



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

# **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

## **TÍTULO:**

**“PRESCRIPCIÓN ANTIMICROBIANA EMPÍRICA Y MANEJO A LAS 72 HORAS DE INSTALADA: TOMA DE DECISIONES DE ACUERDO A RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS. UN ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE NIVEL III-1, LIMA-PERÚ, 2017”**

**TITLE: “EMPIRICAL ANTIMICROBIAL PRESCRIPTION AND MANAGEMENT WITHIN 72 HOURS OF INITIATED: DECISION-MAKING ACCORDING TO MICROBIOLOGICAL RESULTS. A PROSPECTIVE COHORT STUDY IN A LEVEL III-1 HOSPITAL IN LIMA, PERÚ, 2017”**

## **ALUMNAS:**

Aguilar Ramírez, María Del Pilar

Alcarraz Bedrillana, Angela Dianira

## **ASESORA:**

Dra. Frine Samalvides Cuba

**Lima, Perú**

**2019**

## TABLA DE CONTENIDOS

Resumen.....	2
Introducción.....	4
Objetivos.....	6
Materiales y métodos.....	7
Resultados.....	13
Discusión.....	14
Limitaciones.....	18
Conclusiones.....	18
Recomendaciones.....	19
Declaración de conflictos de interés.....	19
Declaración de financiamiento y agradecimientos.....	19
Referencias bibliográficas.....	20
Tablas y gráficos.....	21
Anexos.....	25

## RESUMEN

**Antecedentes:** El uso indiscriminado de antimicrobianos ha generado la aparición de cepas resistentes con gran rapidez, por lo que requiere una adecuada prescripción y manejo del tratamiento antimicrobiano empírico de acuerdo a los resultados microbiológicos, así como de seguimiento y vigilancia internacional. **Objetivo:** Evaluar la prescripción antimicrobiana empírica y la toma de decisiones a las 72 horas de instalada de acuerdo a los resultados microbiológicos, así como describir las características microbiológicas de los cultivos tomados y determinar la asociación de factores demográficos y microbiológicos del paciente a la toma de decisiones a las 72 horas de instalado el tratamiento antimicrobiano empírico. **Materiales y métodos:** Se diseñó un estudio analítico-observacional tipo cohorte prospectivo con una muestra de 53 pacientes. Se incluyeron pacientes hospitalizados en las áreas de Medicina, Cirugía y Pediatría del departamento de Emergencia de un hospital nivel III-1 de Lima-Perú entre junio y julio de 2017 con diagnóstico de infección y/o sepsis temprana con rango de edad entre 28 días de vida y 90 años y que cuenten con muestras de cultivo microbiológico. Se excluyeron a aquellos con historias clínicas incompletas, transferidos de otro centro y con más de una infección como diagnóstico. Se definió como decisión terapéutica de acuerdo a guías clínicas a la determinación definitiva del médico para elegir la prescripción antimicrobiana definitiva basada en resultados microbiológicos y corroborado por un experto, englobando al escalamiento y de-escalamiento antimicrobiano y al tratamiento antimicrobiano mantenido, acorde a las especificaciones de la guía clínica correspondiente de la patología. Se empleó un formulario de recolección de datos en el cual se registraron los datos demográficos de los pacientes, sus características clínicas y sus resultados microbiológicos; información evaluada como factores asociados. Se empleó frecuencias y proporciones para la descripción de los datos, se estableció como prioridad evaluar la decisión terapéutica acorde a guías clínicas, se analizó las diferencias de proporciones o medias para las variables con la prueba de chi-cuadrado y test de Fisher, siendo significativo  $p \leq 0.05$ . **Resultados:** se siguió una cohorte de 53 pacientes, de los cuales en el 26.42% (14/53) se tomaba la decisión terapéutica de acuerdo a las guías clínicas, 58.4% (31/53) de los cultivos dieron resultado positivo, siendo los microorganismos más cultivados *E. coli* con 24.5% (13/53) y *S. aureus* con 9.4% (5/53). Se encontró como factor de significancia estadística para decidir acorde a las guías clínicas el resultado del cultivo ( $p=0.008$ ). **Conclusión:** La proporción de médicos tratantes que tomaron una decisión terapéutica acorde a las guías clínicas representa la cuarta parte del total. Los resultados microbiológicos fueron en su mayoría positivos, siendo *E. coli*, *S. aureus* y *P. aeruginosa* las bacterias cultivadas más representativas. Se encontró menor sensibilidad a gentamicina y a ampicilina para *E. coli*; sensibilidad preservada en las cepas de *S. aureus* cultivadas y resistencia a ceftriaxona, ciprofloxacino y levofloxacino en *P. aeruginosa*. Un factor asociado para tomar una decisión de acuerdo a las guías clínicas es el resultado del cultivo.

