

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO**  
**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**  
**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



**TESIS II**

**“Supervivencia de pacientes con infecciones nosocomiales tratados con Colistina aprobado por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, 2010-2012”**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN FARMACIA Y  
BIOQUÍMICA**

**AUTORES:**

- Cisneros Ruiz Maira Lizbett
- Custodio Plasencia Erinson

**ASESOR:** Carmen Luisa Marin Tello

TRUJILLO – PERÚ

2013

## **AGRADECIMIENTOS**

### ***A DIOS:***

***Mi amigo, mi Padre; a Él le agradezco todo lo que ahora tengo, una familia hermosa y unos amigos incondicionales.***

### ***A MIS PADRES:***

***A Gracia Ruiz E. y Adalberto Cisneros V. Los padres más maravillosos, los que me enseñaron que en esta vida todo se logra con esfuerzo, perseverancia y amor por las cosas que haces. A ustedes mi agradecimiento, respeto y admiración.***

### ***A MIS ABUELOS:***

***A mis abuelos que son las personas más lindas y cariñosas que uno puede tener, por su apoyo incondicional siempre, Gracias.***

**MAIRA CISNEROS RUIZ**

**A DIOS:**

*Mi creador y mi fortaleza incondicional, por la vida de día a día, por su gran amor, por su bondad, por la paciencia que me brinda en momentos necesarios, por sus conocimientos que se nos regala como dones para nuestro bien, un nuevo fruto de su creación, de nosotros, gracias a su poder y por disposición suya, gracias por guiarme en el camino más estrecho y por protegerme en los días más peligrosos, este trabajo te lo dedico por los infinitos milagros de todos los días, para siempre gracias.*

***Erinson Gerhald***

***A mi querida abuelita: Gregoria Nicolaza Rodríguez Quilcate***

*Por tus grandes consejos, tu apoyo incondicional, por ser la última esperanza puesta en mí, por ayudarme a crecer, enseñarme a reunir lo mejor de mí, de mi familia, de mis seres queridos y de mi alrededor en sí, gracias por enseñarme que la sonrisa no es sólo el producto de las alegrías, sino la respuesta necesaria ante el problema más caótico, por ser la mano en mi espalda cuando la motivación me era esquiva, por ayudarme a confiar en los demás, ha apoyarme en mi prójimo, ha ayudarlo desinteresadamente y sobre todo a sentirse realizado con el bienestar de todos, incluso de quien no posee la mejor mirada puesta en ti, gracias porque estoy en este momento donde estoy y soy lo que soy gracias a ti, mamanita querida*

***A mi amada madre: Rosa Rosenda Plasencia Rodríguez***

*Mi modelo a seguir, mi persona favorita en la vida, mi profunda admiración, desde que mi inteligencia empezó a valorar tu grandioso esfuerzo para mi crecimiento, tú que me diste la vida, me viste nacer, me enseñaste lo necesario desde que abrí mis ojos a este mundo, tú que nunca me has abandonado, aún cuando los kilómetros que separaban nuestros corazones era cada vez mayor, tú que no me abandonas, tu interés en mí es la fuente de la importancia de todo trabajo que he desarrollado a lo largo de mi paso por este mundo, porque todo te lo debo a ti, y cada logro en mi vida será siempre gracias a ti, te amo...*

***Erinson Gerhald***

## **JURADO DICTAMINADOR**

---

**Dra. Q. F.ANA MARÍA GUEVARA VÁSQUEZ**

---

**M.Sc. Q. F. CARMEN LUISA MARÍN TELLO**

---

**Dr. Q.F. JULIO CAMPOS FLORIÁN**

## **PRESENTACIÓN**

Señores miembros del jurado dictaminador:

Dado cumplimiento lo establecido por el reglamento de grados y títulos de la facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, sometemos a vuestra honorable consideración y elevado criterio el presente informe final de tesis II:

**“SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON INFECCIONES NOSOCOMIALES  
TRATADOS CON COLISTINA APROBADO POR EL COMITÉ  
FARMACOLÓGICO DEL HOSPITAL IV VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY,  
2010-2012”**

Es propicia esta oportunidad para manifestarle nuestro más sincero reconocimiento a nuestra alma mater y toda su plana docente, que con su capacidad y buena voluntad contribuyeron a nuestra formación profesional.

Dejo a vuestro criterio señores miembros del jurado dictaminador la calificación del presente trabajo de investigación científica.

---

**Custodio Plasencia, Erinson**

---

**Cisneros Ruiz, Maira Lizbett**

## ÍNDICE

	Página
i. RESUMEN .....	i
ii. ABSTRACT .....	ii
I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. MATERIAL Y MÉTODOS .....	10
III. RESULTADOS .....	22
IV. DISCUSIÓN .....	27
V. CONCLUSIONES .....	33
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	34
VII. ANEXOS .....	39

## RESUMEN

Objetivo: Determinar La supervivencia de pacientes con infecciones nosocomiales tratados con colistina aprobado por el Comité Farmacológico del hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, 2010-2012. Material y métodos: El presente trabajo de investigación es un estudio retrospectivo- descriptivo de corte transversal.. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, multi o pan resistentes y sensibles a Colistina, cuyas historias clínicas fueron evaluadas y aprobadas por el Comité Farmacológico del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el período 2010-2012. Se hizo uso del método de Kaplan Meier para determinar la supervivencia de dichos pacientes. Resultados: Se determinó la Tabla de Vida y la Curva de supervivencia mencionando que el intervalo de tiempo de administración de Colistina fue de un promedio de 17 días, el promedio de edad de pacientes fue de 56 años y el nivel de supervivencia fue alto dentro de los intervalos acumulados en los primeros 17 días correspondientes al uso en promedio de Colistina. La causa de muerte dentro de los primeros 17 días corresponde al mal estado del paciente que no puede soportar el tratamiento. Conclusiones: Se determinó el nivel de Supervivencia de pacientes con infecciones nosocomiales tratados con colistina aprobado por el Comité Farmacológico del hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, 2010-2012. Se elaboró así mismo la tabla de vida y la curva de Supervivencia. Lo que nos muestra resultados favorables al tratamiento con Colistina.

**PALABRAS CLAVE:** Colistina, Kaplan Meier, Supervivencia.

## ABSTRACT

Objective: To determine the survival of patients with nosocomial infections treated with colistin approved by the Pharmacological Committee IV Victor Lazarte Echegaray Hospital 2010-2012. Methods: The present research is a retrospective cross-sectional descriptive .. We included patients aged 18 years or bread multi sensitive and resistant to colistin, whose records were evaluated and approved by the Pharmacological Committee Victor Lazarte Echegaray Hospital in 2010-2012. Use was made of Kaplan Meier method to determine survival of these patients. Results: We determined the life table and survival curve mentioning that the time interval colistin administration averaged 17 days, the average age of patients was 56 years and the survival rate was high in accumulated intervals in the first 17 days corresponding to the average use colistin. The cause of death within the first 17 days corresponds to the poor condition of the patient who can not stand the treatment. Conclusions: We determined the level of survival of patients with nosocomial infections treated with colistin approved by the Pharmacological Committee IV Victor Lazarte Echegaray Hospital, 2010-2012. Se developed so same life table and survival curve. Which shows favorable results to treatment with colistin.

**KEYWORDS:** Colistin, Kaplan Meier Survival.

## **I. INTRODUCCIÓN**

Las infecciones intrahospitalarias (IIH) constituyen un gran problema de salud pública, no solo por su alta frecuencia, sino por sus consecuencias que se traducen en términos de morbi-mortalidad, aumento de costos y prolongación de estancia hospitalaria; variables utilizadas como indicadores de calidad de atención en los servicios en salud. Más del 10% de los pacientes hospitalizados desarrollan IIH y pocas se previenen debido a que no se cumplen estrictamente con los programas de vigilancia y control epidemiológico <sup>(1, 2)</sup>.

Los esfuerzos desarrollados a lo largo de la historia para prevenir IIH son numerosos, pero es recién en 1965 que el Centro de Control de Enfermedades (CDC) en Atlanta Georgia, E.E.U.U. recomendó la vigilancia de IIH con el fin de dictar medidas nacionales de control hospitalario, desarrollando para 1969 el Estudio Nacional de Infecciones Nosocomiales (NNIS, ahora el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales) y el Proyecto de infección hospitalaria, comprobándose en estudios posteriores que las bases de un programa de control de IIH adecuado son: educación y vigilancia epidemiológica permanente <sup>(1,2)</sup>.

