

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
CIRUGIA GENERAL**

**Resistencia antibiótica de Ciprofloxacino comparado a
Ceftriaxona asociados al Metronidazol en el manejo
perioperatorio de Apendicitis aguda en el Servicio de Cirugía
General del Hospital Víctor Lazarte Echegaray**

**Área de Investigación:
Medicina Humana**

AUTOR

ALEX JAVIER CUEVA RAMIREZ

ASESOR

Mg. HUGO VALENCIA MARIÑAS

Codigo Orcid:0000-0001-5360-9555

TRUJILLO - PERÚ

2022

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO:

Resistencia antibiótica de Ciprofloxacino comparado a Ceftriaxona asociados al Metronidazol en el manejo perioperatorio de Apendicitis Aguda en el Servicio de Cirugía General del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

2. LINEA DE INVESTIGACION

Medicina Humana

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. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO:

4.1. ESCUELA PROFESIONAL: Medicina Humana

4.2. DEPARTAMENTO ACADEMICO: Postgrado en Cirugía General

5. Equipo investigador:

5.1. Autor: Alex Javier Cueva Ramírez

5.2. Asesor: Mg. Hugo Valencia Mariñas

6. Institución y Localidad donde se realizará el proyecto:

Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, Trujillo.

7. Duración total del proyecto:

7.1: Fecha de inicio: Diciembre 2021

7.2: Fecha de término: Noviembre 2022

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

La resistencia a los antibióticos es tan antigua como el descubrimiento de los primeros antibióticos utilizados por el hombre. En nuestro país existen contados estudios sobre la resistencia a los antibióticos de uso más común, sobre todo en los usados para cavidad abdominal. En el Hospital Víctor Lazarte Echegaray contamos con 2 esquemas de tratamiento perioperatorio para el manejo de la Apendicitis aguda, uno de ellos es la combinación de Ceftriaxona + Metronidazol y el otro es Ciprofloxacino + Metronidazol, pero no contamos con un estudio que nos muestre la tasa de sensibilidad y por supuesto de resistencia a cada uno de los antibióticos en mención. Es por eso que considero importante poder conocer la realidad sobre la resistencia a dichos antibióticos en nuestro medio. El diseño del proyecto de investigación será de Ensayo clínico controlado y aleatorizado, y con una muestra de 500 pacientes, los cuales serán repartidos en 2 grupos de 250 pacientes para los dos antibióticos principales en el estudio.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años se ha visto y documentado un aumento sostenido y descontrolado de la resistencia de los antibióticos de uso frecuente y los de no tanta frecuencia, no solo debido a un mecanismo de defensa de las mismas bacterias sino más bien por un uso irracional de los mismos inducido tanto por profesionales de salud como por la población en particular. Y es debido a esto que ahora estamos enfrentándonos a las denominadas superbacterias las cuales son resistentes a casi todos los antibióticos que hasta ahora conocemos por lo que es imperativo conocer la realidad de la sensibilidad y resistencia de nuestra flora microbiana dentro y fuera de los hospitales.

?Cual es el antibiotico más empleando en su centro de salud? ¿Por qué?

Dar mayor información sobre el empleo de uno o dos de ellos en su centro de salud y sus resultados

Problema:

¿Es mayor la resistencia antibiótica del Ciprofloxacino comparado a la Ceftriaxona asociados al Metronidazol en el manejo perioperatorio de Apendicitis aguda en el servicio de Cirugía General del Hospital Víctor Lazarte Echegaray?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Como se sabe, la resistencia a los antibióticos es un gran problema de salud a nivel mundial, por nuestro hospital no es ajeno a ello y es por eso que necesitamos saber si el tratamiento empírico antibiótico que realizamos en este tipo de pacientes es el más adecuado y que grado de resistencia pudieran tener. En nuestro hospital Víctor Lazarte en el año 2014 se realizó un estudio de tipo descriptivo-retrospectivo de corte transversal con el objetivo de determinar el porcentaje de resistencia antimicrobiana en paciente del servicio de UCI, donde se evaluaron los cultivos y antibiogramas de los pacientes llegando a dos conclusiones de interés: primero que las bacterias aisladas con mayor frecuencia son E. coli (27%) y Klebsiella sp. (19%), y segundo que los porcentajes más altos de resistencia observados de E. coli fueron para ampicilina (100%), ciprofloxacino y sulfametoxazol-trimetoprim (80%). Por otro lado en la ciudad de Lima, el Hospital Nacional Guillermo Almenara en el año 2015 realizó un estudio de tipo prospectivo, descriptivo y observacional en el servicio de Cirugía de Emergencias y Cuidados Críticos Quirúrgicos con el objetivo de determinar el perfil microbiológico y de resistencia de las infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad y nosocomiales donde se evaluaron los drenajes quirúrgicos o intervencionalistas de las infecciones intraabdominales no traumático, llegando a la conclusión de que el organismo de mayor prevalencia en las infecciones intraabdominales es

la E. coli (43,5%) y que dada la alta resistencia de las quinolonas (mayor al 50%) no deberían de usarse como tratamiento empírico de las mismas.

