

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
TROPICALES

Colistina monoterapia en neumonía asociada a ventilador mecánico, por
***Acinetobacter baumannii* MDR Y XDR, como factor de riesgo asociado a**
mortalidad en UCI, del HOSPITAL ALTA COMPLEJIDAD “VIRGEN DE LA
PUERTA” – Es SALUD

Área de Investigación:
Medicina Humana

Autor:
RICARDO JOSEBS VASQUEZ CASAS

Asesor:

Sánchez Rodrigo, Paul

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1233-8052>

TRUJILLO – PERÚ
2021

I. GENERALIDADES

1. **Título:** “Colistina monoterapia en NAVM por *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR, como factor de riesgo asociado a mortalidad en UCI de H.A.C.V.P, Es Salud”.

2. **Equipo Investigador:**

2.1. **Autor:** RICARDO JOSEBS VASQUEZ CASAS

Médico Residente 3er Año de Especialidad Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Unidad de Segunda Especialización De La Universidad Antenor Orrego

2.2. **Asesor:** Dr. PAUL SANCHEZ RODRIGO

Medico Infectólogo - Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta – Es Salud

3. **Tipo De Investigación:**

3.1. **De acuerdo a la Orientación o Finalidad:** Aplicada

3.2. **De acuerdo a la Técnica de Contrastación:** Observacional

4. **Área o Línea de Investigación:** Enfermedades Infecciosas y Tropicales

5. **Unidad Académica:** Unidad de Segunda Especialidad Facultad de Medicina Humana

6. **Institución y localidad donde se desarrollará el Proyecto:** Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta Es Salud – La Libertad

7. **Duración total del Proyecto:**

7.1. Fecha de Inicio: 01 Enero 2019

7.2. Fecha de Término: 30 Diciembre 2020

II. PLAN DE INVESTIGACION

Resumen ejecutivo del Proyecto de Tesis

1. Introducción:

La neumonía que se encuentra asociada con la intubación y ventilación mecánica, es una de las complicación que se relaciona con elevada incidencia y morbimortalidad, y presenta unas características muy particulares que generan inquietud para el manejo clínico, unido a las dificultades diagnósticas para el aislamiento del germen causante, lo que motiva, entre otras consecuencias, a tomar decisiones terapéuticas inadecuadas y que se ha demostrado, son en parte uno de los factores para la génesis de resistencias bacterianas.

En el hospital alta complejidad “Virgen de la Puerta”, se reportó como los gérmenes con mayor frecuencia de aislamiento en las neumonías asociadas a ventilador mecánico de las unidades críticas, a *Pseudomona aeuroginosa* MDR y XDR, al igual que *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR, además de otras enterobacterias. Por lo que se trata de valorar si la monoterapia es una mejor opción que la terapia combinada para disminuir el riesgo de mortalidad en manejo de las NAVM por *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR, ya que este germen tiene muchas dificultades en el manejo por sus diferentes mecanismos de resistencia; por tal motivo se valorara mediante un estudio retrospectivo, de casos y controles, tomando como población a los pacientes con diagnostico establecido de neumonía asociado a ventilador, con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR, de la unidad de cuidados críticos del hospital alta complejidad virgen de la puerta, desde el periodo de enero a diciembre 2020; se calculara el Odds Ratio

Puntual (ORp), para valorar si la monoterapia de colistina es un factor de riesgo respecto a la mortalidad intrahospitalaria, y se valorara las tasas de frecuencia de para estancia hospitalaria, tasa de curación microbiológica, tasa de cura clínica y tasa de mortalidad. Se procede a calcular con un intervalo de confianza del 95%.

Planteamiento del Problema

La neumonía asociada al ventilador (NAV) se define como la infección que afecta el parénquima pulmonar en pacientes con ventilación mecánica invasiva, y que se desarrolla en un periodo posterior a las 48 horas, y es en parte una de las patologías que se adquiere con mayor frecuencia en la uci. Se informo que NAV puede llegar a afectar al 5-40% de los pacientes que se encuentran en ventilación mecánica invasiva (VMI), durante un periodo mayor a 2 días, con algunas variaciones según el país, el tipo de UCI y los criterios que utilizan para identificar la NAV. (1)

El riesgo diario de desarrollar NAV, alcanza su pico máximo entre el 5 y 9 día, y la incidencia acumulada, se relaciona estrechamente con el tiempo total que el paciente se encuentra en ventilación mecánica. (1,2)

