



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

Desenlaces clínicos de la terapia combinada con colistina (doble versus triple esquema) en bacteremia por bacilos Gram negativos multidrogoresistentes en un hospital de Lima, Perú entre los años 2020 y 2024

Clinical outcomes of combination therapy with colistin (dual versus triple regimen) in cases of bacteraemia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli at a hospital in Lima, Peru, between 2020 and 2024

Proyecto de investigación para optar por el título de segunda especialidad profesional en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales

AUTOR

CARLOS EDUARDO MAZZA DIAZ

ASESOR

LUIS RICARDO ILLESCAS MUCHA

LIMA – PERÚ

2026



DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	MAZZA DIAZ CARLOS EDUARDO

(Agregar filas adicionales si hay más autores)

Pertencientes al programa de **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES**, autor del proyecto de investigación titulado: **Desenlaces clínicos de la terapia combinada con colistina (doble versus triple esquema) en bacteremia por bacilos Gram negativos multidrogoresistentes en un hospital de Lima, Perú entre los años 2020 y 2024**, el cual ha sido elaborado y aprobado, para optar por el **TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES**, bajo la modalidad de **Proyecto de investigación**.

En calidad de docente (s) asesor (es) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	ILLESCAS MUCHA LUIS RICARDO	MEDICINA	Asesor

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **17%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3515286091**; fecha de entrega: **23/03/2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima 26 de Marzo de 2026**

DR. LUIS RICARDO ILLESCAS MUCHA
C.M.P. 16461 R.M.E. 8518 - 22309
Jefe del Servicio de Infectología
KED ASISTENTE 101 ALMENAÑA

Firma del asesor
N° DNI: 08240276
ORCID: 0000-0001-9050-0241

Firma del Co-asesor
N° DNI:
ORCID:

2. RESUMEN

Las bacteremias por bacilos gramnegativos multidrogoresistentes (MDR-GNB) constituyen un problema crítico de salud por su alta mortalidad y la limitada disponibilidad de terapias efectivas. En el Perú, el uso de colistina se mantiene vigente principalmente por el acceso restringido a nuevas opciones antimicrobianas.

El objetivo del estudio es determinar los desenlaces clínicos de la terapia combinada basada en colistina en esquema doble versus triple en pacientes con bacteremia por MDR-GNB en un hospital público de Lima entre 2020 y 2024. Se realizará un estudio de cohorte retrospectiva comparativa. La población incluirá pacientes adultos con bacteremia confirmada por MDR-GNB tratados con colistina. Se incluirán patógenos sin resistencia intrínseca a colistina, excluyendo microorganismos como *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Serratia*, *Stenotrophomonas* y *Burkholderia cepacia complex*. La información se recolectará mediante revisión de historias clínicas, bases de datos hospitalarias y microbiológicas, utilizando fichas estandarizadas y doble validación. Se analizarán variables clínicas, microbiológicas y terapéuticas relevantes. El análisis estadístico incluirá estadística descriptiva, análisis bivariado, modelos multivariados ajustados por confusores y análisis de supervivencia. Este estudio aportará evidencia local sobre la utilidad de la terapia doble versus triple en contextos con limitaciones terapéuticas, optimizando el uso de colistina en infecciones graves.

Palabras clave: bacteremia, colistina, terapia combinada.

3. INTRODUCCIÓN

Las bacteremias ocasionadas por bacilos Gram negativos multidrogoresistentes (MDR-GNB) representan un reto creciente para la medicina moderna debido a su elevada mortalidad y a la limitación de opciones terapéuticas eficaces (1,2). Entre los principales patógenos destacan *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (CRAB) y *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC-Kp), cuya diseminación en hospitales de distintos continentes se ha asociado con brotes difíciles de controlar y desenlaces clínicos adversos (3–5).

La colistina ha resurgido como una de las pocas alternativas terapéuticas disponibles frente a estas infecciones, a pesar de su perfil de toxicidad y del riesgo de desarrollo de resistencia durante su uso en monoterapia (6). En este contexto, la terapia combinada ha sido propuesta como estrategia para mejorar la eficacia clínica, potenciar la actividad antibacteriana y disminuir el fracaso terapéutico. Diversos estudios han demostrado que la combinación de colistina con carbapenémicos, tigeciclina, aminoglucósidos o sulbactam se asocia con mejores tasas de supervivencia y erradicación microbiológica en comparación con la monoterapia, especialmente en pacientes críticamente enfermos (1,2,4,7,8).

En infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, la terapia combinada también ha mostrado una reducción significativa de la mortalidad (5,6,9). Asimismo, la combinación de colistina con meropenem podría ser superior a otras asociaciones cuando existen limitaciones farmacodinámicas, lo que resalta la importancia de la selección racional de antibióticos (3). Más recientemente, se han descrito esquemas de terapia triple basados en colistina; sin embargo, la

evidencia disponible es limitada, heterogénea y basada principalmente en estudios observacionales, sin ensayos clínicos que definan con claridad su beneficio clínico (10). En el contexto peruano, el uso de colistina se explica principalmente por la limitada disponibilidad y acceso a nuevas moléculas activas frente a MDR-GNB, como ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam o cefiderocol, particularmente durante el periodo 2020–2024. Esta situación ha condicionado su empleo como pilar terapéutico en hospitales públicos, incluyendo casos de *Pseudomonas aeruginosa* MDR o XDR con opciones restringidas. En este escenario, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe diferencia en los desenlaces clínicos entre la terapia combinada doble versus triple basada en colistina en pacientes con bacteremia por MDR-GNB? La respuesta a esta interrogante permitirá generar evidencia local relevante para optimizar el manejo clínico y racionalizar el uso de polimixinas en entornos con recursos limitados.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general:

Comparar la mortalidad a 28 días de la terapia combinada con colistina en doble versus triple esquema en pacientes con bacteremia por bacilos gramnegativos multidrogoresistentes atendidos en un hospital público de Lima, Perú, entre 2020 y 2024.

4.2 Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas, clínicas y microbiológicas de los pacientes con bacteremia por bacilos gramnegativos multidrogoresistentes tratados con colistina.
- Comparar la tasa de curación clínica entre los pacientes que recibieron terapia doble versus terapia triple.
- Comparar la tasa de depuración microbiológica entre ambos grupos terapéuticos.
- Comparar la incidencia de nefrotoxicidad asociada al uso de colistina entre ambos esquemas.
- Comparar la incidencia de neurotoxicidad entre ambos grupos terapéuticos.
- Comparar la estancia hospitalaria entre los pacientes tratados con terapia doble versus triple.
- Comparar la estancia en unidad de cuidados intensivos entre ambos grupos.
- Comparar el tiempo a la apirexia entre ambos grupos terapéuticos.
- Comparar la recurrencia de bacteremia a 30 días entre ambos grupos.
- Determinar los factores pronósticos asociados a mortalidad a 28 días (edad, índice de Charlson, SOFA, Pitt bacteremia score, microorganismo causal, CIM y control de foco).

5. MATERIAL Y MÉTODO:

- a) Diseño del estudio: Se realizará un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva comparativa.
- b) Población: La población de estudio estará constituida por pacientes adultos (≥ 18 años) hospitalizados en un hospital público de Lima, Perú, entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2024, con bacteremia documentada

por bacilos gramnegativos multidrogoresistentes y tratamiento dirigido con colistina intravenosa.

b.1: Criterios de inclusión:

- Pacientes con hemocultivo positivo para *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, *Pseudomonas aeruginosa* multidrogoresistentes u otros bacilos gramnegativos con perfil MDR confirmado por el laboratorio de microbiología, siempre que no presenten resistencia intrínseca a colistina.
- Pacientes que recibieron terapia dirigida con colistina intravenosa en esquema doble o triple.
- Historias clínicas con información clínica, terapéutica y microbiológica completa para el análisis.

b.2: Criterios de exclusión:

- Se excluyen del estudio aquellos bacilos gramnegativos con resistencia intrínseca a colistina, tales como *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Morganella morganii*, *Serratia spp*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia complex*, dado que la colistina no constituye una opción terapéutica válida frente a estos microorganismos.
- Pacientes con coinfección por patógenos no gramnegativos.
- Aquellos con tratamiento antibiótico modificado antes de completar 72 horas.
- Pacientes con falla multiorgánica al ingreso o pronóstico terminal.

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con bacteremia polimicrobiana en la que no fue posible identificar al germen índice.
- Pacientes fallecidos dentro de las primeras 24 horas tras el inicio de terapia efectiva.
- Embarazadas o pacientes en programa de cuidados paliativos exclusivos.

c) Muestra: Las unidades de análisis estarán conformadas por los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión descritos. Se trabajará con toda la población accesible durante el periodo de estudio, por lo que el tamaño muestral final dependerá del número total de casos disponibles en los registros clínicos. El cálculo del tamaño muestral teórico basado en escenarios de mortalidad y reducción relativa del riesgo se presentará en los anexos. El marco muestral lo constituirán los registros de laboratorio de microbiología y los listados de pacientes hospitalizados con diagnóstico de bacteremia. La selección de la muestra se realizará mediante un muestreo no probabilístico consecutivo de todos los casos elegibles.

d) Definición operacional de variables

Las variables del estudio se describen de forma resumida a continuación; el detalle de su operacionalización se presenta en la Tabla N.º 1 de Anexos.

