Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

Reacciones adversas y respuesta a colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021

TESIS

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica

AUTOR

Luis Angel AGUILAR HUAMÁN

ASESORES

Mg. Jesús Victoria RUMICHE BRICEÑO

Dra. Ana María V. CHÁVEZ FERNÁNDEZ (Coasesor)

Lima - Perú

2026



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Aguilar L. Reacciones adversas y respuesta a colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021 [Tesis de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2026.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Luis Angel Aguilar Huamán
Tipo de documento de identidad	18081940
Número de documento de identidad	DNI
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0003-8218-4041
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Jesús Victoria Rumiche Briceño
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	06593220
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-6334-7816
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Ana María Virginia Chávez Fernández
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07514130
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-7388-5063
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Víctor Crispín Pérez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07363013
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Jesús Victoria Rumiche Briceño

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06593220
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Julio Luis Díaz Uribe.
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07247790
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Francisco Javier María Ramírez Cruz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07409206
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.2.2. Farmacodinamia, farmacocinética y uso del medicamento.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Hospital Nacional Dos de Mayo País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima Dirección: Parque “Historia de la Medicina Peruana” S/N. Av. Almirante Miguel Grau cuadra 13 Latitud: - 12.056433 Longitud: - 77.015588
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2020 - 2022
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE LA SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN FARMACIA CLÍNICA

Siendo las **11:00 hrs. del 03 de junio del 2026** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por el: Dr. Víctor Crispín Pérez e integrado por los siguientes miembros: Mg. Jesús Victoria Rumiche Briceño (asesora), Dr. Julio Luis Diaz Uribe y Mg. Francisco Javier María Ramírez Cruz; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"REACCIONES ADVERSAS Y RESPUESTA A COLISTINA EN PACIENTES CRÍTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO, MAYO - SETIEMBRE 2021"**; presentado por el Q.F. **Luis Angel Aguilar Huamán.**

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Clínica.** Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación el Jurado de la tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

DIECIOCHO (18) MUY BUENO

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Q.F. **Luis Angel Aguilar Huamán,** el título de la Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Clínica.**

Siendo las 12:40 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 12:45 hrs. del 03 de junio de 2026.

Dr. Víctor Crispín Pérez (P.P D.E.)
Presidente

Mg. Jesús Victoria Rumiche Briceño (P.P T.C.)
Miembro - Asesora

Dr. Julio Luis Diaz Uribe (P. Asoc. T.P.)
Miembro

Mg. Francisco Javier María Ramírez Cruz (P. Asoc. T.C.)
Miembro

Observaciones:

Jr. Puno 1002 – Lima 1
Apartado Postal 4559 Lima 1
Teléfono 619-7000 anexo 4812
Email:upg.farmacia@unmsm.edu.pe

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

Anexo 1

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Mg. Jesús Victoria Rumiche Briceño, en mi condición de asesor acreditado con el Dictamen N° 00025/FFB-UPG/2021 de la tesis, cuyo título es: **Reacciones adversas y respuesta a colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021,** presentado por el Q.F. **Luis Angel Aguilar Huamán**, para optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica , CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el **06** % de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención al Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica.

Lima, 18 de mayo de 2026

Firma del Asesora
Mg. Jesús Victoria Rumiche Briceño
DNI: 06593220



* Según corresponda: bachiller, magíster, doctor; título profesional o título de segunda especialidad

La vigencia del presente certificado corresponde a un período de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

DEDICATORIA

A mis queridos padres, Jesús Aguilar y Alejandrina Huamán, por su amor incondicional, su apoyo constante y los valores que me han inculcado desde mi infancia, los cuales han sido guía fundamental en mi vida personal y profesional.

A mi esposa, Rosa Vallejos, por su presencia y apoyo durante este camino académico, acompañándome con paciencia y fortaleza en cada etapa.

A mi amada hija, Tamara Aguilar, por ser mi inspiración constante y la razón que me impulsa a seguir adelante. Que este logro sea para ti un ejemplo de que, con esfuerzo, dedicación y perseverancia, las metas sí se pueden alcanzar.

A Silvia Cervantes y Victoria Orbegoso, por su apoyo anímico y sus palabras de aliento para la culminación de este trabajo académico.

A ustedes, mi familia y amistades, dedico este logro con todo mi corazón, como símbolo de gratitud por el amor, el apoyo y la confianza que siempre me han brindado.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesora de tesis, Mg. Jesús Rumiche, y a mi Co-asesora, Dra. Ana María Chávez. por su invaluable guía, apoyo y dedicación durante el desarrollo de esta investigación.

A mi tutora de Farmacia Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo, QF. Carmen Quispe, por su orientación y acompañamiento en las secciones académicas programadas, las cuales enriquecieron mi formación profesional.

A los doctores miembros del Jurado, Víctor Crespín, Jesús Rumiche, Francisco Ramírez y Julio Díaz, por sus valiosas recomendaciones, que contribuyeron a mejorar la calidad de este trabajo de investigación.

Al QF. Mg. Manuel Muñoz, por su apoyo constante y por las enseñanzas brindadas desde el inicio de la residencia en el seguimiento farmacoterapéutico, las cuales fortalecieron significativamente mis competencias clínicas.

A mis compañeros residentes de aula y a todos los docentes del Residentado, por su colaboración, compañerismo y valiosa contribución al aprendizaje colectivo.

De manera especial, a la Dra. Gladys Delgado Pérez, coordinadora y docente del Residentado Químico Farmacéutico de la especialidad de Farmacia Clínica de la UNMSM, por su liderazgo, compromiso y dedicación en nuestra formación profesional.

A todos ustedes, expreso mi más sincero agradecimiento por haber sido parte fundamental de este logro académico.

ÍNDICE

RESUMEN iii
ABSTRACT iv
ÍNDICE DE TABLAS v
ÍNDICE DE FIGURAS vi
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN 1
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO 3
2.1. ANTECEDENTES 3
2.1.1. Antecedentes nacionales 3
2.1.2. Antecedentes internacionales 4
2.1.3. Marco normativo 9
2.2. ASPECTOS TEÓRICOS 11
2.2.1. Aspectos clínicos y características farmacológicas de colistina 11
2.2.1.1. Generalidades y uso clínico 11
2.2.1.2. Estructura química y actividad antimicrobiana 11
2.2.1.3. Mecanismo de acción de colistina 12
2.2.1.4. Farmacocinética de colistina y pautas de dosificación 13
2.2.1.5. Mecanismo de resistencia bacteriana a colistina 13
2.2.1.6. Reacciones adversas asociadas a colistina 15
2.2.2. Definición de paciente crítico 16
2.2.3. Definición de lesión renal aguda (LRA) y criterios KDIGO 16
2.2.4. Estrategias terapéuticas y evaluación de resultados clínicos 16
2.2.3.1. Colistina monoterapia frente a terapia combinada en pacientes críticos. 16
2.2.3.2. Monitoreo de la respuesta terapéutica al tratamiento antibiótico. 17
2.2.3.3. Respuesta clínica y microbiológica al tratamiento antibiótico. 17
2.3. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN 18
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA 19
3.1. Tipo de Investigación 19
3 2. Consideraciones éticas 19
3.3. Población 19
3.4. Unidad de análisis 19
3.5. Muestra 19
3.6. Procedimiento de obtención de datos 21
3.6.1. Seguimiento de pacientes 21
3.3.2. Recolección de datos 21
3.3.3. Análisis de la información recolectada 24
3.7. Instrumentos de recolección de la información 24

3.8 Procesamiento de la información de datos 24
CAPÍTULO IV. RESULTADOS 25
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN 35
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES 42
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 43
CAPÍTULO IX. ANEXOS 56

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo determinar la seguridad y respuesta terapéutica de colistina en infecciones por bacterias Gramnegativas resistentes en pacientes críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Dos de Mayo, entre mayo y setiembre del 2021. Se realizó un estudio cuasi experimental prospectivo en 51 pacientes adultos que recibieron colistina en monoterapia o combinada por más de 72 horas. El 62.7 % fueron hombres, la edad promedio fue de 54.22 ± 16.15 años, y más del 70.0 % presentó al menos una comorbilidad, principalmente obesidad, hipertensión y diabetes. Los patógenos predominantes fueron *Pseudomonas aeruginosa* (40.4 %) y *Acinetobacter baumannii* (37.2 %). Colistina en combinación con meropenem o tigeciclina, terapia dirigida y dosis de carga fueron las estrategias más usadas. La mediana de duración de tratamiento con colistina fue de 11 días. Se observó respuesta clínica favorable en el 67.2 % y microbiológica en el 61.2 % de los casos, sin considerar el 63.8 % de los aislamientos sin cultivo de control. El 43.5 % de pacientes desarrolló lesión renal asociada a colistina, el 70.0 % en estadio 3, según KDIGO y 20.0 % requirió diálisis. Asimismo, no se encontró asociación significativa entre la infección por SARS-CoV-2 y la aparición de lesión renal aguda ($p = 0.097$). El efecto adverso neurológico fue menos común (4.0 %), y sin alteraciones hepáticas. Los sobrevivientes tuvieron estancias prolongadas en UCI y de hospitalización y una mortalidad del 39.2 %.

Se concluyó que, colistina mostró una respuesta terapéutica favorable en pacientes críticos, en su mayoría con infección por SARS-CoV-2 y bacterias gramnegativas resistentes; no obstante, la lesión renal aguda fue la reacción adversa más frecuente, lo que resalta la necesidad de una monitorización estricta de la función renal durante el tratamiento.

Palabras clave: Colistina, infecciones por bacterias Gramnegativas, unidad de cuidados intensivos, resultado del tratamiento, efectos colaterales y reacciones adversas relacionadas con colistina.

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the therapeutic response and safety in critically ill adult patients who received intravenous colistin for multi-drug-resistant gram-negative infection. This prospective quasi-experimental study was performed in the Intensive Care Unit of the Hospital Nacional Dos de Mayo from May to September 2021. The study included 51 adult patients who received either colistin monotherapy or colistin combination therapy for more than 72 hours. The mean age was 54.22 ± 16.15 years, 62.7% were male, over 70.0 % presented with at least one comorbidity, primarily obesity, hypertension, and diabetes. The most frequently isolated microorganisms were *Pseudomonas aeruginosa* (40.4 %) and *Acinetobacter baumannii* (37.2 %). Colistin combined with meropenem or tigecycline, targeted therapy, and the administration of loading doses were the most frequently used approaches. Duration of IV colistin was 11 days. Colistin therapies were clinically effective in 67.2 % of cases, and microbiological response in 61.2 %, excluding the 63.8 % of isolates without a follow-up culture. Colistin-associated acute kidney injury developed in 43.5 % of patients, 70.0 % of which were classified as stage 3 according to KDIGO criteria, and 20.0 % required dialysis. There was no statistically significant association between SARS-CoV-2 infection and the development of acute kidney injury ($p = 0.097$). The other adverse effect, neurotoxicity (4.0 %), was less common, and no hepatic alterations were observed. Survivors experienced prolonged ICU and hospital lengths of stay, and overall, in-hospital mortality was 39.2 %.

In conclusion, colistin showed favorable therapeutic response in critically ill patients with resistant Gram-negative bacterial infections, most of whom had concomitant SARS-CoV-2 infection. Nevertheless, acute kidney injury was the most frequent adverse event, highlighting the need for close renal function monitoring during treatment.

Keywords: Colistin, gram-negative bacterial infections, intensive care units, treatment Outcome**,** colistin-related side effects and adverse reactions

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de los pacientes críticos tratados con colistina en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021……..... 25

Tabla 2. Características de los tratamientos con colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021……... 26

Tabla 3. Perfil microbiológico y sensibilidad de bacilos Gramnegativos aislados en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021…….. 27

Tabla 4. Indicaciones de los tratamientos con colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021……... 28

Tabla 5. Agentes etiológicos de las infecciones nosocomiales en pacientes críticos tratados con colistina en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021… 29

Tabla 6. Esquemas terapéuticos de colistina en combinación o en monoterapia en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021…….. 29

Tabla 7. Respuesta clínica de colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021……. 30

Tabla 8. Respuesta microbiológica de colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 202…… 31

Tabla 9. Lesión renal aguda asociada a colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021……. 31

Tabla 10. Lesión renal aguda (LRA) según grupo de pacientes críticos tratados con colistina en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021…… 32

Tabla 11. Otras reacciones asociadas a colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021..... 33

Tabla 12. Resultados no clínicos de los pacientes críticos tratados con colistina en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021……... 33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de acción de colistina 12

Figura 2a. Resistencia bacteriana a colistina mediada por mutación de genes..... 14

Figura 2b. Resistencia bacteriana a colistina a través de mutaciones cromosómicas y mediado por plásmidos. 14

Figura 3. Diagrama de flujo de la selección de paciente..... 20

Figura 4. Incidencia de lesión renal aguda del tratamiento con colistina 34

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana es considerada, a nivel mundial, una seria amenaza para la salud pública; y si no se toman acciones necesarias y eficaces, se estima que para el año 2050, podría causar la muerte de más de 39 millones de personas debido a infecciones por bacterias multirresistentes a los antibióticos (1). En diversos escenarios hospitalarios, esta situación representa una problemática crítica por su impacto socioeconómico y humano en los sistemas de salud de cualquier país. Microorganismos multirresistentes (MDR) y extremadamente resistentes (XDR), como *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli,* representan altos niveles de resistencia a antibióticos de último recurso. Este fenómeno compromete la eficacia de la antibioterapia, incrementa la morbimortalidad y genera sobrecostos sanitarios, lo que exige un control más estricto de la vigilancia epidemiológica de las infecciones y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (2,3).

Durante la pandemia de COVID-19, se observó un mayor incremento en la resistencia de bacterias Gramnegativas (BGN) a diversos antibióticos de uso hospitalario, en particular los carbapenémicos, especialmente en las unidades de cuidados intensivos (UCIs), propiciado por diversos factores, como las comorbilidades, las cirugías complejas, el mal estado inmunológico, la severidad de la enfermedad, el uso de dispositivos médicos invasivos, la ventilación mecánica y la prolongada estancia hospitalaria. Esta resistencia a carbapenémicos fue especialmente significativa en *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*, con tasas de 91.7 y 76.6 %, respectivamente, principalmente en las UCIs a nivel global. En contraste, los estudios han reportado una menor resistencia a colistina durante la pandemia, siendo la más alta observada en *Klebsiella pneumoniae* con 21.1 %. Ante esta situación, la terapia combinada de colistina con carbapenémicos u otros agentes ha demostrado un efecto sinérgico para reducir el incremento de cepas resistentes a colistina (4, 5, 6).

En este contexto, colistina ha sido revalorizada como uno de los pocos antibióticos capaces de erradicar patógenos causantes de infecciones por bacilos Gram negativos MDR y XDR (7). Sin embargo, este antibiótico del grupo de las polimixinas tiene importantes limitaciones para su uso clínico por sus efectos adversos en el riñón y el sistema nervioso central, siendo esta última afectación menos frecuente en comparación

con su toxicidad renal, la cual depende de la dosis y del índice terapéutico, lo que hace difícil su optimización terapéutica. Por otro lado, estos efectos adversos pueden ser reversibles si son reconocidos y se suspenden oportunamente el tratamiento (8, 9). Estudios recientes reportan una incidencia de nefrotoxicidad asociada a colistina entre 12.7 a 70.0 % en pacientes críticos, sobre todo en pacientes ancianos, con comorbilidades, en tratamientos prolongados, con dosis diaria alta o uso concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos (10, 11).

El Hospital Nacional Dos de Mayo, una institución de salud de tercer nivel de atención referencial del ministerio de salud, no está exento de esta problemática, y se ha identificado la necesidad urgente de generar evidencia local que sustente el uso racional y seguro de este antibiótico.

Por tanto, en el presente estudio se plantean los siguientes objetivos:

- Objetivo general:

  Evaluar la situación de aparición de reacciones adversas y respuesta terapéutica de colistina inyectable al tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli* MDR o XDR en pacientes críticos hospitalizados en la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo a setiembre 2021.
- Objetivos específicos:
  - Determinar el porcentaje de los microorganismos causantes de infecciones en pacientes hospitalizados tratados con colistina en la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo.
  - Determinar la respuesta clínica al tratamiento con colistina en pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo.
  - Determinar la respuesta microbiológica al tratamiento con colistina en pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo.
  - Identificar las reacciones adversas en pacientes tratados con colistina hospitalizados en la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo.
  - Determinar el tiempo de hospitalización de los pacientes tratados con colistina en pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

2.1.1. Antecedentes nacionales

Marín (12) el 2008 realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el Hospital Rebagliati, con el objetivo de evaluar la respuesta terapéutica a colistina endovenosa en 28 pacientes con infección por *Pseudomona aeruginosa* MDR. Los hallazgos mostraron que el 50.0 % de los pacientes alcanzó una respuesta favorable al tratamiento con colistina. Respecto a la nefrotoxicidad asociada a colistina, entre los pacientes con función renal normal, uno (4.5 %) desarrolló nefrotoxicidad; mientras que, entre aquellos que iniciaron tratamiento con colistina con función renal disminuida, uno (16.7 %) presentó dicha reacción adversa. El estudio concluyó que colistina presentó una efectividad terapéutica limitada, aunque con baja incidencia de nefrotoxicidad en pacientes con tasa de filtración glomerular normal.

Bruno (13) el 2015 reportó un trabajo observacional, analítico y retrospectivo en el Hospital Rebagliati, con el objetivo de evaluar la respuesta terapéutica y las reacciones adversas de colistina en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* MDR y *Acinetobacter baumannii* en 104 pacientes. Los resultados evidenciaron que el 33.6 % presentó una respuesta favorable, correspondiendo el 52.5 % a *Pseudomonas aeruginosa* MDR y el 32.35 % a *Acinetobacter baumannii*, mientras que el 40.4 % desarrolló nefrotoxicidad. Se concluyó que, según el agente etiológico, la respuesta terapéutica fue variable y que la nefrotoxicidad fue la reacción adversa más frecuente, sin registrarse ningún caso de neurotoxicidad.

Lucas y Pacheco (14) en 2016, realizaron un estudio observacional y prospectivo en el Hospital Rebagliati, con la finalidad de determinar la efectividad microbiológica y las reacciones adversas asociadas al tratamiento con colistina. Los resultados mostraron una respuesta microbiológica favorable del 28.21 % y una tasa de nefrotoxicidad del 21.28 %, evaluada según el criterio RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease*), sin registrarse casos de neurotoxicidad atribuible al fármaco. Los autores concluyeron que la terapia con colistina presentó una baja respuesta microbiológica y que la nefrotoxicidad fue la reacción adversa más frecuente, pero con una incidencia moderada.

