificación de riesgo.**

Aunque el puntaje INCREMENTE-CPE en la cohorte fue elevado, no demostró diferencias significativas entre sobrevivientes y no sobrevivientes, mas su utilidad conceptual se mantiene; ya que, dicho modelo fue desarrollado como modelo predictivo de mortalidad para infecciones por EPC. En pacientes tratados con ceftazidima/avibactam, se observó que puntos de corte elevado de INCREMENTE-CPE, así como qPitt score, incrementa la probabilidad post-test de mortalidad, lo que respalda su inclusión en el estudio como variable de severidad en el análisis y herramienta con posibilidad de comparar entre estudios. Sin embargo, el tamaño muestral limitado, la capacidad de discriminación puede disminuir por compresión de puntajes en rangos altos y por la baja potencia estadística. (Jorgensen et al., 2020)

### **Limitaciones e implicancias**

El estudio en primer lugar, posee un tamaño muestral final reducido (n=22) estando determinado por la población accesible de pacientes que recibieron CAZ/AVI como rescate y cumplieron criterios de infección clínica (excluyendo colonización, polimicrobianas y otros escenarios), lo cual limita potencia para detectar asociaciones moderadas y amplía la incertidumbre de las estimaciones.

En segundo lugar, el diseño retrospectivo unicéntrico puede introducir sesgos de selección e información, además de heterogeneidad en decisiones clínicas (momento de inicio, elección de combinación, control de foco y soporte). Tercero, existe confusión por indicación: variables como combinación terapéutica, duración del tratamiento y retraso hasta terapia

efectiva están influenciadas por la severidad y por la evolución clínica, por lo que no deben interpretarse como causales. Cuarto, la mezcla de mecanismos de resistencia dificulta la capacidad estratificar por subgrupos y de atribuir efectos a una estrategia específica, además la ausencia de un grupo control contemporáneo sin CAZ/AVI impide la comparación de la efectividad relativa en el hospital.

A pesar de las limitaciones, la cohorte aporta información valiosa, demostrando que el desenlace principal dependió críticamente del SOFA, marca la relevancia del aclaramiento microbiológico como marcador de respuesta y documenta un perfil de seguridad favorable en el contexto “real world”. En conjunto con hallazgos que respaldan priorizar un diagnóstico oportuno, optimización del soporte, control de foco y selección de esquema dirigido, en línea con recomendaciones de guías de manejo de infecciones por gramnegativos resistentes. (Dickstein et al., 2025)

## VI. CONCLUSIONES

- En la cohorte la mortalidad a 30 días fue de 22.7%, consistente con escenarios de rescate, desenlace dependió de la gravedad basal y del soporte, así como del control de foco, más que del antibiótico aislado.
- La severidad por SOFA al inicio del episodio fue el predictor más robusto del desenlace, los pacientes fallecidos presentaron mayores valores, y en el análisis exploratorio se asoció con mayor probabilidad de mortalidad; sugiriendo que la disfunción orgánica al diagnóstico marca el pronóstico incluso en tratamiento con la terapia dirigida.
- El aclaramiento microbiológico tuvo una asociación fuerte con mortalidad en el análisis comparativo. Reforzando que la negativización microbiológica se consideraría un marcador de respuesta, integrándose al control del foco y adecuación de esquema de tratamiento.
- El INCREMENT-CPE aunque no discriminó mortalidad de forma significativa, se mantuvo elevado en ambos grupos sugiriendo una población globalmente severa y un posible efecto por el tamaño muestral por lo que sigue siendo útil para estratificar riesgo basal.
- No se evidenció superioridad entre monoterapia y terapia combinada, ni en el tiempo de inicio, debiendo interpretarse con cautela por el número reducido de eventos.
- Eventos adversos fueron infrecuentes, apoyando un perfil de seguridad favorable en comparación con otras alternativas.

## VII. RECOMENDACIONES

- Priorizar el reconocimiento temprano de la severidad y el óptimo soporte, una ruta de manejo que asegure la evaluación temprana y medidas de reanimación y soporte estandarizados.
- Implementar protocolos de control de foco y cultivos control en caso de bacteriemia, debido a que el aclaramiento microbiológico se relaciona estrechamente con el desenlace.
- Mantener como opción clave el uso de CAZ/AVI como opción frente a serinocarbapenemasas y en terapia combinada frente a metalobetalactamasas. Priorizando su uso temprano para evitar los escenarios con retraso en su inicio.
- Usar criterios de KDIGO para vigilar AKI, evitar la exposición innecesaria a nefrotóxicos o limitar su duración manteniendo un seguimiento estricto y asegurar ajuste por función renal y en paciente críticas, considerando estrategias de optimización.
- Cuando se cuente con una población mayor incluir un comparador contemporáneo como BAT para evaluar la efectividad relativa.
- Valorar realizar un estudio multicéntrico en hospitales de referencia para aumentar poder estadístico y poder modelar múltiples predictores.

### VIII. REFERENCIAS

- Abboud, M. I., Damblon, C., Brem, J., Smargiasso, N., Mercuri, P., Gilbert, B., Rydzik, A. M., Claridge, T. D. W., Schofield, C. J., & Frère, J.-M. (2016). Interaction of Avibactam with Class B Metallo- $\beta$ -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(10), 5655-5662. <https://doi.org/10.1128/AAC.00897-16>
- Adeolu, M., Alnajjar, S., Naushad, S., & S. Gupta, R. (2016). Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': Proposal for Enterobacterales ord. Nov. Divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. Nov., Pectobacteriaceae fam. Nov., Yersiniaceae fam. Nov., Hafniaceae fam. Nov., Morganellaceae fam. Nov., and Budviciaceae fam. Nov. En *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* (Vol. 66, Número 12, pp. 5575-5599). Microbiology Society. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001485>
- Aktuğ Demir, N., Temoçin, F., Ural, O., Gülten, E., İnal, A. S., Kader, Ç., Ersoy, Y., Asan, A., Aysert Yıldız, P., Sümer, Ş., Arslan, E., Gezer, Y., Çınar, G., Sarıcaoğlu, E. M., Tatlı Kış, T. T.-K., Özçimen, S., Öztürk, B., Sarıkaya, B., Türkmen, M., ... Yılmaz, E. (s. f.). Ceftazidime-Avibactam: A Retrospective Analysis of Multicenter Real-World Data and Factors Affecting Mortality. *Infectious Diseases & Clinical Microbiology*, 7(4), 411-425. <https://doi.org/10.36519/idcm.2025.744>
- Aktuğ Demir, N., Temoçin, F., Ural, O., Gülten, E., İnal, A. S., Kader, Ç., Ersoy, Y., Asan, A., Aysert Yıldız, P., Sümer, Ş., Arslan, E., Gezer, Y., Çınar, G., Sarıcaoğlu, E. M., Tatlı Kış, T. T.-K., Özçimen, S., Öztürk, B., Sarıkaya, B., Türkmen, M., ... Yılmaz, E. (2025). Ceftazidime-Avibactam: A Retrospective Analysis of Multicenter Real-World Data and Factors Affecting Mortality. *Infectious Diseases & Clinical Microbiology*, 7(4), 411-425. <https://doi.org/10.36519/idcm.2025.744>

- Alhamed, N., Hashhoush, M., Al-Omari, R., Alomani, M., & AlOmar, R. S. (2025). Mortality and clinical outcomes of ceftazidime/avibactam vs best available therapy in treating carbapenem-resistant enterobacterales infections: A retrospective cohort study. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 34. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2025.102061>
- Allander, L., Vickberg, K., Lagerbäck, P., Sandegren, L., & Tängdén, T. (2022). Evaluation of In Vitro Activity of Double-Carbapenem Combinations against KPC-2-, OXA-48- and NDM-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Antibiotics*, 11(11), 1646. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111646>
- Alsenani, T. A., Viviani, S. L., Kumar, V., Taracila, M. A., Bethel, C. R., Barnes, M. D., Papp-Wallace, K. M., Shields, R. K., Nguyen, M. H., Clancy, C. J., Bonomo, R. A., & van den Akker, F. (2022). Structural Characterization of the D179N and D179Y Variants of KPC-2  $\beta$ -Lactamase:  $\Omega$ -Loop Destabilization as a Mechanism of Resistance to Ceftazidime-Avibactam. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(4), e0241421. <https://doi.org/10.1128/aac.02414-21>
- Angles-Yanqui, E., Huaranga-Marcelo, J., Sacsquispe-Contreras, R., & Pampa-Espinoza, L. (2020). Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Rev Panam Salud Publica*; 44, sept. 2020.
- Aurilio, C., Sansone, P., Barbarisi, M., Pota, V., Giaccari, L. G., Coppolino, F., Barbarisi, A., Passavanti, M. B., & Pace, M. C. (2022). Mechanisms of Action of Carbapenem Resistance. *Antibiotics*, 11(3), 421. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030421>
- Betts Jonathan W., Phee Lynette M., Hornsey Michael, Woodford Neil, & Wareham David W. (2014). In Vitro and In Vivo Activities of Tigecycline-Colistin Combination Therapies against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(6), 3541-3546. <https://doi.org/10.1128/aac.02449-14>