La variable dependiente principal será la mortalidad a 28 días, definida como el fallecimiento por cualquier causa dentro de los 28 días posteriores al inicio de la terapia dirigida con colistina. Se registrará en forma

dicotómica (sí/no) a partir de la fecha de inicio del tratamiento y del registro de defunción en la historia clínica o sistema hospitalario.

La variable independiente principal será el tipo de terapia antibiótica, clasificada como terapia doble (colistina intravenosa más un antibiótico activo) o terapia triple (colistina intravenosa más dos antibióticos activos frente al patógeno índice). Su registro se realizará a partir de la historia clínica y la base de datos de farmacia.

Como covariables se incluirán: edad, sexo, índice de comorbilidad de Charlson, puntaje SOFA, Pitt bacteremia score, microorganismo aislado, concentración inhibitoria mínima (CIM) y control de foco de infección. Estas variables permitirán caracterizar a la población y ajustar el análisis por factores pronósticos y de confusión. Se registrarán a partir de la historia clínica, resultados de laboratorio, reportes de microbiología y notas de procedimientos.

e) Procedimientos y técnicas:

La identificación de los pacientes se realizará a partir de la base de datos del laboratorio de microbiología, utilizando como punto de partida los hemocultivos positivos de pacientes hospitalizados entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2024. A partir de esta base se seleccionarán los casos con aislamiento de bacilos gramnegativos multidrogoresistentes elegibles para el estudio. Posteriormente, estos registros se contrastarán con las historias clínicas electrónicas y la base de datos de farmacia para

verificar el uso de colistina intravenosa en esquema doble o triple como tratamiento dirigido.

La información clínica se obtendrá mediante revisión de historias clínicas electrónicas y físicas, así como de registros institucionales de egreso y defunción, con la finalidad de incluir también a los pacientes fallecidos durante la hospitalización. Los hemocultivos habrán sido procesados con sistemas automatizados estándar del laboratorio institucional (por ejemplo, BACTEC™, BD; VITEK®, bioMérieux), y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se habrán realizado de acuerdo con los lineamientos vigentes del CLSI.

Se registrarán los datos microbiológicos y terapéuticos relevantes, incluyendo microorganismo aislado, perfil de resistencia, concentración inhibitoria mínima (CIM), nombre de los antibióticos, dosis, vía y duración del tratamiento. La recolección de datos se realizará mediante una ficha estandarizada (ver Tabla 2 en Anexos). El autor y el asesor revisarán independientemente los registros; en caso de discrepancias, se acudiría a un tercer revisor. Los datos serán anonimizados mediante códigos únicos y se efectuará doble verificación aleatoria del 10% de los registros.

El presente estudio será autofinanciado por el investigador principal con recursos propios obtenidos de su actividad laboral como médico en un hospital público. No se cuenta con financiamiento externo ni patrocinio institucional o comercial. El estudio será desarrollado por un único investigador principal. No se contará con coinvestigadores remunerados. El investigador declara no tener conflicto de intereses económico,

institucional, académico ni comercial relacionado con el desarrollo de la presente investigación.

f) Aspectos éticos del estudio:

El presente estudio será sometido para su evaluación y aprobación al Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) y, de corresponder, al comité del hospital sede. El proyecto se ajustará a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (última revisión 2013), en las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Relacionada con la Salud en Seres Humanos del CIOMS (2016) y en la normativa nacional vigente sobre investigación en salud en el Perú. Dado que se trata de una cohorte retrospectiva basada en la revisión de historias clínicas, bases de datos de microbiología y registros hospitalarios, la intervención sobre los pacientes es nula y no se genera riesgo adicional. Por este motivo, se solicitará al comité de ética la dispensa de consentimiento informado individual, en concordancia con lo establecido en la normativa nacional e internacional, al tratarse de datos secundarios ya existentes. Para garantizar la confidencialidad de la información, los datos se recopilarán en una ficha estandarizada y serán codificados mediante un identificador único, eliminando cualquier información personal que permita la identificación directa de los pacientes (nombre, número de historia clínica, documento de identidad). El archivo maestro con los códigos de identificación será custodiado exclusivamente por el investigador principal en un equipo con clave de acceso y no se compartirá con terceros.