Guzman y Valeriano (15) en 2018, realizaron una investigación observacional, descriptiva y retrospectiva en el Hospital Rebagliati, con el propósito de evaluar la nefrotoxicidad, la lesión hepática y la discrasia sanguínea asociadas a colistina en combinación con carbapenémicos. Los resultados mostraron que los microorganismos más comunes fueron *Pseudomona aeruginosa* XDR/MDR (51.7 %) y *Acinetobacter baumann*ii XDR/MDR (39.6 %), y que la respuesta favorable a la terapia combinada fue de 56.9 %. Además, 3 pacientes (4.2 %) presentaron falla renal aguda, según el criterio RIFLE (*Risk, Injurie, Failure, Loss and End-stage kidney disease*), mientras que, a nivel hepático, se reportó la elevación de fosfatasa alcalina (8.5 %) y TGO (7.0 %), con el uso concomitante de carbapenémicos. Se concluyó que colistina presentó una baja tasa de nefrotoxicidad y que la lesión hepática aguda estuvo asociada al uso de carbapenémicos.

2.1.2. Antecedentes internacionales

Monzón (16) llevó a cabo, el 2017, un estudio observacional y retrospectivo en Chile sobre la utilización de colistina en un hospital de alta complejidad, con el objetivo de evaluar el resultado clínico y las reacciones adversas al tratamiento con colistina. Los hallazgos evidenciaron que los microorganismos más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella spp*. Asimismo, 80 % de las terapias administradas presentó un resultado clínico favorable frente a cepas susceptibles a colistina endovenosa combinada, mientras que el 14.3 % desarrolló nefrotoxicidad durante el tratamiento. De estos casos, 9 pacientes recibieron fármacos nefrotóxicos concomitantes. El estudio concluyó que hubo una alta respuesta clínica favorable frente a los dos gérmenes más aislados y una baja incidencia de nefrotoxicidad.

Kagami y Cols. (17) realizaron un estudio retrospectivo en un hospital universitario de tercer nivel de Japón, con el propósito de evaluar la efectividad y seguridad de colistina en pacientes infectados por BGN multirresistentes. Los datos recopilados incluyeron variables clínicas, microbiológicas y farmacocinéticas (concentraciones plasmáticas) de 42 pacientes críticos, entre enero 2007 a diciembre 2019. La investigación encontró una respuesta clínica favorable (59.5 %) de casos, erradicación microbiológica (42.9 %) y mortalidad a los 30 días (33.3 %). En relación con los efectos adversos, se reportó una tasa relativamente alta de nefrotoxicidad (47.6 %) y toxicidad neurológica en un

paciente (2.4 %). Este estudio evidenció que colistina mostró una respuesta clínica moderada, una frecuencia importante de nefrotoxicidad y una baja tasa de neurotoxicidad en infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes.

Katip y Cols. (18) realizaron un estudio analítico retrospectivo en un hospital de Tailandia, entre enero 2013 y agosto 2017, donde se comparó la efectividad, mortalidad y toxicidad renal de colistina administrada con dosis de carga, en monoterapia o en terapia dual con meropenem, en 324 pacientes infectados por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (CRAB). Los resultados mostraron que en ambos grupos no hubo diferencias significativas en la respuesta clínica (OR: 1.05, [IC: 95 %: 0.62-1.74]; p = 0.860), microbiológica (OR: 1.28, [IC: 95 %: 0.74-2.20]; p = 0.371), en la tasa de mortalidad (OR: 0.95, [IC: 95 %: 0.51-1.71]; p = 0.935), ni en la nefrotoxicidad (OR: 0.84, [IC: 95 %: 0.52-1.36]; p = 0.492). Por lo tanto, el esquema combinado con meropenem no demostró una mayor ventaja terapéutica frente al uso de colistina sola, y además la dosis de carga no incrementó el riesgo de nefrotoxicidad en pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (CRAB).

Katip y Cols. (19) llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en un hospital de Tailandia, entre 2012 y 2017, con el objetivo de comparar la supervivencia a los 30 días y el desarrollo de lesión renal en 259 pacientes críticos tratados con una dosis de carga (DC) de 300mg y 124 sin DC de colistina, por infección por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (CRAB). En el análisis multivariado, el uso de DC versus su no uso mejoró significativamente varias variables expresadas en Hazard Ratio (HR), tales como la supervivencia (HR: 1.70 [IC 95%: 1.17–2.50]; p = 0.006), respuesta clínica (HR: 1.35 [IC 95%: 1.01–1.82]; p = 0.046) y la erradicación microbiológica (HR: 1.57 [IC 95%: 1.15–2.15]; p = 0.004). Sin embargo, se observó una mayor nefrotoxicidad (HR: 1.57 [IC 95%: 1.14–2.17]; p = 0.006). Se concluye que el uso de dosis de carga mejora la respuesta terapéutica, aunque aumenta el riesgo de nefrotoxicidad, por lo que se recomienda la monitorización periódica de la función renal.

Prasannan y Cols. (20) realizaron un estudio retrospectivo en un hospital de la India, entre 2017 y 2019, a fin de evaluar la lesión renal aguda (LRA) como desenlace primario

en 150 pacientes, críticos o no críticos, tratados con colistina. Los desenlaces secundarios analizados fueron las características, factores de riesgo y mortalidad asociada a LRA. Los hallazgos informaron que las BGN aisladas con mayor frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* (56.0 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (24.0 %). El 39.2 % de pacientes presentó deterioro de su función renal asociado a colistina; de estos 67.7 % recuperó su función y 8.4 % necesitó diálisis. Cabe destacar que el riesgo de LRA se incrementó (OR=9.3; p <0.05) en pacientes > 60 años y TFG basal < 60 mL/minuto/1.73m. Finalmente, en el hallazgo del análisis de regresión logística binaria, se concluyó que la mortalidad hospitalaria (OR=4.2) y el uso de vasopresores (OR=15.45) fueron factores de riesgo independiente y significativos para el desarrollo de LRA.

Ali y Cols. (21) condujeron un estudio retrospectivo para evaluar la respuesta terapéutica y seguridad de colistina IV en 94 pacientes, en su mayoría críticos (94.7 %). tratados por infecciones por BGN-MDR, en un hospital terciario de Arabia Saudita, entre febrero 2017 y marzo 2018. El 52.1 % cursó con sepsis y shock séptico, y la dosis de colistina osciló entre 2.5 y 5.0 mg/kg/día. El esquema combinado más utilizado fue meropenem (89.0 %) para tratar *Acinetobacter baumannii* (63.8 %), *Pseudomonas aeruginosa (*7.4 %), con 28.8 % sin aislamiento de patógeno. La respuesta favorable fue del 66.9 %, con una nefrotoxicidad del 6.4 %. Se concluyó que colistina es efectiva y tiene un buen perfil de seguridad en pacientes graves.

Miniksar y Toy (22) a través de un estudio observacional prospectivo, evaluaron la nefrotoxicidad inducida por colistina en 44 pacientes de UCI tratados por infección por BGN-MDR de un hospital en Turquía, entre mayo 2018 y mayo 2019. La tasa de nefrotoxicidad encontrada fue del 50.0 % y de mortalidad del 56.8 %. Las bacterias más frecuentes fueron *Acinetobacter spp.* (52.3 %), *Klebsiella spp.* (25 %) y *Pseudomonas spp*. (13.6 %). Por otro lado, al comparar el grupo que desarrolló nefrotoxicidad con el que no la presentó, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en variables como una edad más avanzada y comorbilidades como diabetes, EPOC y enfermedad arterial coronaria. El análisis de regresión logística multivariado identificó factores de riesgo para nefrotoxicidad un mayor índice de comorbilidad de Charlson y una baja albumina sérica. Por lo tanto, recomiendan una monitorización renal más estrecha en

pacientes con estas características.

Sangthawan y Cols. (23) desarrollaron un estudio retrospectivo en un hospital de Tailandia. (diciembre 2015-junio 2019), con la finalidad de determinar la incidencia, características, factores asociados y desarrollar un modelo predictivo asociado a nefrotoxicidad de colistina IV en 381 pacientes por BGN-MDR. El germen predominante fue *Acinetobacter baumannii* (60.0 %), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (17.0 %). La incidencia de nefrotoxicidad fue del 74.0 %, definida por KDIGO, y el 65.0 % de los pacientes recuperaron la función renal durante 3 meses (>60 mL/min/1.73 m²). Factores asociados a nefrotoxicidad por colistina fueron: edad > 60 años (ORa=2.01), comorbilidades (OR 1.85), albúmina < 3.5 g/dL (ORa=1.68) y uso simultaneo de nefrotóxicos (ORa=1.77). Los autores concluyeron que hubo una alta tasa de nefrotoxicidad, lo que implicaría un aumento de gastos económicos en salud, y que el uso de su sistema predictivo simple podría ayudar a optimizar la terapia con colistina.

Ungthammakhun y Cols. (24) llevaron a cabo un estudio aleatorizado, controlado y sin cegamiento en un hospital de Tailandia, entre setiembre 2019 y setiembre 2023, con el objetivo de comparar si el uso de sulbactam a 12 g/día frente a 9 g/día, ambos en combinación con colistina, disminuye la mortalidad en 132 pacientes, enrolados en su mayoría de UCI, con neumonía por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenems (CRAB). Los resultados mostraron una tasa de mortalidad total de 53.6 %, con una tendencia a una menor mortalidad al día 28 en el grupo de 12 g/día (47.8 % frente a 59.4 %; P = 0.158) y un riesgo ajustado de mortalidad significativamente más bajo (HR: 0.54; IC 95 %: 0.33-0.87; p = 0.011). En el grupo de 12 g/día, la tasa de respuesta microbiológica en el día 7 fue superior (89.4 % frente a 73.2 %; p = 0.02). Se concluye que la combinación de colistina con 12 g/día de sulbactam puede mejorar la supervivencia en pacientes con neumonía por CRAB.

Margalit y Cols. (25) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 38 estudios (ECA, cohortes y casos-control) publicados entre 2006 y 2021, con 2857 pacientes adultos mayores, para evaluar eficacia y seguridad de colistina. Se compararon: monoterapia vs combinación, regímenes con colistina vs. sin colistina, combinaciones distintas con colistina y dosis alta vs. baja. En diez estudios (1112 pacientes), la

mortalidad a 28-30 días no difirió entre monoterapia y combinación (OR: 0.99; IC 95 %: 0.78–1.27; I^2=35 %), sin diferencias significativas en falla clínica, microbiológica o eventos adversos. Las convulsiones ocurrieron en el 3.4 % con monoterapia y 2.5 % con combinación, mientras que la lesión renal aguda alcanzó 54.0 y 51.0 %. respectivamente.
Se observó una mayor tasa de fracaso clínico y daño renal agudo en los regímenes combinados con colistina

Baig y Cols. (26) realizaron un estudio observacional retrospectivo en un hospital de Pakistán, entre junio 2021 y junio 2023, con la finalidad de evaluar y comparar la respuesta clínica de colistina intravenosa en dos grupos de pacientes críticos, 66 casos en monoterapia y 66 casos en terapia combinada con meropenem en 132 pacientes críticos infectados por BGN MDR. La mortalidad a 14 días fue en monoterapia y combinada de 48.5 y 60.6 %. respectivamente (p = 0.162). La respuesta clínica fue del 51.5 % en monoterapia y 39.4 % en terapia combinada (p = 0.162). Los autores concluyeron que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias, por lo que ambas constituyen alternativas viables para el manejo de infecciones graves por BGN MDR.

Carrasco y Cols. (27) realizaron un trabajo observacional retrospectivo en un hospital de Chile, entre enero 2013 y diciembre 2019, con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad del uso de dosis alta de colistina y los factores asociados a estos desenlaces. El estudio enrolló a 50 pacientes (43.6 % de UCI), quienes recibieron, en total, 55 cursos de colistina inyectable, siendo la mayoría con dosis de carga de 9 MUI (67.3 %). Los gérmenes más comunes fueron *Pseudomonas aeruginosa* (56.4 %) y *Acinetobacter baumannii* (18.2 %). Los resultados encontraron una respuesta clínica favorable de 65.9 %, incluyendo el tratamiento empírico y, en su mayoría, el foco respiratorio. La mejoría microbiológica fue del 20.0 % (considerado en 22/55 tratamientos con seguimiento de cultivos). La tasa de nefrotoxicidad fue de 54.5 % y se asoció a la dosis de carga (OR: 6.0; IC 95 %: 1.61-22.3). Los autores concluyeron que las dosis altas pueden ser útiles en pacientes con infecciones por BGN-MDR; sin embargo, en infecciones fuera del pulmón, para obtener una mejor respuesta, se necesita el control del foco, a pesar de su alta frecuencia de alteración renal.

Vo y Cols. (28) condujeron una investigación observacional, analítica y prospectiva en la UCI de un hospital de Vietnam, entre marzo 2019 y mayo 2021, con el objetivo de evaluar los resultados terapéuticos y la nefrotoxicidad asociados a colistina en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica por BGN resistentes, siendo *Acinetobacter baumannii* el patógeno predominante. Se incluyeron 66 pacientes que cumplieron los criterios, de los cuales 33 recibieron exclusivamente colistina IV en combinación con carbapenémicos u otros antibióticos. La supervivencia global a los 28 días en el grupo tratado con colistina en combinación fue del 39.4 % y con carbapenémicos del 41.7 %; sin embargo, esta fue menor en el grupo tratado con carbapenémicos sin colistina (26.7 %), aunque sin diferencia significativa entre los grupos. Respecto a reacciones adversas, se obtuvo una baja tasa de lesión renal aguda (12.1 %) asociada a colistina, según el criterio AKIN 2016. Se concluyó que la adición de colistina mostró una mayor supervivencia, a pesar de que no hubo diferencias significativas.

Simon y Cols. (29) realizaron un estudio observacional prospectivo en un hospital de la India, entre noviembre 2018 y octubre 2019, con la finalidad de evaluar la respuesta y las reacciones adversas a colistina y polimixina B en pacientes con infección por BGN-MDR. El estudio incluyó 108 pacientes (55.6 % en UCI). Se reportaron para colistina. una tasa de nefrotoxicidad y neurotoxicidad de 59.3 y 8.3 % respectivamente; así mismo, una respuesta clínica favorable del 67.6 %, eliminación bacteriológica del 73.1 % y una tasa de mortalidad del 19.4 % a los 30 días. Por otro lado, no se encontró asociación entre colistina y las siguientes variables: edad $\geq$ 65 años, APACHE II $\geq$ 20, depuración de creatinina basal < 60 ml/min, creatinina basal > 1.5 mg/mL, IMC $\geq$ 30 Kg/m^2, presencia de DM y agentes nefrotóxicos concomitantes. En conclusión, no se evidenciaron diferencias significativas en los efectos adversos renales ni neurotóxicos entre colistina y polimixina B; sin embargo, colistina mostró un mejor resultado terapéutico y una menor mortalidad en comparación con polimixina B.

2.1.3. Marco normativo

Ante el incremento constante del uso irracional de antibióticos en el país y el creciente problema de la resistencia antimicrobiana, que amenaza la salud de los pacientes más vulnerables, el Ministerio de Salud, en coordinación con diferentes sectores, emitió, el 16

de mayo de 2019, el Decreto Supremo N° 010-2019-SA (30), que aprueba el Plan Multisectorial para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos 2019-2021 y se crea la comisión multisectorial de naturaleza permanente. Este documento se enmarca en los lineamientos establecidos en el Plan de Acción Mundial, aprobado el 25 de mayo de 2015. Su objetivo principal es enfrentar este problema de salud pública de manera integral, abarcando a nivel humano, animal y agrícola, y en el contexto hospitalario, garantizar el uso adecuado y óptimo de los medicamentos antimicrobianos.

En marzo del 2018, se aprobó con Resolución Directoral 032-2018/D/HNDM (31), el documento técnico: "Mapa Microbiológico comparado 2015 y 2017". Se encontró *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* con 26.3 y 25.1 % respectivamente, como principales agentes etiológicos en neumonía asociado a ventilación mecánica (NAVM). Ambas bacterias representan más de la mitad de todos los aislamientos relacionados a NAVM. En el mapa microbiológico del 2013 y 2016, se comparó el aislamiento de bacterias en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y se evidenció un incremento de la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* de 13.2 a 25.3 %, *Acinetobacter baumannii* de 13.2 a 21.8 % *y Klebsiella pneumoniae* de 8.8 a 17.3 %.

2.2. ASPECTOS TEÓRICOS

2.2.1. Aspectos clínicos y características farmacológicas de colistina

2.2.1.1. Generalidades y uso clínico.

La colistina, un antiguo antibiótico lipopeptídico del grupo de las polimixinas, fue aislado de la bacteria llamada "*Paenibacillus polymyxa" (Bacillus polymyxa hasta 1993)*. La comercialización de colistina fue dejada de lado por sus altos efectos secundarios en la práctica clínica, principalmente nefrotoxicidad. No obstante, en los últimos años ha sido nuevamente reconsiderada como última opción terapéutica en infecciones nosocomiales, tales como neumonías intrahospitalarias, infecciones del tracto urinario, bacteriemias, entre otras, especialmente en pacientes críticos por bacterias Gramnegativas multirresistentes (MDR) o extremadamente resistentes (XDR), causadas por enterobacterias, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, que no responden a otros antibióticos, como los carbapenémicos (32, 33). Es importante distinguir claramente entre una cepa bacteriana multirresistente (MDR) de una extremadamente resistente (XDR). El término de MDR significa no susceptibilidad a al menos un agente en tres o más categorías de antibióticos, y XDR se define cuando el aislado es no susceptible a al menos 1 agente en todas las categorías de antibióticos, excepto en 2 o menos (34).

2.2.1.2. Estructura química y actividad antimicrobiana.

Con respecto a su estructura química, colistina es un decapéptido no ribosomal con propiedades anfipáticas. Presenta una estructura cíclica, formando un anillo cíclico péptido y una porción tripéptida que le confiere su carácter hidrofílico y cadenas laterales de ácidos grasos que le otorgan su carácter hidrofóbico. La presentación comercial disponible es para uso parenteral, administrado por vía endovenosa como una molécula inactiva, colistina metanosulfonato o colistimetato sódico (CMS), el cual, luego de administrado, es activado por hidrólisis, permitiendo tratar infecciones nosocomiales resistentes. Sin embargo, presenta una concentración mínima inhibitoria (CIM) no mayor o igual a 4 μg/mL, de acuerdo a los estándares de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), frente a gérmenes como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii.* No obstante, no posee actividad antimicrobiana contra especies como *Providencia, Proteus, Morganella morganii y Serratia marcescens* (35).

2.2.1.3. Mecanismo de acción de colistina

El mecanismo de acción principal de colistina se basa por su porción policatiónica cíclica, conferida por los cinco residuos de ácido α, γ-diaminobutírico (Dab) cargados positivamente, los cuales compiten y desplazan a los cationes divalentes de calcio (Ca^{+2}) y magnesio (Mg^{+2}) unidos a la carga negativa de los grupos fosfato del lípido A del lipopolisacárido (LPS) en la membrana externa de las bacterias Gramnegativas. Este desplazamiento rompe las interacciones electrostáticas que estabilizan el LPS, lo que permite la interacción de colistina y la inserción de su cadena acílica hidrofóbica en la bicapa lipídica, provocando una inestabilidad estructural de la membrana externa y un aumento de su permeabilidad (Figura 1). Esta alteración permite que colistina acceda al espacio periplásmico, atraviese la capa de peptidoglucano y alcance la membrana citoplasmática, donde desplaza nuevamente los iones Ca^{2+} y Mg^{2+}, desestabilizando la membrana interna. Debido que la cola acil de colistina hace que los fosfolípidos de la capa externa de la membrana interna se fusionen con los fosfolípidos de la capa interna de la membrana externa, como consecuencia, se produce la liberación del contenido citoplasmático, la lisis celular y, finalmente, la muerte bacteriana (36, 37).