**Palabras clave:** prescripción, empírica, antimicrobiano, toma de decisiones, manejo

## ABSTRACT

**Background:** The indiscriminate use of antimicrobials has led to the emergence of resistant strains very quickly, which requires adequate prescription and management of empirical antimicrobial treatment according to microbiological results, as well as international monitoring and surveillance. **Objective:** To evaluate the empirical antimicrobial prescription and the decision making at 72 hours of installed according to the microbiological results, as well as to describe the microbiological characteristics of the cultures taken and to determine the association of demographic and microbiological factors of the patient to the taking of decisions 72 hours after the empirical antimicrobial treatment was installed. **Materials and methods:** We designed a prospective analytical-observational cohort study with 53 patients. Hospitalized patients in the areas of Medicine, Surgery and Pediatrics of the emergency department of a hospital level III-1 of Lima-Peru between June and July 2017 with diagnosis of infection and/or early sepsis with age range between 28 days of life and 90 years and that have samples of microbiological culture were included. Those with incomplete medical records, transferred from another center and with more than one infection as a diagnosis were excluded. It was defined as a therapeutic decision according to clinical guidelines to the final determination of the doctor to choose the definitive antimicrobial prescription based on microbiological results and corroborated by an expert, including scaling and antimicrobial scaling and antimicrobial treatment maintained, according to the specifications of the corresponding clinical guide of the pathology. A data collection form was used in which the demographic data of the patients, their clinical characteristics and their microbiological results were recorded; Information evaluated as associated factors. Frequencies and proportions were used for the description of the data, it was established as a priority to evaluate the therapeutic decision according to clinical guidelines, we analyzed the differences of proportions or means for the variables with the chi-square test and Fisher's test, being significant  $p \leq 0.05$ . **Results:** a cohort of 53 patients was followed, of which in 26.42% (14/53) the therapeutic decision was taken according to the clinical guidelines, 58.4% (31/53) of the cultures gave positive results, being the microorganisms more cultured *E. coli* with 24.5% (13/53) and *S. aureus* with 9.4% (5/53). It was found as a statistically significant factor to decide according to clinical guidelines the result of the culture ( $p = 0.008$ ). **Conclusion:** The proportion of treating physicians who made a therapeutic decision according to the clinical guidelines represents a quarter of the total. The microbiological results were mostly positive, being *E. coli*, *S. aureus* and *P. aeruginosa* the most representative cultured bacteria. Less sensitivity was found to gentamicin and ampicillin for *E. coli*; sensitivity preserved in strains of *S. aureus* cultivated and resistance to ceftriaxone, ciprofloxacin and levofloxacin in *P. aeruginosa*. An associated factor for making the therapeutic decision according to clinical guidelines was the result of the culture.

**Keywords:** prescription, empiric, antimicrobial, decision-making, management

## INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son los fármacos más comúnmente usados a nivel mundial, representando el 20-50% del gasto farmacéutico de un hospital (1). Desde su creación y uso en la práctica clínica se ha logrado causar un gran impacto en la sobrevivencia a corto y largo plazo de los pacientes infectados y una reducción en la tasa de mortalidad, en muchos casos determinando la diferencia entre la curación, discapacidad crónica o muerte (2). Debido a su disponibilidad gratuita en varios países, a su costo generalmente bajo y a su relativa seguridad, los antimicrobianos se encuentran entre los medicamentos que más se utilizan de forma inapropiada (1-2). Como consecuencia de ello se produce una selección de microbios resistentes a los mecanismos de acción de los antimicrobianos, representando un problema en alza durante los últimos años que requiere de vigilancia internacional.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado la resistencia antibiótica como “una creciente amenaza a la salud pública global” (2). Una muestra de aquello, son los datos estadísticos que presenta el Centro de Prevención y Control de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés Center for Disease Control and Prevention), quienes remarcan que de las 2 millones de personas que sufren infecciones por bacterias resistentes a antimicrobianos, 23 000 morirán a causa de ello (3). La evolución de la resistencia antimicrobiana va superando el desarrollo de nuevas generaciones de antimicrobianos e incluso va reduciendo las últimas líneas de tratamiento actualmente disponibles, como se demuestra en el reporte realizado por Liu et al en el 2016, quienes reportaron la aparición de *E. coli* resistente a colistina (4).

Además, la OMS enfatiza en la acción que se requiere de parte de todos los sectores de los gobiernos y de la sociedad para poder combatir la resistencia antimicrobiana, creando nuevas estrategias en conjunto con instituciones de salud (2). Entre estas estrategias se encuentra la implementación de la vigilancia antimicrobiana definida como una aproximación organizacional o de salud pública que promueve y monitorea el uso juicioso de antimicrobianos para preservar su efectividad en el futuro (Antimicrobial Stewardship) (5). Dentro de los pilares para la implementación adecuada de un tratamiento antimicrobiano está el elegir correctamente el agente antimicrobiano, basar la elección en los patrones de susceptibilidad local, uso inicial de agentes de amplio espectro, optimizar la dosis y vía de administración, ajustar la duración del tratamiento y adecuar la prescripción antimicrobiana de acuerdo a la microbiología del paciente (5-6).

Así, para poder establecer un tratamiento antimicrobiano empírico acorde a dichas guías, es indispensable conocer la microbiología local. En el Perú, en el 2012 García (7) reporta infecciones frecuentes producidas por gérmenes como *S. aureus* en individuos con factores relacionados a los servicios de salud (cirugía previa, hospitalización, cateterismo endovenoso, usuario de diálisis, entre otros), evidenciándose resistencia a oxacilina en el 50% de hemocultivos. Siguiendo la misma línea, bacterias Gram negativas como *E. coli* y *Klebsiella spp.*, encontradas en infecciones intraabdominales, desarrollaron un mecanismo de resistencia a betalactamasas (BLEE) que se demostró en cepas aisladas de hemocultivos de nueve hospitales de Lima durante el 2008-2009 de 75.1% y 76.8 %, respectivamente. Asimismo, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter sp.*, quienes causan infecciones severas adquiridas en el hospital como neumonía asociada al ventilador y bacteremia, se encontró que 59% de las cepas eran multirresistentes (a ciprofloxacino, imipenem, amikacina y ceftazidima) y 34.5% era resistente a piperacilina-tazobactam.

Una apropiada prescripción antimicrobiana empírica no solo disminuye la morbimortalidad del paciente: conlleva a un tratamiento definitivo apropiado con uso juicioso de antimicrobianos, actitudes menos defensivas ante la creciente microbiología con cepas resistentes; del mismo modo que genera un impacto positivo en la salud pública y en los recursos destinados a solventar los costos y eficiencia de una buena atención médica. Por ello, en este estudio se busca evaluar las características de la prescripción antimicrobiana empírica y su manejo a las 72 horas de instalada de acuerdo a los resultados microbiológicos en un hospital nivel III-1 en Lima, Perú; así como determinar las características microbiológicas asociadas a la toma de decisiones respecto al tratamiento antimicrobiano empírico a las 72 horas de instalada.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar la prescripción antimicrobiana empírica y la toma de decisiones a las 72 horas de instalada de acuerdo a los resultados microbiológicos.