La base de datos será almacenada en formato electrónico en carpetas encriptadas, con acceso restringido únicamente a los investigadores responsables. Los resultados se presentarán en forma agregada, sin permitir la identificación individual de los participantes. En caso de que durante la revisión de historias clínicas se detecten eventos adversos graves relacionados con el tratamiento (p. ej., nefrotoxicidad severa atribuida a colistina sin notificación previa), estos serán reportados al comité de farmacovigilancia institucional, en concordancia con las responsabilidades éticas del investigador.

Finalmente, se reconoce el principio de beneficencia al generar evidencia local relevante que permitirá optimizar la terapia antibiótica en pacientes con infecciones por bacilos gramnegativos multidrogoresistentes, y el principio de justicia, dado que se estudiará a toda la población accesible en un hospital público, contribuyendo al fortalecimiento de la atención sanitaria en entornos de recursos limitados.

g) Plan de análisis estadístico:

El análisis de los datos se realizará utilizando el software estadístico Stata v17, SPSS v26 o R. Se aplicará un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$ con intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

1. Análisis descriptivo: Se efectuará una descripción general de las características demográficas, clínicas, microbiológicas y terapéuticas de los

pacientes incluidos, estratificando por tipo de tratamiento recibido (terapia doble vs. triple en base a colistina).

- Para las variables cuantitativas (ej. edad, puntuación SOFA, días de estancia hospitalaria, tiempo a apirexia), se presentarán como medias y desviaciones estándar (DE) si siguen una distribución normal, o como medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) en caso de distribuciones no normales, verificadas mediante la prueba de Shapiro-Wilk.
- Para las variables cualitativas (ej. sexo, microorganismo aislado, curación clínica, depuración microbiológica, nefro/neurotoxicidad, mortalidad), se expresarán en frecuencias absolutas y porcentajes.

2. Análisis bivariado: Se compararán los desenlaces de eficacia y seguridad entre ambos grupos terapéuticos (doble vs triple):

- Para variables categóricas: se utilizará la prueba de Chi-cuadrado de Pearson o, cuando corresponda por tamaño de muestra, la prueba exacta de Fisher (ej. resolución clínica, depuración microbiológica, mortalidad, nefrotoxicidad).
- Para variables continuas: se aplicará la prueba t de Student para distribuciones normales y la prueba de Mann-Whitney U en caso de distribuciones no normales (ej. estancia hospitalaria, tiempo a apirexia).

3. Análisis multivariado: Con el fin de ajustar por posibles factores de confusión (edad, comorbilidades, foco de infección, microorganismo

causal, CIM, severidad clínica al ingreso), se emplearán modelos de regresión:

- Regresión logística binaria para desenlaces dicotómicos (curación clínica, depuración microbiológica, nefro/neurotoxicidad, mortalidad a 28 días), reportando odds ratios (OR) crudos y ajustados con sus respectivos IC 95%.
- Modelos de regresión lineal o Poisson (según la naturaleza de la variable) para desenlaces continuos (ej. estancia hospitalaria, tiempo a apirexia).
- Análisis de supervivencia: el desenlace primario de mortalidad a 28 días será evaluado mediante curvas de Kaplan-Meier y comparación con la prueba de log-rank. Además, se aplicarán modelos de riesgos proporcionales de Cox, ajustados por covariables clínicas y microbiológicas relevantes, para estimar hazard ratios (HR) con IC 95%.
- Para reducir el sesgo de confusión por indicación, se implementará un ajuste mediante ponderación por puntaje de propensión (IPTW) y, como análisis de sensibilidad, emparejamiento 1:1 por puntaje de propensión.

4. Análisis de subgrupos y sensibilidad

- Se realizarán análisis por subgrupos predefinidos:
 - Tipo de microorganismo: *Acinetobacter baumannii* (CRAB), *Klebsiella pneumoniae* KPC, *Pseudomonas aeruginosa* MDR.
 - Pacientes críticos: ingreso en UCI, uso de ventilación mecánica, falla renal (eGFR <60 ml/min).