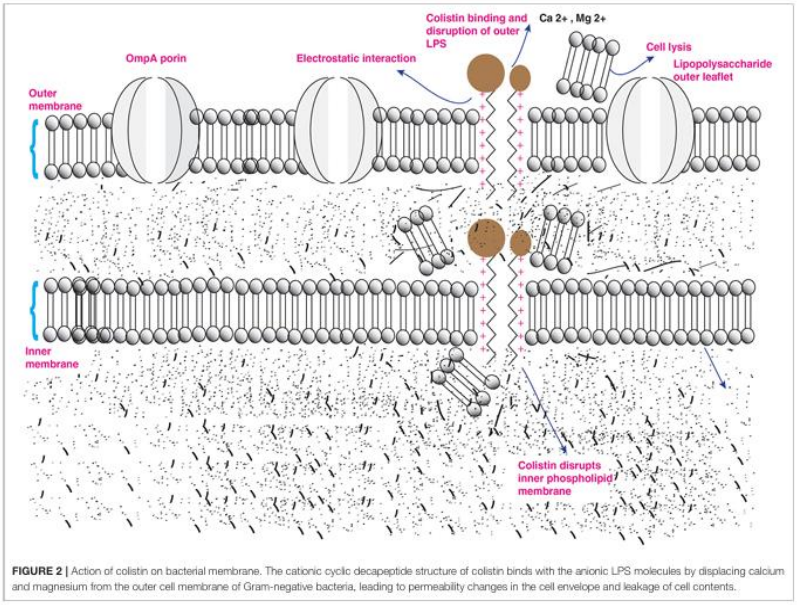


FIGURE 2 | Action of colistin on bacterial membrane. The cationic cyclic decapeptide structure of colistin binds with the anionic LPS molecules by displacing calcium and magnesium from the outer cell membrane of Gram-negative bacteria, leading to permeability changes in the cell envelope and leakage of cell contents.

Figura 1. Mecanismo de acción de colistina

Fuente: Frontiers in Medicina. 2021 Aug 12;8:677720

2.2.1.4. Farmacocinética de colistina y pautas de dosificación.

El índice Farmacocinético/Farmacodinámico (PK/PD) de colistina se define como la razón entre el área bajo la curva concentración–tiempo del fármaco libre durante 24 horas y la concentración mínima inhibitoria ($fAUC_{0-24}$/MIC). En pacientes críticos el AUCss.24h reportado varía ampliamente entre 11.5 y 566 mg·h/L, con una unión a proteínas plasmáticas entre 51.0 y 71.0 %. El volumen de distribución (Vd) descrito en la mayoría de los estudios es inferior a 100 litros (18.6 a 81.2 L); sin embargo, en algunos estudios se han reportado hasta 250 L, influenciados por factores como edad, sexo, niveles de albúmina, uso de vasopresores, aumento de la permeabilidad capilar, edema tisular y disfunción orgánica. El aclaramiento de colistina presenta una considerable variabilidad, entre 2.4 y 18 L/h, mientras que en hemodiálisis intermitente y continua varía entre 2.57-3.4 y 2.06-6.63 L/h, respectivamente. Así mismo, la vida media reportada de colistina varía ampliamente entre 3-18 horas.

Las guías actuales recomiendan una dosis de carga intravenosa de 300 mg de actividad de colistina base (CBA), equivalente a 9 millones de UI colistimetato sódico (CMS). Después de 12 h, se inicia una dosis de mantenimiento de 150 mg de CBA (4.5 millones UI de CMS) cada 12h, ajustada según la tasa de filtración renal, para alcanzar concentraciones terapéuticas iniciales altas y lograr en menor tiempo el estado estacionario mínimo de 2 mg/L (menos de 2-3 días) en más del 90.0 % de pacientes, evitando niveles subterapéuticos y el desarrollo de resistencia bacteriana. Cabe mencionar que 1 millón de UI de CMS equivale a 80 mg de CMS o 34 mg de CBA (38, 39, 40).

2.2.1.5. Mecanismo de resistencia bacteriana a colistina

Los mecanismos moleculares de resistencia adquirida a colistina en bacterias Gramnegativas se caracterizan primordialmente por mutaciones cromosómicas que alteran la expresión de varios genes y operones, los cuales modifican la estructura del lípido A del LPS (que está anclado en la membrana externa bacteriana), mediante los sistemas de regulación PmrAB y PhoPQ, que generan la inclusión de grupos catiónicos fosfoetanolamina (PEtN) y 4-amino-4-desoxi-L-arabinosa (L-Ara4N), lo que disminuye su carga negativa y, por ende, merman la unión electrostática de colistina a la membrana bacteriana (Figura 2a). También existen la sobreexpresión de bombas de eflujo y la formación de cápsulas, que impiden la interacción catiónica con colistina. Además,

existe otro mecanismo de resistencia mediado por mutaciones cromosómicas y plásmidos, a través de los genes mcr (mcr-1 a mcr-10), los cuales se transmiten por transferencia horizontal y pueden ser transmitidas a otras bacterias (Figura 2b). Estos genes codifican enzimas de la familia de fosfoetanolamina (pEtN) transferasas, que catalizan la incorporación de fosfoetanolamina al lípido A, disminuyendo así su afinidad por colistina y, por lo tanto, su acción antimicrobiana (41, 42, 43).

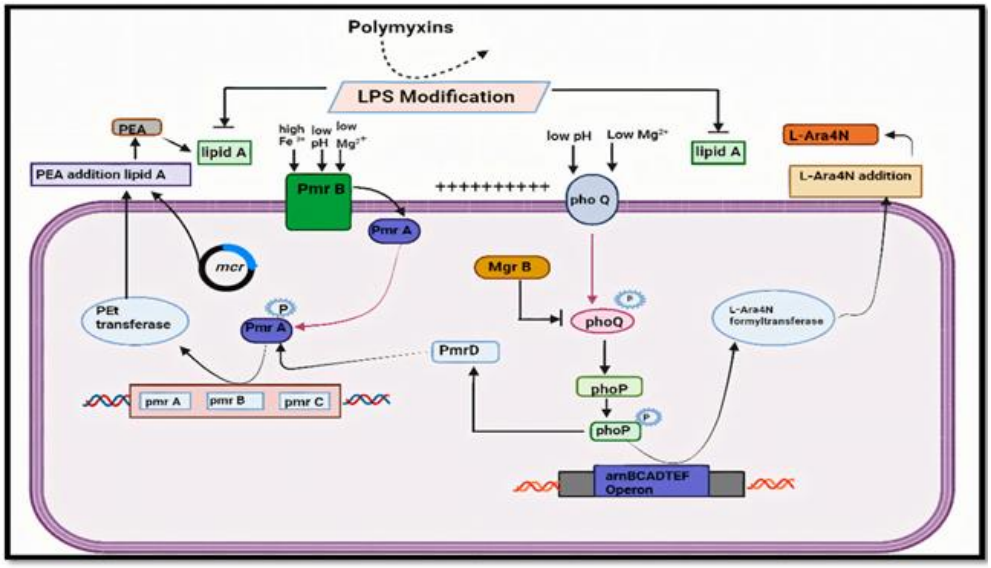


Figura 2a. Resistencia bacteriana a colistina mediada por mutación de genes

Fuente: Antibiotics. 2025 Sep. 24;14(10):958.

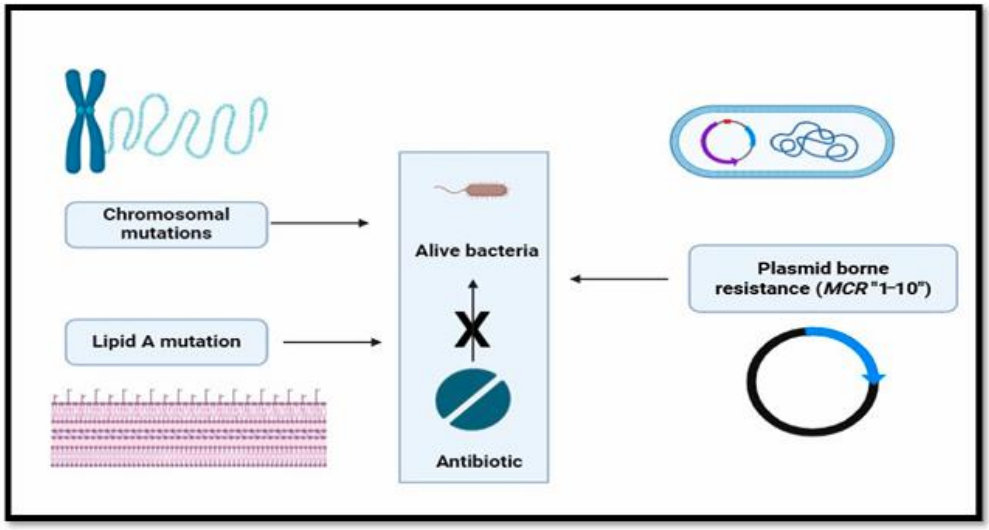


Figura 2b. Resistencia bacteriana a colistina a través de mutaciones cromosómicas y mediado por plásmidos.

Fuente: Antibiotics. 2025 Sep. 24;14(10):958.

2.2.1.6 Reacciones adversas asociadas a colistina.

Las principales reacciones adversas de colistina incluyen neurotoxicidad y nefrotoxicidad.

La neurotoxicidad es menos prevalente; generalmente se manifiesta con síntomas neurológicos como apnea, convulsiones, parestesias faciales, mareos, disartria, alteraciones visuales, confusión y psicosis. El riesgo de desarrollar estas alteraciones en el sistema nervioso central es mayor en pacientes con insuficiencia renal, dosis elevada, hipoxia, uso concomitantemente de relajantes musculares, sedantes anestésicos y corticoides (44). El mecanismo neurotóxico de colistina se inicia con la disminución presináptica de acetilcolina en el espacio sináptico, lo que desencadena un bloqueo neuromuscular, seguido de un bloqueo postsináptico transitorio. A nivel celular, se producen alteraciones como la pérdida de calcio neuronal, cambios en la permeabilidad mitocondrial (lo que afectan la función mitocondrial) y la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), que inducen una despolarización prolongada de la neurona postsináptica.

En cuanto a la nefrotoxicidad, es el efecto adverso más frecuente y su prevalencia en pacientes críticos varía entre 21.0-76.0 % o 20.0-50.0 % según los estudios. En la mayoría de los casos, este daño es reversible una vez interrumpido el fármaco. Los principales factores de riesgo incluyen dosis altas, tratamiento prolongado, insuficiencia renal previa, sexo femenino, edad avanzada, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y uso concomitante de nefrotóxicos. La nefrotoxicidad inducida por colistina se caracteriza por la necrosis tubular aguda, principalmente en el túbulo proximal. La colistina se filtra en el glomérulo y se reabsorbe en las células tubulares proximales mediante transportadores específicos como megalina. PEPT2 y OCTN2. Una vez dentro de las células, el fármaco se acumula y se incorpora en las mitocondrias, lo que provoca la pérdida de su potencial de membrana, disfunción mitocondrial y generación de estrés oxidativo. Este daño mitocondrial, junto con el aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lipoperoxidación de las membranas celulares y daño al ADN nuclear, desencadena necrosis y apoptosis de las células epiteliales. Como resultado, se altera la reabsorción de líquidos y solutos, promoviendo la disfunción renal aguda (45, 46, 47, 48).

2.2.2. Definición de paciente crítico

Un paciente crítico es una persona que experimenta una respuesta inflamatoria sistémica debido a una respuesta fisiológica inadecuada del cuerpo ante una lesión, lo que provoca disfunción orgánica y pone en grave riesgo su vida. Esta condición requiere intervención inmediata con cuidados especializados y tecnologías avanzadas para dar soporte respiratorio, hemodinámico, nutricional, renal, etc., y tratar el fallo de órganos. Existe la posibilidad de recuperación si se aplica el tratamiento en el tiempo adecuado. (49, 50).

2.2.3. Definición de lesión renal aguda (LRA) y criterios KDIGO.

La definición de lesión renal aguda, según la fundación internacional para desarrollar e implementar guías de práctica clínica basadas en evidencia para la atención de la enfermedad renal en todo el mundo, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), se aplica cuando se observa un aumento de la creatinina sérica (Crs) de 0.3 mg/dl o más dentro de las 48 horas, o un aumento de 1.5 veces el valor de creatinina sérica basal dentro de los 7 días, o un flujo urinario menor a 0.5 mL/kg/h durante 6 horas. Así mismo, la guía KDGO clasifica la lesión renal aguda en 3 estadios, basándose en el aumento de la creatinina sérica respecto a su valor basal (51):

- El estadio 1 o lesión renal aguda estadio 1 (LRA-1) se define como un aumento de 1.5 a 1.9 veces o un aumento mayor o igual a 0.3 mg/dl.
- El estadio 2 o lesión renal aguda estadio 2 (LRA-2) corresponde a un aumento de 2.0 a 2.9 veces.
- El estadio 3 o lesión renal aguda estadio 3 (LRA-3) se define como un aumento de 3.0 veces o un aumento superior de 4.0 mg/dl o el inicio de terapia dialítica

2.2.4. Estrategias terapéuticas y evaluación de resultados clínicos.

2.2.4.1. Colistina monoterapia frente a terapia combinada en pacientes críticos.

En el contexto de pacientes hospitalizados en UCI con sepsis o shock séptico de origen pulmonar, urinario, cerebral, sanguíneo, etc., por BGN resistentes a carbapenémicos y otros antibióticos, el uso de colistina, ya sea en monoterapia o terapia antibiótica combinada, constituye una de las estrategias terapéuticas establecidas para combatir dichas infecciones. Sin embargo, los estudios in vitro y preclínicos demuestran que la terapia combinada ofrece mayores beneficios en comparación con la monoterapia,

especialmente en casos graves. Esto se debe a que los antibióticos de diferentes grupos permiten abordar diferentes mecanismos de resistencia, previenen la heteroresistencia, mejoran la eliminación de biopelículas, disminuyen la posibilidad de falla terapéutica y favorece el efecto sinérgico, como por ejemplo la combinación de colistina con meropenem, aminoglucósidos o fosfomicina, para infecciones por *Pseudomonas aeruginosa,* o la combinación de colistina con meropenem, rifampicina y cloranfenicol, en las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productoras de KPC y MBL. En el caso de *Acinetobacter baumannii*, también se ha demostrado efecto sinérgico con la combinación de colistina con tigeciclina, meropenem o rifampicina (52, 53, 54).

2.2.4.2. Monitoreo de la respuesta terapéutica al tratamiento antibiótico.

En pacientes críticos con sepsis, los biomarcadores inflamatorios séricos, como la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR), aunque no son específicos, pueden elevarse en patologías no infecciosas o mantenerse elevados en casos de insuficiencia renal, a pesar de haberse resuelto el cuadro infeccioso. Estos biomarcadores pueden utilizarse como complemento en la evaluación clínica e imagiológico, donde sea necesario. Estos parámetros, obtenidos al inicio de la terapia antibiótica y monitorizando su tendencia a lo largo del tratamiento, ayudan a guiar la respuesta terapéutica de los antibióticos, como colistina. En particular, la PCT puede servir como indicador para guiar la duración del tratamiento antibiótico, tal como se ha demostrado en algunos estudios, y se recomienda que la terapia antibiótica debería finalizar si la PCT disminuye más del 80.0 % de su valor basal, si hay mejoría clínica y si la PCR cae por debajo del 50.0 % de su valor basal (55, 56).

2.2.4.3. Respuesta clínica y microbiológica al tratamiento antibiótico.

En la evaluación de la efectividad de un esquema de terapia antibiótica, se utiliza la respuesta clínica como un desenlace primario para determinar si es favorable, desfavorable o indeterminada. La respuesta clínica favorable se define como la resolución completa de los signos y síntomas de infección y/o la recuperación significativa del paciente al final del tratamiento. En el caso de neumonía asociada a ventilador mecánico, se considera además la disminución de los requerimientos oxigenatorios, el incremento del índice PaO_2/FiO_2 (presión parcial de oxígeno en sangre arterial/ fracción inspirada de oxígeno) y la ausencia de nuevos signos de sepsis, de

modo que no sea necesario realizar cambios, ni agregar terapia antibacteriana adicional para la infección tratada. Otro parámetro importante es la respuesta microbiológica, la cual debe ser documentada mediante la erradicación (favorable) o persistencia (desfavorable) del patógeno causante del cuadro clínico, siempre que sea posible realizar dicha evaluación (57, 58, 59).

2.3. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

El tratamiento con colistina en pacientes críticos por infecciones con *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli* MDR o XDR en la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo, entre mayo y septiembre de 2021, está asociado con la aparición de reacciones adversas, y con una respuesta favorable al tratamiento en términos de respuesta clínica y microbiológica.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de Investigación

La investigación es de tipo aplicada (60)

El estudio es cuasi experimental, prospectivo y longitudinal.

3.2. Consideraciones éticas

Se tendrá acceso a las historias clínicas de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo -setiembre 2021, preservando la confidencialidad de la información obtenida respecto a la identidad de los pacientes, ponderando el interés por el individuo. Así mismo, se deja constancia respecto a la veracidad, imparcialidad, transparencia, responsabilidad e independencia como principios guiadores que rigen la actuación del investigador, así como el respeto en el reconocimiento de valores inherentes a la persona, toda vez que el comité de ética de la institución hospitalaria donde se realizará la investigación, proporcionará su aprobación.

3.3. Población

Pacientes hospitalizados que recibirán colistina durante su estancia en el Servicio de Cuidados Intensivos del HNDM.

3.4. Unidad de Análisis

Paciente hospitalizado en la UCI.

3.5. Muestra

Se seleccionaron 57 pacientes tratados con colistina intravenosa en monoterapia o terapia combinada en la Unidad de Cuidados Intensivos. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se excluyeron 6 pacientes debido a los siguientes motivos:

- Tratamiento con colistina por menos de 72 horas (n=4)
- Datos incompletos (n=2)

En el análisis de lesión renal aguda asociada a colistina, de los 51 pacientes seleccionados, 5 fueron excluidos debido a que presentaban creatinina sérica por encima del rango superior normal al inicio del tratamiento con colistina. Finalmente, 46 pacientes fueron incluidos en el análisis de lesión renal aguda (Figura 3).

Criterios de inclusión:

- Pacientes hospitalizados en UCI que reciben colistina endovenosa.

- Pacientes hospitalizados en UCI que reciben colistina en monoterapia o terapia antibiótica combinada.
- Pacientes con diagnóstico presuntivo o definitivo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que reciben tratamiento con colistina menor a 72 horas.
- Pacientes con historia clínica incompleta.