Existen factores asociados a las IIH en general, los intrínsecos que incluye las condiciones fisiopatológicas clínicas del paciente que incrementan su riesgo de padecer una IIH, como pueden ser: insuficiencia renal, neoplasia, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunosupresión, úlcera de decúbito, entre otros. En el grupo de los factores extrínsecos tenemos los procedimientos invasivos, diagnósticos o terapéuticos, a los que el paciente es sometido durante su estancia hospitalaria, siendo

los catéteres vesicales un factor asociado importante <sup>(1,2)</sup>.

Éstas infecciones están asociadas a microorganismos multi o pan-resistentes que limitan, seriamente, las posibilidades de mejoría clínica y obligan a utilizar costosos antimicrobianos <sup>(2,3)</sup>.

El informe presentado por el Instituto Nacional de Salud (INS) que consolida la información procedente de diferentes hospitales del Ministerio de Salud (MINSA) y EsSALUD durante el periodo 2002-2007, enfocado a los aislamientos bacterianos que han sido obtenidos a través de muestras de pacientes que se encontraban hospitalizados, incluye a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* por ser las bacterias de mayor aislamiento de origen hospitalario <sup>(2,3)</sup>.

*Pseudomonas* es un género de bacilos rectos o ligeramente curvados, Gram negativos, oxidasa positivos, aeróbicos estrictos aunque en algunos casos pueden utilizar el nitrato como aceptor de electrones. El catabolismo de los glúcidos se realiza por la ruta de Etner-Doudoroff y el ciclo de los ácidos tricarbóxicos. Es común la presencia de plásmidos y no forman esporas. *P. aeruginosa* es un patógeno oportunista humano, más comúnmente afecta a los inmunosuprimidos, tales como aquellos con fibrosis quística o sida. Estas infecciones pueden afectar a muchas partes del cuerpo, pero típicamente afectan las vías respiratorias, causando 50 % de las pulmonías bacterianas nosocomiales. El tratamiento de dichas infecciones puede ser difícil debido a la frecuente y repetitiva resistencia antibiótica <sup>(4,5)</sup>.

*Pseudomonas aeruginosa* es responsable del 10-15% de las infecciones nosocomiales en el mundo, frecuentemente estas infecciones son difíciles de tratar debido a la natural

resistencia de las especies, como la frecuente habilidad de adquirir mecanismos de resistencia a múltiples grupos de agentes antimicrobianos. Entre los pacientes de la UCI es *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a cefalosporinas de tercera generación, tales como cefotaxima, ceftriaxona, o ceftazidima. Los datos evaluados por el National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) muestran que las tasas de resistencia entre los patógenos aislados de pacientes de la UCI son más altas comparadas con los pacientes que no son de la UCI. Las tasas de resistencia a fluoroquinolonas (ofloxacino o ciprofloxacino) reportados por el NNIS tienen un rápido incremento sobre la pasada década <sup>(2,3)</sup>.

*Acinetobacter baumannii* es un bacilo Gram negativo no fermentador, oxidasa negativo y catalasa positivo. Los miembros del género *Acinetobacter* han sufrido una gran cantidad de cambios taxonómicos a lo largo de la historia; la última definición corresponde a Bouvet y Grimont, misma que incluye 17 genoespecies, siendo *A. baumannii* la más frecuentemente aislada y con mayor importancia clínica. Este microorganismo se ha convertido en los últimos años en un agente problemático asociado a infecciones intrahospitalarias en pacientes que se encuentran en terapia intensiva y que han tenido pérdida en la integridad de la piel o se encuentran con intubación orotraqueal, aunque recientemente, también se han descrito casos de infección en sistema nervioso central, piel, tejidos blandos y hueso. Las bacteriemias ocasionadas por este microorganismo ocupan hasta 2% del total de las adquiridas en los hospitales y 6% de las neumonías adquiridas por el ventilador en los Estados Unidos. En Europa, ocupan el noveno lugar en bacteriemias en el periodo de 1997-1999. En Latinoamérica, representan 5.3% de los aislamientos de bacteriemias nosocomiales <sup>(6,7)</sup>.

El *A. baumannii* sobrevive en objetos animados e inanimados. En el medio hospitalario se ha aislado en humidificadores, ventiladores, la piel del personal de salud, colchones, cojines y otros equipamientos. Se ha reportado una sobrevida en superficies secas mayor a 25 días, por lo cual se le relaciona con brotes nosocomiales. Otra de sus características es la resistencia a múltiples antibióticos, por ejemplo, a todos los betalactámicos (incluyendo carbapenem), para lo cual ha utilizado diferentes mecanismos dentro de los cuales encontramos: betalactamasas de espectro extendido (BLEE), metalo-beta-lactamasas, alteraciones de las proteínas ligadoras de penicilina, disminución de la permeabilidad de la membrana externa, mutación de los sitios blanco e inactivación de los sitios por enzimas modificantes. Se han reportado cepas resistentes a casi todos los antimicrobianos disponibles comercialmente, lo que limita el tratamiento. Las cepas multirresistentes son definidas como aquellas que son susceptibles únicamente a meropenem, amikacina, sulbactam, minociclina; mientras que las cepas panresistentes son aquellas que muestran resistencia a meropenem y poseen sensibilidad única a polimixina (como colistina). Por lo anteriormente comentado, el *A. baumannii* es un microorganismo cuyos mecanismos de sobrevivencia son muy parecidos al de la *Pseudomonas aeruginosa* <sup>(6,7)</sup>.

Para la institución que brinda el servicio, las infecciones contraídas dentro del establecimiento generan una carga financiera adicional que pudo haberse evitado. El paciente, por su parte, sufre una pérdida de bienestar material y psicológico adicional a la producida por la enfermedad que causó su internamiento; él y su familia se ven afectados por el desembolso de dinero y el tiempo adicional que resulta necesario invertir para recuperar la salud. Para la sociedad, el impacto de dichas infecciones es la pérdida de recursos materiales y humanos en el ámbito de las instituciones y de las

familias. La presencia de infecciones intrahospitalarias también lleva al cuestionamiento que incluye el tiempo de supervivencia del paciente <sup>(3,8)</sup>.

Los datos proporcionados por los estudios clínicos se expresan en múltiples ocasiones en términos de supervivencia. Esta medida no queda limitada a los términos de vida o muerte, sino a situaciones en la que se mide el tiempo que transcurre hasta que sucede un evento de interés, como puede ser tiempo de recurrencia, tiempo que dura la eficacia de una intervención, tiempo de un aprendizaje determinado, etc. Por tanto, la supervivencia es una medida de tiempo a una respuesta, fallo, muerte, recaída o desarrollo de una determinada enfermedad o evento. El término supervivencia se debe a que en las primeras aplicaciones de este método de análisis se utilizaba como evento la muerte de un paciente. En las enfermedades crónicas, tales como el cáncer, la supervivencia se mide como una probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo. La supervivencia al año o a los 5 años son a menudo expresadas como indicadores de la severidad de una enfermedad y como pronóstico. Típicamente, el pronóstico del cáncer se valora determinando el porcentaje de pacientes que sobrevive al menos cinco años después del diagnóstico <sup>(9)</sup>.

Hoy en día el análisis de la supervivencia, ya sea clínica o de investigación experimental, es una herramienta muy útil, con numerosas aplicaciones en la medicina actual porque permite evaluaciones efectivas y éticas de distintas modalidades terapéuticas. Además porque permite predecir en que instante pueden ocurrir determinados sucesos y que factores influyen en ello <sup>(10,11)</sup>.