### **Objetivos específicos**

- Describir las características microbiológicas de los cultivos tomados
- Determinar la asociación de factores demográficos y microbiológicos del paciente a la toma de decisiones a las 72 horas de instalado el tratamiento antimicrobiano empírico.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Estudio analítico-observacional de cohorte prospectiva

### **Población**

Pacientes hospitalizados en el departamento de Emergencia en los meses de junio y julio del año 2017 en un hospital nivel III-1 de Lima, Perú.

#### Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados en las áreas de Medicina, Cirugía y Pediatría del departamento de Emergencia de un hospital nivel III-1 de Lima, Perú
- Pacientes con diagnóstico de infección y/o sepsis temprana
- Pacientes mayores de 28 días de vida y menores de 90 años
- Pacientes en quienes se obtuvieron muestras biológicas para cultivo hasta 24 horas después de iniciado el tratamiento antimicrobiano empírico

#### Criterios de exclusión

- Paciente que no cumpla con tiempo de hospitalización mayor a 72 horas.
- Historia clínica y/o Kardex de enfermería ausente o incompleto al momento de la recolección de datos
- Pacientes transferidos desde otro centro hospitalario.
- Pacientes que presentan 01 o más de las siguientes condiciones: más de 01 infección



simultáneamente. diagnóstico de neutropenia, diagnóstico probable o definitivo de infección intrahospitalaria

## **Muestra**

Para el cálculo del tamaño de la muestra se usó el software de código abierto OpenEpi v. 3.01 y se tomó como referencia el tamaño de población de 600 atenciones en el departamento de Emergencia en 2 meses como proyección de la Oficina de Estadística e Informática del HCH y frecuencia anticipada: 75%, de acuerdo a lo descrito por Rodríguez y col. (17), con lo cual se estimó un tamaño muestral de 53 pacientes con un intervalo de confianza de 95%.

## **Definición operacional de variables**

### Prescripción antimicrobiana empírica

- **Guías de práctica clínica:** conjunto de recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica. Se usaron las guías de práctica clínica nacionales elaboradas por el Ministerio de Salud de Perú y, para las condiciones clínicas que no presentan una guía elaborada, se usaron referencias internacionales de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés).
- **Tratamiento antimicrobiano empírico de acuerdo a guías clínicas:** régimen antimicrobiano inicial instaurado dentro de las 24 horas iniciales de admisión del

paciente de acuerdo a lo estipulado por las guías nacionales disponibles o internacionales, en su defecto, para el diagnóstico infeccioso del paciente y corroborado por un experto.

- **Tratamiento antimicrobiano empírico discordante a guías clínicas:** régimen antimicrobiano inicial instaurado dentro de las 24 horas iniciales de admisión del paciente en discordancia a lo estipulado por las guías nacionales disponibles o internacionales, en su defecto, para el diagnóstico infeccioso del paciente y corroborado por un experto.

#### Factores del paciente

- **Factores inherentes al paciente:** características propias del paciente que condiciona el tratamiento antimicrobiano: *Sexo:* femenino o masculino, *Edad:* años de vida cumplidos.
- **Área de hospitalización:** sección del departamento de Emergencia en la cual fue admitido el paciente, ya sea en Cirugía, Medicina o Pediatría, clasificadas en Quirúrgicas y No quirúrgicas.
- **Comorbilidad:** trastornos o patologías agregados a la enfermedad infecciosa, identificados antes del momento de admisión del paciente; clasificados en dos grupos:  $\leq 1$  comorbilidad y  $\geq 2$  comorbilidades.
- **Diagnóstico de ingreso:** identificación de enfermedad infecciosa o síndrome infeccioso, clasificado como agudo (menor o igual a 7 días de tiempo de enfermedad), crónico (mayor de 7 días de tiempo de enfermedad).

- **Sepsis temprana:** definido de acuerdo al score de tamizaje (qSOFA) que es una versión modificada de Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA), propuesto por Sociedad de Cuidado Críticos en Medicina y la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos en Medicina:
  - Frecuencia respiratoria:  $\geq 22$  por minuto
  - Alteración del nivel de consciencia
  - Presión arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg
- **Infección:** definido de acuerdo a los siguientes criterios y corroborado por un experto.
  - *Clínico-laboratoriales:* *Fiebre:* temperatura oral  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  y/o axilar  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ , *Inflamación:* signos clínicos sugerentes de proceso inflamatorio, *Laboratorio:* resultados de laboratorio específicos o inespecíficos de infección (leucocitosis/leucopenia, reactantes de fase aguda elevados), *Imágenes:* resultados imagenológicos sugerentes o compatibles con procesos infecciosos, *Otros síntomas y signos:* hallazgos clínicos indicativos de infección localizada o sin foco.
  - *Microbiológicos:* *Cultivo:* con resultado de patógeno reconocido positivo, *Gram:* resultado de tinción con características sugestiva del patógeno.

#### Características microbiológicas

- **Cultivo:** medios enriquecidos para aislar microorganismos a partir de fluidos o tejidos biológicos, con posibles resultados: *Positivo:* aislamiento efectivo de 1 o 2 microorganismos; *Negativo:* no crecimiento de microorganismos en dicho medio.
- **Toma de cultivo:** acción de obtener muestras biológicas para someterlas a pruebas

microbiológicas, dentro de las 24 horas de admitido el paciente y previo inicio del tratamiento antimicrobiano empírico.

- **Susceptibilidad antimicrobiana:** prueba de sensibilidad a antibióticos con discos interpretado por el Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS), con posibles resultados de acuerdo al diámetro de inhibición: resistente, sensible.

#### Decisión terapéutica

- **Decisión terapéutica de acuerdo a guías clínicas:** determinación definitiva del médico para elegir la prescripción antimicrobiana definitiva basada en resultados microbiológicos y corroborado por un experto. Comprende al escalamiento, de-escalamiento y a mantener el tratamiento antimicrobiano de acuerdo a las especificaciones de la guía clínica de la infección o síndrome infeccioso diagnosticado.
- **Decisión terapéutica discordante a guías clínicas:** determinación definitiva del médico para elegir la prescripción antimicrobiana definitiva independientemente de los resultados microbiológicos observados a las 72 horas de la obtención de estos y de las especificaciones de la guía clínica de la patología diagnosticada, corroborado por un experto. Comprende al escalamiento, de-escalamiento y mantener el tratamiento antimicrobiano no acorde a las especificaciones de las guías clínicas consultadas.