- Control de foco (≤ 48 h vs >48 h vs no realizado).
- Como análisis de sensibilidad, se repetirá el modelo excluyendo casos de bacteremia polimicrobiana y pacientes que cambiaron de esquema antibiótico en las primeras 72 horas.
- Para evitar sesgos de tiempo inmortal, se aplicará un análisis con ventana (landmark analysis) a las 48 horas del inicio de la terapia.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacobs DM, Safir MC, Huang D, Minhaj F, Parker A, Rao GG. Triple combination antibiotic therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16(1):76. doi:10.1186/s12941-017-0249-2.
2. Park SY, Si HJ, Eom JS, Lee JS. Survival of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: colistin monotherapy versus colistin plus meropenem. *J Int Med Res*. 2019;47(12):5977–85. doi:10.1177/0300060519879336.
3. Medeiros GS, Rigatto MH, Falci DR, Zavascki AP. Combination therapy with polymyxin B for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(5):605–10. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.10.010.
4. Ghafur A, Devarajan V, Raja T, Easow J, Raja MA, Sreenivas S, et al. Monotherapy versus combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: a retrospective observational study. *Indian J Cancer*. 2017;54(3):592–7. doi:10.4103/0019-509X.204767.
5. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):2108–13. doi:10.1128/AAC.06268-11.
6. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):943–50. doi:10.1093/cid/cis588.
7. Cheng A, Chuang YC, Sun HY, Sheng WH, Yang CJ, Liao CH, et al. Excess mortality associated with colistin–tigecycline compared with colistin–carbapenem combination therapy for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: a multicenter prospective observational study. *Crit Care Med*. 2015;43(6):1194–204. doi:10.1097/CCM.0000000000000933.
8. Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, et al. Comparison of colistin–carbapenem, colistin–sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(8):1311–22. doi:10.1007/s10096-014-2070-6.
9. Amat T, Gutiérrez-Pizarraya A, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Torre-Giménez Á, et al. The combined use of tigecycline with high-dose colistin might not be associated with higher survival in critically ill patients with bacteraemia due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):674.e1–674.e6. doi:10.1016/j.cmi.2017.09.016.
10. Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg LE, Stergiopoulou T, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):5104–11. doi:10.1128/AAC.01230-13.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

7.1 Presupuesto estimado.

Concepto	Detalle	Costo estimado (S/.)
Investigador principal	Tiempo destinado por el investigador principal para diseño, recolección, depuración y análisis de datos. Estudio autofinanciado con ingresos personales del investigador.	Aporte no monetario*
Material de oficina	Impresiones, copias y útiles de escritorio	300
Software	Uso de software estadístico institucional o acceso personal	0-500
Almacenamiento de datos	Dispositivo de almacenamiento o respaldo digital seguro	200
Transporte	Desplazamientos del investigador al hospital, archivo y laboratorio	600
Publicación	Gastos eventuales de traducción, corrección o publicación	1,500
Total estimado		2,600-3,100

* El tiempo de trabajo del investigador principal no generará remuneración adicional, dado que el estudio será realizado de manera autofinanciada con recursos personales provenientes de su actividad laboral como médico en un hospital público.

7.2 Cronograma de actividades

El estudio se ejecutará entre julio y diciembre de 2026. A continuación, se presenta el cronograma de actividades en formato de diagrama de Gantt, especificando las actividades programadas, el período de ejecución y el responsable de cada una.

Actividad	Julio 2026	Agosto 2026	Septiembre 2026	Octubre 2026	Noviembre 2026	Diciembre 2026	Responsable
Revisión bibliográfica y redacción final del protocolo	X	X					Investigador principal
Presentación y trámite de aprobación ante el Comité de Ética		X	X				Investigador principal
Diseño final de la ficha de recolección de datos y base de datos			X				Investigador principal
Identificación de pacientes elegibles y localización de historias clínicas			X	X			Investigador principal
Recolección de datos				X	X		Investigador principal
Depuración y control de calidad de la base de datos					X		Investigador principal
Análisis estadístico					X	X	Investigador principal
Redacción de resultados y discusión						X	Investigador principal
Revisión final del manuscrito						X	Investigador principal
Presentación final / envío a evaluación						X	Investigador principal

8. ANEXOS

Tabla 1: Operacionalización de variables.