En la metodología estadística básica se señalaba la existencia de pruebas paramétricas y no paramétricas. En el análisis de supervivencia, el análisis de los datos puede ser realizado utilizando técnicas paramétricas y no paramétricas. Los métodos estadísticos más utilizados son los no paramétricos. Así, las curvas de supervivencia por lo general se producen usando uno de dos métodos: el análisis actuarial o el método del límite de producto de Kaplan-Meier. Al respecto existen estudios sobre el tiempo de supervivencia, como el de Gramatges, A, donde se abordan temas relacionados con los diferentes métodos que facilitan la estimación de las probabilidades de supervivencia para uno o más grupos de individuos, con la ejemplificación del cálculo de las probabilidades para el método de Kaplan-Meier. Se destaca la comparación de la supervivencia de varios grupos atendiendo a distintos factores que los diferencian, así como también se enuncian algunas de las pruebas estadísticas que nos posibilitan la comparación, como son la prueba log rank y la Breslow, como alternativa de esta cuando se evidencia una divergencia del azar proporcional, es decir, cuando las curvas de supervivencia se cruzan <sup>(10-12)</sup>.

Las polimixinas son una familia de antibióticos que se comercializaron en la década de los cincuenta y sesenta pero cayeron posteriormente en desuso debido a su toxicidad y a la aparición de otros antibióticos activos frente a *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Existen 5 tipos de polimixinas aunque únicamente la polimixina B y la E, esta última más conocida como Colistina, se usan actualmente en la práctica clínica. En España, la polimixina B sólo se halla disponible para uso tópico mientras que de Colistina existen dos presentaciones comerciales: sulfato de colistina para uso tópico y

oral, y colistimetato sódico (CMS) para administración parenteral o inhalada <sup>(6,7,8)</sup>. Colistina endovenoso es un fármaco de alto costo, no exento de toxicidad renal y que carece de una evaluación rigurosa de su eficacia clínica. La colistina es un fármaco bactericida que se une a lipopolisacáridos y fosfolípidos en la membrana celular externa de bacterias Gram-negativas. Desplaza competitivamente cationes divalentes de los grupos fosfato de los lípidos de membrana, lo que conduce a la disrupción de la membrana celular externa, la fuga del contenido intracelular, y muerte bacteriana. Además de su efecto bactericida, colistina puede unirse y neutralizar el lipopolisacárido (LPS) y prevenir los efectos fisiopatológicos de la endotoxina en la circulación <sup>(8,12,13)</sup>.

Recientemente se ha demostrado que CMS es un profármaco inactivo de colistina que, tras su administración parenteral, sufre un proceso de hidrólisis parcial in vivo para generar colistina y otros derivados sulfometilados. Tanto colistina como CMS presentan características diferentes en cuanto a su perfil farmacocinético (PK), actividad antibacteriana y toxicidad. La creciente aparición de infecciones producidas por BGN-MR, conjuntamente con la ausencia de disponibilidad de nuevos antibióticos activos en estas situaciones, ha generado la necesidad de su recuperación en la práctica clínica, por lo que fue recomercializada en España en el año 2004. El principal problema del uso de colistina y CMS radica en que la información disponible sobre su eficacia clínica, seguridad, dosificación, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) es muy limitada, lo que ha impedido diseñar unos regímenes de dosificación eficaces y seguros. La causa de esta falta de datos es que su comercialización inicial, en 1959, no estuvo precedida de los procedimientos actuales de desarrollo de nuevos fármacos. En la actualidad se están efectuando algunos ensayos clínicos con colistina para esclarecer estas

limitaciones <sup>(8,12,13)</sup> .

La tasa de infecciones a nivel comunitario e intrahospitalario se encuentran actualmente en aumento y más aun aquellas que se vuelven resistentes a medicamentos de primera, segunda elección y demás consecutivamente; quedando como última opción terapéutica el uso de medicamentos de reserva a pacientes que se encuentran en servicios o estadios de su enfermedad críticos. Se ha demostrado que la mortalidad es mayor en los pacientes con sepsis grave o en shock séptico que no reciben terapia antibiótica temprana, en comparación con aquellos que sí la reciben. De ahí la alta recomendación que estos pacientes reciban un régimen antibiótico adecuado lo antes posible –incluso dentro de la primera hora de realizado el diagnóstico–, debido a que dicha estrategia se relaciona con la elevación significativa de la tasa de supervivencia en pacientes con infecciones graves. De allí el interés investigador por determinar la supervivencia de aquellos pacientes cuya última terapia de elección es en este caso colistina <sup>(14-17)</sup> .

En nuestra función de investigadores científicos, en numerosas situaciones se desea conocer el tiempo de ocurrencia de un evento específico de interés, ya sea éste beneficioso (curación, alta hospitalaria), perjudicial (muerte, rechazo del trasplante) o incluso indiferente (cambio de tratamiento). Al realizar este proyecto estamos aportando en dar evidencia de cuan viable es el uso de este medicamento y si es que su uso es el apropiado en el tiempo establecido para cada paciente y de esta manera aportar de información necesaria sobre la realidad de sus pacientes y sus tratamientos con el medicamento en mención, determinando probabilidad que tiene un paciente de sobrevivir ante el tratamiento con colistina en un intervalo de tiempo.

## **1. PROBLEMA**

**¿Cuál es la supervivencia de pacientes con infecciones nosocomiales tratados con colistina aprobado por el Comité Farmacológico del hospital IV Víctor Lazarte Echegaray 2010-2012?**

## **2. HIPÓTESIS**

- Implícita

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivo General:**

- Determinar La supervivencia de pacientes con infecciones nosocomiales tratados con colistina aprobado por el Comité Farmacológico del hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, 2010-2012.

### **3.2. Objetivos Específicos:**

- Determinar las características del uso de colistina: dosis, fecha de inicio, fecha de última dosis, frecuencia,
- Elaborar la tabla de vida
- Elaborar la curva de supervivencia

## **II. MATERIAL Y MÉTODO**

### **1. MATERIAL:**

#### **1.1.Lugar de estudio:**

Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud - Red Asistencial La Libertad

### **2. MUESTRA:**

- Historias Clínicas de pacientes del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud – Red Asistencial La Libertad, que padecieron de infecciones nosocomiales causadas por bacilos gram negativos multi o pan-resistentes y que fueron tratados con colistina aprobado por el Comité Farmacológico entre los años 2010 – 2012.

### **3. MÉTODOS:**

#### **3.1. Tipo y Diseño de Investigación:**

El presente trabajo de investigación es un estudio retrospectivo-descriptivo de corte transversal.

### 3.2. Probabilidades de supervivencia

De un conjunto de tiempos de supervivencia (incluyendo los censurados) de una muestra de individuos, pudimos estimar la proporción de la población que sobrevivirá un intervalo de tiempo bajo las mismas condiciones. El método produjo una tabla o un gráfico, los cuales se nombran: tabla de vida y curva de supervivencia o de Kaplan-Meier, respectivamente <sup>(18)</sup>.

#### 3.2.1. El método de Kaplan-Meier

En este método, los intervalos se determinaron por la ocurrencia del evento, es decir, la probabilidad de supervivencia fue calculada cada vez que ocurría un evento. La probabilidad condicional de supervivencia, que es la probabilidad de ser un sobreviviente en el final del intervalo, condicionado a que fue un sobreviviente en el comienzo del mismo para cada paciente, se calculó a partir del número exacto de casos en riesgo al producirse el evento. Se Asumió que la tasa instantánea es cero durante el intervalo entre 2 eventos. Es más preciso que las tablas de vida, ya que determina no sólo los valores de las observaciones, como intervalo de tiempo, número de sujetos, número de observaciones censuradas y número de eventos, sino que además determina las probabilidades correspondientes para cada intervalo de tiempo; y no está restringido a pequeños grupos de

sujetos, porque su procesamiento se puede hacer con la ayuda de paquetes estadísticos como el SPSS 21.0 <sup>(18)</sup>.

La metodología de Kaplan-Meier puede ser usada para estimar la probabilidad de supervivencia por encima de un período de tiempo dado. Este método proporciona un estimador de estar libre del evento en el tiempo  $t$  <sup>(18)</sup>.