A su vez, en Argentina en el año 2017 en un estudio multicéntrico de tipo prospectivo y observacional con el objetivo de analizar los gérmenes aeróbicos prevalentes, su resistencia a antibióticos y el patrón de prescripción antimicrobiana, se tomó material para cultivo llegando a las siguientes conclusiones: primero, que la bacteria con mayor frecuencia aislada fue la E.coli con 57.6%; segundo, que la resistencia de E. coli y enterobacterias a ampicilina/sulbactam fue mayor a 34% y a ciprofloxacino mayor a 31%. En Chile, en el año 2020, en el departamento de Cirugía del Hospital Clínico Universidad de Chile, se realizó un estudio de cohorte prospectiva con estadística descriptiva con el objetivo de hacer una revisión de agentes patógenos en pacientes adultos operados en el servicio de urgencia por patología abdominal con líquido libre y analizar los resultados obtenidos de cultivos respecto a las cepas y la susceptibilidad a los antibióticos, donde se llega a la conclusión que la *Escherichia Coli* sigue siendo el germen más frecuente y que debe enfrentarse con profilaxis y tratamiento antibiótico adecuado.

¿Los antibioticos propuestos se han empleado en otros Pises o realizado estudios similares??Cuales fueron los resultados?

Si no fueron empleados, mencionar y asi su estudio será de mayor relevancia.

Por lo expuesto en los párrafos anteriores es que vemos la importancia y necesidad del presente estudio para poder conocer nuestra realidad en cuanto a la resistencia de antibióticos usados en esta patología y sobre todo porque no se cuenta con un estudio de este tipo en la región y a su vez extrapolar su adecuado uso a otras patologías del aparato digestivo.

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

La apendicitis aguda es la patología más frecuente en las emergencias cuyo tratamiento es quirúrgico en casi la totalidad de los pacientes, quienes muchas veces llegan con un tiempo de enfermedad bastante avanzado y es aquí donde los antibióticos preoperatorios son de suma

importancia para poder disminuir el grado de septicemia presente para ese momento y de esa manera poder mejorar el pronóstico de los pacientes que llegan en sepsis, sepsis severa y shock séptico. Cabe precisar que para proporcionar una buena cobertura antibiótica perioperatoria debemos utilizar los antibióticos que logren cubrir a la flora bacteriana presente con mayor frecuencia en el apéndice cecal que según la mayoría de las series son B. fragilis (anaerobios) y E. coli (anaerobios), por lo que el uso doble de antibióticos que cobertura a ambos patógenos está más que justificado.

Con el presente proyecto de investigación lo que se pretende es tener muy en claro cuales de los dos antibióticos muestra mayor resistencia frente a los patógenos más comunes en la apendicitis con la finalidad de dejar de usarlo como fármaco en el tratamiento empírico en el manejo perioperatorio.

¿Quiénes serían los beneficiarios?

5. OBJETIVOS

General

Comparar la resistencia antibiótica del Ciprofloxacino comparado a la Ceftriaxona asociados al Metronidazol en el manejo perioperatorio de Apendicitis aguda en el Servicio de Cirugía General del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Específicos

- Determinar el grado de resistencia al Ciprofloxacino en la Apendicitis aguda.
- Determinar el grado de resistencia a la Ceftriaxona en la Apendicitis aguda.
- Determinar el grado de resistencia al Metronidazol en la Apendicitis aguda.
- Determinar la etiología bacteriana aerobia y anaeróbica en la Apendicitis aguda.

- Determinar el panel de resistencia y sensibilidad de los antibióticos más usados.

6. MARCO TEORICO

Desde el descubrimiento y el uso de los antibióticos se ha podido prevenir y controlar muchas de las infecciones que antiguamente eran sinónimo de morbilidad. Sin embargo, a la par se descubre la resistencia a los antibióticos, como un mecanismo de defensa natural de los microorganismos, así también como por el uso indiscriminado de estos (1).

Se entiende por resistencia bacteriana al mecanismo o mecanismos por los cuales la bacteria tiene la capacidad de aminorar o contrarrestar la acción de los agentes antimicrobianos para así garantizar su supervivencia. (2) Para poder determinar si un antibiótico es efectivo frente a determinada bacteria o si la bacteria es susceptible a determinado antibiótico se utiliza normalmente una de las variantes de los métodos de dilución in vitro como es la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). Horna y col. (2005) refieren que la “Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) se define como la mínima concentración de antimicrobiano (en $\mu\text{g/mL}$) que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo después de 24 horas de incubación a 37°C ”. (2) Cordes y col. (1998) se refieren de manera didáctica y para entenderlo mejor al considerar que una “una bacteria es sensible a un antibiótico cuando la concentración de este en el lugar de la infección es al menos 4 veces superior a la CMI, de modo que si es menor de la CMI se califica a la bacteria de resistente” (3) (4) (5).