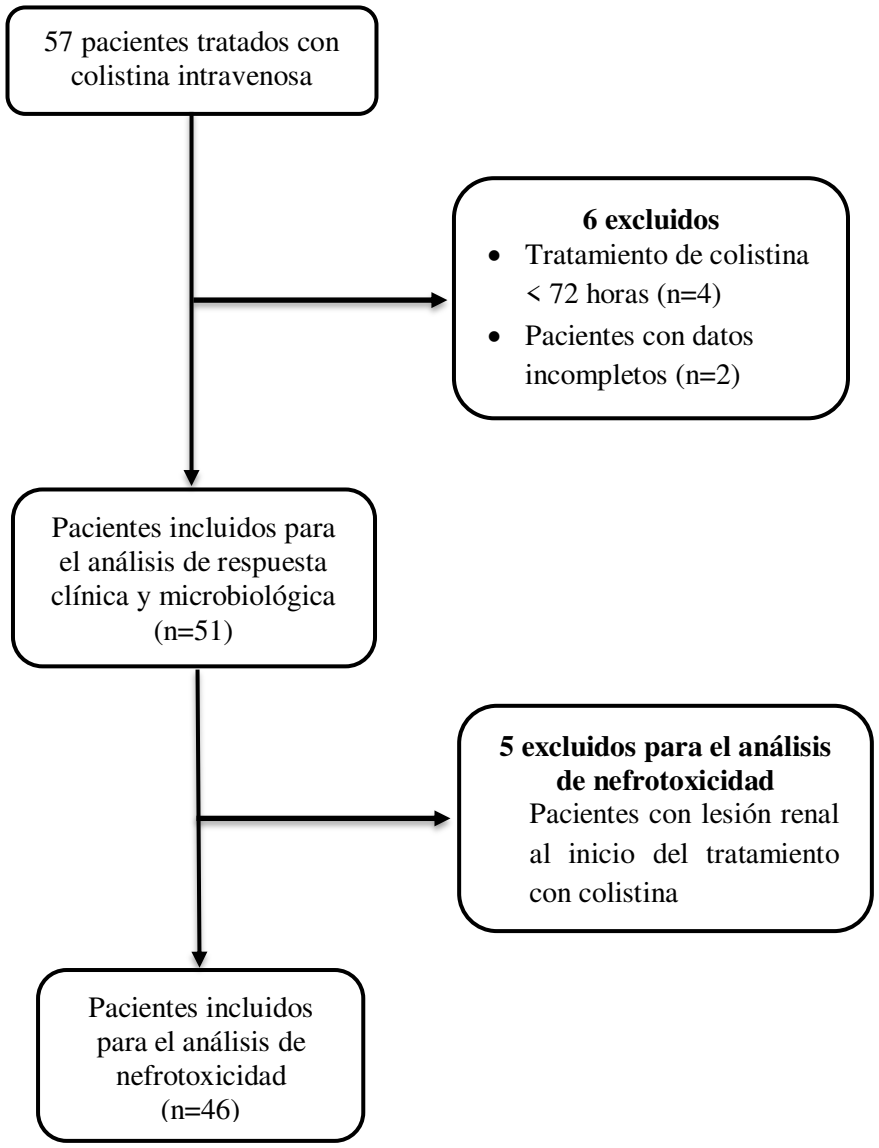


Figura 3. Diagrama de flujo de la selección de paciente

3.6. Procedimiento de obtención de datos:

Para llevar a cabo el presente estudio, se solicitó la autorización correspondiente al jefe del Departamento de Emergencia y Cuidados Críticos, mediante un documento formal emitido por la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación, en el que se solicitó la factibilidad y el uso de campo clínico para la ejecución del proyecto en el servicio de UCI adultos.

3.6.1. Seguimiento de pacientes

Se realizó un seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Dos de Mayo, entre mayo y septiembre de 2021, quienes recibieron colistina como parte de su tratamiento farmacológico durante las visitas médicas en las que participé. El tratamiento incluyó, con o sin dosis de carga de 300 mg y dosis de mantenimiento de 150 mg cada 12 horas, ajustadas según la tasa de filtración glomerular (TFG) de cada paciente.

En el seguimiento de los pacientes, se registraron los parámetros clínicos, laboratoriales, microbiológicos y gasométricos donde corresponda, tanto al inicio como al final del tratamiento con colistina, a partir de las historias clínicas.

3.6.2. Recolección de datos

Los siguientes datos fueron obtenidos de las historias clínicas, hojas de monitoreo, kardex de medicamentos de enfermería y hojas de resultados de laboratorio y fueron registrados en los formatos de recolección de datos (Anexo 1) y en la hoja de seguimiento farmacoterapéutico (Anexo 2).

- **Dosis de carga** (mg/kg o mg CBA)**, dosis de mantenimiento** (mg/kg/día o mg CBA/kg/día) de administración de colistina.
- **Duración del tratamiento de colistina:** tiempo en días del tratamiento antibiótico.
- **Colistina en monoterapia o terapia antibiótica combinada:** uso de colistina en monoterapia o colistina en combinación con 1, 2 ó 3 antibióticos (Anexo D).
- **Diagnóstico:** indicación médica por el que se prescribió colistina,

según el origen de la infección intrahospitalaria (urinario, respiratorio, gastrointestinal, cutáneo, etc.).

- **Patógeno MDR o XDR:** datos de patógeno MDR o XDR aislado, tales como: *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella Pneumoniae* y *Escherichia Coli.*
- **Respuesta terapéutica:** Respuesta favorable laboratorial, clínica, hemodinámica y/o gasométrica, sin la necesidad de agregar más antibióticos.

  La respuesta laboratorial expresada en normalización de PCR, PCT y leucocitos, evaluados dependiendo de los estados inflamatorios que lo alteren, como la lesión renal aguda, enfermedades autoinmunes o hemodiálisis.

  La respuesta clínica expresada como la remisión completa o parcial de signos y síntomas de la infección, como la fiebre.

  La respuesta hemodinámica expresada como presión arterial media (PAM) $\geq$ 65 mmHg.

  La respuesta gasométrica expresada como la disminución de requerimientos de oxígeno (PaO_2/FiO_2), en pacientes con neumonía nosocomial.

  El fracaso (no respuesta) se determinó cuando no se cumplió ninguno de los criterios para respuesta terapéutica.

  - **Reactantes inflamatorios de fase aguda:** datos de monitoreo de valores de PCR y PCT antes, durante y posterior al tratamiento con colistina en monoterapia y terapia antibiótica combinada.
  - **Leucocitos:** datos de monitoreo de valores de leucocitos antes, durante y posterior al tratamiento con colistina en monoterapia y terapia antibiótica combinada.
  - **Estado clínico:** datos de monitoreo de temperatura, presión arterial media (PAM), presión arterial sistólica (PAS), la relación entre presión parcial de oxígeno en sangre arterial y la fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2), antes, durante y al final del tratamiento con colistina en monoterapia y terapia antibiótica combinada.

- **Respuesta microbiológica al tratamiento:** datos del resultado del cultivo microbiológico al inicio y al finalizar el tratamiento con colistina en monoterapia o terapia combinada.

  La respuesta microbiológica se consideró favorable, si el resultado del cultivo de seguimiento microbiológico es negativo. la respuesta microbiológica no es favorable, si el resultado del cultivo microbiológico es positivo, y la respuesta microbiológica es indeterminado, si no se dispone de seguimiento del cultivo microbiológico, respecto a *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella Pneumoniae* y *Escherichia Coli.*

  Para evaluar la respuesta a colistina se registraron los parámetros clínicos, laboratoriales y gasométricos antes del inicio y al final del tratamiento (Anexo 3)

- **Reacciones adversas:** Se recolectaron datos de creatinina, enzimas hepáticas, bilirrubina directa e indirecta, GGT, fosfatasa alcalina, manifestaciones neurológicas, etc., al inicio, durante y al final del tratamiento con colistina, y se realizó la evaluación de la relación de causalidad usando el algoritmo de Karch y Lasagna modificado.

  La tasa de filtración glomerular fue estimada antes del inicio del tratamiento con colistina, usando la fórmula CKD-EPI y la lesión renal aguda y las categorías de severidad (LRA-1, LRA-2 y LRA-3) fueron determinadas de acuerdo al criterio KDGO.
- **Estancia hospitalaria:** dato del tiempo en que un paciente estuvo hospitalizado; se consideró prolongada si es mayor de 14 días.
- **Edad, sexo.**
- **Comorbilidades:** datos de enfermedades concomitantes como: HTA, ERC, cardiopatía isquémica, DM, hepatopatías, ECV, hipotiroidismo. SARS-Covid, EPOC, inmunosupresión, etc.

  Además, se registraron los datos del puntaje SOFA y APACHE II al inicio del tratamiento como factor pronóstico.

3.6.3. Análisis de la información recolectada

- **Análisis estadístico**: se usó estadística descriptiva, los datos se procesaron a través de una plantilla en Microsoft Excel®.

3.7. Instrumentos de recolección de la información

La información fue obtenida y recolectada a partir de las siguientes fuentes:

Fuentes de recolección de datos:

- Historias clínicas.
- Kardex de medicamentos de enfermería.
- Hoja de monitoreo de enfermería.
- Hoja de resultados de pruebas de laboratorio y antibiograma.
- Hoja de resultados de cultivos microbiológicos.
- Formato de seguimiento farmacoterapéutico (Anexo 2)
- Formato de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos para los profesionales de la salud.
- Ficha de evaluación de la relación de la causalidad de RAM.

Los datos fueron recopilados en una matriz de datos diseñada para este fin con Hojas de cálculo de Google (Google Sheets®).

3.8. Procesamiento de la información de datos

Se aplicó estadística descriptiva a todas las variables basado en el diseño del estudio. Se usaron promedio y desviación estándar para evaluar el valor central y la dispersión de las variables cuantitativas que sigan la distribución normal. Para las variables cuantitativas que no sigan la distribución normal, se usó la mediana y el rango intercuartil como medidas de valor central y dispersión, respectivamente. Las variables categóricas fueron descritas con una tabla de frecuencia, incluyendo las frecuencias absolutas y relativas. Toda la data fue analizada con el software estadístico SPSS 27.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

De los 51 pacientes críticos, 32 (62.7 %) fueron de sexo masculino y 19 (35.3 %) de sexo femenino. La edad promedio de los pacientes fue de 54.22 ± 16.15 años, siendo 15 (29.4 %) de ellos mayores de o iguales a 65 años. Del total de pacientes, 18 (35.3 %) presentaron obesidad y la mediana de peso fue de 70 Kg (RIQ: 65-80). La neumonía por SARS-CoV-2 y las secuelas post Covid-19 fueron los diagnósticos principales al ingreso a la UCI; juntos representaron a 40 (78.4 %) pacientes. En cuanto a las comorbilidades, 36 (70.6 %) de los pacientes presentaron al menos una comorbilidad, siendo las más comunes obesidad, con 18 (35.3 %) e hipertensión, con 11 (21.6 %). Así mismo, se registró una mediana de 2 (RIQ: 0-3) puntos de índice de comorbilidad de Charlson (ICC), una mediana de 12 (RIQ: 10-18) puntos en el sistema ***Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*** (APACHE II) y una mediana de 4 (RIQ: 3-6) puntos en el ***Sepsis related Organ Failure Assessment*** (SOFA) (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de los pacientes críticos tratados con colistina en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021.

Característica	n=51 (%)
Sexo masculino [n (%)]	32 (62.7)
Edad, años [m ± DE]	54 ± 16
Edad ≥ 65 años [n (%)]	15 (29.4)
Peso, Kg [M (Q1-Q3)]	70.0 (65.0-80.0)
Estado nutricional, según IMC [n (%)]	
Normal	26 (51.0)
Sobrepeso	7 (13.7)
Obesidad	18 (35.3)
Diagnóstico principal [n (%)]	
Neumonía SARS-CoV-2	31 (60.8)
Afección pos-COVID-19, no especificada	9 (17.6)
Diabetes mellitus con cetoacidosis	1 (2.0)
Hemorragia intracerebral no traumática	1 (2.0)
Hemorragia subaracnoidea traumática	1 (2.0)
Hemorragia subdural traumática	1 (2.0)
Linfoma no Hodgkin, no especificado	1 (2.0)
Neoplasia maligna de riñón izquierdo	1 (2.0)
NIH por Acinetobacter Iwoffii	1 (2.0)
Paro cardiaco, causa no especificada	1 (2.0)

Peritonitis (aguda) generalizada	1 (2.0)
Síndrome poscolecistectomía	1 (2.0)
Traumatismo del cuello.	1 (2.0)
Condición comórbida [n (%)]	36 (70.6)
Comorbilidad [n (%)]	
Obesidad	18 (35.3)
Hipertensión arterial	11 (21.6)
Diabetes mellitus	8 (15.7)
Asma	2 (3.9)
Insuficiencia renal crónica	2 (3.9)
VIH	2 (3.9)
Otros	12 (23.5)
Puntaje del ICC [M (Q1-Q3)]	2 (0.0-3.0)
Escala APACHE II al inicio [M (Q1-Q3)]	12 (10.0-18.0)
Escala SOFA al inicio [M (Q1-Q3)]	4 (3.0-6.0)

Fuente: Elaboración propia
n: número de pacientes
m: media; DE: desviación estándar
M: mediana; Q1-Q3: rangos intercuartílicos
ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson
UCI: unidad de cuidados intensivos

Se administraron 64 cursos de tratamiento con colistina en 51 pacientes críticos. La mayoría de pacientes recibió un curso de colistina (60.9 %), con una duración general de tratamiento de 11 días (RIQ: 8-15). El 87.5 % de los pacientes recibió dosis de carga (300 mg/día), siendo el 60.9 % en dosis estándar (150 mg cada 12 h), con una dosis diaria promedio de 3.7 ± 0.9 mg/kg/día y gran parte (95.3 %) con una pauta de dosificación cada 12 h. Además, el 82.8 % de los tratamientos fueron dirigidos por germen aislado y poco menos de la mitad de pacientes desencadenó shock séptico antes del inicio de tratamiento antibiótico (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los tratamientos con colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021.

Característica	n = 64 (%)
Cursos de colistina por paciente [n (%)]	
Un curso	39 (60.9)
Dos cursos	11 (17.2)
Tres cursos	1 (1.6)
Duración del tratamiento, días [M (Q1- Q3)]	11 (8.0-15.0)

Duración del tratamiento ≤ 14 días, [n (%)]	49 (76.6)
Dosis de carga, 300 mg/día [n (%)]	56 (87.5)
Dosificación estándar, 150mg cada 12 h [n (%)]	39 (60.9)
Dosis diaria, mg/kg/día [m ± DE]	3.7 ± 0.9
Pautas de administración [n (%)]	
Cada 12 horas	61 (95.3)
Cada 24 horas	3 (4.7)
Terapia dirigida [n (%)]	53 (82.8)
Shock séptico al inicio de terapia [n (%)]	31 (48.4)

Fuente: Elaboración propia
m: media; DE: desviación estándar
M: mediana; Q1-Q3: rangos intercuartílicos

En 94 muestras biológicas positivas (secreción traqueal, orina y sangre), se identificó predominio de *Pseudomonas aeruginosa* (40.4 %), *Acinetobacter baumannii* (37.2 %) y *Klebsiella pneumoniae* (17.0 %). La resistencia a colistina fue considerable: el 33.0 % de *Acinetobacter baumannii* y 28.7 % de *Pseudomonas aeruginosa* mostraron perfil XDR, mientras que solo el 1.1-2.1 % de estos patógenos resultaron sensibles. Se destaca la presencia de *Klebsiella pneumoniae* XDR productor de metalo-β-lactamasas (14.8 %) (Tabla 3).

Tabla 3. Perfil microbiológico y sensibilidad de bacilos Gramnegativos aislados en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021.

Característica	n=94 (%)†
Germen aislado [n (%)]	
Pseudomonas aeruginosa	38 (40.4)
Acinetobacter baumannii	35 (37.2)
Klebsiella pneumoniae	16 (17.0)
Klebsiella oxytoca	4 (4.3)
Escherichia coli	1 (1.1)
Perfil de sensibilidad	
***Pseudomonas aeruginosa* [n (%)]**	
XDR	27 (28.7)
MDR	9 (9.6)
Sensible	2 (2.1)
***Acinetobacter baumannii* [n (%)]**	
XDR	31 (33.0)
MDR	3 (3.2)

Sensible	1 (1.1)
***Klebsiella pneumoniae* [n (%)]**	
XDR tipo MBL	14 (14.8)
MDR	1 (1.1)
Sensible	1 (1.1)
***Klebsiella oxytoca* BLEE [n (%)]**	4 (4.2)
***Escherichia coli* MDR [n (%)]**	1 (1.1)

Fuente: Elaboración propia

†Aislamientos microbianos de secreción traqueal, orina o sangre en 51 pacientes.
XDR: extensivamente resistente a fármacos.
MDR: multidrogo resistente.
MBL: metalo-betalactamasa.
BLEE: betalactamasa de espectro extendido.

La principal indicación para el uso de colistina fue NAV (60.2 %), seguida de la infección por torrente sanguíneo (30.5 %), la mayoría en terapia dirigida por germen aislado sensible a colistina, siendo 84.6 y 87.9 % respectivamente (Tabla 4).

Tabla 4. Indicaciones de los tratamientos con colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021.

Tipo de indicación	Empírico	Dirigido	Total
Neumonía asociada al ventilador (NAV) [n (%)]	10 (15.4)	55 (84.6)	65 (60.2)
Infección del torrente sanguíneo (ITS) [n (%)]	4 (12.1)	29 (87.9)	33 (30.5)
Infección del tracto urinario (ITU) [n (%)]		7 (100.0)	7 (6.5)
Traqueobronquitis [n (%)]		3 (100.0)	3 (2.8)
TOTAL	14 (13.0)	94 (87.0)	108 (100.0)

Fuente: Elaboración propia

Los principales agentes etiológicos encontrados en las infecciones nosocomiales causantes de NAV fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, con 48.2 y 41.1 % respectivamente. Juntas representan cerca del 90.0 % de todos los aislamientos por cultivo de aspirado bronquial. En el caso de ITU o ITS, el principal germen Gramnegativo aislado en orina o sangre fue *Klebsiella spp.,* con 42.8 % en ambos tipos de infección; entre las especies identificadas se encontraron *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella pneumoniae* (Tabla 5).

Tabla 5. Agentes etiológicos de las infecciones nosocomiales en pacientes críticos tratados con colistina en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021.