### 3.2.2. Curva de supervivencia Kaplan-Meier

La probabilidad de sobrevivir en un período de tiempo se calculó considerando pequeñas particiones de este tiempo. A la probabilidad la llamamos a partir de ahora  $p$ . La probabilidad  $p$  fue 1 en el caso de no haber ocurrido ningún evento. Si  $p_k$  fue la probabilidad de sobrevivir el  $k$ -ésimo de la unidad de medida de tiempo,  $r_k$  es el número de sujetos aún en riesgo (es decir, aún están en seguimiento) inmediatamente antes del  $k$ -ésimo de la misma unidad de medida de tiempo y  $f_k$  fue el número de observaciones fracasadas en la unidad de medida de tiempo de  $k$ , entonces tuvimos <sup>(18)</sup>:

$$p_k = p_{k-1} \cdot (r_k - f_k) / r_k$$

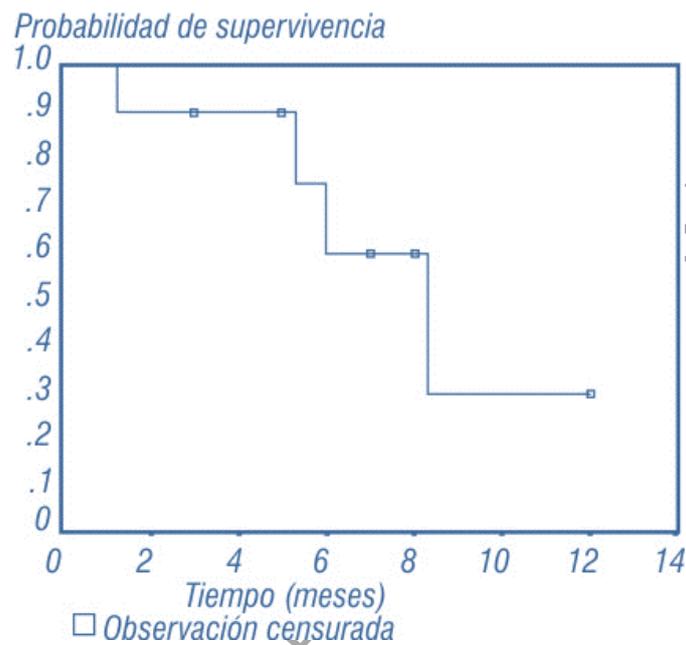
Los cálculos de la curva de supervivencia se ilustraron en un pequeño conjunto de datos hipotéticos sobre la supervivencia de un grupo de sujetos a los que se les aprecia la variable de estudio. Se analizó un período de tiempo de tres años desde enero de 2010 a

diciembre de 2012. Se determinó en ese tiempo el número de sujetos de estudio con la variable correspondiente <sup>(18)</sup>.

Los tiempos de supervivencia (en días) de los sujetos fueron determinados, las observaciones que están marcadas con \* son las observaciones censuradas, ya que los pacientes salieron de la investigación por causas ajenas a ésta (pérdida del seguimiento, muerte otra causa, ser excluido y no ocurre el evento en el periodo de observación) y el resto de las observaciones corresponde a sujetos que presentaron el evento (muerte) <sup>(18)</sup>.

En la tabla 1 se muestra la tabla de vida para los datos de las observaciones, dándolas probabilidades de sobrevivir el intervalo como al final del intervalo. En la tabla 2 se obtuvieron los valores de la curva libre de sucesos (supervivencia) al final del intervalo. La probabilidad de supervivencia permanece en 1 hasta el tiempo del primer evento (muerte). Esto también se muestra en un gráfico (fig. 1) <sup>(18)</sup>.

**Fig. 1. Curva de supervivencia correspondiente a las observaciones de los sujetos de estudio.**



La mediana de supervivencia se obtiene a partir de la curva de Kaplan-Meier, el tiempo en el cual la curva cambia de una probabilidad de supervivencia mayor de 0,5 a una menor de 0,5. En caso de que la curva estimada sea horizontal en el nivel 0,5, como no se puede tomar un único número como estimador de la mediana, el punto medio del intervalo de tiempo sobre el cual la curva es 0,5 es un valor razonable. El uso de la estimación de Kaplan-Meier para estimar la mediana de supervivencia asegura que se hace un uso correcto de las observaciones censuradas en los cálculos, y esto es muy importante. Los datos censurados pueden complicar los cálculos

de la mediana del tiempo de supervivencia y, como resultado, se pueden definir una serie de estimaciones. Si la estimación de la probabilidad de supervivencia siempre excede de 0,5, entonces no puede estimarse la mediana. Podemos establecer que la mediana excede el valor del tiempo de supervivencia de la observación mayor <sup>(18)</sup>.

La curva de supervivencia es dibujada como una "función escalonada": la proporción de supervivencia permanece constante entre eventos. Es incorrecto juntar los puntos calculados por líneas inclinadas. Los tiempos censurados son algunas veces indicados por marcas sobre la curva de supervivencia, los cuales nos facilitan la búsqueda de los tiempos de supervivencia de los sujetos a los cuales no les ha ocurrido el evento (fig. 1) <sup>(18)</sup>.

Se calcula los intervalos de confianza para la proporción de supervivencia. Si no hay valores censurados se podrá usar métodos estándares para deducir un intervalo de confianza para la proporción, pero de no ser el caso se necesitará una modificación para admitir a los censurados. El error estándar de la proporción de supervivencia se calcula utilizando la fórmula:  $SE(p_k) = p_k \cdot [(1 - p_k) / r_k]$  donde  $p_k$  es la proporción de supervivencia en el tiempo  $k$  <sup>(18)</sup>.

### 3.3. UNIVERSO MUESTRAL

Conformado por las Historias Clínicas de todos los pacientes hospitalizados que tienen la aprobación del empleo de medicamentos supervisados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2010 - 2012.

#### 3.3.1. Criterios de Inclusión:

Historias Clínicas de pacientes mayores de 18 años que han presentado infecciones por bacilos gramnegativos multi o pan-resistentes y en los que se ha utilizado colistina endovenoso con aprobación del Comité Farmacológico, durante al menos 48 horas, desde el 2010 hasta el 2012<sup>(8)</sup>.

#### 3.3.2. Definiciones Operacionales:

- **Bacilo multi o pan-resistente:** Se considera multi-resistente a aquella cepa con resistencia a cefalosporinas de tercera generación (con o sin inhibidores de  $\beta$ -lactamasa), quinolonas, algún aminoglucósido o carbapenémicos. Las cepas pan-resistentes son definidas como aquellas resistentes a todos los compuestos contenidos en el estudio de susceptibilidad, exceptuando colistina<sup>(8)</sup>.

- ***Colistina:*** Es un antibiótico polipeptídico con acción bactericida, actúa como un surfactante, alterando el componente lipídico de la membrana bacteriana y con ello el mantenimiento de la barrera osmótica. Actúa fundamentalmente frente a los bacilos Gram-negativos aeróbicos, incluyendo numerosas especies de enterobacteriáceas (con la excepción de *Proteus*, *Providencia* y *Serratia marcescens*), así como *Pseudomonas aeruginosa*. No es activa frente a *Neisseria*, bacterias Gram-positivas ni bacterias anaeróbicas<sup>(20)</sup>.
- ***Petitorio Farmacológico:*** Es un instrumento técnico que contiene los medicamentos considerados indispensables, eficaces y seguros para atender las necesidades de los asegurados y derechohabientes<sup>(21)</sup>.
- ***Comité Farmacológico:*** El Comité Farmacoterapéutico o Comité Farmacológico, es el organismo técnico de carácter asesor y ejecutivo, dedicado a mejorar el manejo y uso racional de los medicamentos. Sus funciones son la selección de medicamento, uso racional de medicamentos, buenas prácticas de prescripción, desarrollo de estrategias educacionales y apoya acciones de farmacovigilancia.
- ***Fecha inicial:*** fecha de inicio del tratamiento<sup>(18)</sup>.
- ***Fecha final:*** fecha correspondiente a la última información que se tiene del caso<sup>(18)</sup>.
- ***Seguimiento:*** es la observación de los individuos de un grupo a partir de la fecha inicial, para conocer su estado vital (vivo, fallecido o desconocido)<sup>(18)</sup>.