#### **Procedimiento y técnicas**

Se redactó el protocolo correspondiente previa revisión de literatura disponible, el cual fue aprobado por los Comités Institucionales de Ética en Investigación en Humanos del Hospital Cayetano Heredia y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Se empleó un formulario

de recolección de datos (Anexo 1) basado en la propuesta “The antibiotic checklist” (Anexo 2) de van Daalen y col. (10) y en “Antimicrobial Management Program Gap Analysis Checklist” (Anexo 3) del Centro de Prevención y Control de Enfermedades Infecciosas (11); el cual comprende 2 fases de evaluación. En la Fase 1, se acudió con dicho formulario a las áreas de Medicina, Cirugía y Pediatría del departamento de Emergencia de un hospital de nivel III-1 en el cual se registraron los datos demográficos, diagnóstico de ingreso y comorbilidades del paciente. Se revisaron las indicaciones médicas y el kárdex de enfermería para corroborar el tratamiento antimicrobiano iniciado y se revisó el sistema electrónico de resultados de exámenes laboratoriales del hospital mencionado y la historia clínica del paciente para corroborar la indicación y la efectivización de la toma de muestra biológica para el cultivo. Al finalizar la primera fase del estudio, se realizaba una reunión con el experto para corroborar la concordancia con las guías clínicas del diagnóstico de ingreso -guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (12) y guías clínicas de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (13) para aquellas patologías infecciosas sin guías ni normas técnicas nacionales o locales - y el tratamiento antimicrobiano empírico iniciado. Se efectuó el seguimiento diario del paciente y de los cultivos, concretando la segunda fase a las 72 horas de la admisión del paciente. En la Fase 2, se completaron los ítems del formulario comprendiendo a los resultados microbiológicos, especificando el patógeno identificado y la susceptibilidad a antimicrobianos de este. Además, se registró la decisión terapéutica tomada de acuerdo a los resultados microbiológicos. Finalmente, se realizó la reunión con el experto para corroborar la concordancia de la decisión terapéutica con las guías clínicas del tratamiento antimicrobiano indicado a las 72 horas de admisión del paciente de acuerdo a los resultados microbiológicos (Anexo 4). Los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos diseñada en Microsoft Excel para ser analizados.

## **Análisis estadístico**

Se usaron proporciones y frecuencias para la descripción de los datos de la cohorte. Para realizar el análisis de la significancia estadística de factores a la decisión terapéutica se usó diferencias de proporciones para las variables mediante la prueba estadística de chi-cuadrado, se aplicó la corrección para valores menores a 5 con la prueba de Fisher, siendo significativo  $p \leq 0.05$ . Los softwares utilizados fueron STATA v.14 y software de código abierto OpenEpi v. 3.01.

## **RESULTADOS**

De los 53 pacientes seguidos en la cohorte, se observó que el 60.38% (n=32) eran de sexo femenino, el 83.02% (n=44) fueron admitidos en una área no quirúrgica (Medicina y Pediatría), no se encontraron diferencias significativas en cuanto a rango de edades, las demás características se encuentran descritas en la tabla 1. El 28.3% (15 de 53) de los pacientes tuvieron como diagnóstico de ingreso infección del tracto urinario, seguido por infección respiratoria aguda con 26.4% (14 de 53), los demás diagnósticos de ingreso se encuentran descritos en el Gráfico 1. Respecto a las comorbilidades, se evidenció que el 86.79% (46 de 53) presentaba 1 o menos y que la más frecuente fue de índole endocrinológico representando el 15.3% (8 de 53) de pacientes (ver Gráfico 2).

### *Resultados microbiológicos de cultivos*

Se obtuvo un cultivo positivo en 58.4% (31 de 53) de los pacientes. De los pacientes a los que se les tomó un hemocultivo previo, se obtuvo que en el 37.7% resultó negativo, mientras que en el 1.9% creció *Acinetobacter junii*. Del mismo modo, 54.7% (29 de 53) de los cultivos de

sitio de infección sospechoso resultaron positivos y negativo en el 32.1% (17 de 53) de ellos. Los microorganismos más cultivados fueron *E. coli* con 24.5% (13 de 53) y *S. aureus* con 9.4% de cultivos (5 de 53). En cuanto a la resistencia y sensibilidad de las bacterias aisladas, se encontró menor sensibilidad a gentamicina (7.7%; 1 de 13) y a ampicilina (30.7%; 4 de 13) para *E. coli*; sensibilidad preservada en las cepas de *S. aureus* cultivadas y resistencia a ceftriaxona (33.3% de sensibilidad; 1 de 3), ciprofloxacino y levofloxacino (66.6% de sensibilidad cada uno; 2 de 3) en *P. aeruginosa*. Más información detallada en la Tabla 2.

#### *Decisión terapéutica y factores asociados*

Respecto a la decisión terapéutica, en el 26.42% (14 de 53) de los pacientes se tomó la decisión terapéutica basada en resultados microbiológicos de acuerdo a las guías clínicas.

El único factor con asociación estadísticamente significativa fue el resultado del cultivo a las 72 horas de hospitalización con valor de  $p=0.008$  (ver Tabla 3).

## **DISCUSIÓN**

El uso indiscriminado de antimicrobianos ha generado consecuencias irreversibles en el ámbito científico y social, siendo la resistencia antimicrobiana una de ellas para lo cual diversas entidades han implementado estrategias para disminuir o desacelerar su progreso. Una de las estrategias principales es el tomar una decisión terapéutica basada en resultados microbiológicos, ya que no solo influye en los resultados del paciente, sino también tiene impacto sobre los costos de atención médica (14). Sin embargo, el éxito de esta estrategia

depende de varios pilares, siendo uno fundamental la educación y organización por parte del médico tratante.