En la actualidad, A. baumannii es uno de los patógenos nosocomiales con más importancia en pacientes con NAV actualmente, debido a la resistencia que presenta a la mayoría de antibióticos y que aumento sustancialmente en todo el mundo, en esta última década. (3,4)

La mortalidad por NAV oscila entre el 30% al 70%. (5)
Las infecciones por *A. baumannii* resistentes a múltiples fármacos (MDR) tienen una mortalidad atribuible del 25% asociada con un tratamiento antibiótico inadecuado

(6). Debido a las limitadas opciones de tratamiento, un fármaco antiguo, la colistina, se ha utilizado cada vez más como terapia de rescate en estas infecciones (7). Sin embargo, la eficacia clínica de este antiguo fármaco para el tratamiento de la neumonía es dudosa debido a su inadecuada penetración en el parénquima pulmonar. (3-8)

Acinetobacter baumannii (Abc-MDR y Abc-XDR) resistente a múltiples fármacos y extensamente resistente a fármacos, causa las infecciones asociadas a la atención sanitaria más graves en todo el mundo; estas infecciones conllevan a altas tasas de mortalidad y elevados costes sanitarios y por tanto, determinar un tratamiento eficaz es una cuestión urgente (9).

En Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, debido al aumento de casos de pacientes covid 19 con ARDS severo, quienes ingresaron a procedimientos de tipo invasivo como la intubación endotraqueal, y conociendo el mapa microbiológico de las áreas de cuidados intensivos, donde uno de los gérmenes predominantes, son *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR, y el cual tiene muchas dificultades en el manejo, se plantea el dejar de usar la monoterapia con colistina, como una opción de tratamiento.

2. Enunciado del Problema:

¿Es la colistina monoterapia en NAVM por *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR, un factor de riesgo asociado a mortalidad en paciente de la unidad de cuidados intensivos de Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, periodo Enero 2019 – Diciembre 2020?

Antecedentes del problema:

G. Kalin, y col. (Turquía 2014), realizaron un estudio retrospectivo donde compararon la eficacia clínica y microbiológica de la colistina y la colistina/sulbactam para el tratamiento de NAV por *Acinetobacter baumannii* multirresistente (MDR), en unidades de cuidados intensivos (UCI). Durante el período de estudio, se inscribieron en el estudio 89 pacientes. Cincuenta y dos (58,4%) pacientes recibieron colistina y 37 (41,6%) pacientes recibieron terapia con colistina/sulbactam. En el quinto día de las terapias con colistina y colistina/sulbactam, las tasas de respuesta clínica fueron 40,4 y 43,2%, respectivamente. Al final de las terapias, las tasas de respuesta clínica fueron 29,8 y 40%, respectivamente. Las tasas de respuesta bacteriológica fueron 72,3 y 85,7% en los grupos de colistina y colistina/sulbactam, respectivamente. Pero no fueron estadísticamente significativas. (3)

Nam Su Ku y col (Korea del Sur 2019), investigaron la eficacia de la combinación de colistina con fosfomicina y minociclina, respectivamente, como opciones terapéuticas en la neumonía por *A. baumannii* MDR. Examinamos un *A. baumannii* resistente a carbapenémicos aislado de muestras clínicas en el hospital Severance, Seúl, Korea. El efecto de la colistina con fosfomicina y de la colistina con minociclina sobre los recuentos bacterianos en el tejido pulmonar se investigó en un modelo de ratón de neumonía causada por *A. baumannii* MDR. In vivo, colistina con fosfomicina o minociclina significativamente ($p < 0.05$) redujeron la carga bacteriana en los pulmones en comparación con los controles a las 24 y 48 h. En los grupos de combinación, las cargas bacterianas difirieron significativamente ($p < 0,05$) de

las del antimicrobiano más activo solo. Además, los regímenes de combinación de colistina con fosfomicina y colistina con minociclina mostraron efectos bactericidas y sinérgicos en comparación con el antimicrobiano más activo solo a las 24 y 48 h. (6)