Germen aislado	NAV [n (%)]	TB [n (%)]	ITU [n (%)]	ITS [n (%)]	Total
Acinetobacter baumannii	23 (41.1)	2 (66.7)	2 (28.6)	8 (28.6)	35 (37.2)
Escherichia coli	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.1)
Klebsiella spp	5 (8.9)	0	3 (42.8)	12 (42.8)	20 (21.3)
Pseudomonas aeruginosa	27 (48.2)	1 (33.3)	2 (28.6)	8 (28.6)	38 (40.4)
Total	56 (59.6)	3 (3.2)	7 (7.4)	28 (29.8)	94 (100.0)

Fuente: Elaboración propia
NAV: Neumonía asociado al ventilador mecánico
TB: Traqueobronquitis
ITU: Infección del tracto urinario
ITS: Infección del torrente sanguíneo

De un total de 83 esquemas de tratamiento, correspondiente a 64 cursos terapéuticos de colistina en monoterapia o combinada con otros antibióticos administrados como terapia empírica o dirigida en 51 pacientes críticos, se evidenció un claro predominio de la terapia combinada con colistina (89.6 %), destacando un mayor uso de la terapia dual de colistina (88.0 %) en combinación con dosis altas de meropenem de 6 g/día (36.1 %), tigeciclina 200 mg/día (22.9 %) y ampicilina-sulbactam 27 g/día (9 g/día del componente sulbactam) (15.7 %), en el tratamiento de gérmenes Gramnegativos multirresistente (Tabla 6).

Tabla 6. Esquemas terapéuticos de colistina en combinación o en monoterapia en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021.

Característica	n=83
Terapia de colistina en monoterapia o combinada [n (%)]	
Monoterapia	7 (8.4)
Terapia dual	73 (88.0)
Terapia triple	3 (3.6)
Antimicrobiano asociado a colistina [n (%)]	
Colistina monoterapia	7 (8.2)
Meropenem D.A$^{\alpha}$	30 (36.1)
Tigeciclina D.A$^{\beta}$	19 (22.9)
Ampicilina-sulbactam D.A$^{\gamma}$	13 (15.7)
Piperacilina-tazobactam	3 (3.6)
Amikacina	2 (2.4)

Imipenem-cilastatina	2 (2.4)
Meropenem D.E$^{\theta}$	2 (2.4)
Cefepima	1 (1.2)
Tigeciclina D.E$^{\phi}$	1 (1.2)
Imipenem-cilastatina **+** ampicilina-sulbactam D.A$^{\gamma}$	1 (1.2)
Meropenem D.A$^{\alpha}$ + amikacina	1 (1.2)
Meropenem D.A$^{\alpha}$ + tigeciclina D.A$^{\beta}$	1 (1.2)

Fuente: Elaboración propia
D.E: Dosis estándar
D.A: Dosis alta

$^{\alpha}$: 2 g cada 8 h en infusión extendida en 3 h o ajustada a tasa filtración glomerular

$^{\beta}$: 100 mg cada 12 h

$^{\gamma}$: 9 g (3 g de sulbactam) cada 8 h en infusión extendida de 3 h o ajustada a tasa filtración glomerular

$^{\theta}$: 1 g cada 8 h en infusión extendida de 3 h o ajustada a tasa filtración glomerular

$^{\phi}$: 50 mg cada 12 h

De los 64 cursos de tratamiento con colistina, la mayoría tuvo una respuesta clínica favorable (67.2 %) (Tabla 7).

Tabla 7. Respuesta clínica de colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021.

Resultado	Respuesta clínica
Favorable	43 (67.2)
Desfavorable	21 (32.8)
Total	64 (100.0)

Fuente: Elaboración propia

Respecto a la respuesta microbiológica de los 94 cultivos inicialmente aislados, mostrada en la tabla 2, se observó una ausencia de seguimiento de más del 60.0 % de cultivos, por lo que 34 aislamientos con seguimiento final podrían sólo ser evaluada, obteniéndose una respuesta microbiológica favorable en el 61.2 % de los cultivos (Tabla 8).

Tabla 8. Respuesta microbiológica de colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021.

Resultado	**Respuesta** microbiológica	
	Cultivos en general	**Cultivos con seguimiento final**
Favorable	21 (22.4)	21 (61.2)
Desfavorable	13 (13.8)	13 (38.2)
No determinado*	60 (63.8)	
Total	94 (100.0)	34 (100.0)

Fuente: Elaboración propia
*No se realizó seguimiento de cultivos microbiológicos en el tratamiento con colistina, por lo que no fue posible determinar la respuesta microbiológica en estos casos.

Para el análisis de lesión renal aguda (LRA) asociado a colistina, se excluyeron 5 pacientes por presentar lesión renal aguda (LRA) previo al inicio de colistina, siendo esta sospecha de reacción adversa el evento más frecuentemente en el 43.5 % de los casos, con predominio de estadios severos (LRA-3 en 70.0 %), de los cuales el 20.0 % de pacientes requirió diálisis. Así mismo, el tiempo de inicio de desarrollo de lesión renal aguda fue de 6.55 ± 2.14 días. Por otro lado, destaca la coexistencia de nefrotóxicos concomitantes en el 70 % de los casos, principalmente con norepinefrina (35.7 %) y la combinación cotrimoxazol/norepinefrina (28.6 %) (Tabla 9).

Tabla 9: Lesión renal aguda asociada a colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021.

Característica	n=46
Lesión renal asociada a colistina [n (%)]	20 (43.5)
Categorías de LRA. KDIGO [n (%)]	**n=20**
Lesión renal aguda estadio 1 (LRA-1)	2 (10.0)
Lesión renal aguda estadio 2 (LRA-2)	4 (20.0)
Lesión renal aguda estadio 3 (LRA-3)	14 (70.0)
Tiempo de inicio de LRA. días [m ± DE]	6.6 ± 2.1
Progresaron a diálisis [n (%)]	4 (20.0)
Número de nefrotóxico concomitante [n (%)]	**n=20**
Ninguno	6 (30.0)
Uno	8 (40.0)
Dos	6 (30.0)

Nefrotóxico concomitante [n (%)]	n=14
Norepinefrina	5 (35.7)
Vancomicina	2 (14.3)
Cotrimoxazol	1 (7.1)
Cotrimoxazol/norepinefrina	4 (28.6)
Norepinefrina/vancomicina	2 (14.3)

Fuente: Elaboración propia
LRA: Lesión renal aguda

De los 46 (100%) pacientes críticos incluidos en el análisis, 20 (43.5 %) presentaron lesión renal aguda (LRA). La mayor frecuencia de este desenlace se observó en el grupo Pos-COVID-19, con 6 de 9 pacientes (66.7 %), seguido del grupo sin SARS-CoV-2, con 5 de 8 pacientes (62.5 %), y del grupo con SARS-CoV-2, con 9 de 29 pacientes (31.0 %). No obstante, las diferencias encontradas entre los grupos en la frecuencia de LRA no fueron estadísticamente significativas (prueba exacta de Fisher, p = 0.097) (Tabla 10).

Tabla 10. Lesión renal aguda (LRA) según grupo de pacientes críticos tratados con colistina en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021.

Grupos	Lesión renal aguda (LRA) No n (%)	Lesión renal aguda (LRA) Sí n (%)	Total n (%)
Pacientes críticos con SARS-CoV-2	20 (69.0)	9 (31.0)	29 (100.0)
Pacientes críticos Pos-COVID-19	3 (33.3)	6 (66.7)	9 (100.0)
Pacientes críticos sin SARS-CoV-2	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (100.0)
Total	26 (56.5)	20 (43.5)	46 (100.0)

Fuente: Elaboración propia
Prueba estadística: Prueba exacta de Fisher (frecuencia < 5), p = 0.097
LRA: Lesión renal aguda

Otros eventos como las convulsiones fueron infrecuentes (4.0 %), mientras que en la variable de elevación de transaminasas/bilirrubina, en el 68.6 % de los pacientes que hubo seguimiento del perfil hepático, durante el tratamiento con colistina no se observó alteración de TGP, TGO y bilirrubina (Tabla 11).

Tabla 11. Otras reacciones asociadas a colistina en pacientes críticos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021.

Característica	n=51
Convulsiones [n (%)]	2 (4.0)
Elevación de transaminasas y/o bilirrubinas del rango normal [n (%)]	
No	35 (68.6)
ND[k]	16 (31.4)

Fuente: Elaboración propia
[k]ND: No hay datos disponibles de valores de transaminasas y bilirrubinas previo al inicio y/o final del uso de colistina.

La evolución de los pacientes críticos tratados con colistina mostró, en los sobrevivientes, una estancia en UCI y hospitalización, ambos prolongadas, de 49 (37 -65) y 59 (40 -74) días de mediana, respectivamente, y una mortalidad de 39.2 % (Tabla 12).

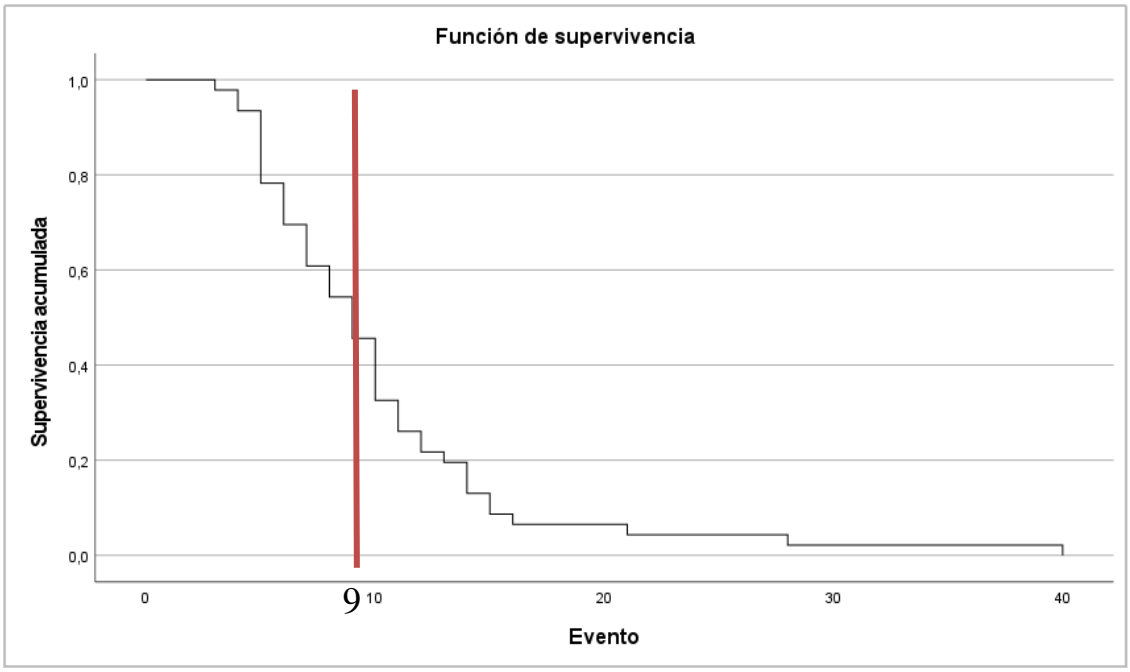
Tabla 12. Resultados no clínicos de los pacientes críticos tratados con colistina en el Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo - setiembre 2021.

Característica	n=51
Mortalidad [n (%)]	20 (39.2)
Sobrevivientes	**n=31**
Duración de la estancia en UCI, días [M (Q1-Q3)]	49 (37-65)
Duración de la estancia hospitalaria, días [M (Q1-Q3)]	59 (40-74)

Fuente: Elaboración propia
LRA: Lesión renal aguda

La tasa de incidencia de LRA asociada a colistina fue de 5.98 casos por 100 personas al día y una mediana de tiempo de incidencia de 9 días (IC 95 %: 7 -10 días), lo que indica que el 50.0 % de los pacientes que desarrollaron daño renal lo hicieron dentro de la primera semana y media de tratamiento (Figura 4).

Kaplan-Meier



Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media[a]				Mediana			
		Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
10,109	,961	8,226	11,992	9,000	,780	7,472	10,528

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Figura 4. Incidencia de lesión renal aguda del tratamiento con colistina

La curva de Kaplan Meier (o estimador de Kaplan-Meier) es un método estadístico no paramétrico utilizado para estimar la probabilidad de que un individuo permanezca libre de un evento a lo largo del tiempo. En nuestro estudio el evento de interés es la aparición de lesión renal aguda durante el tiempo. Esta curva es especialmente útil para analizar el tiempo hasta la ocurrencia del evento, manejar datos censurados y comparar tratamientos, para observar cuál de ellos prolonga más el tiempo sin la aparición del evento.

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

El presente estudio cuasi experimental prospectivo fue llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo correspondiente a la segunda ola de la pandemia de COVID-19.

Para los fines de esta investigación, se seleccionaron 51 de los 57 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (Figura 3), quienes presentaban infecciones nosocomiales por bacterias Gramnegativas resistentes a múltiples antibióticos, pero sensible a colistina, determinada mediante el método de predifusión. Colistina fue administrada por vía endovenosa, ya sea en monoterapia o como parte de una terapia combinada.

La edad promedio de los pacientes fue 54 ± 16 años, siendo el 70.6 % menor o igual a 65 años, con predominio del sexo masculino (62.7 %). Los principales motivos de ingreso a UCI fueron neumonía por SARS-CoV-2 (60.8 %) y afección pos-COVID-19 (17.6 %) (Tabla 1). Además, el 70.6 % de los pacientes presentaron al menos una comorbilidad, destacando las más frecuentes: la obesidad (35.3 %), hipertensión (21.6 %) y diabetes (15.7 %). En estudios observacionales multicéntricos, como los realizados por Wang y cols. (61) y Chen y cols. (62), se reportaron edades promedio mayores a este estudio, cercanas a los 70 y 74 años, respectivamente, y una frecuencia similar de antecedentes patológicos de hipertensión y diabetes en pacientes con neumonía nosocomial por bacterias Gramnegativas (BGN) resistentes. De manera similar, Alotaibi y Cols. (63) identificaron una mayor cantidad de pacientes con edad ≤ 65 años (64.8 %), en su estudio sobre los factores de riesgo de nefrotoxicidad asociada a colistina.

Se administraron 64 cursos de colistina en monoterapia o terapia combinada, con aproximadamente 2/3 de los pacientes recibiendo un solo curso, y una mediana de duración de tratamiento de 11 días. Se observó, que una gran proporción de casos (87.5 %) recibió dosis de carga, y un 82.8 % de los tratamientos fueron terapia dirigida (82.8 %) (Tabla 2). En comparación Katip y cols. (64) informaron que el 67.6 % de los pacientes en la UCI con infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos recibieron dosis de carga. No obstante, estos datos contrastan con

los reportados por Rojek y cols. (65) quienes observaron un uso considerablemente menor de dosis de carga (13.3 %) en su cohorte de pacientes críticos. Varios estudios, como el dirigido por Haseeb y cols. (66) han demostrado la ventaja de iniciar colistina con dosis de carga de 9 millones de UI (equivalente a 300 mg de CBA), ya que permite alcanzar más rápidamente concentraciones plasmáticas estacionarias por encima de 2 mg/L, sin superar 2.4 mg/L para evitar el incremento del daño renal y optimizar el índice PK/PD de colistina, lo que resulta en mejores resultados clínicos en pacientes con infecciones severas por BGN resistentes (67).

El hallazgo de los gérmenes aislados evidencia predominio de *Pseudomonas aeruginosa* (40.3 %), seguida de *Acinetobacter baumannii* (37.2 %) (Tabla 3). Esta distribución difiere de series internacionales donde *A. baumannii* representa la mayoría de los aislamientos. Fahmy y cols. (68) reportaron este patógeno como más frecuente (52.3 %), seguido por *Klebsiella pneumoniae* (27.3 %), hallazgo que coinciden con el de Behera y cols. (69) quienes, en una UCI en la India, observaron también un mayor espectro de aislamientos por *Acinetobacter baumanni*, con *Klebsiella pneumoniae* en segundo lugar, en la mayoría de cultivos respiratorios durante la segunda ola de la pandemia.

El predominio de *Pseudomonas aeruginosa* en nuestra UCI, frente a la mayor frecuencia de *Acinetobacter baumannii* reportada en otras series internacionales, puede explicarse por diferencias en la ecología microbiológica local, el perfil de los pacientes, el tipo de muestras analizadas, la presión antibiótica y las prácticas de higiene y control de infecciones. Por tanto, estas diferencias reflejan la heterogeneidad epidemiológica entre distintas unidades de cuidados intensivos y no contradicen los hallazgos de otros estudios.

En cuanto a la estrategia terapéutica, se muestra un predominio de terapia combinada (91.6 %), principalmente en esquema dual (88.0 %), destacando el régimen de colistina con meropenem (36.1 %) en dosis de 2 g cada 8 h o ajustadas según tasa de filtración glomerular, y colistina con tigeciclina (22.9 %) en dosis altas (100 mg cada 12 h) (Tabla 4). Esta práctica coincide con el estudio nacional de Angles-Yanqui y cols. (70) quienes reportaron el uso frecuente de colistina combinada con meropenem en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* XDR, pero

en mayor proporción de casos (71.4 %), comparada con este estudio. A nivel internacional, Wang y cols. (71) investigaron, en una UCI de Taiwan, el impacto en los resultados clínicos de la combinación más frecuente de tigeciclina con colistina (48 %) u otros antibióticos versus otros regímenes sin tigeciclina, en neumonía por BGN resistente a carbapenémicos, encontrando mejor respuesta clínica y menor mortalidad.

Respecto a la respuesta clínica de colistina, se muestra una tasa favorable de 67.2 % (Tabla 7). Esta cifra es similar a la deducida del trabajo de Angles-Yanqui y cols. (70), quienes informaron una tasa general en la respuesta clínica favorable de 75.0 % (42/56) en pacientes hospitalizados. Sin embargo, el 70.0 % (39) de los pacientes estuvieron en UCI, y 12 fallecimientos ocurrieron solo en este servicio, lo que resultó en una tasa de respuesta clínica favorable del 69.2 % (27/39). En contraste, Wang y cols. (71) en su estudio multicéntrico retrospectivo, compararon dos grupos de pacientes críticos con neumonía por *Acinetobacter baumannii,* uno resistente a carbapenémicos y el otro solo sensible a colistina, encontrando en ambos grupos una menor respuesta favorable, de 51.8 y 46.8 %, respectivamente, comparado con este trabajo. En otro estudio de Wang y cols. (72) realizado en pacientes de UCI con neumonía por BGN resistentes a carbapenémicos, de igual manera se reportó una respuesta clínica por debajo del 50.0 %. Estas diferencias podrían atribuirse a que en estos estudios los pacientes fueron de mayor edad, y presentaron cuadros clínicos más grave, reflejados en mayores puntajes de APACHE II y SOFA, con condiciones comórbidas más avanzados (diabetes, falla cardiaca, cáncer e insuficiencia renal), más casos de pacientes en hemodiálisis y menos casos con dosis de carga de colistina. Así mismo, estos estudios incluyeron pacientes sólo con neumonía, a diferencia de este estudio que incluyó distintos tipos de infección.