### *Prescripción antimicrobiana empírica*

El iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico de acuerdo a lo establecido por las guías clínicas pertinentes al diagnóstico sospechado no fue un factor asociado a adoptar una decisión terapéutica final en nuestro estudio; sin embargo, estudios internacionales demuestran lo contrario. En el 2009, Kumar y col. (15) realizaron un estudio retrospectivo evaluando el tratamiento antimicrobiano inicial en 5715 pacientes diagnosticados con shock séptico en 3 diferentes países y encontraron que el iniciar un tratamiento antimicrobiano inapropiado resultaba en 5 veces menos sobrevivencia al cuadro de shock séptico. Además, en el 2004 Lee y col. (14) evaluaron factores de riesgo para mortalidad en pacientes con diagnóstico de neumonía intrahospitalaria, identificando que un tratamiento antimicrobiano inicial apropiado así como su reevaluación con el agente microbiano identificado estaban asociados a una menor tasa de mortalidad en aquellos pacientes. Cabe resaltar que estos dos escenarios clínicos no fueron evaluados en nuestro estudio lo cual podría reflejar los resultados presentados.

### *Resultados microbiológicos*

Según los resultados microbiológicos de nuestro estudio, las bacterias gram-negativas fueron aisladas con más frecuencia de las cuales *E. coli* y *P. aeruginosa* fueron los más representativos; sin embargo, gram-positivos como *S. aureus* también fueron aislados numerosas veces. En un artículo de revisión sobre perfiles microbiológicos en Perú y



Latinoamérica del 2012, García (7) reporta infecciones frecuentes producidas por gérmenes como *S. aureus* evidenciándose resistencia a oxacilina en el 50% de hemocultivos, lo cual difiere con la sensibilidad encontrada en nuestro estudio, pues no se identificó resistencia a alguna familia antimicrobiana. Además, bacterias Gram negativas como *E. coli* y *Klebsiella spp.*, demostraron presentar betalactamasas de espectro extendido en 75.1% y 76.8 %, respectivamente, en hemocultivos de nueve hospitales de Lima durante el 2008-2009, lo que correlaciona con el hecho de que América Latina es una de las regiones con mayor producción de cepas BLEE. En nuestro estudio, la frecuencia de tanto *E. coli* como *Klebsiella spp.* BLEE fueron distintas, dado que se encontró que solo el 53.8% de *E. coli* y la única *Klebsiella spp.* aislada eran productoras de BLEE. Asimismo, 59% de las cepas de *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter sp.* eran multirresistentes (a ciprofloxacino, imipenem, amikacina y ceftazidima) y 34.5% era resistente a piperacilina-tazobactam. Afortunadamente, difiere de lo observado en nuestro estudio, pues solo se evidenció disminución de la sensibilidad hacia ceftriaxona, ciprofloxacino y levofloxacino.

#### *Decisión terapéutica y factores asociados*

Se observó que la cuarta parte de la cohorte tomó la decisión terapéutica acorde a las guías clínicas y el resultado del cultivo microbiológico a las 72 horas de hospitalización fue identificado como factor asociado a la toma de decisiones terapéuticas de acuerdo a las guías clínicas, lo cual podría reflejar lo referido por Rodríguez y col (17) quienes en el 2014 emplearon un estudio transversal con 51 pacientes hospitalizados en el departamento de Enfermedades Infecciosas del hospital investigado, en el cual se evaluaron las características de la prescripción de antimicrobianos (dosis, intervalo, vía, profilaxis médica, tratamiento) mediante el uso del protocolo “Estudio sobre la prescripción, el uso y las reacciones adversas

a los antimicrobianos en pacientes hospitalizados del Ministerio de Salud”. Así, observaron que el 25% de pacientes que contaban con cultivos o tinción de Gram podrían sustentar dichas prescripciones, mientras que en el 72,7% de estos casos las prescripciones fueron realizadas con base clínica o laboratorial, pese a contar con resultados microbiológicos. Dicha situación también se reporta en países desarrollados como Noruega, ya que Skodvin y col. (18), mediante una cohorte multicéntrica de 1731 pacientes hospitalizados en 3 centros por los diagnósticos de infección del tracto urinario, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis e infección de partes blandas, evidenciaron que los resultados microbiológicos justificaban la prescripción antimicrobiana definitiva en 9% de los casos, a pesar de cumplir con las recomendaciones de pruebas de microbiología de su guía nacional.

Finalmente, un aspecto observado en nuestro estudio fue la no disponibilidad temporal de medios de cultivos para toma de estas muestras. Recientemente, Shallcross y col. (19), mediante un estudio transversal en un hospital universitario en Birmingham realizado en el 2016, reportaron que se obtuvo hemocultivos en solo un tercio de los pacientes admitidos por emergencia que iniciaban tratamiento empírico de amplio espectro. Recalaron factores que dificultan la obtención de estas muestras en el escenario de emergencia como tener poco volumen de muestra y pobre técnica para la obtención de la misma, lo que disminuye la sensibilidad y especificidad de estos exámenes y se presenta como un reto al momento de tomar decisiones terapéuticas en base a ellos.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Consideramos como limitantes la falta de efectivización o indicación de envío de muestras para estudios microbiológicos lo cual redujo el tamaño de la cohorte, la duración del estudio, la disponibilidad de algunos antimicrobianos y la falta de guías clínicas locales e institucionales de uso de antimicrobianos para los síndromes infecciosos más frecuentes basadas en evidencia y en la microbiología local.

## CONCLUSIONES

La proporción de médicos tratantes que tomaron una decisión terapéutica acorde a las guías clínicas representa la cuarta parte del total de pacientes con resultados microbiológicos.

Los resultados microbiológicos -y de sensibilidad- de los cultivos fueron en su mayoría positivos, siendo *E. coli*, con menor sensibilidad a gentamicina y a ampicilina; *S. aureus*, con sensibilidad preservada; y *P. aeruginosa*, resistente a ceftriaxona, ciprofloxacino y levofloxacino, las bacterias cultivadas más representativas.