Jin Wang y col. (China 2019), realizaron una revisión sistemática y metaanálisis donde evaluaron la seguridad y eficacia de la colistina sola o en combinación, en adultos con infección por *Acinetobacter baumannii*. Los resultados de eficacia fueron la respuesta clínica y la curación microbiológica. Los resultados de seguridad fueron la mortalidad y los eventos adversos nefrotóxicos. Se identificaron un total de 4 ensayos controlados aleatorios (ECA) y 14 estudios observacionales, incluidos 7 que informaron sobre colistina versus otros antibióticos y 12 que informaron sobre monoterapia con colistina versus terapia de combinación basada en colistina. La respuesta clínica general, la respuesta microbiológica y la mortalidad no difirieron significativamente entre la monoterapia con colistina versus otros antibióticos. Sin embargo, la incidencia de nefrotoxicidad resulto significativamente mayor en la monoterapia con colistina (OR = 2,50; IC del 95%: 1,05 a 5,98; p = 0,04). No se detectaron diferencias significativas en la respuesta clínica y la mortalidad, mayor a 28 días entre la monoterapia con colistina y la terapia combinada. Sin embargo, la terapia combinada basada en colistina mostró un aumento en la respuesta microbiológica (OR = 0,49; IC del 95%: 0,32 a 0,74; p = 0,0009) y menor incidencia de nefrotoxicidad (OR = 1,66; IC del 95%: 0,99 a 2,78; p = 0,05). En conclusión, la colistina en monoterapia, es tan eficaz como otras terapias en el manejo de las infecciones por *A. baumannii*, pero tiende asociarse a mayor riesgo de nefrotoxicidad. La terapia de combinación a base de

colistina demostró un beneficio microbiológico y ningún riesgo mayor de nefrotoxicidad en comparación con la monoterapia. (9)

Justificación:

En la actualidad debido a la pandemia de covid 19, los procedimientos de ventilación mecánica invasiva aumentaron considerablemente, para poder salvar la vida de miles de personas, pero aun se mantiene la pandemia de la multirresistencia a los antibióticos por lo que cada año se trata de establecer pautas terapéuticas adecuadas y dirigidas para gérmenes intrahospitalarios, con la finalidad de reducir la tasa de mortalidad, por cuadro de neumonías asociadas al ámbito hospitalario, como las neumonías asociadas a ventilador, que prolongan la el tiempo de uso de ventilación mecánica invasiva, la estancia en UCI y la estancia hospitalaria. Este estudio busca llegar a un consenso para dar una terapia dirigida a uno de los gérmenes principales de estos eventos como *Acinetobacter baumannii*, el cual presenta mecanismos de resistencia que obligan a uso de terapias combinadas, para mejorar la tasa de mortalidad de los pacientes con neumonía asociada a ventilador.

Objetivos:

Objetivo principal:

Determinar si la colistina en monoterapia es factor de riesgo que aumenta la mortalidad en los pacientes con NAVM, por *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR, de la unidad de cuidados intensivos de H.A.C.V.P, periodo Enero 2019 – Diciembre 2020

Objetivos específicos:

- Valorar la estancia hospitalaria en los pacientes con monoterapia de colistina para NAVM por *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR, en los pacientes de UCI
- Valorar la tasa de cura microbiológica en paciente con monoterapia de colistina en NAVM por *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR
- Valorar la tasa de cura clínica en paciente con monoterapia de colistina en NAVM por *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR
- Valorar la tasa de mortalidad en paciente con monoterapia de colistina en NAVM por *A. baumannii* MDR Y XDR

Marco teórico:

La neumonía asociada al ventilador (NAV), es una de las complicaciones más comunes y graves, en los pacientes que se encuentran en UCI, y *A. baumannii*, se ha llegado a convertir, en uno de los muchos patógenos nosocomiales, con más importancia en las NAV. Se informo que la mortalidad en NAV, asociada a diferentes causas, varía entre 20% - 50%; además un metaanálisis reciente derivado de estudios aleatorizados, donde se estudió intervenciones preventivas para el desarrollo de NAV, estimó que la mortalidad atribuible, fue de un 13%. (3-24)

S. Mohd y col, 2019. Evaluaron la prevalencia global de multirresistencia entre *A. baumannii* que causa neumonía adquirida en el hospital (HAP) y neumonía asociada al ventilador (NAV), y describieron la mortalidad asociada. La prevalencia global de multirresistencia entre *A. baumannii* que causa HAP y NAV agrupados de 114 estudios fue del 79,9% (IC del 95%: 73,9-85,4%), en

américa central 100%, américa latina y el caribe 100% tuvieron la prevalencia más alta, mientras que Asia oriental fue la más baja, con 64,6% (IC del 95%, 50,2–77,6%), además la estimación de la mortalidad general agrupada de 27 estudios resulto ser del 42,6% (IC del 95%, 37,2-48,1%). (20)