- **Período de seguimiento:** el tiempo transcurrido entre la fecha de inicio y la fecha de corte del estudio <sup>(18)</sup>.
- **Fecha de corte del estudio:** fecha fijada por el investigador para el término del seguimiento de los pacientes <sup>(18)</sup>.
- **Tiempo de supervivencia:** es el intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio y la fecha de última noticia <sup>(18)</sup>.
- **Supervivencia:** Es la medición de la ocurrencia del evento de interés depende del tiempo de duración hasta que ocurra el evento, donde el evento de interés es la muerte <sup>(18)</sup>.
- **Análisis de Supervivencia:** Es una serie de procedimientos y técnicas estadísticas para analizar datos en los cuales la variable de interés representa el tiempo de duración de un evento <sup>(18)</sup>.
- **Tabla de vida:** Es la presentación tabular del progreso del seguimiento durante el tiempo, para medir la mortalidad y supervivencia. Para ello se debe dividir el total del tiempo de seguimiento en intervalos consecutivos de tiempo, luego de lo cual se debe calcular la probabilidad de fallar y luego la probabilidad de sobrevivir para cada uno de los intervalos <sup>(18)</sup>.
- **Curva de supervivencia:** Es la representación gráfica de la probabilidad de sobrevivir respectivamente a su tiempo  $t$  durante el seguimiento <sup>(18)</sup>.

### 3.3.3. Variables clínicas y de laboratorio:

Se registró en tablas (Anexo 1 y 2) los datos biodemográficos de los pacientes, antecedentes mórbidos, cirugías experimentadas en los últimos 12 meses, fecha de inicio de utilización de colistina, datos microbiológicos, antibiograma. También se evaluó con la puntuación APACHE II (*Acute Physiological Chronic Health Evaluation*) (Anexo 3) al momento de inicio con colistina y la presencia de hemodiálisis o *shock* al comienzo del tratamiento. Asimismo, se registró si durante el uso de colistina se utilizan otros compuestos con actividad sinérgica contra este tipo de bacterias, tales como rifampicina, amikacina y carbapenémicos<sup>(8)</sup>.

Los sitios de infección se catalogaron como bacteriemia, neumonía asociada a ventilación mecánica (VM) o no asociada a VM, colección o infección del sitio quirúrgico, infección urinaria asociada a catéter urinario o como infección múltiple<sup>(8)</sup>.

### 3.3.4. Compuesto y dosis:

Colistina pertenece al grupo de Medicamentos que Requieren Supervisión para ser utilizado. Es un medicamento de uso exclusivamente intrahospitalario, que necesita el sustento de guías clínicas y autorización del Comité Farmacológico para el empleo en pacientes del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud-Red Asistencial de La Libertad, el cual se encarga de evaluar las historias clínicas y establecer si es realmente necesario el uso de dicho

medicamento; según los cultivos, antibiogramas que posea el paciente (21).

Todos los pacientes han sido tratados con colistina, que se encontraba disponible en frascos de polvo liofilizado equivalentes a 100 mg de colistimetato sódico. Los pacientes fueron tratados con rangos de dosis diarias entre 2 y 5 mg/kg de peso. En caso de falla renal, las dosis han sido ajustadas de acuerdo con el siguiente esquema: para valores de filtración glomerular de 30 a 50 mL/min: 2,5 mg/kg/día; para valores entre 10 y 30 mL/min: 1,5 mg/kg/día y para cifras < 10 mL/min: 1 mg/kg cada 1 ó 2 días (8).

### 3.3.5. Evaluación de la respuesta clínica y microbiológica:

La respuesta al tratamiento se catalogó y registró (Anexo 4) como favorable si se observó una mejoría clínica y de laboratorio durante el uso de colistina y como fracaso si el paciente falleció (se produjo el evento) durante el tratamiento. Además, se evaluará la mortalidad hasta el fin del periodo de seguimiento (8).

La respuesta microbiológica estuvo catalogada como erradicación, si en el mismo sitio del cultivo original, un cultivo posterior al tratamiento demostró la ausencia del bacilo resistente, microorganismo para el cual se le administró colistina. En caso de que el primer cultivo posterior al término del tratamiento, demostrara la presencia del bacilo inicial, se asignó la respuesta como persistencia. Se consideró también la existencia

de un tratamiento combinado cuando colistina sea usado en forma concomitante con rifampicina, carbapenémicos o aminoglucósidos, y el empleo de otros antibióticos durante el periodo de seguimiento <sup>(8)</sup>.

### **3.3.6. Análisis estadístico:**

En el caso del análisis de supervivencia y para nuestro trabajo hemos empleado uno de los ampliamente utilizados, SPSS 21.0. En este está implementada la opción de diferentes métodos para el cálculo de los estimadores de la probabilidad de supervivencia, uno de ellos es el Kaplan-Meier, cuyo método fue el requerido para este estudio <sup>(18)</sup>.

## III. RESULTADOS

TABLA N°1. Características generales de pacientes tratados con Colistina

<b>Condición</b>	<b>Frecuencia o valor promedio</b>	<b>Porcentaje o rango</b>
<b>Edad (años)</b>	56,4	18 – 80
<b>Sexo (M/F)</b>	18/12	60% / 40%
<b>Uso de antimicrobiano previo</b>	30	100%
<b>Periodo tratado con colistina</b>	9,67	2 – 17
<b>VM &gt; 48 horas</b>	13	43,3%
<b>IIIH</b>	8	28,67%
<b>Diálisis al inicio</b>	0	0%
<b>Insuficiencia Renal Crónica</b>	6	20%
<b>Cirugía último año</b>	9	30%
<b>Diabetes Mellitus</b>	2	6,67%
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	4	13,33%
<b>Trasplante</b>	0	0%
<b>Shock presente al inicio</b>	0	0%
<b>APACHE II</b>		
<b>0 – 4</b>	0	0%
<b>5 – 9</b>	2	6,67%
<b>10 – 14</b>	5	16,67%
<b>15 – 19</b>	4	13,33%
<b>20 – 24</b>	5	16,67%
<b>25 – 29</b>	9	30%
<b>30 – 34</b>	5	16,67%
<b>&gt; 34</b>	0	0%

**TABLA N° 2. Resumen del procesamiento de los casos**

N° total	N° de eventos	Censurado	
		N°	Porcentaje
30	20	10	33,3%

**TABLA N°3. MEDIA <sup>a</sup>**

Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
151,837	30,404	92,244	211,429
a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado			

**TABLA N°4. MEDIANA**

Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
80,100	24,612	31,861	128,339

## UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

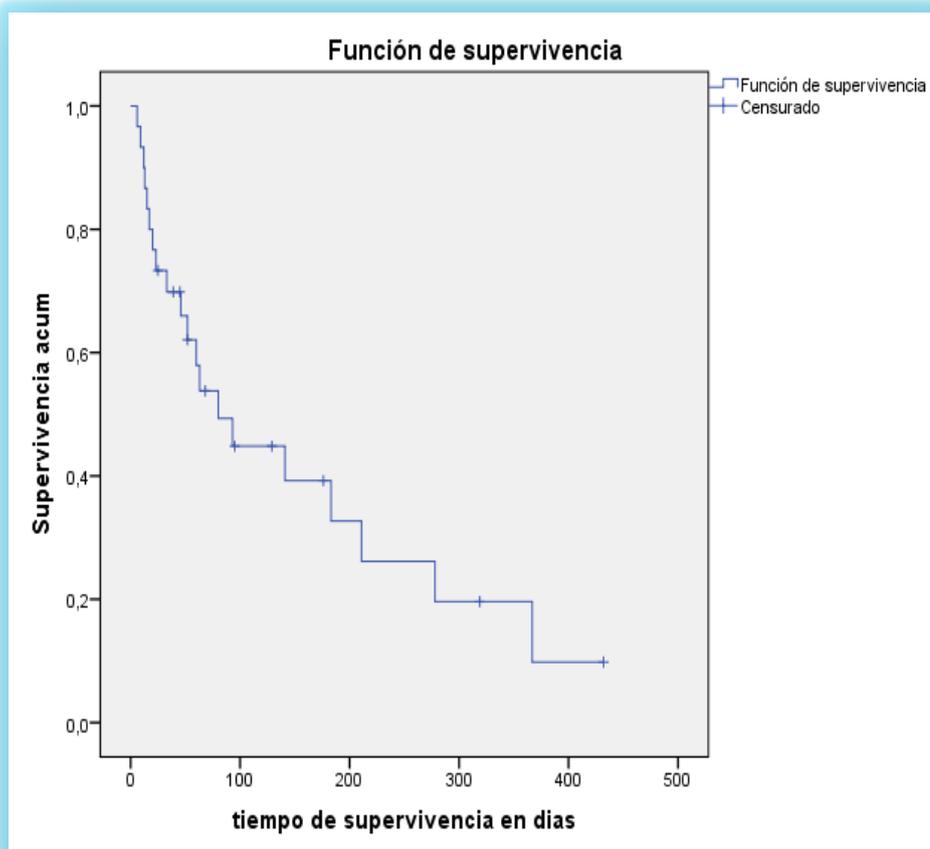
Tabla 4. Tabla de Supervivencia

	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		N° de eventos acumulados	N° de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
1	6,000	evento	,967	,033	1	29
2	9,000	evento	,933	,046	2	28
3	12,000	evento	,900	,055	3	27
4	12,900	evento	,867	,062	4	26
5	15,000	evento	,833	,068	5	25
6	17,100	evento	,800	,073	6	24
7	20,100	evento	,767	,077	7	23
8	23,100	evento	,733	,081	8	22
9	24,900	censura	.	.	8	21
10	33,000	evento	,698	,084	9	20
11	39,000	censura	.	.	9	19
12	45,000	censura	.	.	9	18
13	45,900	evento	,660	,088	10	17
14	51,900	evento	,621	,091	11	16

## UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

15	51,900	censura	.	.	11	15
16	60,000	evento	,579	,094	12	14
17	63,000	evento	,538	,096	13	13
18	68,100	censura	.	.	13	12
19	80,100	evento	,493	,098	14	11
20	93,000	evento	,448	,099	15	10
21	95,100	censura	.	.	15	9
22	129,000	censura	.	.	15	8
23	141,000	evento	,392	,101	16	7
24	176,100	censura	.	.	16	6
25	183,000	evento	,327	,103	17	5
26	210,900	evento	,262	,101	18	4
27	278,100	evento	,196	,095	19	3
28	318,900	censura	.	.	19	2
29	366,900	evento	,098	,084	20	1
30	432,000	censura	.	.	20	0

Gráfico 1. Curva de Supervivencia



#### IV. DISCUSIÓN

Las bacterias gramnegativas multirresistentes son un importante problema emergente a nivel mundial. Resulta necesaria la presencia de nuevos antimicrobianos para tratar las infecciones causadas por estas bacterias, pero la investigación actual no anticipa la presencia de ningún antibiótico prometedor en un futuro cercano. Por esta razón los antimicrobianos que habían caído en desuso han sido rescatados para tratar bacterias multirresistentes como medida de contención mientras se desarrollan nuevos antibióticos.

La colistina es un antimicrobiano perteneciente al grupo de las polimixinas descubierto hace más de 50 años. Actúa fundamentalmente sobre la pared celular de las bacterias gramnegativas causando cambios en la permeabilidad de la membrana citoplasmática y finalmente la muerte celular. Se utiliza en terapia parenteral, pero su uso es limitado a causa de su nefrotoxicidad.

En la TABLA N°1 El registro de datos biodemográficos y mórbidos de pacientes con infecciones nosocomiales tratados con colistina. Datos como edad, sexo, uso de algún antimicrobiano previo al uso de Colistina, que en este caso es un criterio de inclusión para este estudio; a este va unido el tema del tiempo mínimo considerado para que sea representativo. La edad promedio en los pacientes con infecciones nosocomiales tratados con colistina fue de 56,4 años, con una edad mínima de 18 años y una máxima

de 80 años. Las infecciones nosocomiales se pueden presentar en cualquier etapa del desarrollo, desde recién nacidos hasta la vejez, pero sin duda alguna que la adultez media, es decir a partir de los 30 años, la probabilidad de que adquirir una infección nosocomial y además que el pronóstico no sea tan favorable se ve aumentada con los años, también se relaciona la influencia de los años expuestos a antibióticos, el inadecuado empleo de estos, así como la resistencia a más grupos farmacológicos de antibióticos. La muestra presentó un mayor porcentaje de pacientes del sexo masculino frente al sexo femenino, 60% y 40% respectivamente, estos porcentajes solo están relacionados a pacientes que requirieron el empleo de colistina para la remisión de la infección, mas no es los porcentajes relacionados a pacientes con infecciones nosocomiales. Por otro lado el promedio de días de utilización de colistina fue de 10 días aproximadamente, los esquemas de tratamiento para infecciones por *Acinetobacter baumannii*, tiene como periodo de utilización de este antibiótico 10 días, además que es el mínimo de días que autoriza el Comité Farmacológico. Además, las enfermedades concomitantes que tienen los pacientes y que también lo hacen susceptible a disminución del tiempo de supervivencia a lo largo de estos tres años, como son las enfermedades que requieren ventilación mecánica, infección nosocomial previa, diálisis así como insuficiencia renal crónica, enfermedades que aumentan la probabilidad de una infección nosocomial y la disminución de su supervivencia simultáneamente como diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca o cirugía en el último año así como haber tenido un trasplante. El score APACHE II es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor

predictivo de mortalidad, siendo este índice válido para un amplio rango de diagnósticos y fácil de usar <sup>(19)</sup>.

El análisis de datos para estudios de supervivencia requiere métodos de análisis específicos por dos razones fundamentales: a. Los investigadores muy frecuentemente analizan los datos antes de que todos los pacientes hayan muerto, ya que si no habría que esperar muchos años para realizar dichos estudios. Los datos aportados por los pacientes vivos, como se señaló previamente, son observaciones “censuradas” y deben considerarse como tales a la hora de analizarlas b. La segunda razón por la que se necesitan métodos especiales de análisis es porque típicamente los pacientes no inician el tratamiento o entran al estudio al mismo tiempo.

En la metodología estadística básica se señalaba la existencia de pruebas paramétricas y no paramétricas. En el análisis de supervivencia, el análisis de los datos puede ser realizado utilizando técnicas paramétricas y no paramétricas. Las Paramétricas: (las más frecuentes), Distribución Exponencial; Distribución de Weibull; Distribución Lognormal y las No paramétricas: Kaplan-Meier; Logrank; Regresión de Cox. Los métodos estadísticos más utilizados son los no paramétricos. Así, las curvas de supervivencia por lo general se producen usando uno de dos métodos: el análisis actuarial o el método del límite de producto de Kaplan-Meier. El método Kaplan-Meier calcula la supervivencia cada vez que un paciente muere. El procedimiento Kaplan-Meier da proporciones exactas de supervivencia debido a que utiliza tiempos de supervivencia precisos. El método de Kaplan-Meier se utiliza cuando la muestra es

menor de 30 y también para muestras mayores de 30 y se conocen los tiempos individuales de los censurados y no censurados.

En la TABLA N°2. Se muestra el resumen del procesamiento de los casos; en este se muestra que de un total de 30 pacientes, 20 presentan el evento, en este caso muerte, mientras que 10 pacientes (33.3%) son llamados censurados ya que sobreviven a este período de tiempo.

En la TABLA N°3 y 4 Si se asume que el evento terminal es independiente para cada paciente, las probabilidades de sobrevivir en un tiempo  $t$  determinado se calculan gracias a una ley multiplicativa de probabilidades. La característica distintiva es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Debido a ello, es especialmente útil en estudios con número pequeño de pacientes.

Aunque la supervivencia en un tiempo dado depende de la supervivencia en todos los periodos previos, la posibilidad de la misma en un período de tiempo es independiente de la probabilidad de supervivencia en los demás períodos. Se incorpora la idea del tiempo al que ocurren los eventos. Se puede calcular la mediana de supervivencia, que no requiere conocer el tiempo de supervivencia de todos los pacientes y que se estima con el percentil 50 (la probabilidad del 50%) de la distribución (tabla N°1), que corresponde al primer tiempo con una proporción de supervivencia (probabilidad acumulada de supervivencia) igual o inferior a 0.5; sólo se trata de proyectar la

probabilidad de supervivencia del 0.5 sobre la curva y comprobar a qué tiempo le corresponde, en nuestros resultados obtenidos corresponde a 80 días a ( $Me = 80,1$ ;  $IC95\%: 31,861-128,339$ ), cuya interpretación es que el 50% de la muestra en estudio sobreviven en promedio 80 días. Por otro lado otro de los valores que nos proporciona el método de Kaplan-Meiren mediante el empleo del paquete estadístico SPSS 21.0 es la supervivencia media, que tiene en cuenta aquellos individuos de los que se tienen datos completos y se conoce con exactitud su situación clínica, así como se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado, 432 días para este estudio. La medida de supervivencia conocida como media, 151 días para la muestra estudiada ( $\bar{X} = 151,837$ ;  $IC95\%: 92,244-211,429$ ) es la medida que relaciona el número de días antes de producirse el evento respecto a los número de pacientes que presentaron el evento estudiado (muerte), su respectiva interpretación es el 50% de la muestra estudiada y de la cual se realizó el seguimiento, produciéndose el evento o no, ha sobrevivido 151 días. Esta medida de supervivencia nos muestra el valor real respecto a la muestra estudiada, más no nos proporciona el pronóstico que tendrá una muestra similar, cuya interpretación se deriva de la medida de supervivencia conocida como mediana, explicada anteriormente.