El factor asociado a tomar una decisión terapéutica de acuerdo a las guías clínicas es el resultado del cultivo microbiológico.

## **RECOMENDACIONES**

Se elaboren e implementen guías clínicas basadas en evidencias para el manejo del tratamiento empírico a nivel hospitalario de acuerdo a nuestra epidemiología y microbiología local para la toma de decisiones pertinentes a la prescripción antimicrobiana.

Se aliente y concilie en el personal de salud la toma de cultivos microbiológicos previos a la prescripción antimicrobiana.

Se conforme un equipo integrado por médicos, técnicos de microbiología y químicos farmacéuticos con experiencia clínica para la evaluación diaria de los pacientes hospitalizados que requieran de antimicrobianos, a fin de discutir y determinar el mejor agente, dosis, intervalo de dosis, vía de administración y duración del tratamiento antimicrobiano.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS**

Se declara que no hay conflictos de interés entre los autores.

## **DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO**

La presente investigación fue autofinanciada por los investigadores.

## **AGRADECIMIENTOS**

Se agradece la cooperación del personal de salud del Hospital Cayetano Heredia para la recolección de la información.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

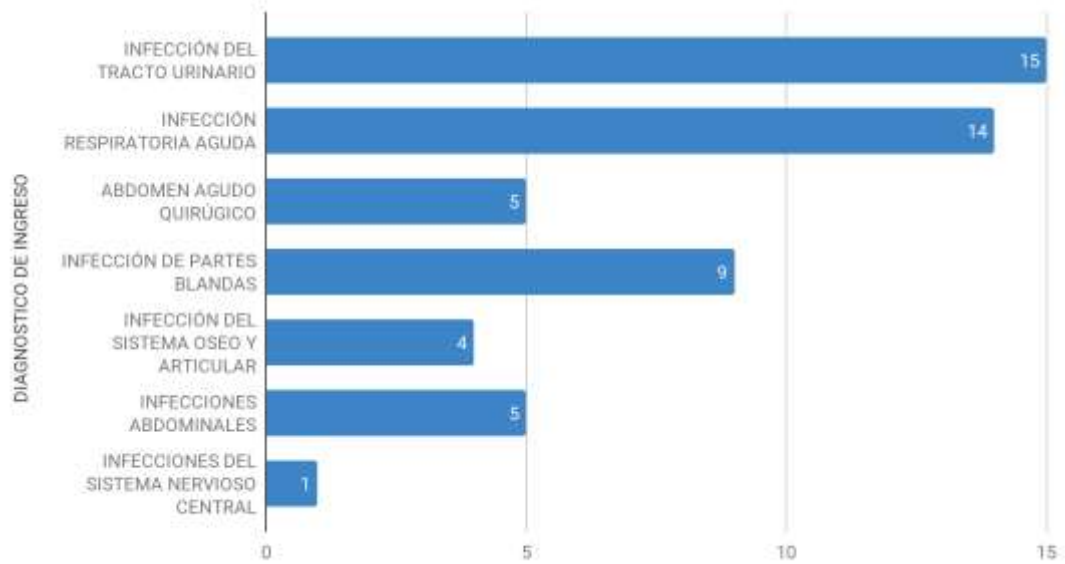
1. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. World Health Organization. 2015
2. Antimicrobial resistance fact sheet. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>. (accesado 30 de noviembre, 2018)
3. Antibiotic/antimicrobial resistance. Center for Disease control and Prevention. <https://www.cdc.gov/drugresistance/>. (accesado 30 de mayo, 2017)
4. Liu et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016; 16 (2): 161-168
5. Dellit T, Owens R, McGowan J, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 59-77
6. Chambers H, Eliopoulos G, Gilbert D, Pavia A, Saag M. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 46th ed. Sperryville PA: Antimicrobial Therapy; 2016
7. García C. Resistencia antibiótica en el Perú y América Latina. *Acta Med Per*. 2012; 29(2)
8. Liu et al. Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. *BMC Infectious Diseases*. 2016; 16:751
9. Molina F et al. De-escalar: una estrategia terapéutica en la Unidad de Cuidado Intensivo. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2012; 12 (3): 163-169
10. van Daalen et al. A cluster randomized trial for the implementation of an antibiotic checklist based on validated quality indicators: the AB-checklist. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15:134
11. Antimicrobial Management Program Gap Analysis Checklist. Center for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/improve-efforts/resources/pdf/AMP-GapAnalysisChecklist.pdf>
12. Guías de Práctica Clínica. Dirección Ejecutiva de Salud Individual, Ministerio de Salud del Perú. <http://www.diresacusco.gob.pe/saludindividual/servicios/normas2.htm> (accesado 10 de junio, 2017)
13. Practice Guidelines. Infectious Disease Society of America. [https://www.idsociety.org/practice-guideline/practice-guidelines/#/date\\_na\\_dt/DESC/0/+/](https://www.idsociety.org/practice-guideline/practice-guidelines/#/date_na_dt/DESC/0/+/) (accesado 10 de junio, 2017)
14. Morel J et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. 2010; 225(4)
15. Kumar A et al. Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. *Crit Care Med*. 2009; 5 (136): 1237-1248
16. Lee S, Hua C, Yu t, Shieh W, See L. Risk factors of mortality for nosocomial pneumonia: importance of initial antimicrobial therapy. *The Int J Clin Practice*. 2005; 59 (1): 39-45
17. Rodríguez G et al. Características de la prescripción de antimicrobianos en pacientes hospitalizados en el Departamento de enfermedades infecciosas en un hospital de Lima, Perú. *Rev Med Hered*. 2014; 25:117-121
18. Skodvin B et al. Use of microbiology tests in the era of increasing AMR rates: a multicentre hospital cohort study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2019; 8(28)
19. Shallcross L et al. A cross-sectional study of blood cultures and antibiotic use in patients admitted from the Emergency Department: Missed opportunities for antimicrobial stewardship. *MC Infectious Diseases*. 2016. 166 (16)

## TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

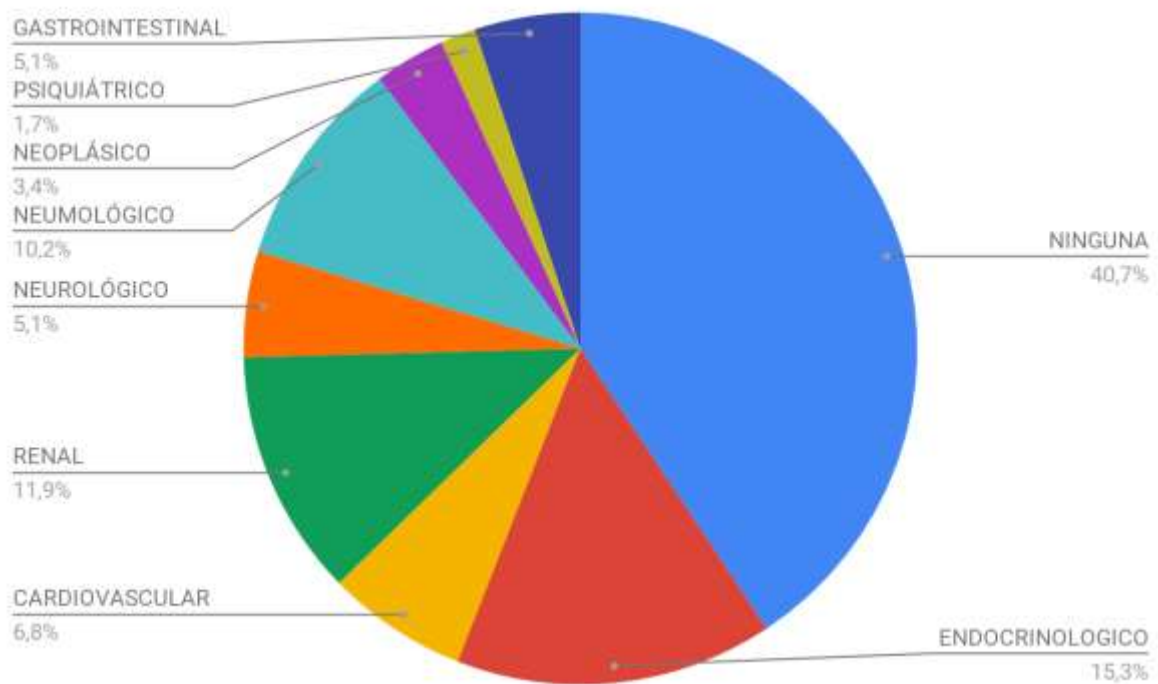
Tabla 1. Características de la cohorte

Características de los pacientes	n	%
<b>Sexo</b>		
Femenino	32	60.38%
Masculino	21	39.62%
<b>Edad</b>		
0-18	15	28.30%
19-64	20	37.74%
65-90	18	33.96%
<b>Área de ingreso</b>		
Quirúrgica	9	16.98%
No quirúrgica	44	83.02%
<b>Diagnóstico de ingreso</b>		
Agudo	40	75.47%
Crónico	13	24.53%
<b>Comorbilidades</b>		
1 o menos	46	86.79%
2 o más	7	13.21%

**Gráfico 1. Diagnósticos de ingreso de pacientes de la cohorte**



**Gráfico 2. Comorbilidades de los pacientes de la cohorte**



**Tabla 2. Resultados y sensibilidad microbiológica de cultivos**

Resultados	Frecuencia		Sensibilidad antimicrobiana (%)																	
	n=53	%	Amp	Amx	Cfz	Cftx	Oxc	Vnc	PTz	Azt	Cln	Mtz	Gtm	Amk	Cmz	Nfn	Cpx	Lvx	Imp	Mrp
<b>Positivo</b>	<b>31</b>	<b>58.5</b>																		
<i>S. aureus</i>	5	9.4	100	100	100	100	100	100	100	-	100	-	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>S. pneumoniae</i>	2	3.7	100	50	100	100	100	100	100	-	100	-	-	-	100	-	100	100	100	100
<i>S. anginosus</i>	1	1.8	100	100	100	100	100	100	100	-	0	-	100	100	100	-	100	100	100	100
<i>S. epidermidis</i>	1	1.8	100	100	100	100	100	100	100	100	100	-	100	100	100	-	100	100	100	100
<i>P. aeruginosa</i>	3	5.6	-	-	-	33.3	-	-	100	100	-	-	100	100	-	-	66.6	66.6	100	100
<i>E. coli</i>	13	24.5	30.7	38.5	53.8	53.8	-	-	100	53.8	-	-	7.7	100	38.5	100	100	100	100	100
<i>K. pneumoniae</i>	1	1.8	-	-	0	0	-	-	100	0	-	-	0	100	0	100	0	100	100	100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1.8	-	-	-	0	-	-	100	100	-	-	100	100	0	100	0	100	100	100
<i>B. fragilis</i>	1	1.8	100	0	-	-	-	-	100	-	100	100	-	-	-	-	-	-	100	100
<i>Acinetobacter junii</i>	1	1.8	-	-	-	-	-	-	100	-	0	-	-	100	100	-	100	100	100	100
<b>Polimicrobiano</b>	<b>2</b>	<b>3.7</b>																		
<i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i>	1	1.8	-	-	100	100	-	-	100	100	-	-	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>P. aeruginosa</i> + <i>E. coli</i>	1	1.8	-	-	100	100	-	-	100	100	-	-	100	100	100	100	100	100	100	100
<b>Negativo</b>	<b>22</b>	<b>41.5</b>																		

Amp: ampicilina; Amx: amoxicilina; Cfz: cefazolina; Ctx: ceftriaxona; Oxc: oxacilina; Vnc: vancomicina; PTz: piperacilina-tazobactam; Azt: aztreonam; Cln: clindamicina; Mtz: metronidazol; Gtm: gentamicina; Amk: amikacina; Cmz: cotrimoxazol; Nfn: nitrofurantoina; Cpx: ciprofloxacino; Lvx: lexfloxacino; Imp: imipenem; Mrp: meropenem