Variable	Tipo	Escala de medición	Definición operacional	Forma de registro
Mortalidad a 28 días	Dependiente principal	Dicotómica	Fallecimiento por cualquier causa dentro de los 28 días posteriores al inicio de la terapia dirigida con colistina	Estado vital a 28 días: 0 = vivo, 1 = fallecido
Tipo de terapia antibiótica (doble vs triple)	Independiente principal	Nominal	Esquema antibiótico dirigido recibido: colistina intravenosa + 1 antibiótico activo (doble) o colistina intravenosa + 2 antibióticos activos (triple)	1 = terapia doble, 2 = terapia triple
Curación clínica	Dependiente secundaria	Dicotómica	Resolución de signos y síntomas atribuibles a la infección al finalizar el tratamiento antibiótico	0 = no, 1 = sí
Depuración microbiológica	Dependiente secundaria	Dicotómica	Hemocultivo de control negativo posterior al	0 = no, 1 = sí

			inicio del tratamiento dirigido	
Nefrotoxicidad	Dependiente e secundaria	Dicotómica	Deterioro de la función renal durante el tratamiento con colistina, según criterio definido en el protocolo	0 = no, 1 = sí
Neurotoxicidad	Dependiente e secundaria	Dicotómica	Presencia de manifestaciones neurológicas atribuibles al uso de colistina durante el tratamiento	0 = no, 1 = sí
Estancia hospitalaria	Dependiente e secundaria	Numérica continua	Número total de días de hospitalización	Número entero en días
Estancia en UCI	Dependiente e secundaria	Numérica continua	Número de días de permanencia en unidad de cuidados intensivos	Número entero en días
Tiempo a la apirexia	Dependiente e secundaria	Numérica continua	Número de días transcurridos desde el inicio del tratamiento hasta la desaparición de la fiebre	Número entero en días
Recurrencia de	Dependiente e secundaria	Dicotómica	Nuevo episodio de bacteremia por	0 = no, 1 = sí

bacteremia a 30 días			el mismo microorganismo o dentro de los 30 días posteriores al episodio inicial	
Edad	Independiente / covariable	Númerica continua	Edad en años cumplidos al momento del ingreso hospitalario	Número entero en años
Sexo	Independiente / covariable	Nominal	Sexo biológico registrado en la historia clínica	1 = masculino, 2 = femenino
Comorbilidades (índice de Charlson)	Covariable	Ordinal	Puntaje obtenido mediante el índice de comorbilidad de Charlson	Puntaje numérico entero
SOFA score	Covariable	Ordinal	Puntaje de disfunción orgánica secuencial calculado al momento del diagnóstico de bacteremia	Puntaje numérico entero
Pitt bacteremia score	Covariable	Ordinal	Puntaje de severidad clínica calculado al momento de la bacteremia	Puntaje numérico entero
Microorganismo aislado	Covariable	Nominal	Especie bacteriana identificada en	1 = Acinetobacter baumannii, 2 = Klebsiella

			hemocultivo positivo	pneumoniae, 3 = Pseudomonas aeruginosa, 4 = otro bacilo gramnegativo elegible
Concentración inhibitoria mínima (CIM)	Covariable	Numérica continua	Valor en mg/L determinado por microdilución para colistina u otros antimicrobianos	Valor numérico decimal en mg/L
Control de foco de infección	Covariable	Ordinal	Procedimiento terapéutico dirigido a eliminar el foco infeccioso, realizado en ≤ 48 h, >48 h o no realizado	0 = no realizado, 1 = realizado en ≤ 48 h, 2 = realizado en >48 h

Tabla 2: Ficha estandarizada de recolección de datos.

Datos generales	
ID del paciente	
Edad (años)	
Fecha de ingreso hospitalario	
Comorbilidades (índice de Charlson)	
SOFA score al diagnóstico	
Pitt bacteremia score	
Microorganismo aislado	
CIM de colistina (mg/L)	
Otros CIM relevantes	
Antibióticos combinados utilizados	
Dosis y duración de colistina	
Fecha de inicio de tratamiento dirigido	
Estancia hospitalaria (días)	
Estancia en UCI (días)	
Tiempo a la apirexia (días)	
Observaciones	
Sexo	
	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino
Servicio	
	<input type="checkbox"/> UCI <input type="checkbox"/> Sala
Tipo de terapia	
	<input type="checkbox"/> Doble (colistina + 1 antibiótico activo) → Especifique cuál:
	<input type="checkbox"/> Triple (colistina + 2 antibióticos activos) → Especifique cuáles:
Control de foco	
	<input type="checkbox"/> Sí, ≤48 h <input type="checkbox"/> Sí, >48 h <input type="checkbox"/> No realizado
Curación clínica a día 14	
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Depuración microbiológica	
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Nefrotoxicidad KDIGO	
	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí, grado 1 <input type="checkbox"/> Sí, grado 2 <input type="checkbox"/> Sí, grado 3
Neurotoxicidad	
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

Bacteremia recurrente a 30 días	
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Mortalidad a 28 días	
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No