El GRÁFICO N°1 se muestra la curva de supervivencia de los pacientes que padecieron de infecciones nosocomiales causadas por bacilos gram negativos multi o pan-resistentes y que fueron tratados con colistina durante el período 2010-2012. Esta curva viene dada por la supervivencia acumulada y el tiempo de la misma en días.

La probabilidad de sobrevivir con el uso de Colistina es de un 96.7% al final del intervalo de 6 días; así mismo esta probabilidad es alta para el final del intervalo de

17días siendo esta de un 80%. Este final de intervalo está directamente relacionado con el uso de Colistinal, ya que es el tiempo máximo de uso que estos pacientes han tenido.

El porcentaje restante corresponde a la población que fallece y este porcentaje está dado porque la salud integral de un paciente que se encuentra en estas circunstancias (hospitalizado) , es menor a la de una persona normal; es decir estos pacientes tienen por ejemplo, un sistema inmune muy bajo como menciona el CUADRO N°1 al presentar enfermedades concomitantes que agravan su situación.

En un estudio de morbilidad por ejemplo mencionan que la edad avanzada se asocia con un aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas y deterioro funcional, como resultado, la tasa de hospitalizaciones por descompensación de procesos crónicos y enfermedad aguda entre las personas de edad mayor es más alta. Del mismo modo, la demanda de servicios de cuidados críticos y de la admisión a las unidades de cuidados intensivos (UCI) se ven incrementadas. Menciona también que en estudios realizados en Estados Unidos el 55% de todas las camas UCI son ocupados por los pacientes de edad  $\geq 65$  años y se estima que el 14% de pacientes  $\geq 85$  años de edad fallecen en la UCI; reportaron que la proporción de adultos mayores admitidos a UCI en el Hospital Universitario de Pittsburg fue similar que el grupo de jóvenes. En relación a mortalidad, se podría suponer que los pacientes mayores ingresados en la UCI tendrían un peor pronóstico que los jóvenes; sin embargo, el pronóstico de estos pacientes está más relacionado con la severidad de la enfermedad aguda que con la

edad.

Ahora la probabilidad de supervivencia empieza a disminuir, es así que tenemos que para el final del intervalo de 33 días hay una probabilidad de supervivencia de 69.8% pero que ya no está relacionada directamente con Colistina debido a que el tiempo de administración de Colistina es mucho menor y que su tiempo de vida media es corto de 1.6 a 4 horas. Si bien es cierto se logró combatir la infección y el paciente mejoró no podríamos atribuir que fue directamente por el uso de Colistina.

## **V. CONCLUSIONES**

1. Se determinó la supervivencia de pacientes con infecciones nosocomiales tratados con colistina aprobado por el Comité Farmacológico del hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, 2010-2012. Siendo ésta elevada dentro del intervalo final acumulado.
2. Se determinó las características del uso de colistina, dentro de nuestros criterios de inclusión.
3. Se elaboró la tabla de vida para los pacientes en estudio.
4. Se elaboró la curva de supervivencia según el método de Kaplan Meier.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flores M, Perez L, Trelles M, Malaga G. Infección urinaria intrahospitalaria en los servicios de hospitalización de Medicina de un Hospital General. Rev Med Hered [revista en Internet] 2008 abril-junio. [acceso 15 de abril de 2013]; 19(2). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=s1018-130x2008000200002&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=s1018-130x2008000200002&script=sci_arttext)
2. Olaechea P, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. Med. Intensiva [revista en Internet]. 2010 mayo [acceso 15 de abril de 2013]; 34(4): 256-267. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v34n4/puesta2.pdf>
3. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Ministerio de Salud. Informe Técnico Colistimetato sódico. Perú. 2009. [acceso 15 de abril de 2013]. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad%5CUpLoaded%5CPDF/20-09\\_colistina.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad%5CUpLoaded%5CPDF/20-09_colistina.pdf)
4. Elkin S, Geddes D. Pseudomonal infection in cystic fibrosis: the battle

- continues. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2003; 1(4): 609-618
5. Shanson D. Septicaemia in patients with AIDS. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990; 84(1): 14-16
  6. Díaz V. *Acinetobacter baumannii*: actualidades. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. [revista en Internet] 2010 abril-junio. [acceso 15 de abril de 2013]; 23(92). Disponible en: [www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfpd/eip-2010/eip102a.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfpd/eip-2010/eip102a.pdf)
  7. Herrera M, Mobilia L, Posse G. Sensibilidad de *Acinetobacter* a la colistina evaluada mediante los métodos de predifusión y de concentración inhibitoria mínima. Detección de aislamientos heterorresistentes. *Rev. argent. microbiol.* [revista en Internet] 2011 junio. [acceso 15 de abril de 2013]; 43(2). Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/ram/v43n2/v43n2a09.pdf>
  8. Salvatierra R. Costo de la infección nosocomial en nueve países de América Latina. [monografía en Internet] Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2003. [acceso 15 de abril de 2013]. Disponible en: <http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2011/eer-amr-costo-infecc-hospital.pdf>
  9. Arribalzaga E. Interpretación de las curvas de supervivencia. *Rev. Chilena de Cirugía*. [revista en Internet]. 2007 febrero [acceso 15 de abril de 2013]; 59(1):

- 75-83. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchcir/v59n1/art13.pdf>
10. Armesto D. Análisis de Supervivencia. Rev Electron Biomed. [revista en Internet]. 2011 agosto [acceso 15 de abril de 2013]; 1(2): 53-58. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2011/n2/armesto.pdf>
11. Pita S. Análisis de Supervivencia. Cad Aten Primaria. [revista en Internet]. 2001 abril [acceso 15 de abril de 2013]; 1(2): 130-135. Disponible en: [http://www.fisterra.com/mbe/investiga/supervivencia/analisis\\_supervivencia2.pdf](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/supervivencia/analisis_supervivencia2.pdf)
12. MacLaren G, Spelman D. Colistin: An overview. [monografía en Internet] Boston: Hooper D; 2013. [actualizada en marzo 2013; acceso 15 de abril de 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/colistin-an-overview>
13. Luque S, Grau G, Berenguer N, Horcajada J. Luces y sombras en el uso de colistina: falta mucho por conocer. Enferm Infecc Microbiol Clin. [revista en Internet]. 2011 febrero [acceso 15 de abril de 2013]; 29(4): 287-296. Disponible en: [http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0213-005X\(11\)00026-7.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0213-005X(11)00026-7.pdf)
14. Fica A, Céspedes I, Gompertz M, Jalón M. Colistín en infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos pan-resistentes. Rev Chil Infect [revista en Internet]. 2007 octubre [acceso 15 de abril de 2013]; 24(5): 360-367. Disponible en:

<http://www.scielo.cl/pdf/rci/v24n5/art02.pdf>

15. Leone M, Bourgoin A, Cambon S. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med.* 2003;31(2): 462–467
16. Dellinger R, Levy M, Carlet J, Bion J. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008; 36(1): 296-327
17. Textoris J, Wiramus S, Martin S, Leone M. Overview of antimicrobial therapy in intensive care units. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9(1): 97–109
18. Gramatges, A. Aplicación y técnicas del análisis de supervivencia en las investigaciones clínicas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* [revista en Internet]. 2002 junio [acceso 15 de abril de 2013]; 18(2). Disponible en: [bvs.sld.cu/revistas/hih/vol18\\_2\\_02/hih04202.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol18_2_02/hih04202.htm)
19. Lange J, Reyes M, Sosa L, Ojeda J. Utilidad del Score APACHE II en Terapia Intensiva. *Crit Care Med.* [revista en Internet]. 2006 [acceso 15 de abril de 2013]; 34(1). Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt2006/03-Medicas/2006-M-050.pdf>
20. Rodríguez M. Proteómica de Expresión Diferencial en *Acinetobacter baumannii*

resistente a colistina. Tesis Doctoral UPF 2010.[Tesis].2010 Junio [acceso 15 de Abril del 2013]; Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/31820/tmrf.pdf>.