En cuanto a la respuesta microbiológica, el 36.2 % (34/94) de los aislamientos de BGN fueron evaluables por contar con cultivo de control al final del tratamiento. En este subgrupo la respuesta microbiológica favorable fue 61.2 % (Tabla 8). Esta cifra podría estar sobreestimada debido a la ausencia de cultivo control en el 63.8 % de los casos, principalmente en pacientes con neumonías con mejoría clínica, ventilatoria, laboratorial y gasométrica, en los que no se consideró repetir los cultivos o las

restricciones impuestas en procedimientos de toma de muestra para reducir la exposición del personal durante la pandemia por COVID-19. Esta limitación impidió una verdadera estimación de este desenlace y la posibilidad de poder identificar los casos con cepas colonizantes. Wang y cols. (61), en pacientes críticos con neumonía por BGN resistentes a carbapenémicos, reportaron menores resultados a los 14 días en la respuesta microbiológica, con 46.4 % para la combinación de colistina + carbapenémicos y 33.3 % para colistina + tigeciclina, sin diferencias significativas. Además, un menor número de ausencia de seguimiento de cultivos en ese estudio fue indeterminado (28.0 y 46.2 %. respectivamente). No obstante. Wang y cols. consideraron erradicación microbiológica dos cultivos consecutivos negativos, a diferencia de nuestro estudio, en el que se determinó la erradicación con un solo cultivo negativo al final del tratamiento. En contraste, en el estudio retrospectivo de Katip y cols. (64) en pacientes con infección por CRAB, la respuesta microbiológica favorable al final de la terapia con colistina fue 57.91 % en el grupo con dosis de carga y 54.03 % en el grupo sin dosis de carga, sin cultivos de seguimiento indeterminado. Por lo tanto, estas estimaciones son mucho más precisas a diferencia de esta investigación, ya que al igual que Wang y cols., define la erradicación del germen, como la no presencia en dos cultivos consecutivos. Después del ajuste estadístico, la dosis de carga se asoció con una mayor probabilidad de respuesta microbiológica.

En relación a las reacciones adversas asociadas a colistina (Tabla 9), luego de excluir a 5 pacientes (figura 3), quienes presentaban creatinina sérica por encima del rango normal antes de iniciar el tratamiento con colistina, la tasa estimada de lesión renal aguda (LRA) fue 43.5 % (20/46). Además, la tasa de incidencia de nefrotoxicidad fue 5.98 por 100 personas-días (figura 4), un valor muy similar al reporte de Alotaib y cols. (63), quienes calcularon una tasa de incidencia de 6.41 por 100 personas-días. La tasa de LRA asociado a colistina en este estudio es también muy cercana al meta-análisis global de Wang y cols. (73), quienes informaron una tasa general de 46.5 %. de acuerdo a los criterios KDIGO. En comparación, Kilic y cols. (74) y Wagenlehner y Cols. (75) reportaron tasas de LRA de 36.5 y 39.1 %, respectivamente. inferiores a las observadas en nuestro estudio. Por otro lado, Wang y cols. (72) y Heybeli y cols. (76) informaron tasas de nefrotoxicidad superiores (52.7 y 69.2 %. respectivamente).

En el estudio, el 70.0 % de los pacientes con LRA asociado a colistina progresaron al estadio 3. Además, el 20 % (4/20) requirió terapía de reemplazo renal. En el trabajo de Kilic y cols. (74) se menciona que la mayoría de pacientes (53.7 %) evolucionaron a LRA estadio 3, según criterios KDIGO, cifra menor a la observada en nuestra cohorte. Por otro lado, Feng y cols. (77) y Heybeli y cols. (76) informaron tasas más bajas de LRA estadio 3 (21 y 28.6 %. respectivamente), de acuerdo con los criterios KDIGO.
En este trabajo, el tiempo promedio para la aparición de lesión renal aguda después de iniciado el tratamiento con colistina fue de 6.6 días, lo cual es coherente con la evidencia científica, que señala que la LRA asociada a colistina suele ocurrir durante los primeros 5 a 7 días de tratamiento (73, 75, 76, 77). Cabe agregar que la literatura describe que la LRA asociada a colistina en pacientes críticos puede alcanzar hasta 55 %; en la mayoría de los casos se presenta estadios leves a moderados, siendo el principal mecanismo de daño renal la necrosis tubular aguda a nivel de las células epiteliales de los túbulos proximales (78).

Una posible causa alternativa al tratamiento con colistina en el desarrollo de lesión renal aguda (LRA) en pacientes críticos es la infección por SARS-CoV-2, particularmente cuando esta cursa con sepsis y una respuesta hiperinflamatoria desencadenada por el síndrome de tormenta de citoquinas (79, 80). El mecanismo fisiopatológico de nefrotoxicidad directa se sustenta en la afinidad del virus por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), presente en alta concentración en podocitos y en células epiteliales de los túbulos proximales del riñón, lo que podría comprometer la función renal (81, 82).
En este trabajo, el 63.0 % de pacientes ingresó a UCI por SARS-CoV-2; sin embargo, la mayor frecuencia de LRA se presentó en los grupos pos-COVID-19 (66.7 %) y sin SARS-CoV-2 (62.5 %), en comparación con el grupo SARS-CoV-2 (31.0 %). No obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.097$) (Tabla 10), lo que sugiere que, dentro de este estudio, la infección viral por sí sola no se asoció significativamente con la aparición de LRA. Aun así, la menor frecuencia de LRA observada en los pacientes con SARS-CoV-2 podría explicarse parcialmente por el uso temprano de corticosteroides, como la dexametasona. En ese sentido, Mejia-Vilet y Cols. (83) reportaron que, en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 sometidos a ventilación mecánica invasiva, la dexametasona se asoció con una menor

incidencia de LRA. De forma concordante, Bülow y Cols. (84) observaron que la administración de corticosteroides antes de la aparición de disfunción renal se asoció con una menor incidencia de LRA (19 % vs. 55.8 %; $p < 0.001$).

Es importante señalar que en este estudio no se evaluaron múltiples factores que podrían influenciar en las diferencias reportadas en las tasas de lesión renal aguda asociada a colistina entre distintos estudios. Entre estos factores se incluyen una mayor duración de tratamiento, dosis no correctamente ajustadas a la tasa de filtración glomerular (TFG), el uso de más de un curso de colistina, la edad, la gravedad del cuadro clínico, niveles más elevados de creatinina, el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos (vancomicina y/o vasopresores) y la preexistencia de gran fracción de pacientes con comorbilidades en etapas más avanzadas, como lo describen los estudios antes señalados (85, 86), así como las consecuencias de la sepsis, shock séptico y/o desencadenados por la infección SARS-CoV-2.

Respecto a otros efectos adversos (Tabla 11), a nivel neurológico se registraron 2 casos (4.0 %) de convulsiones que cumplían con el criterio de secuencia temporal y mejoraron al retirar el uso de colistina. Las investigaciones de Wagenlehner y Cols. (75) y Aysert-Yildiz y Cols. (87) reportaron tasas de neurotoxicidad asociadas a colistina de 3,6 y 7,1 %, respectivamente, valores que se encuentran en un rango similar al hallado en nuestro estudio. La teoría de neurotoxicidad inducida por este fármaco, es que podría alterar la barrera hematoencefálica, lo que activaría la vía del estrés oxidativo, provocando acumulación de especies reactivas de oxígeno, disfunción mitocondrial, inflamación y apoptosis neuronal (88, 89).

Por último, se observó una duración prolongada de estancia en UCI y hospitalaria, con 49 y 59 días, respectivamente, en los sobrevivientes (Tabla 12). En comparación, varios estudios han reportado una estancia en UCI, mucho más corta, que fluctúa entre 15 y 28 días, mientras que en otros estudios la duración de la estancia hospitalaria oscila entre 39 y 59 días (64, 71, 72, 74, 90, 91). Del total de la cohorte estudiada, el 29.4 % (15/51) fueron mayores de 65 años. Este grupo etario, suele presentar mayores tasas de mortalidad y, por consiguiente, una menor estancia hospitalaria. La predominancia de pacientes más jóvenes (≤ 65 años) y el hecho que

casi dos tercios de los pacientes críticos presentarán neumonía por SARS-CoV-2, que generalmente cursan con síndrome de distrés respiratorio agudo, en nuestro trabajo podrían explicar una mayor estancia en UCI y hospitalaria en comparación con otros estudios de pacientes críticos (92, 93).

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados, tales como el tamaño reducido de la muestra, la distribución de los patógenos aislados y la sensibilidad a colistina, factores que podrían variar en otros escenarios. Además, la falta de seguimiento microbiológico en la mayoría de asilamientos iniciales y el hecho de haberse realizado en una única unidad de cuidados intensivos son limitaciones adicionales. Es importante destacar también que este estudio se llevó a cabo durante la época de COVID-19, una patología nueva con predominio de complicaciones respiratorias, especialmente el síndrome de distrés respiratorio agudo, que requirieron pronación. Estas circunstancias particulares podrían haber influido en los resultados y limitan la extrapolación de los hallazgos a otros contextos de pacientes críticos, sí como la atribución causal de lesión renal aguda. En relación a esta complicación, existen múltiples variables confusoras que deben tenerse en cuenta, ya que, en el contexto de pacientes críticos ingresados a UCI, especialmente aquellos con infección severa por SARS-CoV-2, la etiología de la LRA suele ser multifactorial. Resulta complejo aislar de manera absoluta el efecto nefrotóxico directo de la colistina de otros factores concurrentes y altamente prevalentes en esta población, tales como la inestabilidad hemodinámica profunda, el uso prolongado y en altas dosis de vasopresores, la hipoxemia refractaria secundaria al síndrome de distrés respiratorio agudo, la inflamación sistémica severa y el tropismo viral directo del SARS-CoV-2 sobre el epitelio tubular renal.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

- Las bacterias aisladas con mayor frecuencia en los pacientes críticos fueron *Pseudomonas aeruginosa* (40.4 %) y *Acinetobacter baumannii* (37.2 %); asimismo, la mayoría de las infecciones correspondió a neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV).

- El tratamiento con colistina mostró una respuesta clínica favorable en la mayoría de los pacientes críticos (67.2 %), expresada en la mejoría de los parámetros clínicos, de laboratorio y gasométricos, esta última en NAV, sin requerir la adición de nuevos antibióticos.

- La respuesta microbiológica favorable a colistina fue de 61.2 %; sin embargo, este hallazgo podría estar sobreestimado debido a la elevada proporción de casos sin cultivo de control.

- La principal reacción adversa asociada a colistina fue la lesión renal aguda, con una frecuencia de 43.5 %, la cual se presentó principalmente durante la primera semana de tratamiento; en contraste, el evento adverso menos frecuente fue la aparición de convulsiones (4.0 %).

- No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la infección por SARS-CoV-2 y la aparición de lesión renal aguda; en consecuencia, no puede atribuirse a dicha infección una mayor influencia que a la colistina en este desenlace.

- Los pacientes críticos tratados con colistina presentaron una estancia prolongada tanto en UCI como hospitalaria; este hallazgo podría explicarse por la gravedad clínica de los pacientes y por la alta proporción de pacientes menores de 65 años con infección por SARS-CoV-2.

CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet. 2024 ;404:1199–226. Acceso el 12 de mayo de 2025. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
2. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. Geneva: WHO. 2022. Acceso el 25 de mayo de 2025. Disponible en: https://www.who.int/pubLications/i/item/9789240062702
3. World Health Organization. WHO Bacterial Priority Pathogens List. 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research. development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: WHO. 2024. Acceso el 4 de junio de 2025. Disponible en https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461
4. Sulayyim HJA, Ismail R, Hamid AA, & Ghafar NA. Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19:11931. Acceso el 18 de junio 2025. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijerph191911931.
5. Teotônio C, Cavalcanti L, Souza M, & Alves B. Bacterial resistance in intensive care units: a review. IJS - International Journal of Sciences. 2021 ;2(3):71-75. Acceso el 02 de julio de 2025. Disponible en: https://doi.org/10.29327/229003.2.3-12
6. Sharma J, Sharma D, Singh A, Sunita K. Colistin resistance and management of drug resistant infections. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2022; 2022:4315030. Acceso el 21 de julio de 2025. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1155/2022/4315030
7. Panigrahi K, Pathi BK, Poddar N, Sabat S, Pradhan S, Pattnaik D, et al. Colistin resistance among multi-drug resistant gram-negative bacterial isolates from different clinical samples of ICU patients: Prevalence and clinical outcomes. Cureus. 2022; 14(8):e28317. Acceso el 9 de agosto de 2025. Disponible en: https://doi.org/10.7759/cureus.28317.
8. Nang SC, Azad MAK, Velkov T, Zhou QT, & Li J. Rescuing the last-line polymyxins: Achievements and challenges. Pharmacol Rev. 2021; 73:679–728.

Acceso el 28 de agosto de 2025. Disponible en: https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000020

9. Jiang X, Zhang S, Azad MAK, Roberts KD, Wan L, Gong B, et al. Structure-interaction relationship of polymyxins with the membrane of human kidney proximal tubular cells. ACS Infect Dis. 2020; 6:2110–9. Acceso el 5 de setiembre de 2025. Disponible en: https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00190.
10. Diani E, Bianco G, Gatti M, Gibellini D, & Gaibani P. Colistin: Lights and shadows of an older antibiotic. Molecules. 2024; 29(13):2969. Acceso el 14 de setiembre de 2025. Disponible en: https://doi.org/10.3390/molecules29132969.
11. Sisay M, Hagos B, Edessa D, Tadiwos Y, & Mekuria AN. Polymyxin-induced nephrotoxicity and its predictors: a systematic review and meta-analysis of studies conducted using RIFLE criteria of acute kidney injury. Pharmacol Res. 2021; 163:105328. Acceso el 22 de setiembre de 2025. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105328
12. Marín J. Determinación de la respuesta a colistina endovenosa en el tratamiento de la infección por Pseudomona aeruginosa multirresistente en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. [Tesis título profesional]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2008. Acceso el 18 de mayo de 2025. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12672/12700
13. Bruno M, & Juárez J. Uso de colistina en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período febrero a agosto 2012. [Tesis Química Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018. Acceso el 10 de junio de 2025. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12672/4553
14. Lucas R, & Pacheco G. Estudio prospectivo del uso de colistina en el Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de marzo a octubre del 2016. [Tesis título profesional]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018. Acceso el 15 de julio de 2025. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12672/9998
15. Guzmán & Valeriano. Estudio de la utilización de colistina asociada con carbapenems en los servicios de medicina interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el 2018. [Tesis título profesional]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2021. Acceso el 12 de agosto de 2025.

Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12672/16078

16. Monzón C. Evaluación de la utilización de colistín dentro de un hospital de alta complejidad. [Tesis título profesional]. Santiago de Chile: Universidad de Chile 2018. Acceso el 20 de setiembre de 2025. Disponible en: http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/173428
17. Kagami K, Ishiguro N, Yamada T, et al. Efficacy and safety of colistin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli. J Infect Chemother. 2021; 27:473–79. Acceso el 3 de octubre de 2025. Disponible en: doi:10.1016/j.jiac.2020.10.024
18. Katip W, Oberdorfer P, & Kasatpibal N. Effectiveness and nephrotoxicity of loading dose colistin-meropenem versus loading dose colistin-imipenem in the treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infection. Pharmaceutics. 2022; 14(6):1266. Acceso el 19 de octubre de 2025. Disponible en: doi: 10.3390/pharmaceutics14061266
19. Katip W, Uitrakul S, & Oberdorfer P. Clinical Efficacy and Nephrotoxicity of the Loading Dose Colistin for the Treatment of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii in Critically Ill Patients. Pharmaceutics. 2022; 14(1):31. Acceso el 28 de octubre de 2025. Disponible en: doi: 10.3390/pharmaceutics14010031
20. Prasannan BK, Mukthar FC, Unni VN, Mohan S, & Vinodkumar K. Colistin nephrotoxicity-age and baseline kidney functions hold the key. Indian J Nephrol. 2021; 31(5):449–53. Acceso el 5 de noviembre de 2025. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/ijn.IJN_130_20
21. Ali EM, Albarraq AA, Makeen HA, Ezzi A, & Mashragi YAM. Intravenous colistin in the treatment of multidrug-resistant gram-negative organism in tertiary hospital. Jazan. KSA. J Family Med Prim Care. 2021; 10(1):333–38. Acceso el 16 de noviembre de 2025. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1148_20
22. Miniksar ÖH, & Toy E. Incidence and risk factors of nephrotoxicity associated with intravenous colistin use in the intensive care unit. J Surg Med. 2021; 5(8):750–4. Acceso el 18 de febrero de 2025. Disponible en: https://doi.org/10.28982/josam.953207
23. Sangthawan P, Geater AF, Naorungroj S, Nikomrat P, Nwabor OF, & Chusri S. Characteristics. influencing factors. predictive scoring system. and outcomes of

the patients with nephrotoxicity associated with administration of intravenous colistin. Antibiotics (Basel). 2021; 11(1):2. Acceso el de noviembre de 2025. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11010002

24. Ungthammakhun C, Vasikasin V, Simsiriporn W, Juntanawiwat P, & Changpradub D. Effect of colistin combined with sulbactam: 9 g versus 12 g per day on mortality in the treatment of carbapenems resistant Acinetobacter baumannii pneumonia: A randomized controlled trial. Int J Infect Dis. 2024; 149(107267). Acceso el 2 de diciembre de 2025. Disponible en: doi: 10.1016/j.ijid.2024.107267
25. Margalit I, Prendki V, Tishler O, Falcone M, Tiseo G, Leibovici-Weissman Y, et al. Effectiveness and safety of colistin among older adults: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2022; 77(8):2094–104. Acceso el 10 de diciembre de 2025. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkac145
26. Baig M, Rahim S, Khan RN, Memon DD, Ansari ZA, & Khan MA. Efficacy of intravenous colistin monotherapy versus colistin combined with meropenem in patients with multidrug-resistant infections: A retrospective observational study. Cureus. 2023; 15(10):e47342. Acceso el 18 de diciembre de 2025. Disponible en: doi: 10.1038/s41598-022-11061-7
27. Carrasco D, Muñoz-Pichuante D, Olivares F, Fica A, Villa L, & Carrasco G. Effectiveness and toxicity of high-dose colistin treatment in patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Rev Med Chil. 2025; 153(1):35–44. Acceso el 26 de diciembre de 2025. Disponible en: doi: 10.4067/s0034-98872025000100035
28. Vo TPM, Dinh TC, Phan HV, Cao TTM, Duong PT, & Nguyen T. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria in Vietnam: Antibiotic resistance, treatment outcomes, and colistin-associated adverse effects. Healthcare (Basel). 2022; 10(9):1765. Acceso el 5 de enero de 2026. Disponible en: doi: 10.3390/healthcare10091765
29. Simon V, Viswam A, Alexander PS, James E, & Sudhindran S. Colistin versus polymyxin B: A pragmatic assessment of renal and neurological adverse effects and effectiveness in multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: A pragmatic assessment of renal and neurological adverse effects and effectiveness in multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Indian J Pharmacol.