En Perú, tras la aparición de la primera cepa, que producía enzimas carbapenemasas del tipo KPC, durante el año 2013, el instituto nacional de salud (INS), emitió un comunicado para la realización de una búsqueda exhaustiva, de cepas productoras de carbapenemasas, en diferentes regiones del Perú; llegando a detectar en el hospital regional Lambayeque, 24 (48%) cepas que producían enzimas carbapenemasas, en bacterias gram negativa no fermentadoras, de un total de 50 muestras que fueron estudiadas; de estas cepas, el 87,5%, correspondió a *A. baumannii* (21 cepas) y el 12,5% a *P. aeruginosa* (3 cepas); siendo todas ellas multidrogorresistentes, pero manteniendo sensibilidad a colistina. Además, la mortalidad encontrada, fue alrededor del 43% en pacientes con diagnóstico de HAP y NAV causada por *Acinetobacter baumannii* resistente a múltiples fármacos. (21)

Acinetobacter baumannii, es un patógeno nosocomial y cocobacilo gramnegativo responsable de infecciones oportunistas, neumonía e infecciones del tracto urinario, el torrente sanguíneo, la piel y los tejidos blandos. Este microorganismo llega a tomar una importante posición como problema de salud pública, debido a que puede llegar a inducir resistencia a varios fármacos, debido a problemas para su aislamiento, y uso de tratamientos con múltiples fármacos, para su manejo. (22)

La administración de una terapia inicialmente eficaz es

clave para mejorar la supervivencia, reduciendo al triple la mortalidad a los 30 días. Lamentablemente, debido a la alta frecuencia de que este organismo tenga un fenotipo de resistencia extrema a los medicamentos (XDR), el inicio temprano de una terapia eficaz es un desafío clínico importante, dada su alta tasa de resistencia a los antibióticos y sus pésimos resultados (hasta un 70% de tasa de mortalidad por infecciones causadas por cepas XDR en algunas series de casos). (23)

Es bien conocido el hallazgo de concentraciones bajas de antibiótico en las secreciones y el líquido de revestimiento epitelial del pulmón durante la terapia intravenosa con aminoglucósidos. Sin embargo, también ocurre con otros antibióticos y se desconoce su correlación con los resultados clínicos. Los estudios de colistina intravenosa en dosis altas han demostrado que la concentración en suero es aproximadamente la CMI de *Acinetobacter* y *Pseudomonas*; las concentraciones en pulmón y vía aérea son menores y, por tanto, subterapéuticas. El uso continuo de antibióticos a niveles subterapéuticos puede conducir a la selección de organismos resistentes a los antibióticos. (24)

Se realizó un estudio donde incluyeron un total de 29 estudios con un total de 2529 pacientes (mediana de edad 60 años; 65% hombres; mediana de puntuación APACHE II 19,0). Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las opciones de tratamiento, la terapia triple con colistina, sulbactam y tigeciclina, obtuvo la tasa de curación clínica más alta. Además, colistina en combinación con sulbactam, se asoció con una tasa de curación microbiológica significativamente mayor en comparación con colistina más tigeciclina (RR 1,23; IC del 95%: 1,03–1,47) y la colistina en monoterapia (RR 1,21;

IC del 95%: 1,06–1,38). en conclusión, no se llegó a observar diferencias significativas asociadas a la mortalidad, entre las opciones de tratamiento. La terapia basada en tigeciclina también pareció menos efectiva para lograr una cura microbiológica y no es apropiada para tratar las infecciones por *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR del torrente sanguíneo. (25)