El problema de la resistencia a los antibióticos es natural y sin duda inevitable, pues los microorganismos siempre están creando nuevas formas de defensa para poder sobrevivir en el medio ambiente hostil que para ellos representa, y es por eso que cada vez son más resistentes a los antibióticos hasta ahora conocidos. Y es aquí donde radica el problema, pues muchas de las bacterias que eran sensibles a los antibióticos de uso común, como la amoxicilina, ciprofloxacino y nitrofurantoina, por ejemplo, con el pasar de tiempo ya no lo son. Al hacer

referencia al uso indiscriminado de los antibióticos, implica un uso de dosis no letales y por menos días, inferior al esquema ya protocolizado, de cualquier antibiótico que se adquiere por lo general sin prescripción médica debido a la automedicación que es otro gran problema de salud pública que también merece atención (1). En poco tiempo quizás se deba hacer frente a “superbacterias” que no sean sensibles a ningún antibiótico conocido hasta ahora por el hombre, por lo que urge de alguna manera controlar el uso, así como de mejorar los esquemas de tratamiento de las diferentes enfermedades infecciosas. (6)

El ciprofloxacino, quinolona de segunda generación, que tiene mayor espectro que sus predecesores, presentan actividad antibiótica contra gérmenes gramnegativos, que incluye a *Pseudomona aeruginosa* y *Serratia marcescens*, también posee actividad contra gérmenes atípicos y actividad moderada contra gérmenes grampositivos pero que casi no tiene actividad frente a microorganismos anaerobios. Entre sus principales usos destacan acción contra infecciones respiratorias, de las vías urinarias, gastrointestinales, osteoarticulares, de la piel y tejidos blandos, infecciones sistémicas graves causadas por gérmenes gramnegativos, de las vías biliares, abdominopélvicas y otorrinolaringológicas (7). El mecanismo de acción de estos antibióticos se debe a la “inhibición de dos enzimas clave para la replicación, transcripción y reparación del ADN de la célula bacteriana: la ADN topoisomerasa II o ADN girasa y la ADN topoisomerasa IV”. (8). Es importante señalar que “la resistencia a las quinolonas puede desarrollarse durante la terapia, a través de mutaciones en los genes cromosómicos bacterianos que codifican el DNA girasa o topoisomerasa IV, o mediante el transporte activo del fármaco fuera de la bacteria” (Oethinger *et al.*, 2 000) (9).

La ceftriaxona, que pertenece a la familia de las cefalosporinas y que es de la tercera generación tiene actividad microbiana de tipo bactericida frente a muchos microorganismos gramnegativos y grampositivos, pero tiene poca eficacia frente a cocos grampositivos. Su mecanismo de

acción es mediante el bloqueo de la síntesis de la pared bacteriana de manera semejante a como lo hace la penicilina (10), es decir, “interfiere con la síntesis del componente péptidoglucano de la pared celular bacteriana, a través de la unión a la proteína fijadora de penicilina e inactivación de los inhibidores de la autolisina endógena” (Dávalos, 1998) (11).

El metronidazol cuya indicación inicial fue ginecológica, específicamente contra la *Trichomonas vaginalis*, es un antibiótico sintético que pertenece a la familia de los nitroimidazoles. Cabe mencionar que tiene buena actividad bactericida frente a bacterias anaerobias y microaerofilas (12). El metronidazol es relativamente inactivo y se postula que su mecanismo de acción no se pone en marcha hasta que es metabolizado dentro de los organismos susceptibles, es decir, es activado cuando se reduce (13); y es el “metronidazol reducido es que produce la pérdida de la estructura helicoidal del ADN, rotura de la cadena e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular, generando compuestos que son tóxicos para la célula” (Pérez-Trallero e Iglesias - 2003) (12).

La apendicitis aguda sigue siendo la causa más frecuente de abdomen agudo quirúrgico que se presenta en las emergencias de los departamentos de cirugía de los hospitales a nivel mundial. Su incidencia se calcula aproximadamente en 8.7% en los hombres y 6.7% en las mujeres (14). Y ya se hablaba de esta patología desde la época medieval donde se la describía con el nombre de “Fosa iliaca” y que se creía que en realidad era por inflamación del ciego y no del apéndice, concepto que luego se corregiría en el siglo XIX por el patólogo Reginald Fitz en su artículo denominado Inflamación perforante del apéndice vermiforme (Wong y col. (15). Como ya sabemos la etiología de la apendicitis aguda se da por la obstrucción de su luz debido a varias causas entre las que figuran como más común la hiperplasia linfóide y la presencia de fecalito, entre muchas otras causas. El cuadro clínico se caracteriza con dolor abdominal que inicia por lo general en el epigastrio y que luego se localiza en la fosa iliaca derecha asociado a varios otros síntomas como lo son

náuseas y/o vómitos, hiporexia, fiebre, entre otros. De manera didáctica y según el tiempo de evolución de la enfermedad se ha dividido a la apendicitis aguda en etapas: congestiva o catarral, flegmonosa o supurada, gangrenada y perforada (14,16). El tratamiento más común, casi llegando al 100%, es el quirúrgico, pero hay series que defienden el tratamiento médico, con buenos resultados también, y justamente para este tipo de tratamiento conservador es que se tiene que tener conocimiento sobre la susceptibilidad y la resistencia de los antibióticos más usados en esta patología según la localización geográfica del nosocomio. Entre los patógenos que con mayor frecuencia se aíslan en relación con la apendicitis aguda se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococci coagulasa negativo*, y *Fusobacterium sp.*, entre otros en casi todas las series, las cuales ya están mostrando resistencia a muchos de los antibióticos que usamos de manera empírica en el manejo preoperatorio de estos pacientes. (17-19)