21. EsSalud. Petitorio Farmacológico. Junio, 2011. Perú. Pág.9-11; 27.

22. Arribalzaga E. Interpretación de las curvas de supervivencia. Rev. Chilena de Cirugía. [revista en Internet]. 2007 febrero [acceso 15 de abril de 2013]; 59(1): 75-83. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchcir/v59n1/art13.pdf>

## VII. ANEXOS

Tabla 1. Tabla de vida para las probabilidades

Intervalo en días	Sujetos en riesgo	Evento (muerte)	Fenómenos censurados	Probabilidad de sobrevivir el intervalo	Probabilidad de sobrevivir al final del intervalo
6	30	1	0	0,967	0,967
9	29	1	0	0,966	0,933
12	28	1	0	0,964	0,900
13	27	1	0	0,963	0,867
15	26	1	0	0,962	0,833
17	25	1	0	0,960	0,800
20	24	1	0	0,958	0,767
23	23	1	0	0,957	0,733
25	22	0	1	1,000	0,733
33	21	1	0	0,952	0,698
39	20	0	1	1,000	0,698
45	19	0	1	1,000	0,698
46	18	1	0	0,944	0,660

## UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

52	17	0	1	1,000	0,660
52	16	1	0	0,938	0,618
60	15	1	0	0,933	0,577
63	14	1	0	0,929	0,536
68	13	0	1	1,000	0,536
80	12	1	0	0,917	0,491
93	11	1	0	0,909	0,447
95	10	0	1	1,000	0,447
129	9	0	1	1,000	0,447
141	8	1	0	0,875	0,391
176	7	0	1	1,000	0,391
183	6	1	0	0,833	0,326
211	5	1	0	0,800	0,261
278	4	1	0	0,750	0,195
319	3	0	1	1,000	0,195
367	2	1	0	0,500	0,098
432	1	0	1	1,000	0,098

**Tabla 2. Tabla de vida para los valores libres de sucesos al final del intervalo**

Intervalo no.	Intervalo en días entre los sucesos (muertes)	No. de sucesos (muertes) al final del intervalo (A)	No. de pacientes libres de sucesos (vivos) inmediatamente antes del intervalo (B)	Probabilidad de sobrevivir el intervalo (C) $1-(A/B)$	Valor de la curva libre de sucesos (supervivencia) al final del intervalo (D) D precedente x C
1	6	1	30	0,967	0,967
2	9	1	29	0,966	0,933
3	12	1	28	0,964	0,900
4	13	1	27	0,963	0,867
5	15	1	26	0,962	0,833
6	17	1	25	0,960	0,800
7	20	1	24	0,958	0,767
8	23	1	23	0,957	0,733
9	25	0	22	1,000	0,733
10	33	1	21	0,952	0,698
11	39	0	20	1,000	0,698
12	45	0	19	1,000	0,698

## UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

13	46	1	18	0,944	0,660
14	52	0	17	1,000	0,660
15	52	1	16	0,938	0,618
16	60	1	15	0,933	0,577
17	63	1	14	0,929	0,536
18	68	0	13	1,000	0,536
19	80	1	12	0,917	0,491
20	93	1	11	0,909	0,447
21	95	0	10	1,000	0,447
22	129	0	9	1,000	0,447
23	141	1	8	0,875	0,391
24	176	0	7	1,000	0,391
25	183	1	6	0,833	0,326
26	211	1	5	0,800	0,261
27	278	1	4	0,750	0,195
28	319	0	3	1,000	0,195
29	367	1	2	0,500	0,098
30	432	0	1	1,000	0,098

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

TABLA N°3. Registro de datos biodemográficos y mórbidos de pacientes con infecciones nosocomiales tratados con colistina.

N° Paciente	Sexo	Edad	Uso de Antimicrobiano previo	P tratada con colistina	Fecha de Inicio con colistina	VM >48 horas	IIIH previa	P de fondo	Diálisis al inicio	IRC	Cirugía último año	DM	IC	T	Shock presente al inicio	APACHE II
1	M	79	SI	6	03/04/2012	NO	NO	Septicemia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	26
2	F	46	SI	9	02/07/2011	SI	SI	Septicemia	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	24
3	M	18	SI	10	09/04/2011	NO	NO	Meningitis bacteriana	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	30
4	M	78	SI	10	08/02/2011	SI	NO	Insuficiencia respiratoria crónica	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	31
5	M	79	SI	10	22/07/2012	SI	SI	Infección de vías urinarias	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	18
6	F	20	SI	4	14/12/2012	SI	NO	Insuficiencia respiratoria crónica	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	32
7	F	73	SI	2	12/06/2012	NO	NO	Septicemia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	34
8	M	19	SI	12	08/09/2012	SI	SI	Enfermedad pulmonar obstructiva	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	27
9	F	56	SI	10	07/12/2012	NO	NO	Insuficiencia respiratoria crónica	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	15
10	M	70	SI	10	15/12/2011	SI	SI	Hemorragia subaracnoidea	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	28

## UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

11	F	76	SI	12	10/05/2012	SI	SI	Hemorragia subaracnoidea	NO	11						
12	M	80	SI	14	02/11/2012	NO	NO	Insuficiencia renal	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	7
13	M	80	SI	10	11/03/2012	NO	NO	Hipertensión arterial	NO	29						
14	M	55	SI	15	30/06/2012	NO	NO	Apendicitis aguda	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	25
15	M	39	SI	3	08/10/2012	NO	NO	Peritonitis	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	25
16	F	80	SI	12	30/08/2012	NO	NO	Neumonía bacteriana	NO	29						
17	F	21	SI	5	12/06/2012	NO	NO	Leucemia crónica	NO	20						
18	M	54	SI	13	13/10/2012	SI	NO	Hemorragia subaracnoidea	NO	14						
19	F	80	SI	15	22/06/2012	SI	NO	Neumonía bacteriana	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	22
20	F	65	SI	7	20/03/2010	NO	NO	Enfermedad pulmonar obstructiva	NO	24						
21	M	67	SI	10	12/11/2011	NO	NO	Infección de vías urinarias	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	10
22	F	52	SI	10	10/12/2011	SI	SI	Enfermedad pulmonar obstructiva	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	14

## FARMACIA Y BIOQUÍMICA

## UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

23	M	80	SI	10	02/02/2011	SI	NO	Infección de vías urinarias	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	26
24	M	78	SI	15	22/06/2012	SI	SI	Insuficiencia respiratoria crónica	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	17
25	M	20	SI	5	11/02/2010	SI	SI	Septicemia	NO	24						
26	M	69	SI	7	30/04/2011	NO	NO	Polineuropatía inflamatoria	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	27
27	F	55	SI	17	16/03/2012	NO	NO	Polineuropatía inflamatoria	NO	8						
28	M	61	SI	10	02/04/2011	NO	NO	Hemorragia subaracnoidea	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	19
29	F	20	SI	7	14/12/2010	NO	NO	Leucemia crónica	NO	33						
30	M	22	SI	10	22/03/2011	NO	NO	Fracturas múltiples de columna cervical	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	12

## FARMACIA Y BIOQUÍMICA

TABLA N° 4.

## AGENTE ETIOLÓGICO RESPONSABLE DE LA INFECCIÓN DE CADA PACIENTE

N° de paciente	Agente etiológico aislado	Susceptibilidad
1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
3	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
5	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
6	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
7	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
8	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
9	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
10	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
11	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
12	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
13	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
14	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
15	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
16	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
17	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
18	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
19	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
20	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente

## UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

<b>21</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
<b>22</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
<b>23</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
<b>24</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
<b>25</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
<b>26</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
<b>27</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
<b>28</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
<b>29</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente
<b>30</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	pan-resistente