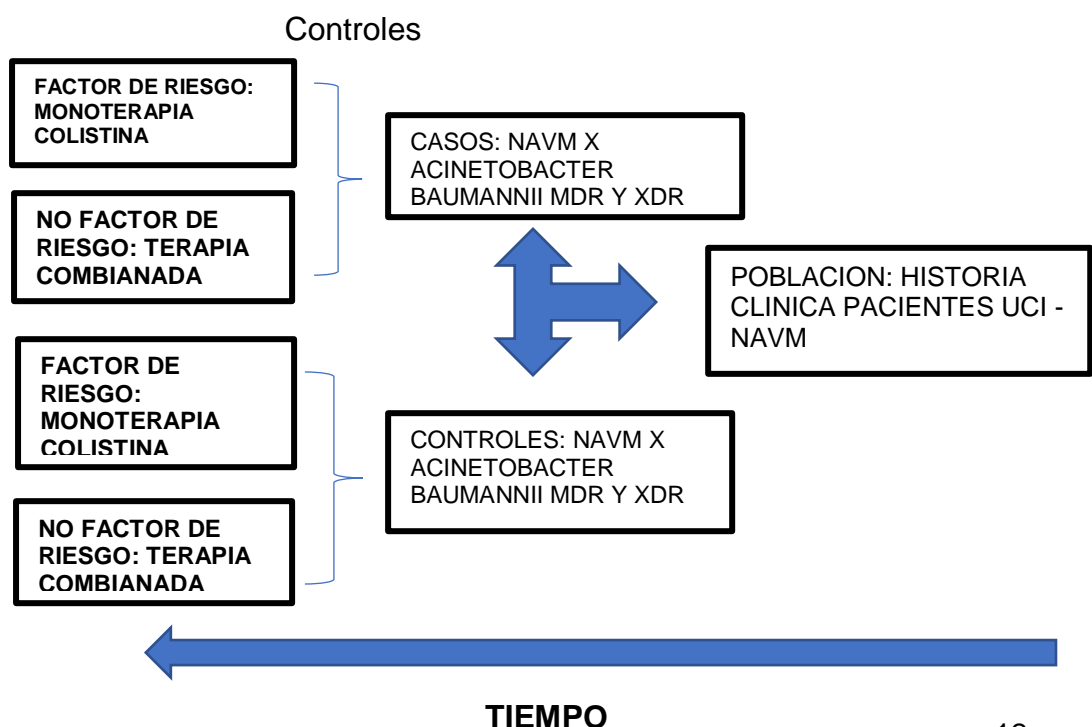
3. Hipótesis:

Hipótesis nula: la colistina en monoterapia no es un factor de riesgo que aumenta la mortalidad en los pacientes con NAVM, por *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR, de la unidad de cuidados intensivos de H.A.C.V.P, periodo Enero 2019 – Diciembre 2020.

Hipótesis alternativa: la colistina en monoterapia es un factor de riesgo que aumenta la mortalidad en los pacientes con NAVM, por *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR, de la unidad de cuidados intensivos de H.A.C.V.P, periodo Enero 2019 – Diciembre 2020.

4. Material y Método:

4.1. Diseño de Estudio: Estudio Observacional Casos y



4.2. Población, Muestra y Muestreo:

5.2.1. Población:

La población está constituida por pacientes en ventilación mecánica de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante Enero 2019 – Diciembre 2020.

5.2.2. Muestra y muestreo:

Unidad de análisis: los casos de pacientes con diagnóstico de neumonía asociado a ventilador mecánico (NAVM), con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* MDR Y XDR, en la UCI, del Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, periodo Enero 2019 – Diciembre 2020.

Unidad de Muestreo:

La historia clínica del paciente.

Tamaño Muestra: formula (10).

$$N^{\circ} = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1-P) (r+1)}{d^2 r}$$

donde:

$$P = p_2 + \frac{r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

p_1 = proporción de casos expuestos al factor de riesgo.

p_2 = proporción de controles expuestos al factor de riesgo

r = razón de número de controles por caso

N° = Número de casos

d = valor nulo de las diferencias en proporciones = $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0.84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.51$ (REF 12)

$P_2 = 0.73$ (REF 12)

Reemplazando los Valores, se Tiene: 76.32

Casos = 76 (Pacientes Con NAV por Abc Fallecidos)

Controles = 76 (Pacientes Con NAV por Abc Sobrevivientes)

Criterios de Inclusión:

Casos:

- Pacientes con neumonía asociada a ventilador, de la UCI, en Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, enero 2019 – diciembre 2020
- Pacientes con cultivo de secreción bronquial positivos para *Acinetobacter baumannii* MDR o XDR.
- Pacientes con diagnóstico de NAVM por *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR con monoterapia de colistina.
- Pacientes de la unidad de cuidados intensivos fallecidos con diagnóstico de neumonía asociado a ventilador mecánico en sistema de SSGS – H.A.C.V.P.

Control:

- Pacientes con diagnóstico de NAVM con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* MDR Y XDR, con terapia combinada.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de NAVM sin cultivo de secreción bronquial
- Pacientes con aislamientos de *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR, en otros cultivos diferentes a secreción bronquial

- Pacientes de unidad de cuidados intensivos que fallecieron por causas diferentes a NAVM.