Cabe precisar que en los diferentes hospitales del mundo tienen sus propios protocolos de antibiótico profilaxis en el manejo perioperatorio de la apendicitis aguda, pero lo que no está bien establecido es que antibióticos usar de manera segura pues no se cuenta con estudios previos en todos los hospitales que demuestren la sensibilidad o la resistencia de los mismos según su propia realidad (20). En el hospital donde se pretende realizar el estudio se utiliza dos tipos de esquemas bien marcados para tratar de manera empírica, en el preoperatorio, a todos los pacientes con el diagnóstico de Apendicitis aguda, y que son la combinación de Ceftriaxona más Metronidazol o Ciprofloxacino más Metronidazol. En el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray solo existe un estudio sobre resistencia a los antibióticos que fue realizado en el servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos (2014) donde se evidencia la resistencia de la *E.coli* a Ciprofloxacino que llega hasta el 80% en sus pacientes por lo que optan por los carbapenémicos para tratar a sus pacientes. (21).

En el estudio realizado en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen (Lima-Perú) Fernando Revoredo Rego et al. (2016) encontraron que la resistencia a las quinolonas en ese hospital llega a superar el 50%, por lo que no recomiendan su uso en el tratamiento empírico profiláctico preoperatorio en la apendicitis aguda. (22).

En hospitales del extranjero también se ha estudiado, pero no de manera muy extensa, sobre la resistencia a los antibióticos y los resultados son casi similares a los estudios hechos en el Perú. Pablo G. Scapellato et al. (2017) en un estudio multicéntrico en Argentina evidenciaron la resistencia de E. coli y enterobacterias al Ciprofloxacino fue mayor al 31,7% por lo que sugieren también que el uso de la quinolonas debe de ser desalentado (17). Tomas Rodríguez C. et al. (2019) en Chile realizaron un estudio donde su esquema antibiótico empírico para el tratamiento preoperatorio de la Apendicitis aguda fue Ceftriaxona más Metronidazol no encontrando niveles de resistencia alarmantes aún, caso contrario de lo sucedido con el antibiótico Ampicilina/Sulbactam que muestra una alta de resistencia por lo que se restringe su uso en ese hospital (23). En otro estudio, también en Chile, realizado por Katya Carrillo et al. encontraron resistencia de la E.coli del 19% al Ciprofloxacino y del 25% a la Ampicilina/Sulbactam, que coincide con la literatura mundial pero en menor proporción (24). En Colombia, en un estudio realizado por Adriana Jimenez et al. (2018) se encontró una resistencia al Ciprofloxacino del 10% (25) y en otro estudio realizado por Sandra Jackeline Beltrán et al. (2019) encontraron una resistencia al Ciprofloxacino del 5.6% (26).

En un estudio realizado en México por Gregorio Zubieta O'Farrill et al. (2015) recomiendan usar quinolonas solo si la susceptibilidad a estas está demostrada con un antibiograma, pues han encontrado resistencia de E. coli a esta familia de fármacos mayor al 90%. (27)

Por otro lado, en un estudio realizado en Estados Unidos, reportan que no existe diferencias en la efectividad entre el uso de Ceftriaxona asociada a Metronidazol comparada con fármacos antipseudomonicos en monoterapia, como por ejemplo Piperazilina/Tazobactan o

Ciprofloxacino. (28). En otro estudio realizado también en EE.UU. se encontró que el 95.7% de bacterias resistentes fueron adquiridas en la comunidad de las cuales el 77.8% corresponden a E. coli BLEE + resistentes a cefalosporinas de tercera generación y 4.4% corresponden a Bacteroides resistentes a Metronidazol. (29), y en otro estudio realizado por Tugay Tartar et al. también reportan una resistencia de E. coli al Ciprofloxacino del 20,86%. (30).