**Tabla 3. Factores asociados a toma de decisión terapéutica en pacientes con resultados microbiológicos**

Variable	Decisión terapéutica		Valor de <i>p</i>	Variable	Decisión terapéutica		Valor de <i>p</i>
	N* (n=39)	A* (n=14)			N* (n=39)	A* (n=14)	
<b>Resultado de cultivo a las 72 horas de hospitalización</b>				<b>Edad del paciente</b>			
Negativo	20	2	<b>0.008</b>	≥ 65 años	13	5	0.4357
Positivo	19	12		<65 años	26	9	
				<b>Sexo del paciente</b>			
				Masculino	15	6	0.0816
				Femenino	24	8	
				<b>Área de hospitalización</b>			
				Quirúrgica	5	3	0.2344
				No Quirúrgica	34	11	
				<b>Diagnóstico de ingreso</b>			
				Agudo	29	11	0.3935
				Crónico	10	3	
				<b>Comorbilidad</b>			
				2 o más	7	3	0.3846
				0 a 1	32	11	

\*N/A: No acorde a guías clínicas/Acorde a guías clínicas

## Anexo 1. Formulario de recolección de datos

### Formulario de recolección de datos

Paciente	Código:	
Historia Clínica:	Edad:	Género:
Servicio:	Fecha de ingreso:	
Diagnóstico de ingreso: _____		
Comorbilidades: _____		

Fase 1: inicio de tratamiento antimicrobiano	Sí	No
1. Toma al menos dos juegos de hemocultivos antes de iniciar la terapia antibiótica		En mi opinión, no es necesario con este diagnóstico. Se ha tomado cultivos hace <1 semana .....
2. Toma muestras para cultivo de sitios sospechosos de infección		Cultivo no posible Se ha tomado cultivos hace <1 semana .....
3. Prescribe tratamiento antimicrobiano sistémico de acuerdo a la guías antimicrobianas		Alergia Tratamiento basado en resultados de cultivos previos .....
4. Elige un antimicrobiano de amplio espectro		.....
Fase 2: 72 horas después del tratamiento		
5. Patógeno aislado		
6. Susceptibilidad de patógeno aislado		Resistente:..... Sensible:..... Intermedio:.....
7. Decisión terapéutica de acuerdo a guías		
8. Decisión terapéutica tomada		Escala De escala Mantiene

## Anexo 2. “The antibiotic checklist” de van Daalen et al. (2015)

Phase 1: the start of antibiotic treatment intravenously		Yes	No
1	Take at least two sets of blood cultures before starting systemic antibiotic therapy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> In my opinion, not necessary with this diagnosis <input type="checkbox"/> Cultures have been taken < 1 week ago <input type="checkbox"/> .....
2	Take specimens for culture from suspected sites of infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> No culture possible <input type="checkbox"/> Cultures have been taken < 1 week ago <input type="checkbox"/> .....
3	Prescribe systemic antibiotic treatment according to the local antibiotic guideline	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> According to other guidelines, namely ..... <input type="checkbox"/> Allergy <input type="checkbox"/> Treatment based on previous culture results <input type="checkbox"/> .....
4	a. Determine renal function	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....
	b. Adapt dose and dosing interval of systemic antibiotics to renal function	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> .....
5	Document the indication for the antibiotic treatment in the case notes or electronic medical record (EMR)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....
Phase 2: after 48-72 hours of treatment		Yes	No
6	Adapt therapy when culture results become available	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> .....
7	Switch from intravenous to oral antibiotic therapy after 48-72 hours	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Insufficient clinical improvement <input type="checkbox"/> No available oral antibiotic <input type="checkbox"/> No adequate oral intake/gastrointestinal absorption <input type="checkbox"/> No oral therapy possible with the diagnosis <input type="checkbox"/> .....

### Anexo 3. Sector de “Antimicrobial management program: Gap analysis” que fue utilizado para adecuar la lista de verificación.

**EXHIBIT 9-17. ANTIMICROBIAL MANAGEMENT PROGRAM: GAP ANALYSIS**

Antibiogram and Culture and Sensitivity Reporting	Y	N	Comments
Antibiogram is developed in accordance with Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standards and updated at least annually			
A method for distribution of antibiogram to medical staff is in place and readily available at point of prescribing			
Sensitivity reporting is based on current CLSI recommendations			
Culture and Sensitivity report lists antibiotics in order of increasing spectrum of activity and not alphabetical (i.e. 1 <sup>st</sup> generation is reported before 3 <sup>rd</sup> generation cephalosporin)			
Antibiotic sensitivity is suppressed according to CLSI cascading recommendations			
Culture and Sensitivity reporting recommendations are approved by appropriate medical staff			
Activity trending data is reported beyond facility (to Division and Health Trust Purchasing Group)			
Medical staff approved Empiric Antimicrobial Treatment Guidelines in place for most common infections For example: Upper and Lower respiratory, Gastrointestinal, Genitourinary, Skin/Soft Tissue, Bone and Joint, CNS infections			
Empiric antimicrobial guidelines are tailor to facility specific antibiogram			
A method is in place to have guidelines readily available to medical staff at point of prescribing Examples: - Required order sheet - Criteria check sheet			
Empiric guidelines are incorporated into ePDM (CPDE) (i.e. physician favorites to treat specific infections)			
An annual review is required to assess adherence to empiric guidelines and reflect treatment outcome			
Empiric Antimicrobial guidelines are accepted and supported by key stakeholders: - Physicians - Pharmacists - Case Managers - Nurses			
Empiric antimicrobial treatment interventions are documented in EHR and reported through appropriate group(s): - Medical Executive Committee to monitor compliance - Hospital Performance Improvement (PI)/Continuous Quality Improvement (CQI) Committee (i.e. Infection Prevention, Pharmacy and Therapeutics, Quality) - Pharmacy PI - Supply Cost Management Action Team (SMAT)			
Guidelines are reviewed at least annually and approved by medical staff			

**Figura 1. Modelo de secuencia de eventos**