4.3. Definición operacional de variables:

Mortalidad intrahospitalaria: se determinará con el fallecimiento del paciente hasta el momento de su alta o hasta un periodo de estancia de 30 días. (13)

Neumonía asociada a ventilador mecánico (NAVM): se definirá como la neumonía en personas que tenían un dispositivo para ayudar o controlar la respiración de forma continua a través de una traqueotomía o por intubación endotraqueal dentro del período de 48 h antes del inicio de la infección. BAL no se realizará de forma rutinaria a los efectos del ensayo. Los criterios específicos requeridos para el diagnóstico de neumonía serán todos los siguientes:

1. Radiografía de tórax con infiltrado, consolidación o cavitación nuevo o progresivo y persistente;
2. ≥ 1 , de los siguientes signos de sepsis: fiebre $> 38^{\circ} \text{C}$ sin otra causa reconocida; leucopenia $< 4000 \text{ WCC/mm}^3$ o leucocitosis $> 12\ 000 \text{ WCC/mm}^3$; para adultos mayores de 70 años, estado mental alterado sin otra causa reconocida;
3. ≥ 1 , de los siguientes signos / síntomas respiratorios: esputo purulento de nueva aparición o cambios en las características del esputo o aumento de secreciones o incremento de las necesidades de aspiración; aparición de tos o empeoramiento de la disnea con taquipnea $> 25 \text{ resp/min}$; estertores o ruidos respiratorios bronquiales anómalos; empeoramiento de los

parámetros de gases arteriales, que incluyen caídas de la pO_2 , $PaO_2 / FiO_2 < 240$ o aumento de las necesidades de oxígeno.

4. Criterio de laboratorio: crecimiento de las bacterias relevantes en cultivo de esputo, aspirado traqueal, BAL o cepillado de muestras protegidas. Para cualquier secreción respiratoria inferior distinta de BAL o PSB, la muestra respiratoria debe contener > 25 neutrófilos y < 10 células epiteliales escamosas por campo de bajo aumento, identificadas mediante tinción de gram. (14)(16)

Neumonía por *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR: paciente con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en cultivo de secreción bronquial, en paciente con clínica de neumonía asociada a ventilador. (13,15)

MDR: se define, como la no susceptibilidad a por lo menos 1 antibiótico, en ≥ 3 familias antimicrobianas. (15)

XDR: se define, como la no susceptibilidad a por lo menos 1 antibiótico, en todas excepto, ≤ 2 familias antimicrobianas (es decir, las cepas siguen siendo susceptibles a sólo 1 o 2 familias de antibióticos) (15)

PDR: se define como la ausencia de susceptibilidad a los agentes antimicrobianos en todas las familias de antibióticos. (15)

Terapia combinada:

Se administro: Ampicilina /sulbactam 3 gr ev. cada 6 horas más colistina 300 mg dosis de carga, luego 150 mg ev cada 12 horas por 14 días. (2). Ampicilina/sulbactam 3 gr ev cada 6 horas más tigeciclina 200 mg dosis de carga, luego 100 mg ev cada 12 horas por 14 días. (17,19)

Monoterapia colistina:

Se administró colistina colistimetato de sodio (100 mg de colistina base, colomicina) ya sea 75 mg tres veces al día o 150 mg iv dos veces al día. La dosis se ajustó para pacientes con insuficiencia renal. (18)(19)

4.4. Procedimientos y técnicas:

Se solicitará la autorización para la ejecución del proyecto en el, hospital alta complejidad virgen de la puerta – Es Salud, una vez obtenido el permiso correspondiente; se ingresará a la base de datos del sistema SGSS de EsSalud.

Se realizará una ficha de recolección de datos la cual será avalada por los médicos Infectólogos de dicho hospital (anexo 1), el cual permitirá la recolección de los datos de las variables a estudiar. Se tomarán datos de las historias clínicas de los pacientes de la unidad de cuidados críticos con neumonía asociada a ventilador que cuenten con cultivos de secreción bronquial, de los pacientes de la uci, desde las fechas de enero 2019 a diciembre 2020.

4.5. Plan de análisis de datos

El registro de los datos que se obtengan en las correspondientes fichas de recolección de datos (anexo 1), serán analizados mediante el uso del paquete estadístico SPSS 25.0

Estadística descriptiva:

Los resultados obtenidos, se presentarán en cuadros de entrada simple y doble, además de gráficos de relevancia. Se procesarán y obtendremos datos, de distribución de frecuencias, para las variables de tipo cualitativas, y medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables de tipo cuantitativas.