Hay dos artículos que defienden el uso de Ceftriaxona combinada con Metronidazol en el tratamiento perioperatorio empírico de la Apendicitis aguda. Luis Manuel Souza-Gallardo y José Luis Martínez-Ordaza en Apendicitis aguda. Manejo quirúrgico y no quirúrgico (México, 2017), que es un artículo de revisión amplio, han encontrado en su búsqueda que el uso de antibióticos en la Apendicitis aguda debe de cubrir tanto gérmenes aeróbicos como anaeróbicos por lo que la combinación de los antibióticos en estudio son óptimos para esta patología y evitar las complicaciones, ya mencionadas, como son infección de sitio operatorio y abscesos residuales intraabdominales (31). Así mismo, María Nathalie Arroyo Romero y Verónica Stephanie Gálvez Alarcón, en su trabajo de tesis, Ceftriaxona-Metronidazol vs. Ampicilina-Sulbactam, uso y efectividad clínica en pacientes con Apendicitis aguda complicada en el Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital de especialidades de las Fuerzas Armadas N°1 (Ecuador 2016), llegaron a la conclusión que la combinación de Ceftriaxona-Metronidazol es más efectiva que la de Ampicilina-Sulbactam (32).

Por otro lado Salomone Di Saverio et. al. (2020) en "Diagnosis and treatment of Acute appendicitis: update of the WSES Jerusalem guidelines" si recomiendan el uso de Ceftriaxona y Metronidazol combinados en el tratamiento perioperatorio empírico de la Apendicitis aguda, pero recomiendan ampliar estudios sobre su uso. (33)

7. HIPÓTESIS

H₁: El Ciprofloxacino presenta mayor resistencia antibiótica que la Ceftriaxona asociados al Metronidazol en el manejo perioperatorio de

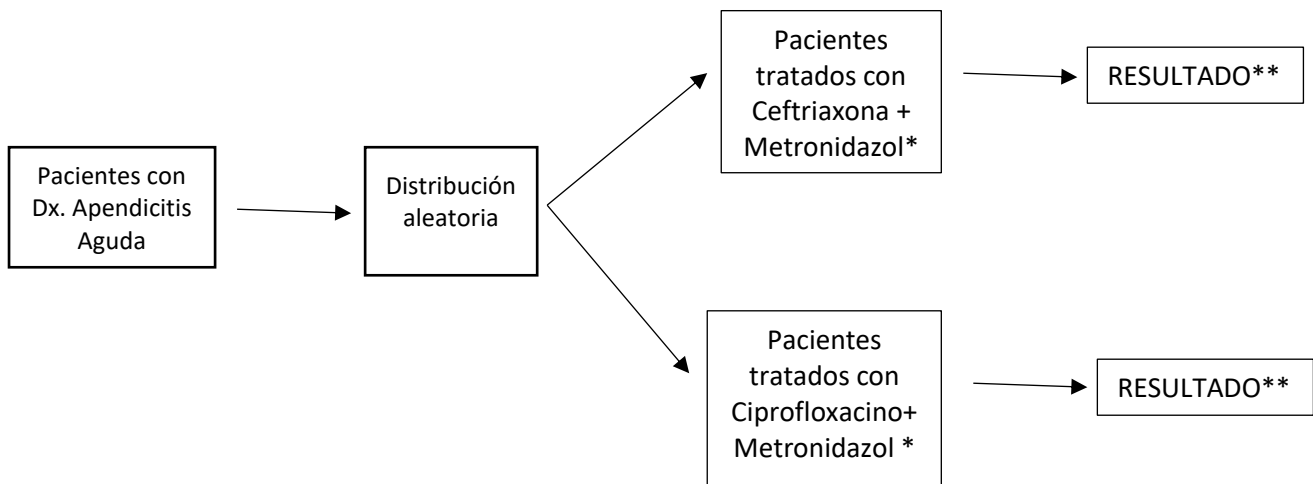
Apendicitis aguda en el Servicio de Cirugía General del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

H₀: El Ciprofloxacino no presenta mayor resistencia antibiótica que la Ceftriaxona asociados al Metronidazol en el manejo perioperatorio de Apendicitis aguda en el Servicio de Cirugía General del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

8. MATERIAL Y MÉTODOLOGIA

a. Diseño de estudio

Ensayo Clínico controlado y aleatorizado



Nota:

Dx.: Diagnóstico

*: en el perioperatorio

** : del líquido peritoneal (tomado en el intraoperatorio) y antibiograma (tomado en el 3er día post operatorio comparado con el tomado en el preoperatorio).

b. Población, muestra y muestreo

Población:

La población está conformada por todos los pacientes operados con el diagnóstico de Apendicitis aguda en el Servicio de Cirugía General en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

Falta ubicación geográfica y año

Muestra:

La muestra está constituida por 2700 pacientes con diagnóstico de Apendicitis aguda de los cuales 1350 reciben Ceftriaxona y los otros 1350 Ciprofloxacino, ambos en combinación con Metronidazol en el tratamiento preoperatorio de Apendicitis aguda, cuya fórmula es:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2}{d^2}$$

Donde:

n : número de pacientes que recibirán tratamiento con uno u otro fármaco.

Z_{α} : Valor Normal Estándar según nivel de confianza al 95% ($Z_{\alpha} = 1.96$)

Z_{β} : Valor Normal Estándar según nivel de potencia al 80% ($Z_{\beta} = 0.80$) (0,84)

S: desviación estándar de la concentración mínima inhibitoria del antibiótico en mención que debe de ser 4 veces mayor. (3)(4)(5)

No es la desviación estandar, es una relación entre concentración mínima inhibitoria

d: error máximo permitido de la concentración mínima inhibitoria del antibiótico en mención que debe de ser de 0.3. (PILOTO) (34)

$$n = \frac{2(1,96 + 0,8)^2 4^2}{(0,3)^2} = 2705$$

$$n = 2705$$

Sugerencia:

1. **Determinar cuántos casos se presentarían en el periodo de estudio(Tamaño de población= N) y así poder ajustar la muestra. La muestra es muy grande.**

2. La muestra piloto se emplea para determinar la desviación estandar de la sensibilidad de los antibióticos
3. El error máximo puede ser 5% del promedio de la sensibilidad, obtenida del piloto.

Muestreo:

La selección de la muestra se realizará de forma aleatoria sistemática entre los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, los cuales serán divididos según los días de ingreso al hospital. Los pacientes que entren los días impares recibirán Ciprofloxacino y los que ingresen los días pares recibirán Ceftriaxona.

c. Definición operacional de variables

Indicar;

a. Variables

Variable independientes:

Variable Dependiente:

b. Indicador de sensibilidad.

c. Indice:

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Indice	Escala de Medicion
<p>Independiente: Antibióticos</p> <p>Dependiente: Resistencia antibiótica de de Ceftriaxona+ Metronidazol</p>	<p>La Ceftriaxona es un antibiótico bactericida de la 2da generación de las cefalosporinas, de amplio espectro y acción prolongada El Metronidazol es un compuesto 5-nitro-imidazol de acción bactericida frente a un gran número de bacterias anaerobias</p>	<p>Antibióticos utilizados en el tratamiento preoperatorio y postoperatorio de la apendicitis aguda.</p> <p>Se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando la concentración de este en el lugar de la infección es al menos 4 veces superior a la concentración inhibitoria mínima (CMI)</p>	<p>✓ Sensibilidad al antibacteriano (S)</p> <p>✓ Resistencia al antibacteriano(R)</p> <p>S= Si la concentración bacteriana es 4 veces mayor que CMI</p> <p>CMI=concentración mínima inhibitoria</p>	<p>Si / No</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Cualitativa</p>

Indicador: Concentración mínima inhibitoria (Promedio de cada tratamiento)

d. Procedimientos y Técnicas

Aprobado el proyecto, se solicitara a la autoridad correspondiente autorización para tener acceso a las HC de los pacientes.....

Se recurrirá al servicio de Emergencia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray – Tópico de Cirugía donde se asignará a los pacientes el uso de uno u otro antibiótico en estudio para formar los 2 grupos en base a los criterios de inclusión y de exclusión. Se procederá a revisar cada una de las historias clínicas de las pacientes consignadas en ambos grupos registrándose los datos de forma anónima en una ficha de recolección de datos mostrado en las secciones de anexos, no tomando en cuenta a aquellas historias que cumplan con los criterios de exclusión.

Para recolectar datos respecto la efectividad de los antibióticos se utilizará el líquido peritoneal y Antibiograma, para el pre y post operatorio. Se observará la concentración mínima inhibitoria para determinar sensibilidad o resistencia al antibacteriano.

Si el diseño es clínico aleatorizado, no se trabajaría solo con HC, sino con pacientes. En este caso su diseño sería de grupos comparativos

e. Plan de análisis de datos

El procesamiento de los datos se realizará en el programa estadístico IBM-SPSS versión 25.

El análisis de los datos se realizará mediante la estadística descriptiva e inferencial.

De la estadística descriptiva se usarán gráficos estadísticos y tablas de distribución de frecuencias de doble entrada para registrar el número y porcentaje de los pacientes sometidos a uno u otro antibiótico.

De la estadística inferencial se aplicará la prueba de independencia Chi cuadrado. (35)

Si la sensibilidad se asume como variable:

>Cuantitativa se aplicaría la prueba T Students para diferencia de sensibilidad promedio de los antibióticos.

>Cualitativa: se aplicaría la prueba chi cuadrado para diferencia de proporciones.

f. Aspectos éticos

El estudio contará con la autorización del comité de investigación y ética de Hospital Víctor Lazarte Echeagaray. Así mismo se desarrollará bajo las normas internacionales de estudios biomédicos según el tratado de Helsinski¹⁶ (Artículo 2,3 y 10) y las normas del Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú; manteniéndose la confidencialidad de los datos obtenidos; lo cual, debido a la naturaleza de la presente investigación, no representa riesgo o daño para la salud física ni mental de los individuos implicados en este estudio. Asimismo, se respetará el acuerdo del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) ²⁶.

Teniéndose en cuenta los principios de:

- Anonimato, no se solicitarán ni publicarán los nombres, ni datos personales de las personas que participan del estudio.
- Confidencialidad, la información será manejada exclusivamente por el investigador.
- Honestidad en la selección de la muestra y validez de datos.

10. PRESUPUESTO

El presente estudio de investigación será autofinanciado en su totalidad.

CLASIFICADOR DEL GASTO SEGÚN MEF 2013	RUBRO	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
	MATERIALES			
2.3.1.5.1.2	Papel Bond	1000	S/. 0.05	S/. 50.00
	Lapiceros	3	S/. 4.00	S/. 12.00
	Cartuchos impresión	2	S/. 50.00	S/. 100.00
	Correctores	2	S/. 3.00	S/. 6.00
	Resaltadores	3	S/. 3.00	S/. 9.00
	CD	3	S/. 2.00	S/. 6.00
	Lápices	4	S/. 1.00	S/. 4.00
2.3.1.6.1.2	Memoria USB 2 G	1	S/. 40.00	S/. 40.00
	SERVICIOS			
2.3.2.2.4.4	Fotocopiado	200	S/. 0.10	S/. 20.00
	Anillados	3	S/. 3.00	S/. 9.00
	Impresión	300	S/. 0.10	S/. 30.00
2.3.2.2.2.3	Internet	50 Horas	S/. 1.00	S/. 50.00
2.3.2.1.2.99	Transporte	30	S/. 4.00	S/. 120.00
2.3.2.7.4.2	Asesor Estadístico	10 Horas	S/. 10.00	S/. 100.00
	Imprevistos	10% total		S/ 55.60
	TOTAL			S/611.60

11.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Samuel Ponce de León-Rosales et al. (2015) La resistencia a los antibióticos: Un grave problema global. Gaceta Medica Mexicana. 151:681-9.
2. Tte. Cor. Fernando Fernández Riverón, My. Jorge López Hernández, Dra. Laida María Ponce Martínez, y Dra. Caridad Machado Betarte. (2003) Resistencia bacteriana. Revista Cubana Médica Militar. 32(1):44-8
3. Horna Quintana Gertrudis, Silva Díaz María, Vicente Taboada William, Tamariz Ortiz Jesús. (2005) Concentración mínima inhibitoria y Concentración mínima bactericida de Ciprofloxacino en bacterias uropatógenas aisladas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Revista Médica Herediana 16 (1), 39-45.
4. Diana Katherine Bolaños Gómez y Luis Sebastián Mora Guzmán. (2015) Evaluación de la resistencia a Ceftriaxona, Amikacina y Oxacilina en Escherichia coli presente en vertimientos de agua residual del Hospital de Suba II Nivel E.S.E en Bogotá. Universidad Santo Tomás. Facultad de Ingeniería Ambiental. Bogotá D.C.
5. Carlos Beltrán B. (2004) Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. Revista Chilena de Infectología 21 (Suplemento 1): S39-S44
6. Juan-Ignacio Alós. (2015) Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología 33 (10):692–699
7. Abel Tobías Suárez Olivares y Vivian Vera Vidal. (2011). Uso y abuso del Ciprofloxacino. MEDISAN; 15(3):384

8. Víctor M. Chávez-Jacobo, Martha I. Ramírez-Díaz, Jesús Silva-Sánchez y Carlos Cervantes. (2015) Resistencia bacteriana a quinolonas: determinantes modificados en plásmidos. REB 34(1): 4-9.
9. Margret Oethinger, et al. (2000) Ineffectiveness of Topoisomerase Mutations in Mediating Clinically Significant Fluoroquinolone Resistance in *Escherichia coli* in the Absence of the AcrAB Efflux Pump. Antimicrobial agents and chemotherapy. p. 10–13. vol. 44, no. 1
10. Sergio Mella M. et al. (2001) Propiedades microbiológicas, clasificación y relación estructura-actividad de cefalosporinas e importancia de las cefalosporinas de cuarta generación. Revista Chilena de Infectología; 18 (1): 7-19
11. Milagros Dávalos Mosco. (1998) Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna. Vol. 11 N.º1
12. Emilio Pérez-Trallero y Luis Iglesias. (2003) Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. Servicio de Microbiología. Hospital Donostia. San Sebastián. España.; 21(9):520-9
13. Andrés Bendesky y Daniel Menéndez. (2001) Metronidazol: Una visión integral. Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México Vol.44 No.6 Noviembre-Diciembre.
14. José Luis Cuervo. (2014) Apendicitis aguda. Revista del Hospital Niños de Buenos Aires - Argentina; 56(252):15-31 / 15
15. Jorge Fallas González. (2012). Apendicitis Aguda. Medicina Legal de Costa Rica. Vol. 29 (1), Marzo. ISSN 1409-0015
16. Marco Gamero, Jorge Barreda y Gerardo Hinostroza. (2009) Apendicitis aguda: incidencia y factores asociados. Hospital Nacional "Dos de Mayo" Lima, Perú.
17. Pablo G. Scapellato et al. (2017). Etiología aerobia de apendicitis aguda en adultos. Buenos Aires - Argentina.77: 121-124
18. Maikel Adolfo Pacheco, Adriana María Jiménez y Luis Alfonso Franco. (2014) Aislamientos bacterianos en apendicitis aguda. Repertorio de Medicina y Cirugía. Vol. 23 N° 3.

19. I. Tuduri Limousin et al. (2009) Protocolo antibiótico "fast-track" en la Apendicitis aguda. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. Cirugía Pediátrica 22: 142-144.
20. Alexander Ramírez Valderrama et al. (2005) Antibióticos profilácticos en apendicitis aguda: evaluación de un protocolo. Vol. 20 N° 1 Revista Colombiana de Cirugía.
21. Walter Saul Dávila Plascencia (2014). Resistencia antimicrobiana en pacientes en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray. Trujillo. Perú.
22. Fernando Revoredo Rego et al. (2016). Perfil microbiológico de las infecciones intraabdominales. Servicio de Cirugía de Emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.
23. Tomás Rodríguez C. et al. (2019). Hallazgos microbiológicos y susceptibilidad antimicrobiana en cirugía abdominal de urgencia. Revista Chilena de Cirugía. 2020;72(3):217-223. Departamento de Cirugía Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago - Chile.
24. Katya Carrillo et al. (2018). Análisis de susceptibilidad antimicrobiana y hallazgos microbiológicos: perfil en cirugía abdominal de urgencia. Revista Chilena de Cirugía 2018;70(1):13-18. Departamento de Cirugía y de Microbiología del Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago - Chile.
25. Adriana Jimenez (2018). Recuperación de bacterias aerobias y anaerobias de pacientes con apendicitis aguda mediante botellas de hemocultivo. Biomédica 2019;39:699-706. Unidad de Prevención y Control de Infecciones y Departamento de Cirugía. Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia.
26. Sandra Jackeline Beltrán et al. (2019). Sensibilidad antimicrobiana en aislamientos de líquido peritoneal de niños intervenidos por abdomen agudo e infección intraabdominal. Revista Colombiana de Cirugía, vol. 34, núm. 4, 2019. Asociación Colombiana de Cirugía.
27. Gregorio Zubieta O'Farrill et al. (2015). Uso de antibióticos preoperatorios y postoperatorios en el departamento de cirugía general de un hospital privado y comparación con las guías actuales

de manejo antimicrobiano. Acta Médica Grupo Ángeles. Volumen 14, No. 1, Enero-Marzo. México.

28. Rana F. Hamdy et al. (2019). Comparative Effectiveness of Ceftriaxone plus Metronidazole versus Anti-Pseudomonal Antibiotics for Perforated Appendicitis in Children. *Surgical Infections* Volume 20, Number 5.
29. Federico Coccolini et al. (2016). Antibiotic resistance evaluation and clinical analysis of acute appendicitis; report of 1431 consecutive worldwide patients: A cohort study. *International Journal of Surgery* 26, 6-11.
30. Tugay Tartar et al. (2018). Does microbial resistance profile change in community-based intra-abdominal infections? Evaluation of the culture results of patients with appendicitis. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2018; 60: 520-526
31. Luis Manuel Souza-Gallardo y José Luis Martínez-Ordaza (2017). Apendicitis aguda. Manejo quirúrgico y no quirúrgico. *Revista Médica Institucional México Seguro Social*. 55(1):76-81
32. María Nathalie Arroyo Romero y Verónica Stephanie Gálvez Alarcón (2017). Ceftriaxona-Metronidazol vs. Ampicilina-Sulbactam, uso y efectividad clínica en pacientes con Apendicitis aguda complicada en el Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital de especialidades de las Fuerzas Armadas N°1. Quito-Ecuador.
33. Salomone Di Saverio et. al. (2020). Diagnosis and treatment of Acute appendicitis: update of the World Society Emergency Surgery. *Jerusalem guidelines*. 15:27.
34. Tamara Ozten y Carlos Manterola (2017). Técnicas de muestreo sobre una población a estudio. *Int. J. Morphol.*, 35(1):227-232
35. Fernando Quevedo Ricardi. La prueba de Chi-Cuadrado. *Medwave* 2011 Dic;11(12)

12. ANEXOS

ANEXO 1

FICHA TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE CEFTRIAXONA COMPARADA A CIPROFLOXACINO AMBAS ASOCIADAS AL METRONIDAZOL EN EL MANEJO PREOPERATORIO DE APENDICITIS AGUDA EN EL SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL DEL HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY, TRUJILLO 202-2022

FECHA:

Nº de HC:

Edad:

Sexo: (F) (M)

Dx. _____

CEFTRIAXONA:

CIPROFLOXACINO:

✓ Patogeno aislado mas frecuente:

- A. Eschericha coli
- B. Klebsiella spp,
- C. Pseudomonas aeruginosa,
- D. Enterobacter spp.,
- E. Enterococcus spp.,
- F. Bacteroides fragilis,
- G. Propionibacterium acnes,

H. Staphylococci coagulasa negativo

I. Fusobacterium sp

✓ Resistencias:

1. Resistencia a Ceftriaxona:

- SI ()

- NO ()

2. Resistencia a Ciprofloxacino:

- SI ()

- NO ()

3. Resistencia a Metronidazol:

- SI ()

- NO ()

4. Otras resistencias: _____