2023; 55(4):229–36. Acceso el 12 de enero de 2026. Disponible en: doi: 10.4103/ijp.ijp_762_20

30. Plan Multisectorial para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos. Gob.pe. Acceso el 7 de octubre de 2025. Disponible en: https://www.gob.pe/48559-plan-multisectorial-para-enfrentar-la-resistencia-a-los-antimicrobianos
31. Ministerio de Salud, Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el sector salud. Lima: portal institucional de la Digemid del Ministerio de Salud; 2018 diciembre. Acceso el 19 de enero de 2026. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf
32. Moghadam MT, Mojtahedi A, Moghaddam MM, Fasihi-Ramandi M, & Mirnejad R. Rescuing humanity by antimicrobial peptides against colistin-resistant bacteria. Appl Microbiol Biotechnol. 2022;106(11):3879–93. Acceso el 28 de enero de 2026. Disponible en: doi: 10.1007/s00253-022-11940-z
33. Binsker U, Käsbohrer A, & Hammerl JA. Global colistin use: a review of the emergence of resistant Enterobacterales and the impact on their genetic basis. FEMS Microbiol Rev. 2022; 46(1):1-37. Acceso el febrero de 2026. Disponible en: doi: 10.1093/femsre/fuab049
34. Camacho-Silvas LA, Portillo-Gallo JH, Rivera-Cisneros AE, Sánchez-González JM, Franco-Santillán R, Duque-Rodríguez J, et al. Multirresistencia, resistencia extendida y panresistencia a antibacterianos en el norte de México. Cir. Cir. 2021; 89(4):426–34. Acceso el 19 de febrero 2026. Disponible en: https://doi.org/10.24875/ciru.20000304
35. Mousavi SMJ, Hosseinpour M, Kodori M, Rafiei F, Mahmoudi M, Shahraki H, et al. Colistin antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms of intrinsic and acquired resistance. Microb Pathog. 2025; 201:107317. Acceso el 25 de febrero de 2026. Disponible en: doi: 10.1016/j.micpath.2025.107317
36. Diani E, Bianco G, Gatti M, Gibellini D, & Gaibani P. Colistin: Lights and shadows of an older antibiotic. Molecules. 2024; 29(13):2969. Acceso el 2 de marzo de 2026. Disponible en: doi: 10.3390/molecules29132969
37. Elias R, Duarte A, & Perdigão J. A molecular perspective on colistin and Klebsiella pneumoniae: Mode of action, resistance genetics, and phenotypic

susceptibility. Diagnostics (Basel). 2021; 11(7):1165. Acceso el 9 de marzo de 2026. Disponible en: doi: 10.3390/diagnostics11071165

38. Aslan AT, & Akova M. The role of colistin in the era of new β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations. Antibiotics (Basel). 2022; 11(2):277. Acceso el 15 de marzo de 2026. Disponible en: doi: 10.3390/antibiotics11020277
39. Zamri PJ, Lim SMS, Sime FB, Roberts JA, & Abdul-Aziz MH. A systematic review of pharmacokinetic studies of colistin and polymyxin B in adult populations. Clin Pharmacokinet. 2025; 64(5):655–89. Acceso el 22 de marzo de 2026. Disponible en: doi: 10.1007/s40262-025-01488-2
40. Zabidi MS, Abu Bakar R, Musa N, Mustafa S, & Wan Yusuf WN. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate sodium and colistin in critically ill patients: A systematic review. Pharmaceuticals (Basel). 2021; 14(9):903. Acceso el 28 de marzo de 2026. Disponible en: doi: 10.3390/ph14090903
41. Mondal AH, Khare K, Saxena P, Debnath P, Mukhopadhyay K, & Yadav D. A review on colistin resistance: An antibiotic of last resort. Microorganisms. 2024; 12(4):772. Acceso el 2 de abril de 2026. Disponible en: doi: 10.3390/microorganisms12040772
42. Gogry FA, Siddiqui MT, Sultan I, & Haq QMR. Current update on intrinsic and acquired colistin resistance mechanisms in bacteria. Front Med (Lausanne). 2021; 8:677720. Acceso el 8 de abril de 2026. Disponible en: doi: 10.3389/fmed.2021.677720
43. Singh S, Sahoo RK, & Sahu MC. Understanding recent developments in colistin resistance: Mechanisms, clinical implications, and future perspectives. Antibiotics (Basel). 2025; 14(10):958. Acceso el 14 de abril de 2026. Disponible en: doi: 10.3390/antibiotics14100958
44. Hurkacz M, Dobrek L, & Wiela-Hojeńska A. Antibiotics and the nervous system-which face of antibiotic therapy is real. Dr. Jekyll (neurotoxicity) or Mr. Hyde (neuroprotection)? Molecules. 2021; 26(24):7456. Acceso el 18 de abril de 2026. Disponible en: doi: 10.3390/molecules26247456
45. Rychlíčková J, Kubíčková V, Suk P, & Urbánek K. Challenges of colistin use in ICU and therapeutic drug monitoring: A literature review. Antibiotics (Basel). 2023; 12(3):437. Acceso el 25 de mayo de 2025. Disponible en: doi: 10.3390/antibiotics12030437

46. Ahumada Topete VH, de Dios Sanchez KJ, Casas Aparicio GA, Hernandez Silva G, & Lopez Vejar CE, Torres Espíndola LM. et al. Adverse events and drug resistance in critically ill patients treated with colistimethate sodium: A review of the literature. Infect Drug Resist. 2023; 16:1357–66. Acceso el 29 de mayo de 2025. Disponible en: doi: 10.2147/IDR.S398930
47. Mirjalili M, Mirzaei E, & Vazin A. Pharmacological agents for the prevention of colistin-induced nephrotoxicity. Eur J Med Res. 2022; 27(1):64. Acceso el 10 de junio de 2025. Disponible en: doi: 10.1186/s40001-022-00689-w
48. Gai Z, Samodelov SL, Kullak-Ublick GA, & Visentin M. Molecular Mechanisms of Colistin-Induced Nephrotoxicity. *Molecules.* 2019; 24(3):653. Acceso el 23 de abril de 2026. Disponible en: https://doi.org/10.3390/molecules24030653
49. Kayambankadzanja RK, Schell CO, Gerdin Wärnberg M, Tamras T, Mollazadegan H, Holmberg M, et al. Towards definitions of critical illness and critical care using concept analysis. BMJ Open. 2022; 12(9):e060972. Acceso el 23 de abril de 2026. Disponible en: doi:10.1136/ bmjopen-2022-060972
50. Christensen M, & Liang M. Critical care: A concept analysis. Int. J. Nurs. Sci. [Internet]. 2023; 10(3):403–13. Acceso el 23 de abril de 2026. Disponible en: doi: 10.1016/j.ijnss.2023.06.020
51. Acute kidney injury (AKI) – KDIGO [Internet]. Kdigo.org. Acceso el 22 febrero de 2026. Disponible en: https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/
52. Mousavi SMJ, Hosseinpour M, Kodori M, Rafiei F, Mahmoudi M, Shahraki H, et al. Colistin antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms of intrinsic and acquired resistance. Microb Pathog. 2025; 201(107317):107317. Acceso el 24 de junio de 2025. Disponible en: doi: 10.1016/j.micpath.2025.107317
53. Jalil AT, Alrawe RTA, Al-Saffar MA, Shaghnab ML, Merza MS, Abosaooda M, et al. The use of combination therapy for the improvement of colistin activity against bacterial biofilm. Braz J Microbiol. 2024; 55(1):411–27. Acceso el 7 de julio de 2025. Disponible en: doi: 10.1007/s42770-023-01189-7
54. Ardebili A, Izanloo A, & Rastegar M. Polymyxin combination therapy for multidrug-resistant, extensively-drug resistant, and difficult-to-treat drug-resistant gram-negative infections: is it superior to polymyxin monotherapy? Expert Rev Anti Infect Ther. 2023; 21(4):387–429. Acceso el 15 de julio de

2025. Disponible: doi: 10.1080/14787210.2023.2184346

55. Dark P, Hossain A, McAuley DF, Brealey D, Carlson G, Clayton JC, et al. Biomarker-guided antibiotic duration for hospitalized patients with suspected sepsis: The ADAPT-sepsis randomized clinical trial: The ADAPT-sepsis randomized clinical trial. JAMA. 2025; 333(8):682–93. Acceso el 28 de julio de 2025. Disponible en: doi: 10.1001/jama.2024.26458
56. Guerreiro GS, Kalil A, Lisboa TC, Nobre V, Coelho L, & Póvoa P. What's the best strategy for biomarker-guided antibiotic therapy in sepsis? Crit Care Sci. 2026;38(e20260340). Acceso el 4 de agosto de 2025. Disponible en: https://doi.org/10.62675/2965-2774.20260340
57. Weiss E, Zahar J-R, Alder J, Asehnoune K, Bassetti M, Bonten MJM, et al. Elaboration of consensus clinical endpoints to evaluate antimicrobial treatment efficacy in future hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia clinical trials. Clin Infect Dis. 2019; 69(11):1912–8. Acceso el 16 de agosto de 2025. Disponible en: doi: 10.1093/cid/ciz093
58. Albin OR, Henig O, Patel TS, Valley TS, Pogue JM, Petty LA, et al. Clinical implications of microbiologic treatment failure in the setting of clinical cure of bacterial pneumonia. Clin Infect Dis. 2020; 71(12):3033–41. Acceso el 29 de agosto de 2025.Disponible en: doi: 10.1093/cid/ciz1187
59. Evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections - Scientific guideline. European Medicines Agency (EMA). 2004. Acceso el 19 de febrero de 2026. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline
60. Haro SAF, Chisag PER, Ruiz SJP, & Caicedo PJE. Tipos y clasificación de las investigaciones. LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades. 2024; 5 (2): 956–66. Acceso el 3 de marzo de 2026. Disponible en: https://doi.org/10.56712/latam.v5i2.1927
61. Wang SH, Yang KY, Sheu CC, Chen WC, Chan MC, Feng JY, et al. Efficacies of colistin-carbapenem versus colistin-tigecycline in critically ill patients with CR-GNB-associated pneumonia: A multicenter observational study. Antibiotics (Basel). 2021; 10(9):1081. Acceso el 20 setiembre de 2025. Disponible en: doi: 10.3390/antibiotics10091081
62. Chen CY, Yang KY, Peng CK, Sheu CC, Chan MC, Feng JY, et al. Clinical

outcome of nosocomial pneumonia caused by Carbapenem-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: a multicenter retrospective observational study. Sci Rep. 2022; 12(1):7501. Acceso el 22 de setiembre de 2025. Disponible en: doi: 10.1038/s41598-022-11061-7

63. Alotaibi FM, Alshehail BM, Al Jamea ZAH, Joseph R, Alanazi AH, Alhamed NA, et al. Incidence and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity associated with the international consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: A retrospective study in a tertiary care hospital, Saudi Arabia. Antibiotics (Basel). 2022; 11(11):1569. Acceso el 10 de octubre de 2025. Disponible en: doi: 10.3390/antibiotics11111569
64. Katip W, Uitrakul S, & Oberdorfer P. Clinical efficacy and nephrotoxicity of the loading dose colistin for the treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in critically ill patients. Pharmaceutics. 2021; 14(1):31. Acceso el 21 de octubre de 2025. Disponible en: doi: 10.3390/pharmaceutics14010031
65. Rojek SW, Wojtowicz I, Taccone FS, & Duszynska W. Colistin use for the treatment of multi-drug-resistant Gram-negative severe infections in ICU patients: A single-center study. J Clin Med. 2025; 14(3):797. Acceso el 3 de noviembre de 2025. Disponible en: doi: 10.3390/jcm14030797
66. Haseeb A, Faidah HS, Alghamdi S, Alotaibi AF, Elrggal ME, Mahrous AJ, et al. Dose optimization of colistin: A systematic review. Antibiotics (Basel). 2021; 10(12):1454. Acceso el 15 de noviembre de 2025. Disponible en: doi: 10.3390/antibiotics10121454
67. Gontijo AVL, & Cavalieri AVG. Optimal control for colistin dosage selection. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2021;48(6):803–13. Acceso el de noviembre de 2025. Disponible en: doi: 10.1007/s10928-021-09769-6
68. Fahmy AM, Elgendy MO, Mohamed AA, Imam MS, Alharbi AN, Al-Anezi MH, et al. The efficacy and tolerability of colistin versus non-colistin antimicrobial regimens among hospitalized COVID-19 patients with multidrug-resistant bacterial superinfection: An observational multicenter study. Medicina (Kaunas). 2025; 61(5):884. Acceso el 8 de diciembre de 2025. Disponible en: doi: 10.3390/medicina61050884
69. Behera B, Tripathy S, Venkateshan M, Mahapatra A, Mohanty S, Gupta K, et al. Spectrum of bacterial pathogens in critical COVID-19 patients admitted in

intensive care units of a tertiary care hospital during the first and second wave of the pandemic. J Assoc Physicians India. 2022; 70(2):11-12. Acceso el 5 de marzo de 2026. Disponible en: https://reference.medscape.com/medline/abstract/35436819

70. Angles-Yanqui E, Chumbes-Pérez J, & Huaringa-Marcelo J. Colistina en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* extensivamente resistentes (XDR) en un hospital de tercer nivel. Infectio. 2020; 24(4):201. Acceso el 6 de enero de 2026. Disponible en: https://doi.org/10.22354/in.v24i4.876
71. Wang SH, Yang KY, Sheu CC, Lin YC, Chan MC, Feng JY, et al. The prevalence, presentation and outcome of colistin susceptible-only *Acinetobacter baumannii*-associated pneumonia in intensive care unit: a multicenter observational study. Sci Rep. 2023; 13(1):140. Acceso el 6 de enero de 2026. Disponible en doi:10.1038/s41598-022-26009-0.
72. Wang SH, Yang KY, Sheu CC, Chen WC, Chan MC, Feng JY, et al. The necessity of a loading dose when prescribing intravenous colistin in critically ill patients with CRGNB-associated pneumonia: a multi-center observational study. Crit Care. 2022; 26(1):91. Acceso el 8 de enero 2026. Disponible en: doi:10.1186/s13054-022-03947-9
73. Wang JL, Xiang BX, Song XL, Que RM, Zuo XC, & Xie Y-L. Prevalence of polymyxin-induced nephrotoxicity and its predictors in critically ill adult patients: A meta-analysis. World J Clin Cases. 2022; 10(31):11466–85. Acceso el 10 de enero 2026. Disponible en: doi: 10.12998/wjcc.v10.i31.11466
74. Kilic I, Ayar Y, Ceylan İ, Kaya PK, & Caliskan G. Nephrotoxicity caused by colistin use in ICU: a single centre experience. BMC Nephrol. 2023; 24(1):302. Acceso el 14 de enero 2026. Disponible en: doi: 10.1186/s12882-023-03334-8
75. Wagenlehner F, Lucenteforte E, Pea F, Soriano A, Tavoschi L, Steele VR, et al. Systematic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins. Clin Microbiol Infect. 2021; 27(5):671–86. Acceso el 18 de enero 2026. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.009
76. Heybeli C, Canaslan K, Oktan MA, Yıldız S, Arda HÜ, & Cavdar C. Acute kidney injury following colistin treatment in critically-ill patients: may glucocorticoids

protect? J Chemother. 2021; 33(2):85–94. Acceso el 22 de enero 2026. Disponible en doi:10.1080/1120009X.2020.1770027

77. Feng JY, Lee YT, Pan SW, Yang KY, Chen YM, Yen DHT, et al. Comparison of colistin-induced nephrotoxicity between two different formulations of colistin in critically ill patients: a retrospective cohort study. Antimicrob Resist Infect Control. 2021; 10(1):111. Acceso el 28 de enero 2026. Disponible en: doi:10.1186/s13756-021-00977-w
78. Mahmoud MA, & Alharbi M. Molecular mechanisms attributed to colistin renal proximal tubular epithelial cytotoxicity. Saudi Pharm J. 2025; 33(6):45. Acceso el 7 de febrero de 2026. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s44446-025-00049-9
79. Ertuğlu LA, Kanbay A, Afşar B, Elsürer Afşar R, Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. Tuberk Toraks. 2020; 68(4):407-18. Acceso el 4 de mayo de 2026. Disponible en: doi: 10.5578/tt.70010
80. Chebotareva N, Berns S, Androsova T, Moiseev S. Acute kidney damage in COVID-19 patients. Clin Nephrol. 2021; 95(5):227-39. Acceso el 4 de mayo de 2026. Disponible en: doi: 10.5414/CN110357
81. Bari A, Alam MR, Islam S, Islam MN, Faroque MO, Amin N. Proximal tubular dysfunction as a predictor of AKI in hospitalized COVID-19 patients. PLoS One. 2024; 19(6):e02984. Acceso el 4 de mayo del 2026. Disponible en: doi: 10.1371/journal.pone.0298408
82. Trifi A, Abdellatif S, Masseoudi Y, Mehdi A, Benjima O, Seghir E, et al. COVID-19-induced acute kidney injury in critically ill patients: epidemiology, risk factors, and outcome. Acute Crit Care. 2021; 36(4):308-16. Acceso el 4 de mayo de 2026. Disponible en: doi: 10.4266/acc.2021.00934
83. Mejia-Vilet JM, Del Toro-Cisneros N, Caballero-Islas AE, Martínez-Rueda AJ, Hernández-Flores J, Proaño-Zamudio JA, et al. Acute kidney injury in critical care COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation: the potential preventive role of dexamethasone. Rev Invest Clin. 2023;75(2):76-89. Acceso el 05 de abril de 2026. Disponible en: doi:10.24875/RIC.23000034
84. Bülow Anderberg S, Huckriede J, Hultström M, Larsson A, de Vries F, Lipcsey M, eat al. Association of corticosteroid therapy with reduced acute kidney injury and lower NET markers in severe COVID-19: an observational study. Intensive

Care Med Exp. 2024; 12:85. Acceso el 05 de abril de 2026. Disponible en: doi: 10.1186/s40635-024-00670-3

85. Mirjalili M, Mirzaei E, & Vazin A. Pharmacological agents for the prevention of colistin-induced nephrotoxicity. Eur J Med Res. 2022; 27(1):64. Acceso el 30 de enero 2026. Disponible en: doi: 10.1186/s40001-022-00689-w
86. Deniz M, & Alişik M. Risk factors and prognosis for the development of acute kidney injury in patients using colistin in the intensive care unit: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2024; 103(2):e36913. Acceso el 4 febrero de 2026. Disponible en: doi: 10.1097/MD.0000000000036913
87. Aysert-Yildiz P, Özgen-Top Ö, Şentürk AF, Kanik S, Özger HS, & Dizbay M. Polymyxin B vs. colistin: the comparison of neurotoxic and nephrotoxic effects of the two polymyxins. BMC Infect Dis. 2024;24(1):862. Acceso el 12 de febrero de 2026. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12879-024-09759-2
88. Guzman L, Parcerisas A, Cano A, Sánchez-López E, Verdaguer E, Auladell C, et al. Colistin treatment causes neuronal loss and cognitive impairment via ros accumulation and neuronal plasticity alterations. Biomed Pharmacother. 2025; 183(117839):117839. Acceso el 15 de febrero de 2026. Disponible en: doi: 10.1016/j.biopha.2025.117839
89. Soroudi S, Mousavi G, Jafari F, & Elyasi S. Prevention of colistin-induced neurotoxicity: a narrative review of preclinical data. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024; 397(6):3709–27. Acceso el 18 de febrero de 2026. Disponible en: doi. 10.1007/s00210-023-02884-w
90. Russo A, Bruni A, Gullì S, Borrazzo C, Quirino A, Lionello R, et al. Efficacy of cefiderocol- vs colistin-containing regimen for treatment of bacteraemic ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in patients with COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2023; 62(1):106825. Acceso el 20 de febrero de 2026. Disponible en: doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106825
91. Maasdorp SD, Potgieter S, Glover E, & Joubert G. Treatment outcomes of Acinetobacter baumannii -associated pneumonia and/or bacteraemia at the intensive care unit of Universitas Academic Hospital, Bloemfontein, South Africa. Afr J Thorac Crit Care Med. 2021; 27(1):10.7196. Acceso el 22 de febrero de 2026. Disponible en doi: 10.7196/AJTCCM.2021.v27i1.122