Estadística analítica:

Para el análisis estadístico, se usará la prueba χ^2 , para las variables de tipo cualitativas. Además, se considera significativa, la asociación, si la posibilidad de error, es $< 5\%$ ($p < 0.05$).

Estadígrafo propio del estudio:

Se calculará, Odds ratio (OR) puntual, del factor de riesgo que es la colistina en monoterapia respecto a la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes de UCI con NAVM y aislamiento de *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR. Se procederá a calcular con un intervalo de confianza al 95%.

ODSS RATIO PUNTUAL: $A \times D / C \times B$

4.6. Aspectos éticos

El estudio contara, con la autorización del comité de investigación y ética, del hospital alta complejidad “Virgen de la Puerta” – La Libertad. Además por ser, un estudio de tipo observacional de casos y controles, en donde solo se recogerán datos clínicos de las historias clínicas de los pacientes, en el sistema SGSS; se tomarán en cuenta la declaración de Helsinki II (numerales: 11,12,14,15,22 y 23) y la ley general de salud (titulo cuarto: artículos 117 y 120).

5. Presupuesto: Autofinanciamiento

| Tipos de Gasto | Descripción | Cantidad | Precio por Unidad | Precio Total |
|-----------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|---------------------|
| Bienes | | | | Nuevo Sol |
| 5.1 | Papel Bond A4 | 01 millar | 0.01 | 100 |
| 5.2 | Lapiceros | 5 | 2 | 10 |
| 5.3 | Resaltadores | 3 | 10 | 30 |
| 5.4 | Perforador | 1 | 4 | 4 |
| 5.5 | Grapas(paquete) | 1 | 5 | 5 |
| Servicios | | | | |
| 5.6 | INTERNET | 100 | 2 | 200 |
| 5.7 | Movilidad | 200 | | 200 |
| 5.8 | Fotocopias | 300 | 0.1 | 30 |
| 5.9 | Asesoría por Estadístico | 2 | 250 | 500 |
| | | | TOTAL | 1230 |

6. Cronograma:

| N | Actividades | Personas responsables | TIEMPO | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------|---|---|
| | | | AÑO 2020 | | | | | | | | | | | | AÑO 2021 | | |
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 0 | 11 | 12 | 1 | 2 | |
| 1 | Planificación y elaboración del proyecto. | INVESTIGADOR y ASESOR | X | X | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Presentación y aprobación de proyecto | INVESTIGADOR | | | X | X | | | | | | | | | | | |
| 3 | Recolección de información | INVESTIGADOR y ASESOR | | | | | X | X | x | x | | | | | | | |
| 4 | Procesamiento y análisis | INVESTIGADOR y ESTADÍSTA | | | | | | | | | x | x | x | X | | | |
| 5 | Elaboración de informe final | INVESTIGADOR | | | | | | | | | | | | | | x | x |
| DURACIÓN DEL PROYECTO | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PERÍODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR SEMANA | | | | | | | | | | | | | | | | | |

7. Limitaciones:

Nuestro estudio es una investigación de tipo observacional retrospectiva en la que, no se obtendrá información de manera directa de los pacientes, y debido a que no se tendrá contacto con ellos, sino que la información se obtendrá de las historias clínicas almacenadas en el sistema SGSS – Es Salud, es posible que se llegue a incurrir, en un sesgo de información, si alguno de los datos fuera registrado inadecuadamente.

8. Referencias bibliográficas.

1. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020; 46(888 - 906).
2. Forel J, Voillet F, Pulina D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Critical Care.* 2012; 16(65).
3. Kalin G, Alp E, Akin A, Coskun R, & Doganay M. Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infection.* 2013; 42(37-42).
4. Tiwari V, Tiwari M, Solanki V. Polyvinylpyrrolidone-Capped Silver Nanoparticle Inhibits Infection of Carbapenem-Resistant Strain of *Acinetobacter baumannii* in the Human Pulmonary Epithelial Cell. *the journal Frontiers in Immunology.* 2017; 8(973).
5. García Meza M, García Porras W, Nuñez Valdivia E, Guadalupe Díaz A. PREVENCIÓN Y MANEJO DE NEUMONIA ASOCIADA A VENTILADOR MECÁNICO (NAV). *Guía de Práctica Clínica en Cuidados Intensivos - HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA.* 2011.
6. Ku NS, Lee SH, Lim Ys, Choi H, Ahn JY, et al. In vivo efficacy of combination of colistin with fosfomycin or minocycline in a mouse model of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Scientific Reports.* 2019; 9(17127).
7. Wu X, Huang C, Wang H, Ji J, Ying C, Xiao Y. Optimal Empiric Polymyxin B Treatment of Patients Infected with Gram-Negative Organisms Detected Using a Blood Antimicrobial Surveillance Network in China. *Drug Des Devel Ther.* 2021; 15(2593-2603).