- Bianco, G., Boattini, M., Cricca, M., Diella, L., Gatti, M., Rossi, L., Bartoletti, M., Sambri, V., Signoretto, C., Fonnesu, R., Comini, S., & Gaibani, P. (2024). Updates on the Activity, Efficacy and Emerging Mechanisms of Resistance to Cefiderocol. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(12), 14132-14153. <https://doi.org/10.3390/cimb46120846>
- Boyd, S. E., Holmes, A., Peck, R., Livermore, D. M., & Hope, W. (2022). OXA-48-Like  $\beta$ -Lactamases: Global Epidemiology, Treatment Options, and Development Pipeline. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(8), e00216-22. <https://doi.org/10.1128/aac.00216-22>
- Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010). Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 969-976. <https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>
- Caliskan-Aydogan, O., & Alocilja, E. C. (2023). A Review of Carbapenem Resistance in Enterobacterales and Its Detection Techniques. *Microorganisms*, 11(6), 1491. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061491>
- Cano, A., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Machuca, I., Gracia-Ahufinger, I., Pérez-Nadales, E., Causse, M., Castón, J. J., Guzman-Puche, J., Torre-Giménez, J., Kindelán, L., Martínez-Martínez, L., Rodríguez-Baño, J., & Torre-Cisneros, J. (2018). Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(8), 1204-1210. <https://doi.org/10.1093/cid/cix991>
- Caravaca-Fontán, F., Jiménez-Álvarez, S., Marcén-Letosa, R., Fernández-Rodríguez, A., & Rodríguez-Navarro, C. Q. (2015). Ceftazidime-avibactam in urinary tract infections

- due to carbapenemase-producing *Klebsiella* in kidney transplantation. *Nefrología*, 35(4), 412-413. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.002>
- Castón, J. J., Cano, A., Pérez-Camacho, I., Aguado, J. M., Carratalá, J., Ramasco, F., Soriano, A., Pintado, V., Castelo-Corral, L., Sousa, A., Fariñas, M. C., Muñoz, P., Abril López De Medrano, V., Sanz-Peláez, Ó., Los-Arcos, I., Gracia-Ahufinger, I., Pérez-Nadales, E., Vidal, E., Doblas, A., ... Torre-Cisneros, J. (2022). Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CAVICOR study). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(5), 1452-1460. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac049>
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Chen, J., Hu, Q., Zhou, P., & Deng, S. (2024). Ceftazidime–avibactam versus polymyxins in treating patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: A systematic review and meta-analysis. *Infection*, 52(1), 19-28. <https://doi.org/10.1007/s15010-023-02108-6>
- Chew, K. L., La, M.-V., Lin, R. T. P., & Teo, J. W. P. (2017). Colistin and Polymyxin B Susceptibility Testing for Carbapenem-Resistant and mcr-Positive Enterobacteriaceae: Comparison of Sensititre, MicroScan, Vitek 2, and Etest with Broth Microdilution. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(9), 2609-2616. <https://doi.org/10.1128/JCM.00268-17>
- Copaja-Corzo, C., Bazán-Ruiz, S., Fuentes-Yufra, A., Pizarro-Perea, M., Montiel-González, M., & Pérez-Lazo, G. (2025). Impact of ceftazidime–avibactam on mortality in

- bloodstream infections: A cohort study in patients with acute leukemia. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 12, 20499361251362955.  
<https://doi.org/10.1177/20499361251362955>
- Cuicapuza, D., Loyola, S., Velásquez, J., Fernández, N., Llanos, C., Ruiz, J., Tsukayama, P., & Tamariz, J. (2024). Molecular characterization of carbapenemase-producing Enterobacterales in a tertiary hospital in Lima, Peru. *Microbiology Spectrum*, 12(2).  
<https://doi.org/10.1128/spectrum.02503-23>
- Dani, A. (2014). Colonization and infection. *Central European Journal of Urology*, 67(1), 86-87. <https://doi.org/10.5173/ceju.2014.01.art19>
- Dickstein, Y., Yahav, D., Tiseo, G., Mussini, C., Franceschini, E., Santoro, A., Rahav, G., Elinav, H., Potruch, A., Nutman, A., Paul, M., & Falcone, M. (2025). Carbapenemase type and mortality in blood-stream infections caused by carbapenemase-producing enterobacterales: A multicenter retrospective cohort study. *Infection*, 53(6), 2491-2501.  
<https://doi.org/10.1007/s15010-025-02584-y>
- Endimiani, A., Hujer, A. M., Perez, F., Bethel, C. R., Hujer, K. M., Kroeger, J., Oethinger, M., Paterson, D. L., Adams, M. D., Jacobs, M. R., Diekema, D. J., Hall, G. S., Jenkins, S. G., Rice, L. B., Tenover, F. C., & Bonomo, R. A. (2009). Characterization of blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* isolates detected in different institutions in the Eastern USA. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(3), 427-437.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkn547>
- Findlay, J., Poirel, L., Juhas, M., & Nordmann, P. (2021). KPC-Mediated Resistance to Ceftazidime-Avibactam and Collateral Effects in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(9), e00890-21.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.00890-21>

- Food and Drug Administration [FDA]. (2020). *FETROJA (cefiderocol) for injection, for intravenous use: Prescribing Information*. U.S. Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/209445s0021bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209445s0021bl.pdf)
- Food and Drug Administration [FDA]. (2025). *TYGACIL (tigecycline) for injection, for intravenous use: Prescribing Information*. U.S. Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/021821s0561bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/021821s0561bl.pdf)
- Food and Drug Administration [FDA]. (2026). *AMIKACIN SULFATE injection: Drug Label Information (DailyMed)*. U.S. National Library of Medicine (DailyMed). <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0b56f6df-a05d-4520-8bf0-d7cfe20f6ad>
- Gonçalves, A. B., Alves, V., Neves, I., Read, A., Peixe, L., & Novais, Â. (2025). Ceftazidime-avibactam resistance in *Klebsiella pneumoniae*: A growing public health concern across diverse sublineages, 2019–2024. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, *44*, 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2025.06.016>
- Gonzalez, Si., & Spencer, J. P. (1998). *Aminoglycosides: A Practical Review*. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/1998/1115/p1811.html>
- Gutiérrez-Gutiérrez, B., Salamanca, E., de Cueto, M., Hsueh, P.-R., Viale, P., Paño-Pardo, J. R., Venditti, M., Tumbarello, M., Daikos, G. L., Cantón, R., Gómez-Zorrilla, S., Doi, Y., Pachón, J., & Rodríguez-Baño, J. (2016). A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clinic Proceedings*, *91*(10), 1362–1371. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.06.024>
- Hsu, W., Chuang, M.-H., Tsai, W.-W., Lai, C.-C., Lai, H.-Y., & Tang, H.-J. (2024). Ceftazidime-avibactam combination therapy versus monotherapy for treating

carbapenem-resistant gram-negative infection: A systemic review and meta-analysis. *Infection*, 52(5), 2029-2042. <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02277-y>

Huespe, I. A., Huaier Arriazu, E. F., Sanchez, M., Stanek, V., Pollán, J. A., Bauque, S., Ávila Poletti, D., Monzón, V., Novelli Poisson, P., Boutet, M. V., Cunto, E., Chediack, V., Beloso, M. T., Rucci, V., Lagostena, M., Cabrera, R., Gutiérrez, M. J., Gómez, M. G., Arias, S. G., ... Vaena, M. (2025). Mortality of metallo- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales bacteremias with combined ceftazidime–avibactam plus aztreonam vs. other active antibiotics: A multicenter target trial emulation. *Lancet Regional Health - Americas*, 49, 101175. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2025.101175>

Infectious Diseases Society of America [IDSA]. (2024). *Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Supplemental Material*. Infectious Diseases Society of America. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/amr-guidance/4.0/amr-guidance-v4.0-supplemental-material.pdf>

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETSI), S. S. en S. (EsSalud). (2025). *Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de Neumonía intrahospitalaria y Neumonía asociada a ventilador*.

Jorgensen, S. C. J., Trinh, T. D., Zasowski, E. J., Lagnf, A. M., Bhatia, S., Melvin, S. M., Simon, S. P., Rosenberg, J. R., Steed, M. E., Estrada, S. J., Morrisette, T., Davis, S. L., & Rybak, M. J. (2020). Evaluation of the INCREMENT-CPE, Pitt Bacteremia and qPitt Scores in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections Treated with Ceftazidime–Avibactam. *Infectious Diseases and Therapy*, 9(2), 291-304. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00288-4>

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*, 2(1), 1-138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
- King, D. T., King, A. M., Lal, S. M., Wright, G. D., & Strynadka, N. C. J. (2015). Molecular Mechanism of Avibactam-Mediated  $\beta$ -Lactamase Inhibition. *ACS Infectious Diseases*, 1(4), 175-184. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00007>
- Krapp, F., Cuicapuza, D., Salvatierra, G., Buteau, J. P., Amaro, C., Astocondor, L., Hinostroza, N., Jacobs, J., García, C., & Tsukayama, P. (2025). Emerging carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital in Lima, Peru. *Microbiology Spectrum*, 13(2). <https://doi.org/10.1128/spectrum.01825-24>
- Krapp, F., García, C., Hinostroza, N., Astocondor, L., Rondon, C. R., Ingelbeen, B., Alpaca-Salvador, H. A., Amaro, C., Aguado Ventura, C., Barco-Yaipén, E., Bocangel Fernandez, C., Briones, A., Burgos, A., Campana, R., Castillo, K., Castañeda-Sabogal, A., Coaquira, A., Concha-Velasco, F., Cuadros, E. C., ... Jacobs, J. (2023). Prevalence of Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Bacteria Bloodstream Infections in Peru and Associated Outcomes: VIRAPERU Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 109(5), 1095-1106. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.22-0556>
- Leng, B., Shen, C., Gao, T., Zhao, K., Zhao, X., Guo, Y., Wu, J., Yang, J., Fang, W., Zhang, J., Zhang, Y., Sun, C., Duan, L., Huang, J., Qi, Y., & Yan, G. (2022). Incidence, characteristics and risk factors of hypofibrinogenemia associated with tigecycline: A multicenter retrospective study in China. *Frontiers in Pharmacology*, Volume 13-2022. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.943674>

- Leng, B., Yan, G., Wang, C., Shen, C., Zhang, W., & Wang, W. (2021). Dose optimisation based on pharmacokinetic/pharmacodynamic target of tigecycline. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 25, 315-322. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.04.006>
- Lin, Y.-T., Lin, S.-N., Chuang, C., Liu, S.-Y., Ho, Y.-C., Juan, C.-H., Ho, H.-L., & Chou, S.-H. (2025). Risk factors for mortality in patients treated with ceftazidime-avibactam for ceftazidime-avibactam susceptible carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Journal of Infection and Public Health*, 18(9), 102836. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2025.102836>
- Livermore, D. M., Mushtaq, S., Vickers, A., & Woodford, N. (2023). Activity of aztreonam/avibactam against metallo- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales from the UK: Impact of penicillin-binding protein-3 inserts and CMY-42  $\beta$ -lactamase in *Escherichia coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 61(5), 106776. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106776>
- Lu, J., Qing, Y., Dong, N., Liu, C., Zeng, Y., Sun, Q., Shentu, Q., Huang, L., Wu, Y., Zhou, H., Shen, Z., & Zhang, R. (2022). Effectiveness of a double-carbapenem combinations against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Saudi Pharmaceutical Journal : SPJ*, 30(6), 849-855. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.03.007>
- Lv, D., Zuo, Y., Wang, Y., Wang, Z., & Xu, Y. (2022). Predictors of Occurrence and 30-Day Mortality for Co-Infection of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* and Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.919414>
- Ma, J., Song, X., Li, M., Yu, Z., Cheng, W., Yu, Z., Zhang, W., Zhang, Y., Shen, A., Sun, H., & Li, L. (2023). Global spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*:

- Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy. *Microbiological Research*, 266, 127249. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127249>
- Mantzaris, K., Manoulakas, E., Papadopoulos, D., Katseli, K., Makrygianni, A., Leontopoulou, V., Katsiafylloudis, P., Xitsas, S., Papamichalis, P., Chovas, A., Makris, D., & Dimopoulos, G. (2025). Ceftazidime-Avibactam Plus Aztreonam for the Treatment of Blood Stream Infection Caused by *Klebsiella pneumoniae* Resistant to All Beta-Lactame/Beta-Lactamase Inhibitor Combinations. *Antibiotics*, 14(8), 806. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14080806>
- Mayta-Barrios, M., Ramírez-Illescas, J., Pacori, J., Acosta, J., Pampa-Espinoza, L., Silva-Valencia, J., Núñez-Llanos, A., Bendezú, C., Serrano, K., & Yagui-Moscoso, M. (2025). Molecular detection of carbapenemases in critical microorganisms since the onset of the COVID-19 pandemic in Peru. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 7(6), dlaf203. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaf203>
- Melinte, V., Radu, M. A., Văcăroiu, M. C., Mîrzan, L., Holban, T. S., Ileanu, B. V., Cismaru, I. M., & Gheorghîță, V. (2025). Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Co-Producing MBL and OXA-48-Like in a Romanian Tertiary Hospital: A Call to Action. *Antibiotics*, 14(8), 783. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14080783>
- Mingeot-Leclercq, M. P., & Tulkens, P. M. (1999). Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(5), 1003-1012. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.5.1003>
- Moja, L., Zanichelli, V., Mertz, D., Gandra, S., Cappello, B., Cooke, G. S., Chuki, P., Harbarth, S., Pulcini, C., Mendelson, M., Tacconelli, E., Ombajo, L. A., Chitatanga, R., Zeng, M., Imi, M., Elias, C., Ashorn, P., Marata, A., Paulin, S., ... Loeb, M. (2024). WHO's essential medicines and AWaRe: Recommendations on first- and second-choice

- antibiotics for empiric treatment of clinical infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 30, S1-S51. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.02.003>
- Naghavi, M., Vollset, S. E., Ikuta, K. S., Swetschinski, L. R., Gray, A. P., Wool, E. E., Aguilar, G. R., Mestrovic, T., Smith, G., Han, C., Hsu, R. L., Chalek, J., Araki, D. T., Chung, E., Raggi, C., Hayoon, A. G., Weaver, N. D., Lindstedt, P. A., Smith, A. E., ... Murray, C. J. L. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: A systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*, 404(10459), 1199-1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1)
- Nation, R. L., Rigatto, M. H. P., Falci, D. R., & Zavascki, A. P. (2019). Polymyxin Acute Kidney Injury: Dosing and Other Strategies to Reduce Toxicity. *Antibiotics*, 8(1), 24. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8010024>
- Nigam, A., Kumari, A., & Jain, R. (2015). Colistin neurotoxicity: Revisited. *BMJ Case Reports*. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211256>
- Nordmann, P., Dortet, L., & Poirel, L. (2012). Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: Here is the storm! *Trends in Molecular Medicine*, 18(5), 263-272. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.03.003>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2023). *Antimicrobial resistance*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2024). *La OMS pone al día la lista de bacterias farmacorresistentes más peligrosas para la salud humana*. <https://www.who.int/es/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2025). *Global antibiotic resistance surveillance report 2025*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240116337>

- Page, M. I., & Badarau, A. (2008). The Mechanisms of Catalysis by Metallo  $\beta$ -Lactamases. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2008, 576297. <https://doi.org/10.1155/2008/576297>
- Pan American Health Organization [PAHO]. (2026). *Antimicrobial Resistance*. <https://www.paho.org/en/topics/antimicrobial-resistance>
- Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A., & Bonomo, R. A. (2011). Carbapenems: Past, Present, and Future  $\nabla$ . *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(11), 4943-4960. <https://doi.org/10.1128/AAC.00296-11>
- Park, S. Y., Baek, Y. J., Kim, J. H., Seong, H., Kim, B., Kim, Y. C., Yoon, J. G., Heo, N., Moon, S. M., Kim, Y. A., Song, J. Y., Choi, J. Y., & Park, Y. S. (2024). Guidelines for Antibacterial Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Infections. *Infect Chemother*, 56(3), 308-328.
- Paul, M., Daikos, G. L., Durante-Mangoni, E., Yahav, D., Carmeli, Y., Benattar, Y. D., Skiada, A., Andini, R., Eliakim-Raz, N., Nutman, A., Zusman, O., Antoniadou, A., Pafundi, P. C., Adler, A., Dickstein, Y., Pavleas, I., Zampino, R., Daitch, V., Bitterman, R., ... Leibovici, L. (2018). Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: An open-label, randomised controlled trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, 18(4), 391-400. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30099-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9)
- Pérez-Lazo, G., Sandoval-Ahumada, R., Tairo-Cerron, C., Ballena-López, J., Soto-Febres, F., & Loyola, S. (2025). Thirty-Day Mortality Associated With Carbapenemase-Producing Enterobacterales Bloodstream Infections at a Referral Hospital in Peru, 2020–2023. *Open Forum Infectious Diseases*, 12(12), ofaf729. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf729>

- Pérez-Nadales, E., Fernández-Ruiz, M., Natera, A. M., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Mularoni, A., Russelli, G., Pierrotti, L. C., Pinheiro Freire, M., Falcone, M., Tiseo, G., Tumbarello, M., Raffaelli, F., Abdala, E., Bodro, M., Gervasi, E., Fariñas, M. C., Seminari, E. M., Castón, J. J., Marín-Sanz, J. A., ... REIPI/INCREMENT-SOT Study Group. (2023). Efficacy of ceftazidime-avibactam in solid organ transplant recipients with bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 23(7), 1022-1034. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.03.011>
- Pu, D., Zhao, J., Chang, K., Zhuo, X., & Cao, B. (2023). “Superbugs” with hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*: The rise of such emerging nosocomial pathogens in China. *Science Bulletin*, 68(21), 2658-2670. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2023.09.040>
- Raghavan, R., & Shawar, S. (2017). Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 24(2), 64-71. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2016.11.004>
- Rawal, G., Yadav, S., & Kumar, R. (2017). Post-intensive Care Syndrome: An Overview. *Journal of Translational Internal Medicine*, 5(2), 90-92. <https://doi.org/10.1515/jtim-2016-0016>
- Rivera-Izquierdo, M., Láinez-Ramos-Bossini, A. J., Rivera-Izquierdo, C., López-Gómez, J., Fernández-Martínez, N. F., Redruello-Guerrero, P., Martín-delosReyes, L. M., Martínez-Ruiz, V., Moreno-Roldán, E., & Jiménez-Mejías, E. (2021). OXA-48 Carbapenemase-Producing Enterobacterales in Spanish Hospitals: An Updated

Comprehensive Review on a Rising Antimicrobial Resistance. *Antibiotics*, 10(1), 89.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics10010089>

Rojas-Alvarado, A., Dioses-Diaz, K., Sandoval-Ahumada, R., & Pérez-Lazo, G. (2025). Clinical and Economic Outcomes Associated with Complicated Urinary Tract Infections Caused by Carbapenem-resistant Enterobacterales in Patients Admitted to a Referral Center in Lima, Peru. *Infect Chemother*, 57(3), 340-348.

Semet, C., Efe, K., Akalın, H., İşçimen, R., Girgin, N. K., Özakın, C., Cangül, N., & Kahveci, F. (2024). Outcome of carbapenem or colistin resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in the intensive care unit. *Scientific Reports*, 14, 25805.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-73786-x>

Shields, R. K., Clancy, C. J., Gillis, L. M., Kwak, E. J., Silveira, F. P., Massih, R. C. A., Eschenauer, G. A., Potoski, B. A., & Nguyen, M. H. (2012). Epidemiology, Clinical Characteristics and Outcomes of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections among Solid Organ Transplant Recipients. *PLOS ONE*, 7(12), e52349.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052349>

Shields, R. K., Nguyen, M. H., Press, E. G., Chen, L., Kreiswirth, B. N., & Clancy, C. J. (2017). In Vitro Selection of Meropenem Resistance among Ceftazidime-Avibactam-Resistant, Meropenem-Susceptible *Klebsiella pneumoniae* Isolates with Variant KPC-3 Carbapenemases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(5), 10.1128/aac.00079-17. <https://doi.org/10.1128/aac.00079-17>

Shirasaki, K., Hifumi, T., Nakanishi, N., Nosaka, N., Miyamoto, K., Komachi, M. H., Haruna, J., Inoue, S., & Otani, N. (2024). Postintensive care syndrome family: A comprehensive review. *Acute Medicine & Surgery*, 11(1), e939. <https://doi.org/10.1002/ams2.939>

- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J.-L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Sizar, O., Rahman, S., & Sundareshan, V. (2025). Amikacin. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430908/>
- Smelikova, E., Tkadlec, J., & Krutova, M. (2022). How to: Screening for *mcr*-mediated resistance to colistin. *Clinical Microbiology and Infection*, *28*(1), 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.009>
- Temkin, E., Torre-Cisneros, J., Beovic, B., Benito, N., Giannella, M., Gilarranz, R., Jeremiah, C., Loeches, B., Machuca, I., Jiménez-Martín, M. J., Martínez, J. A., Mora-Rillo, M., Navas, E., Osthoff, M., Pozo, J. C., Ramos Ramos, J. C., Rodriguez, M., Sánchez-García, M., Viale, P., ... Carmeli, Y. (2017). Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *61*(2), e01964-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01964-16>
- Tsuji, B. T., Pogue, J. M., Zavascki, A. P., Paul, M., Daikos, G. L., Forrest, A., Giacobbe, D. R., Viscoli, C., Giamarellou, H., Karaiskos, I., Kaye, D., Mouton, J. W., Tam, V. H., Thamlikitkul, V., Wunderink, R. G., Li, J., Nation, R. L., & Kaye, K. S. (2019). International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP),

- Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*, 39(1), 10-39.  
<https://doi.org/10.1002/phar.2209>
- Tumbarello, M., Treccarichi, E. M., Corona, A., De Rosa, F. G., Bassetti, M., Mussini, C., Menichetti, F., Viscoli, C., Campoli, C., Venditti, M., De Gasperi, A., Mularoni, A., Tascini, C., Parruti, G., Pallotto, C., Sica, S., Concia, E., Cultrera, R., De Pascale, G., ... Viale, P. (2019). Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*, 68(3), 355-364.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciy492>
- van Duin, D., Lok, J. J., Earley, M., Cober, E., Richter, S. S., Perez, F., Salata, R. A., Kalayjian, R. C., Watkins, R. R., Doi, Y., Kaye, K. S., Fowler, V. G., Jr, Paterson, D. L., Bonomo, R. A., Evans, S., & Antibacterial Resistance Leadership Group. (2018). Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases*, 66(2), 163-171.  
<https://doi.org/10.1093/cid/cix783>
- Venditti, C., Butera, O., Meledandri, M., Balice, M. P., Cocciolillo, G. C., Fontana, C., D'Arezzo, S., Giuli, C. D., Antonini, M., Capone, A., Messina, F., Nisii, C., & Caro, A. D. (2021). Molecular analysis of clinical isolates of ceftazidime-avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(7), 1040.e1-1040.e6.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.001>
- Villegas, M. V., Pallares, C. J., Escandón-Vargas, K., Hernández-Gómez, C., Correa, A., Álvarez, C., Rosso, F., Matta, L., Luna, C., & Zurita, J. (2016). Characterization and

- clinical impact of bloodstream infection caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in seven Latin American countries. *PloS one*, 11(4), e0154092.
- Wang, C.-H., Ma, L., Huang, L.-Y., Yeh, K.-M., Lin, J.-C., Siu, L. K., & Chang, F.-Y. (2021). Molecular epidemiology and resistance patterns of *bla*OXA-48 *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: A nationwide multicenter study in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(4), 665-672. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.006>
- Wang, Y., Wang, J., Wang, R., & Cai, Y. (2020). Resistance to ceftazidime–avibactam and underlying mechanisms. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 22, 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.12.009>
- Wanleenuwat, P., Suntharampillai, N., & Iwanowski, P. (2020). Antibiotic-induced epileptic seizures: Mechanisms of action and clinical considerations. *Seizure*, 81, 167-174. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.08.012>
- Wu, J. Y., Srinivas, P., & Pogue, J. M. (2020). Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Infectious Diseases and Therapy*, 9(1), 17-40. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00286-6>
- Yaghoubi, S., Zekiy, A. O., Krutova, M., Gholami, M., Kouhsari, E., Sholeh, M., Ghafouri, Z., & Maleki, F. (2022). Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: Narrative review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 41(7), 1003-1022. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04121-1>
- Yildirim, D. Y., Ari, A., Yiş, R., Soylu, F. E., Tosun, S., Yildirim, D. Y., Ari, A., Yiş, R., Soylu, F. E., & Tosun, S. (2022). Comparison of the Efficacy of Colistin and Meropenem Monotherapy with Meropenem/Ertapenem Combination in an

Experimental Sepsis Model of Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*.  
*Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials*.  
<https://doi.org/10.4274/mjima.galenos.2022.2022.43>

Yu, L., Zhang, J., Fu, Y., Zhao, Y., Wang, Y., Zhao, J., Guo, Y., Li, C., & Zhang, X. (2019). Synergetic Effects of Combined Treatment of Colistin With Meropenem or Amikacin on Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in vitro. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 422. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00422>

## IX. ANEXOS

## Anexo A: Operacionalización de Variables

Sección	Variable (campo REDCap)	Definición operacional	Tipo de variable	Categorización / codificación	Estadístico
Desenlace primario	Mortalidad a 30 días	Fallecimiento por cualquier causa dentro de los 30 días posteriores a t0 (cultivo índice) según se constata en historia clínica	Categoría dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Desenlaces secundarios	Tiempo a muerte	Días desde t0 hasta la fecha de muerte.	Cuantitativa continua	Días ( $\geq 0$ )	Mediana
Desenlaces secundarios	Estancia hospitalaria total	Días desde ingreso hospitalario hasta alta/defunción.	Cuantitativa continua	Días	Mediana
Desenlaces secundarios	Estancia en UCI	Días de estancia en UCI (si corresponde).	Cuantitativa continua	Días	Mediana
Desenlaces secundarios	Aclaramiento microbiológico	Resultado de negativización microbiológica durante hospitalización según registros disponibles.	Categoría nominal	1=Sí; 2=No; 3=No datos(no se realizó cultivo de control)	n (%)
Demografía / hospitalización	Edad	Edad en años al momento de t0 (cultivo índice).	Cuantitativa continua	Años	Mediana

Sección	Variable (campo REDCap)	Definición operacional	Tipo de variable	Categorización / codificación	Estadígrafo
Demografía / hospitalización	Sexo	Sexo biológico consignado en historia clínica.	Categorica nominal	1=Masculino; 2=Femenino	n (%)
Demografía / hospitalización	Servicio al inicio	Servicio donde se encontraba el paciente al inicio del episodio (t0).	Categorica nominal	1=UCI; 2=Medicina; 3=Cirugía; 4=Hemato/Oncología; 5=Trasplante; 6=Emergencia; 7=Otros	n (%)
Demografía / hospitalización	UCI previa a t0	Estuvo en UCI antes del cultivo índice.	Categorica dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Demografía / hospitalización	Días hospitalizado antes de t0	Número de días desde ingreso hospitalario hasta t0.	Cuantitativa continua	Días ( $\geq 0$ )	Mediana
Comorbilidades	Índice de Charlson $\geq 2$ (ITEM DE INCREMENT CPE)	Índice de comorbilidad de Charlson calculado al ingreso	Cuantitativa discreta	Puntos 1= SI (3 PTS) 0= NO	n (%)
Comorbilidades	Diabetes (diabetes)	Diagnóstico consignado como antecedente basal al ingreso.	Categorica dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Comorbilidades	Enfermedad renal crónica (ckd)	Diagnóstico consignado como antecedente basal ingreso.	Categorica dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Comorbilidades	Diálisis crónica (dialysis)	Diagnóstico consignado como	Categorica	1=Sí; 0=No	n (%)

Sección	Variable (campo REDCap)	Definición operacional	Tipo de variable	Categorización / codificación	Estadístico
		antecedente basal ingreso	dicotómica		
Comorbilidades	Cirrosis (cirrhosis)	Diagnóstico consignado como antecedente basal ingreso	Categoría dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Comorbilidades	Insuficiencia cardiaca (heart_failure)	Diagnóstico consignado como antecedente basal al ingreso	Categoría dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Comorbilidades	EPOC (copd)	Diagnóstico consignado como antecedente basal al ingreso	Categoría dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Comorbilidades	Cáncer sólido (solid_cancer)	Diagnóstico consignado como antecedente basal al ingreso	Categoría dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Comorbilidades	Neoplasia hematológica (hematologic_malignancy)	Diagnóstico consignado como antecedente basal al ingreso	Categoría dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Inmunosupresión	Condición de inmunosupresión documentada al Tiempo 0 (p. ej., neoplasia hematológica activa, neutropenia, quimioterapia, corticoterapia,	Categoría dicotómica	1=Sí; 0=No	Porcentaje (%)	Inmunosupresión

Sección	Variable (campo REDCap)	Definición operacional	Tipo de variable	Categorización / codificación	Estadígrafo
	trasplante, inmunosupresores).				
Exposición previa	Antibióticos en 90 días previos	Uso de antibióticos sistémicos en los 90 días previos a t0.	Categoría dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Episodio / severidad	Tipo de infección	Síndrome clínico principal del episodio.	Categoría nominal	1=Bacteriemia; 2=cUTI/ITU; 3=Neumonía; 4=IAI; 5=Catéter; 6=Piel/tejidos; 7=Otro	n (%)
Episodio / severidad	Fuente NO urinaria ni biliar (ITEM DE INCREMENT CPE)	Foco principal del episodio no corresponde a urinario ni biliar	Categoría dicotómica	1=Sí (3 pts); 0=No	Porcentaje (%)
Episodio / severidad	Shock séptico al inicio(septic_shock) ITEM DE INCREMENT CPE	Shock séptico al inicio del episodio (t0 +/- 24 h) según registro clínico.	Categoría dicotómica	1=Sí (5 pts); 0=No	n (%)
Episodio / severidad	Puntaje Pitt ITEM DE INCREMENT CPE	Puntaje Pitt calculado o documentado al Tiempo 0 (+/- 24 h) y dicotomizado $\geq 6$ .	Categoría dicotómica	1=Sí (4 pts); 0=No	Porcentaje (%)
Episodio / severidad	SOFA (sofa_score)	Puntaje SOFA al inicio (si está disponible).	Cuantitativa discreta	Puntos (0-24)	Mediana (RIC)
Episodio / severidad	Ventilación mecánica	Requirió ventilación mecánica al inicio o	Categoría dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)

Sección	Variable (campo REDCap)	Definición operacional	Tipo de variable	Categorización / codificación	Estadístico
		durante el episodio.			
Episodio / severidad	Vasopresores	Uso de vasopresores al inicio o durante el episodio.	Categoría dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Episodio / severidad	TRR aguda	Terapia de reemplazo renal aguda atribuida al episodio.	Categoría dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Episodio / severidad	INCREMENT-CPE total	Puntaje INCREMENT-CPE consignado/calculado al inicio del episodio.	Cuantitativa discreta	Puntos (0-15)	Mediana (RIC)
Microbiología	Microorganismo	Especie de Enterobacter al aislado en el cultivo índice.	Categoría nominal	1=K. pneumoniae; 2=E. coli; 3=Enterobacter spp; 4=Citrobacter spp; 5=Serratia spp; 6=Otro	n (%)
Microbiología	Tipo de muestra	Tipo de muestra del cultivo índice.	Categoría nominal	1=Sangre; 2=Orina; 3=Respiratoria; 4=LCR; 5=Tejido/absceso; 6=Otro	n (%)
Microbiología	Tipo(s) de carbapenemasa	Carbapenemasa(s) reportada(s) por laboratorio en el aislamiento índice.	Categoría (selección múltiple)	1=KPC; 2=NDM; 3=OXA-48; 4=VIM; 5=IMP; 6=Otra; 7=No especificada	n (%) por categoría

Sección	Variable (campo REDCap)	Definición operacional	Tipo de variable	Categorización / codificación	Estadígrafo
Microbiología	Grupo carbapenemasa derivado (MBL vs no-MBL)	Variable derivada: MBL si NDM/VIM/IMP presentes; no-MBL si solo KPC u OXA-48-like; 'mixta' si coexisten.	Categorica nominal	0=No-MBL; 1=MBL; 2=Mixta/dual; 9=No especificada	n (%)
Microbiología	Resistencia a colistina	Reporte de resistencia a colistina en el antibiograma del aislamiento índice.	Categorica dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Microbiología	MIC CAZ-AVI	Concentración inhibitoria mínima reportada para ceftazidima/avibactam.	Cuantitativa continua	mg/L	Mediana (RIC)
Microbiología	Bacteriemia persistente	Persistencia de hemocultivos positivos (solo si el tipo de infección es bacteriemia).	Categorica dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Tratamiento	Empírico apropiado	El antibiótico empírico inicial fue activo in vitro contra el aislamiento índice.	Categorica dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Tratamiento	Tiempo a terapia efectiva	Horas desde inicio clínico hasta inicio de un antibiótico efectivo	Cuantitativa continua	Horas ( $\geq 0$ )	Mediana

Sección	Variable (campo REDCap)	Definición operacional	Tipo de variable	Categorización / codificación	Estadístico
		(activo in vitro).			
Tratamiento	Control de fuente	Realización de intervención de control de fuente en el episodio.	Categorica nominal	1=Sí; 2=No; 3=No aplica	n (%)
Exposición CAZ-AVI	Retraso t0 a CAZ-AVI	Días desde t0 (cultivo índice) hasta inicio de CAZ-AVI.	Cuantitativa continua	Días ( $\geq 0$ )	Mediana
Exposición CAZ-AVI	Esquema/dosis CAZ-AVI	Régimen de dosis registrado (incluye intervalos) y ajustes por función renal si corresponde.	Cualitativa (texto)	Texto libre	Descriptivo
Exposición CAZ-AVI	Ajuste por función renal	Se realizó ajuste de dosis por función renal.	Categorica dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Exposición CAZ-AVI	Duración CAZ-AVI	Número de días de tratamiento con CAZ-AVI.	Cuantitativa continua	Días ( $> 0$ )	Mediana
Exposición CAZ-AVI	Monoterapia vs combinación	CAZ-AVI administrado como monoterapia o en combinación.	Categorica nominal	1=Monoterapia ; 2=Combinación	n (%)
Exposición CAZ-AVI	Fármaco concomitante	Fármaco principal concomitante cuando se usa combinación (si aplica).	Categorica nominal	1=Colistina; 2=Amikacina; 3=Tigeciclina; 4=Fosfomicina ; 5=Carbapenémico;	n (%)

Sección	Variable (campo REDCap)	Definición operacional	Tipo de variable	Categorización / codificación	Estadígrafo
				6=Metronidazol; 7=Otros	
Seguridad	Nefrotoxicidad	Evento de nefrotoxicidad durante CAZ-AVI o hasta 72 h posteriores (según registro clínico).	Categoría dicotómica	1=Sí; 0=No	n (%)
Seguridad	Otros eventos adversos	Descripción de otros eventos adversos atribuibles.	Cualitativa	Texto libre	Descriptivo

### Anexo B

**Tabla 5**

*SOFA Adaptado de Singer et al. (2016) (Sepsis-3).*

<b>Sistema / Variable</b>	<b>0 puntos</b>	<b>1 punto</b>	<b>2 puntos</b>	<b>3 puntos</b>	<b>4 puntos</b>
<b>Respiratorio</b> ( $PaO_2/FiO_2$ )	$\geq 400$	$< 400$	$< 300$	$< 200$ con soporte respiratorio*	$< 100$ con soporte respiratorio*
<b>Coagulación</b> (Plaquetas $\times 10^3/\mu L$ )	$\geq 150$	$< 150$	$< 100$	$< 50$	$< 20$
<b>Hepático</b> (Bilirrubina mg/dL)	$< 1.2$	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	$> 12.0$
<b>Cardiovascular</b> (PAM / vasopresores**)	PAM $\geq 70$ mmHg	PAM $< 70$ mmHg	Dopamina $\leq 5$ $\mu g/kg/min$ o Dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina $> 5$ $\mu g/kg/min$ o Adrenalina $\leq 0.1$ $\mu g/kg/min$ o Noradrenalina $\leq 0.1$ $\mu g/kg/min$	Dopamina $> 15$ $\mu g/kg/min$ o Adrenalina $> 0.1$ $\mu g/kg/min$ o Noradrenalina $> 0.1$ $\mu g/kg/min$
<b>Neurológico</b> (Glasgow)	15	13–14	10–12	6–9	$< 6$
<b>Renal</b> (Creatinina mg/dL / diuresis)	$< 1.2$	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 $\mu g/kg/min$ o diuresis $< 500$ mL/día	$> 5.0$ $\mu g/kg/min$ o diuresis $< 200$ mL/día

**Tabla 6**

*INCREMENT CPE (Adaptado de Gutierrez-Gutierrez et al. (2016))*

<b>Factores de Riesgo</b>	<b>Puntaje</b>
Sepsis severa o shock séptico	5
Score de Pitt $\geq 6$	4
Índice de comorbilidad de Charlson	3
Fuente NO urinaria ni biliar	3

**Tabla 7**

*Índice de comorbilidad de Charlson (Adaptado de Charlson et al. (1987))*

<b>INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON</b>	
<b>COMORBILIDAD</b>	<b>PUNTAJE</b>
<b>ANTECEDENTE DE INFARTO DE MIOCARDIO</b>	<b>1 PUNTO</b>
<b>INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA</b>	
<b>ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA</b>	
<b>ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR</b>	
<b>DEMENCIA</b>	

<b>ENFERMEDAD PULMONAR</b>	
<b>CRÓNICA</b>	
<b>ENFERMEDAD DEL TEJIDO</b>	
<b>CONECTIVO</b>	
<b>ULCERA PÉPTICCA</b>	
<b>ENFERMEDAD HEPATICA LEVE</b>	
<b>DIABETES SIN DAÑO DE ORGANO</b>	
<b>BLANCO</b>	
<b>HEMIPLEJIA/PARAPLEJIA</b>	2
<b>ENFERMEDAD RENAL MODERADA</b>	PUNTOS
<b>O GRAVE</b>	
<b>DIABETES CON DAÑO DE ORGANO</b>	
<b>BLANCO</b>	
<b>TUMOR SÓLIDO (NO</b>	
<b>METASTASICO)</b>	
<b>LEUCEMIA</b>	
<b>LINFOMA</b>	
<b>ENFERMEDAD HEPATICA</b>	3
<b>MODERADA O GRAVE</b>	PUNTOS
<b>TUMOR SOLIDO METASTASICO</b>	6
<b>HIV ESTADIO SIDA</b>	PUNTOS

**Tabla 8**

*Score de Pitt (Extraído de Chow et al. (1991))*

CRITERIO	PUNTAJE
Fiebre: temperatura <= 35°C o >=40°C 35.1°-36.0°C o 39.0-39.9°C 36.1-38.9°C	2 1 0
Hipotensión Episodio hipotenso agudo con caída de PA sistólica > 30 mmHg y diastólica > 20 mmHg o Requerimiento de vasopresores o PA sistólica < 90	2
Ventilación Mecánica	2
Paro Cardíaco	4
Estatus mental Alerta Desorientado Soporoso Comatoso	0 1 2 4

**Tabla 9**

*Criterios de Falla renal aguda (AKI) (extraído de KDIGO 2012)*

Criterio	Definición (cualquiera de ellos)
Creatinina sérica (SCr)	Aumento de SCr >= 0.3 mg/dL (≥ 26.5 μmol/L) en ≤ 48 horas.

Creatinina sérica (SCr)	Aumento de SCr a $\geq 1.5$ veces el valor basal, conocido o presunto que ocurrió en los 7 días previos.
Diuresis	Volumen urinario $< 0.5$ mL/kg/h durante $\geq 6$ horas.

### Anexo C

Se utilizarán datos consignados ya en registros clínicos, no se aplicarán procedimientos adicionales ni se realizarán modificaciones a las atenciones, la información será pseudoanonimizada y codificada, asignándose un código único a cada registro; por lo que no requiere consentimiento informado.

### Anexo D: Matriz de Consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	METODOLOGÍA	MARCO TEÓRICO
<p>Problema general</p> <p>¿Existen diferencias en las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas entre los pacientes supervivientes y no supervivientes a 30 días con infección por Enterobacteriales productores de carbapenemasas</p>	<p>Objetivo General</p> <p>Comparar las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas entre supervivientes y no supervivientes a 30 días, en pacientes con infección por EPC que recibieron CAZ/AVI como terapia de rescate en el Hospital</p>	<p>H1: Existen diferencias en al menos una de las características clínicas, microbiológicas o terapéuticas entre los pacientes supervivientes y no supervivientes a 30 días con infección por EPC tratados con CAZ/AVI como terapia de rescate atendidos en el Hospital</p>	<p><b>Según la ocurrencia de los hechos:</b></p> <p>Retrospectivo</p> <p><b>Según el acopio de datos:</b></p> <p>Longitudinal</p> <p><b>Diseño:</b></p> <p>Cohorte</p> <p><b>Técnica de recolección de datos:</b></p>	<p>El orden de <i>Enterobacteriales</i>, previamente llamado Enterobacteriales o Enterobacteriaceae o Escherichiales, terminando optándose por el término primero mencionado, se compone por gram negativos anaerobios facultativos, de forma abastionada y no esporulada, aquellos habitan</p>

<p>que recibieron ceftazidima/avibactam como terapia de rescate en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el período 2023–2025?</p>	<p>Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2023–2025.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <p>Explorar la asociación entre el retraso en el inicio de CAZ/AVI (como terapia de rescate) y la mortalidad a 30 días, ajustando por severidad. Estimar la mortalidad a 30 días en pacientes con infección por EPC tratados con CAZ/AVI de rescate. Identificar factores asociados independientemente a mortalidad a 30 días.</p>	<p>Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el período 2023–2025.</p> <p>H0: No existen diferencias en las características clínicas, microbiológicas ni terapéuticas entre los pacientes supervivientes y no supervivientes a 30 días con infección por EPC tratados con CAZ/AVI como terapia de rescate atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el período 2023–2025.</p>	<p>Revisión de Historia Clínica</p> <p><b>Instrumento de recolección de datos:</b></p> <p>Ficha de Recolección</p>	<p>en múltiples nichos ecológicos, siendo implicado como agente patógeno en el hombre. Se han identificado 179 genomas en los miembros del orden (Figura 1), en su mayoría del clado Enterobacter-Escherichia, conteniendo entre los géneros más representativos Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Salmonella entre otros. Demás clados conocidos como Yersinia-Serratia, Proteus-Xenorhabdus. (Adeolu et al., 2016)</p>
---	---	--	--	---

#### Anexo E: Ficha de Recolección de Datos

## FICHA DE RECOLECCIÓN creada en REDCap

Infecciones por Enterobacteriales productores de carbapenemasas : cohorte retrospectiva 2023-2025 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen Página 1

## Identificación y elegibilidad

Record ID {record_id} text	
eligible {eligible} yesno	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
exclusion_reason {exclusion_reason} radio {Branching logic (show if): [eligible] = '0'}	<input type="radio"/> (1) colonización <input type="radio"/> (2) < 18a <input type="radio"/> (3) datos incompletos <input type="radio"/> (4) episodio repetido <input type="radio"/> (5) otro
episode_first_only {episode_first_only} yesno {Branching logic (show if): [eligible] = '1'}	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No

## Datos demográficos y hospitalización

age\_years  
 {{age\_years} text float}

sex  
 {{sex} radio}

(1) Masculino  (2) Femenino

admission\_date

Fecha de ingreso hospitalario

{{admission\_date} text date\_dmy}

ward\_at\_onset

Servicio al inicio del episodio

{{ward\_at\_onset} radio}

- (1) UCI  
 (2) Medicina  
 (3) Cirugía  
 (4) Hemato/Oncó  
 (5) Trasplante de órgano sólido  
 (6) Emergencia  
 (7) Otros

icu\_before\_onset

Sí  No

Estuvo en UCI antes del cultivo índice

{{icu\_before\_onset} yesno}

hosp\_days\_before\_t0

Sí  No

Días hospitalizado antes de t0  
 {{hosp\_days\_before\_t0\_d\_as\_h} yesno}

## Comorbilidades e inmunosupresión (baseline)

charlson\_index

<https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci>

{{charlson\_index} text float}

diabetes  Sí  No  
 {{diabetes} yesno}

ckd  Sí  No

ERC (enfermedad renal crónica)

{{ckd} yesno}

dialysis  Sí  No

Diálisis crónica

{{dialysis} yesno}

cirrhosis  Sí  No

Cirrosis  
 {{cirrhosis} yesno}

heart\_failure  Sí  No

Insuficiencia cardíaca  
 {{heart\_failure} yesno}

copd  Sí  No

EPOC  
 {{copd} yesno}

solid\_cancer  Sí  No

Cáncer sólido

{{solid\_cancer} yesno}

---

hematologic\_malignancy  Sí  No

Neoplasia hematológica

{{hematologic\_malignancy} yesno}

---

transplant\_solid  Sí  No

Trasplante órgano sólido

{{transplant\_solid} yesno}

---

transplant\_bmt  Sí  No

Trasplante médula ósea

{{transplant\_bmt} yesno}

---

neutropenia  Sí  No

ANC < 500

{{neutropenia} yesno}

---

steroids\_chronic  Sí  No

Corticoides crónicos

{{steroids\_chronic} yesno}

---

immunosupp\_other  Sí  No  
{{immunosupp\_other} yesno}

---

prior\_antibiotics\_90d  Sí  No

ATB en 90 días previos

{{prior\_antibiotics\_90d} yesno}

**Episodio infeccioso y severidad (día 0)**

t0\_culture\_date

Fecha cultivo índice (t0)  
{[t0\_culture\_date] text date\_dmy}

infection\_type

Tipo de infección

{[infection\_type] radio}

- (1) Bacteriemia  
 (2) cUTI/ITU  
 (3) Neumonía  
 (4) IAI  
 (5) Catéter  
 (6) Piel/tejidos  
 (7) Otro

source\_of\_infection

Fuente/ foco probable

 {[source\_of\_infection] radio}  
 (Branching logic (show if): [infection\_type] = '1')

- (1) Urinario  
 (2) Respiratorio  
 (3) Intraabdominal  
 (4) Catéter  
 (5) Desconocido  
 (6) Otro

septic\_shock

 Sí  No

Shock séptico al inicio

{[septic\_shock] yesno}

Puntaje Pitt bacteremia

{[puntaje\_pitt\_bacteremia] text float}

sofa\_score

SOFA al inicio (si disponible)

<https://www.mdcalc.com/calc/10648/sequential-organ-failure-assessment-sofa-2-score>

{[sofa\_score] text float}

mechanical\_vent

 Sí  NoVM al inicio o durante episodio  
{[mechanical\_vent] yesno}

---

vasopressors  
{[vasopressors] yesno}  Sí  No

---

renal\_replacement\_acute  Sí  No

TRR aguda por el episodio

{[renal\_replacement\_acute] yesno}

---

INCREMENT CPE score

{[increment\_score] text float}

## Microbiología

organism	<input type="radio"/> (1) K. pneumoniae <input type="radio"/> (2) E. coli <input type="radio"/> (3) Enterobacter spp <input type="radio"/> (4) Citrobacter spp <input type="radio"/> (5) Serratia spp. <input type="radio"/> (6) Otro
Microorganismo	
{{organism} radio}	
specimen_type	<input type="radio"/> (1) Sangre <input type="radio"/> (2) Orina <input type="radio"/> (3) Respiratoria <input type="radio"/> (4) LCR <input type="radio"/> (5) Tejido/absceso <input type="radio"/> (6) Otro
Tipo de muestra	
{{specimen_type} radio}	
carbapenemase_type {{carbapenemase_type} checkbox}	<input type="checkbox"/> (1) KPC <input type="checkbox"/> (2) NDM <input type="checkbox"/> (3) OXA-48 <input type="checkbox"/> (4) VIM <input type="checkbox"/> (IMP) <input type="checkbox"/> (5) Otra <input type="checkbox"/> (6) No especificada
colistin_resistant {{colistin_resistant} yesno}	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
MIC CAZ-AVI {{mic_caz_avi} text float}	_____
Bacteriemia persistente {{bacteriemia_persistente} yesno} {Branching logic (show if): {infection_type} = '1'}	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No

## Terapia antimicrobiana y tiempos

---

empiric\_start\_datetime

\_\_\_\_\_

Inicio ATB empírico

{{empiric\_start\_datetime} text date\_dmy}

---

Empírico apropiado (activo in vitro)  
{{emp\_rico\_apropiado\_activo} yesno}

Sí  No

---

time\_to\_effective\_hours

\_\_\_\_\_

Desde inicio clínico  
{{time\_to\_effective\_hours\_de} text float}

---

source\_control\_done  
{{source\_control\_done} radio}

(1) Sí  (2) No  (3) No aplica

---

source\_control\_date  
{{source\_control\_date} text date\_dmy}

\_\_\_\_\_

## CAZ-AVI como terapia de rescate (exposición terapéutica central)

cazavi_start_date {cazavi_start_date} text date_dmy)	_____
delay_t0_to_cazavi_days	_____
Días desde t0 a CAZ-AVI  {delay_t0_to_cazavi_days} text float)	
cazavi_dose_regimen  {cazavi_dose_regimen} textarea)	_____
renal_dose_adjust {renal_dose_adjust} yesno)	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
cazavi_duration_days {cazavi_duration_days} text float)	_____
cazavi_mono_vs_combo {cazavi_mono_vs_combo} radio)	<input type="radio"/> {1} Monoterapia <input type="radio"/> {2} Combinación
combo_partner  Fármaco(s) concomitantes  {combo_partner} radio)	<input type="radio"/> {1} colistina <input type="radio"/> {2} amikacina <input type="radio"/> {3} tigeciclina <input type="radio"/> {4} fosfomicina <input type="radio"/> {5} carbapenémico <input type="radio"/> {6} metronidazol <input type="radio"/> {7} otros
adverse_event_nephro {adverse_event_nephro} yesno)	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
adverse_event_other {adverse_event_other} textarea)	_____

## Desenlaces

death_30d {{death_30d} yesno}	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
death_date {{death_date} text date_dmy}	_____
time_to_death_days {{time_to_death_days} text float}	_____
discharge_date {{discharge_date} text date_dmy}	_____
los_days	_____
Estancia hospitalaria (días)	
{{los_days} text float}	
icu_los_days {{icu_los_days} text float} {Branching logic (show if): [ward_at_onset] = '1'}	_____
microbiologic_clearance {{microbiologic_clearance} radio}	<input type="radio"/> (1) Sí, <input type="radio"/> (2) No <input type="radio"/> (3) No evaluable

## Anexo F



*"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombre"  
"Año de la Esperanza y el Fortalecimiento de la Democracia"*

**CARTA N° 023 CIEI-OIyD-GRPA-ESSALUD-2026**

Lima, 26 de febrero del 2026

Investigador Principal:  
**MORAN VILLACORTA RENATO ANDREE**

Coinvestigador responsable:  
**Dr. GIANCARLO PÉREZ LAZO**  
Servicio de Infectología  
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen  
Presente. —

**Asunto: Aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación**

Mediante la presente me dirijo a usted para saludarla y, a la vez, informarle que el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (CIEI-HNGAI) ha evaluado el proyecto observacional titulado:

**N° 53-2026 Diferencias clínicas, microbiológicas y terapéuticas entre supervivientes y no supervivientes a 30 días tratados con ceftazidima/avibactam por infecciones por Enterobacteriales productoras de carbapenemasas: cohorte retrospectiva 2023–2025 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen**

El CIEI-HNGAI acordó APROBAR dicho estudio, el cual se llevará a cabo en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, tal como se indica en el Anexo 6, en el que se ha otorgado el visto buena para su realización.

Asimismo, se recuerda al equipo de investigación la obligación de:

- Cumplir con lo establecido en la Declaración de Helsinki y en las Directivas de Investigación de EsSalud, garantizando en todo momento un tratamiento ético y responsable de los datos y de las personas involucradas en el estudio.
- Ejecutar la investigación conforme a lo estipulado en el protocolo remitido y aprobado por este Comité.
- Remitir las publicaciones y resultados derivados de la investigación a este Comité.

Sin otro particular, me despido de usted

Atentamente,

  
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN  
COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
DAN GUILLERMO MORÁN CASTRO  
PRESIDENTE  
ESSALUD

DMC/ecf  
NIT: 0175520260001534



Removido digitalmente por  
 SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO ELECTRONICO  
 EN EL 2023/02/28 10:45:00  
 https://sirep.gob.pe/registro/  
 fecha: 28/02/2023 10:45:00

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"  
 "Año de la Esperanza y el Fortalecimiento de la Democracia"

**CARTA N° 000463-GRPA-ESSALUD-2026**

La Victoria, 26 de febrero del 2026

**Investigador Principal:**

**MORAN VILLACORTA RENATO ANDREE**

**Coinvestigador responsable:**

**Dr. GIANCARLO PÉREZ LAZO**

Servicio de Infectología

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Presente. -

**Asunto:** Autorización de proyecto de investigación observacional

**Expediente:** 0175520260001534

De mi consideración:

Mediante la presente, me dirijo a usted en atención al documento del asunto, mediante el cual solicita autorización para desarrollar el proyecto de investigación titulado "Diferencias clínicas, microbiológicas y terapéuticas entre supervivientes y no supervivientes a 30 días tratados con ceftazidima/avibactam por infecciones por Enterobacteriales productoras de carbapenemasas: cohorte retrospectiva 2023-2025 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen".

Se informa que dicho estudio se llevará a cabo en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, habiéndose otorgado el visto bueno para su ejecución.

Al respecto y habiendo sido el mencionado proyecto de investigación evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, el cual vela por el cumplimiento de las directrices metodológicas y éticas correspondientes, incluidas las Buenas Prácticas Clínicas, los principios de protección de los sujetos de investigación contenidos en la Declaración de Helsinki, así como lo establecido en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019, "Directiva que regula el desarrollo de la investigación en salud", y habiéndose presentado la documentación requerida, incluido el documento de aprobación del comité correspondiente y el proyecto de investigación observacional, esta Gerencia autoriza la realización del protocolo de investigación observacional antes mencionado.

Sin otro particular, quedo de usted.

Muy atentamente,

Firmado digitalmente por  
**CHRISTIAN RAFAEL MIRANDA ORRILLO**  
 GERENCIA DE LA RED PRESTACIONAL ALMENARA  
 ESSALUD



EsSalud  
 SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO ELECTRONICO  
 EN EL 2023/02/28 10:45:00  
 https://sirep.gob.pe/registro/  
 fecha: 28/02/2023 10:45:00

Esta es una copia electrónica imprimible de un documento electrónico archivado en el Sistema Nacional de Salud, aplicando la disposición por Decreto Supremo N° 004-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.L. 106-2014-PCM, la autenticidad e integridad podrán ser comprobadas a través de la siguiente dirección -web: <https://gob.pe/registro> o ingresando la siguiente clave: CERRSICM.

[www.gob.pe/essalud](http://www.gob.pe/essalud)

Jr. Domingo Costo N° 120  
 Jesús María  
 Lima 11 - Perú  
 Tel.: 265 - 6000 / 265 - 7000

**¡EL PERÚ A TODA MÁQUINA!**