92. Alimohamadi Y, Yekta EM, Sepandi M, Sharafoddin M, Arshadi M, & Hesari E. Hospital length of stay for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Multidiscip Respir Med. 2022; 17(1):856. Acceso el 24 de febrero de 2026. Disponible en: doi: 10.4081/mrm.2022.856
93. Karayiannis D, Kakavas S, Bouloubasi Z, & Mastora Z. COVID-19 disease and outcomes among critically ill patients: The case of medical nutritional therapy. Nutrients. 2022; 14(7):1416. Acceso el 3 de marzo de 2026. Disponible en: doi: 10.3390/nu14071416

CAPÍTULO IX. ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos

Anexo 2. Hoja de Seguimiento Farmacoterapéutico

Anexo 3. Parámetros de laboratorio, clínico y gasométrico del tratamiento con colistina

Anexo 4. Esquemas de tratamiento antibiótico con colistina

Anexo 5. Operacionalización de variables

Anexo 6. Matriz de consistencia

Anexo 7. Dictamen de inscripción del proyecto de tesis

ANEXO 1.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Datos del paciente

Nombres o iniciales:			Historia Clínica:
Edad:	Sexo:	Peso (Kg):	Talla (cm):
F.I al hospital:	F.I a UCI		
F. final del hospital:	F. final de UCI:		
Diagnóstico de ingreso a UCI:			Comorbilidades:
Puntaje SOFA:	Puntaje APACHE II:		Estado nutricional:
Condición de alta	Vivo	Muerto	

Colistina durante su estancia en UCI

Uso de dosis de carga	Si	No	Dosis mantenimiento diaria (mg/Kg/d):
Duración del tratamiento:			
Nro de cursos:	Monoterapia/combinada:		Tipo de infección:
Shock séptico - inicio del tratamiento:	Si	No	
Shock séptico - final del tratamiento:	Si	No	
Respuesta Clínica:	Favorable	Desfavorable	
Respuesta Microbiológica:	Favorable	Desfavorable	No evidencia

Fuente: Elaboración propia

ANEXO 2.

HOJA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Nombres o iniciales del paciente:	Historia Clínica:

Antibiótico	**Dosis**	**Frec.**	**Fecha**						
			Inicio						**Final**
Resultados de Cultivos	T (°C)								
	Leucocitos. x 10^3								
Fecha:	Abastonados (%)								
	PCR								
	PCT								
	PaO_2FiO_2								
	FiO_2								
	Crs (mg/dL)								
	Hemodiálisis								
	TGP/TGO								
	Bilirrubinas								
Nefrótoxico Concomitante	**Dosis**	**Frec.**	**Fecha**						
Vasopresor	**Dosis**	**Frec.**	**Fecha**						

Fuente: Elaboración propia

T: Temperatura. PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina.

PaO_2FiO_2: Presión arterial de oxígeno/Fracción de inspiración de oxígeno

Crs: creatinina sérica

TGP: Transaminasa pirúvica. TGO: transaminasa glutámica oxalacética

ANEXO 3.

Parámetros de laboratorio, clínico y gasométrico del tratamiento con colistina		
	Previo al inicio	**Al final**
Leucocitos, ($x10^3/\mu L$) [M (Q1- Q3)]	14.5 (11.8-21.3)	11.9 (9.4-16.9)
PCR, (mg/dL) [M (Q1- Q3)]	232 (85-299)	64.5 (32.7-235.5)
PCT, (ng/mL) [M (Q1- Q3)]	0.46 (0.18-1.57)	0.24 (0.09-0.77)
Temperatura, (°C) [M (Q1- Q3)]	37.8 (36.8-38)	36.8 (36.5-37.4)
TGO. (U/L) [M (Q1- Q3)]	56.5 (38-81.8)	56 (35-110)
TGP, (U/L) [M (Q1- Q3)]	36.5 (24.2-109)	44 (23.5-78.5)
Bilirrubina total, (mg/dL) [M (Q1- Q3)]	0.3 (0.20-0.72)	0.3 (0.18-0.48)
PaO_2/FiO_2 ([M (Q1- Q3)]	195 (163-243)	319 (219-396)

PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina
TGO: Transaminasa glutámico oxalacética. TGP: Transaminasa pirúvica
PaO_2FiO_2: Presión arterial de oxígeno/Fracción de inspiración de oxígeno

ANEXO 4.

Esquemas de tratamiento antibiótico				
Cursos	**Número pacientes**	**Número esquemas**	**Colistina monoterapia o combinada** Colistina + **Antibiótico X** → ® Reemplazado por Antibiótico Y.	
1C	1	2	• Colistina + **Ampicilina/Sulbactam D.A** → ® Piperacilina/Tazobactam	
1C	15	15	• Colistina + Meropenem D.A	
1C	2	4	• Colistina + **Ampicilina/Sulbactam D.A** → ® Tigeciclina D.A	
1C	3	3	• Colistina	
1C	3	3	• Colistina + Ampicilina/Sulbactam D.A	
1C	1	2	• Colistina + Tigeciclina D.A → Colistina	
1C	1	2	• Colistina + **Ampicilina/Sulbactam D.A** → ® Tigeciclina D.A	
1C	3	3	• Colistina + Tigeciclina D.A	
1C	1	1	• Colistina + Tigeciclina D.E	
1C	1	2	• Colistina + **Meropenem D.A** → ® Piperacilina/Tazobactam	
1C	1	2	• Colistina + Tigeciclina D.A → ® Amikacina	
1C	1	2	• Colistina + **Meropenem D.E** → ® Ampicilina/Sulbactam D.A	
1C	1	3	• Colistina + **Meropenem D.A** → ® **Tigeciclina D.A** → ® Cefepima	
1C	1	3	• Colistina + **Meropenem D.A** → ® **Tigeciclina D.A** → ® Ampicilina/Sulbactam D.A	
1C	1	2	• Colistina + Imipenem/C. → Imipenem/C. + Ampicilina/Sulbactam D.A	
1C	1	1	• Colistina + Amikacina	
1C	1	2	• Colistina + Meropenem D.A + Tigeciclina D.A → Tigeciclina D.A	
1C	1	2	• Colistina + **Meropenem D.E** → ® Meropenem D.A	
2C	2	4	• Colistina + Ampicilina/Sulbactam D.A	• Colistina
2C	3	6	• Colistina + Meropenem D.A	• Colistina + Meropenem DA
2C	1	2	• Colistina	• Colistina + Tigeciclina D.A
2C	1	3	• Colistina + Ampicilina/Sulbactam D.A	• Colistina + **Piperacilina/Tazob** → ® Meropenem D.A
2C	1	3	• Colistina + Tigeciclina D.A	• Colistina + **Tigeciclina D.A** → ® Meropenem D.A + Amikacina
2C	1	3	• Colistina + **Ampicilina/Sulbactam D.A**	→ ® Tigeciclina D.A • Colistina + Meropenem D.A
2C	1	2	• Colistina + Tigeciclina D.A	• Colistina + Tigeciclina D.A
2C	1	3	• Colistina + **Meropenem D.A**	→ ® Tigeciclina D.A • Colistina + Meropenem D.A
3C	1	3	• Colistina + **Tigeciclina D.A**	• Colistina + Imipenem/Cilastatina • Colistina + Meropenem D.A
TOTAL	**51**	**83**		

Fuente propia

1C, 2C, 3C: Uno, dos o tres cursos de tratamiento de colistina por paciente durante su estancia en UCI.
En tratamientos de un curso (1C) Colistina + **Antibiótico X** → se continúa colistina y Antibiótico X es ® Reemplazado por Antibiótico Y.

ANEXO 5.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Dimensiones	Indicadores
Variable X					
Uso de colistina en infecciones por *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli* MDR o XDR	Especificación de indicaciones médicas relacionadas al diagnóstico, en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, MDR o XDR con una pauta de dosificación, duración del tratamiento, en monoterapia o terapia combinada	Uso intrahospitalario en la UCI del HNDM en infecciones por bacterias gram negativas MDR o XDR, demostrada microbiológicamente.	Cuantitativa discreta	Dosificación	Número de pacientes con dosis de carga
					Dosis de mantenimiento y frecuencia de administración
			Cuantitativa discreta	Duración de tratamiento	Número de días de terapia administrada (promedio ± DE)
			Cuantitativa discreta	Esquema terapéutico	Número de pacientes con monoterapia
					Número de pacientes con terapia antibiótica combinada
			Cualitativa	Diagnóstico	Número de ocurrencias según tipo de infección
Variable Y					
Seguridad de uso de colistina y la respuesta frente al tratamiento	Perfil de seguridad que describe posibles reacciones adversas derivadas de la prescripción iniciada con tratamiento empírico; resultados microbiológicos obtenidos por la monoterapia o terapia combinada y respuesta clínica	Perfil de seguridad que describe posibles reacciones adversas derivadas de la prescripción iniciada con tratamiento empírico y resultados microbiológicos obtenidos por la monoterapia o terapia combinada y respuesta clínica de los pacientes críticos de la UCI-HNDM	Cualitativa	Reacciones adversas	Número de pacientes con eventos de:
					• Nefrotoxicidad
					• Neurotoxicidad
					• Otras reacciones adversas
			Cuantitativa discreta	Estancia hospitalaria	Días de permanencia hospitalaria (promedio ± DE)
			Cualitativa	Respuesta microbiológica	Cultivo microbiológico de A*cinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, obtenido al final del tratamiento.
					• Favorable
					• No Favorable
					• Indeterminado
			Cualitativa	Respuesta clínica	Resolución de signos de infección, temperatura anormal, leucocitosis, leucopenia, reactantes inflamatorios elevados (PCR y PCT), estado hemodinámico alterado, disminución de los requerimientos de oxígeno e incremento de PaO_2/FiO_2 (Neumonía)
					• Favorable
					• Desfavorable
Intervinientes					
Edad	Número de años registrados en la historia clínica.		Cuantitativa discreta	Edad	Años (promedio ± DE)
Sexo	Características fenotípicas		Cualitativa	Sexo fenotípico	Número de pacientes de sexo masculino
					Número de pacientes de sexo femenino
Comorbilidades	Es la presencia de una o más enfermedades adicionales que ocurren concomitantemente con la enfermedad principal.		Cualitativa	Comorbilidades	Número de pacientes con: Hipertensión arterial, ERC, Cardiopatía isquémica, Diabetes mellitus, Hepatopatías. ECV. SARS-Covid. EPOC. Inmunosupresión

ANEXO 6.

MATRIZ DE CONSISTENCIA

Problemas	Objetivos	Hipótesis
Problema general	**Objetivo General**	
¿Cuáles son los efectos adversos de la colistina endovenosa utilizada en el tratamiento de infecciones con *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli,* MDR o XDR, en la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo, mayo a Setiembre 2021? ¿Cuál es la respuesta al tratamiento con Colistina en pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo con infecciones provocados por *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli, MDR o XDR?*	Determinar la seguridad y respuesta de colistina endovenosa al tratamiento de las infecciones con *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli,* MDR o XDR en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital Nacional Dos de Mayo de Mayo, mayo a setiembre 2021.	El tratamiento con colistina en pacientes críticos por infecciones con *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli,* MDR o XDR en la UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo, entre mayo y septiembre de 2021, está asociado con la aparición de reacciones adversas, y con una respuesta favorable al tratamiento en términos de respuesta clínica y microbiológica.
Problemas específicos	**Objetivos específicos**	
¿Cuáles son las reacciones adversas detectadas por el uso con colistina?	Identificar las reacciones adversas detectadas por el uso con colistina.	
¿Cuál es la respuesta microbiológica frente al tratamiento con colistina?	Determinar la respuesta microbiológica frente al tratamiento con colistina.	
¿Cuál es la respuesta clínica al tratamiento con colistina?	Determinar la respuesta clínica al tratamiento con colistina.	
¿Cuál es el tiempo de hospitalización de los pacientes tratados con colistina?	Determinar el tiempo de hospitalización de los pacientes tratados con colistina.	

ANEXO 7.

DICTAMEN DE INSCRIPCIÓN DEL PROYECTO DE TESIS

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

DICTAMEN N° 00025-FFB-UPG-2021

Lima, 29 de marzo de 2021

Vista la solicitud de fecha 09 de febrero de 2021 de don **LUIS ÁNGEL AGUILAR HUAMÁN,** alumno de la Segunda Especialidad en Farmacia Clínica de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, con código de matrícula **Nº 18047094**, quien solicita la inscripción de la Tesis para optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica.

CONSIDERANDO:

Que, don **LUIS ÁNGEL AGUILAR HUAMÁN**, mediante solicitud de fecha 09 de febrero de 2021, solicita la inscripción de la Tesis intitulado: **"REACCIONES ADVERSAS Y RESPUESTA A COLISTINA EN PACIENTES CRÍTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO, MAYO - SETIEMBRE 2021";** asimismo, propone a la Mg. **Jesús Victoria Rumiche Briceño,** como asesora y co asesora Mg. **Ana María Virginia Chávez Fernández** del mencionado Tesis;

Que, mediante Resolución Rectoral Nº 04790-R-18 del 08 de agosto de 2018, se aprueba el Reglamento General de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos con vigencia a partir de la fecha;

Que, con el Oficio N° 00047/FFB-UPG/2021 de fecha 15 de febrero de 2021, el Director de la Unidad de Posgrado designó al Dr. Yovani Martin Condorhuamán Figueroa, como revisor de la Tesis antes mencionada;

Que, con documento S/N de fecha 10 de marzo de 2021, el Dr. Yovani Martin Condorhuamán Figueroa, Docente designado para la revisión, informa que las observaciones realizadas a la Tesis antes mencionado, fueron subsanadas por el interesado, el cual es presentado por el asesor de Tesis con documento S/N de fecha 18 de marzo de 2021;

Que, luego de la evaluación correspondiente, la Unidad de Posgrado, acuerda aprobar la solicitud del interesado, y;

Que, mediante Resolución de Decanato N° 000506-2020-D-FFB/UNMSM de fecha 30 de diciembre del 2020 de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, se designó al Dr. Jorge Leonardo Jave Nakayo, con código N° 0A2033, como Director de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, a partir del 30 de diciembre del 2020;

Estando a las atribuciones contenidas en la Resolución Rectoral Nº 03028-R-10 de fecha 07 de junio del 2010, Estatuto de la Universidad y Ley Universitaria N° 30220, que le confieren al Director de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica;

SE DICTAMINA:

1º Aprobar la inscripción de la Tesis intitulado: **"REACCIONES ADVERSAS Y RESPUESTA A COLISTINA EN PACIENTES CRÍTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO, MAYO - SETIEMBRE 2021"**; de don **LUIS ÁNGEL AGUILAR HUAMÁN,** alumno de la Segunda Especialidad en Farmacia Clínica de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, con código de matrícula **N.º18047094.**

2º Designar a la Mg. **Jesús Victoria Rumiche Briceño,** como asesora y co asesora Mg. **Ana María Virginia Chávez Fernández** del mencionado Tesis.

3º Autorizar a don **LUIS ÁNGEL AGUILAR HUAMÁN** la realización de la Tesis que le permita optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica.

Regístrese, comuníquese y archívese.

UNMSM
Firmado digitalmente por JAVE NAKAYO Jorge Leonardo FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 29.03.2021 12:30:58 -05:00

DR. JORGE LEONARDO JAVE NAKAYO
DIRECTOR

JLJN/ecj

PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Prestaciones y Aseguramiento en Salud | Hospital Nacional Dos de Mayo

"Año del Bicentenario del Perú : 200 Años de Independencia "

CARTA N° 081 -2021-DG-HNDM

CARGO

Lima, 13 de mayo 2021

Médico:
LUIS ANGEL AGUILAR HUAMÁN
Investigador Principal
Presente.-

ASUNTO : AUTORIZACIÓN Y APROBACIÓN PARA REALIZAR ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

REF. : Expediente N°02205 Registro N°010245

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarle cordialmente y al mismo tiempo comunicarle que con Informe N°0249-2021-OACDI-HNDM indica que no existe ningún inconveniente en que se desarrolle el estudio de investigación titulado:

"REACCIONES ADVERSAS Y RESPUESTA A COLISTINA EN PACIENTES CRÍTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO, MAYO – SETIEMBRE 2021"

En tal sentido esta oficina autoriza la realizacion del estudio de investigación, consecuentemente el investigador deberá cumplir con el compromiso firmado, mantener comunicación continua sobre el desarrollo del trabajo y remitir una copia del estudio al concluirse.

La presente aprobación tiene vigencia a partir de la fecha y **expira el 12 de mayo del 2022.**

PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Prestaciones y Aseguramiento en Salud | Hospital Nacional Dos de Mayo

MEMORANDO N° 359–2021–OACDI-HNDM

CARGO

A : **DR. JAIME W. DIAZ SUAREZ**
Jefe del Departamento de Emergencia y Cuidados Críticos

ASUNTO : Solicito informe de factibilidad de proyecto de investigación

FECHA : Lima, 15 de abril 2021

Comunico a Ud. que el M.R.: **LUÍS ANGEL AGUILAR HUAMÁN,** solicitan autorización para realizar en este nosocomio el proyecto de investigación titulado:

"REACCIONES ADVERSAS Y RESPUESTA A COLISTINA EN PACIENTES CRÍTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO, MAYO-SETIEMBRE 2021"

Se solicita tenga a bien informar la factibilidad de brindar información y/o uso de campo clínico para la ejecución del proyecto en el servicio de UCI del departamento a su cargo.

Agradezco anticipadamente su amable colaboración.

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
Dr. JHNNY RICARDO ROJAS DELGADO
C.M.P. 21776 R.N.E. 19956
Jefe de la Oficina de Apoyo a la Capacitación, Docencia e Investigación

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
17:24 20 ABR 2021
RECIBIDO
Hora: Firma:
DEPARTAMENTO DE EMERGENCIA

Adjunto: Proyecto de investigación

C. c: Archivo (03)
MEMO N°045-EI

JRMD/YFS/eva