8. He , Zhong S, Songzhe. Quorum Sensing Inhibition or Quenching in *Acinetobacter baumannii*: The Novel Therapeutic Strategies for New Drug Development. *Front. Microbiol.* 2021; 12(558003).
9. Liu J, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, & Wang G. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2021; 24(136 - 147).
10. Kleinbaum DG, & Klein M. *Survival Analysis. Statistics for Biology and Health.*
11. Kalin G, Alp E, Akin A, Coskun R, Doganay & M. Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Clinical and Epidemiological Study.* 2013; 42(37-42).
12. Borzecki AM, Christiansen CL, Chew P, Loveland S, & Rosen AK. Comparison of In-Hospital Versus 30-Day Mortality Assessments for Selected Medical Conditions. *Medical Care.* 2010; 48(12).
13. Papazian L, Klompas M, Luyt & CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Medicine.* 2020; 46(888–906).
14. Enríquez AR, Benítez CR. Neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii* MDR en una unidad de terapia intensiva de tercer nivel. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2014; 12(2).
15. Dickstein Y, Leibovici L, Yahav D, Eliakim-Raz N, al. e. Multicentre open-label randomised controlled trial to compare colistin alone with colistin plus meropenem for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative infections (AIDA): a study protocol. *BMJ Open.* 2016; 6(e009956).
16. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, al. e. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia:

- 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65(12).
17. Zalts R, Neuberger A, Hussein K, Raz-Pasteur A, Geffen Y, Mashiach T, et al. Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia. *American Journal of Therapeutics*. 2016; 23(e78–e85).
 18. Yilmaz GR, Guven T, Guner R, Kocak Tufan Z, al. e. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2015; 9(476).
 19. Assimakopoulos SF, Karamouzos V, Lefkaditi A, Sklavou C, al. e. Triple combination therapy with high-dose ampicillin/sulbactam, high-dose tigecycline and colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*: a case series study. *Le Infezioni in Medicina*. 2019; 1(11-16).
 20. Mohd Sazly LS, Zainal Abidin A, Liew S,RJ, & Sime F. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2019; 09(12).
 21. Maguiña Vargas C. Infecciones nosocomiales. *Acta Med Peru*. 2016; 33(3).
 22. Abdi SN, Ghotaslou R, Ganbarov K, Mobed A, al. e. *Acinetobacter baumannii* Efflux Pumps and Antibiotic Resistance. *Infect Drug Resist*. 2020; 13(423-434).
 23. Wong D, Nielsen T, Bonomo R, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017; 30(409-447).

24. Kalil A, Metersky M, Klompas M, et al. ERRATUM: Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(5).
25. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, & Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017; 73(22-32).

10. ANEXOS:

ANEXO 1:

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS:

“COLISTINA MONOTERAPIA EN NAVM POR ACINETOBACTER BAUMANNII MDR Y XDR, COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A MORTALIDAD EN UCI”.

DATOS DEL PACIENTE:

NOMBRES Y PELLIDOS:

H.C:

EDAD:

SEXO:

INGRESO HOSPITALARIO:

INGRESO A VENTILACION MECANICA EN UCI:

DIAGNOSTICO (CIE 10):

CLINICA PRE TRATAMIENTO:

FC:

FR:

T°C:

P/A:

FIO2:

SO2:

PCR:

PCT:

ESTUDIO TOMOGRAFICO:

CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA:

MONOTERAPIA COLISTINA :

SI ()

NO()

DOSIS DE TRATAMIENTO:

TERAPIA COMBINADA:

SI ()

NO ()

TERAPIA QUE RECIBIO:

DIAS DE HOSPITALIZACION: N° DIAS

PACIENTE FALLECIDO: SI () NO ()

FECHA DE FALLECIMIENTO:

CLINICA POST TRATAMIENTO:

FC: FR: T°C: P/A: FIO2: SO2:
PCR: PCT:

ESTUDIO TOMOGRAFICO:

CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA: