



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

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

**“USO DE MEROPENEM EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA”**

**“USE OF MEROPENEM IN HOSPITALIZED PATIENTS AT
THE HOSPITAL CAYETANO HEREDIA”**

AUTORES:

Rios Damian, Guadalupe Sophia

Astete Rutte, Mack Moris

ASESOR:

García Apac, Coralith

Lima-Perú

2019

Miembros del jurado

Coordinador: Dr. Soto Arquíñigo, Leslie Marcial

Calificador: Dra. Krapp López, Fiorella

Calificador: Dr. Medina Collado, Carlos Alberto

Asesor:

Dra. García Apac, Coralith

Dedicatoria:

A nuestros padres por el apoyo incondicional y por creer en nosotros durante todo el proceso de formación que involucra nuestra profesión.

A nuestras familias por formar parte importante durante el camino hacia los logros que vamos alcanzando.

Agradecimientos:

A la Dra. García Apac, Coralith por su amistad y su infinita paciencia para con nosotros.

Fuentes de financiamiento:

El presente proyecto es autofinanciado en su totalidad por los investigadores.

Declaración de los autores

El presente Trabajo de Investigación de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.

Declaración de Conflicto de Intereses

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés que puedan estar influyendo en los resultados o conclusiones expresadas en el presente artículo.

TABLA DE CONTENIDOS:

I.	Introducción	(1)
II.	Materiales y Métodos.....	(5)
III.	Resultados	(7)
IV.	Discusión.....	(11)
V.	Conclusiones.....	(15)
VI.	Referencias Bibliográficas.....	(16)

Resumen

Antecedente: Los carbapenems son antibióticos de amplio espectro usados en el tratamiento de infecciones causadas por bacilos Gram-negativos resistentes.

Objetivo: Determinar el número de pacientes que recibieron meropenem como

tratamiento empírico y definitivo. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo

transversal, con muestreo no probabilístico, en pacientes admitidos al Hospital

Cayetano Heredia (HCH) en todos los servicios de adultos entre febrero y marzo

del 2019. Se definió terapia empírica si el meropenem fue prescrito por ≥ 7 días sin

contar con estudios microbiológicos que justifiquen su uso y terapia definitiva si el

paciente recibió meropenem por el mismo periodo de tiempo basado en estudios

microbiológicos. **Resultados:** Encontramos que 59.2% de pacientes recibieron

meropenem como terapia empírica. La media de la edad en pacientes con terapia

empírica fue mayor (56.3 años) que en los pacientes con terapia definitiva (44.7

años; $p=0.023$). En relación a la severidad de la infección, el 62.2% de los pacientes

con tratamiento empírico tenían enfermedad severa versus el 38.7% en aquellos con

tratamiento definitivo ($p=0.043$) **Conclusiones:** Hubo más pacientes que recibieron

meropenem por 7 o más días de manera empírica. Asimismo, la severidad de la

enfermedad y la edad de los pacientes fueron los factores asociados a la prescripción

empírica de este antibiótico.

Palabras claves: Bacterias Gramnegativas, Resistencia Microbiana a Antibióticos,

Antibióticos Carbapenémicos, Infección Hospitalaria.

Abstract

Background: Carbapenems are antibiotics used in the treatment of resistant infections caused by Gram-negative bacilli. **Objective:** Determine the number of patients who received meropenem as empirical and definitive treatment. **Materials and methods:** Descriptive cross-sectional study, with non-probabilistic sampling, in patients admitted to Cayetano Heredia Hospital (HCH) in adult wards between February and March 2019. Empirical treatment was defined if the prescription of meropenem was done for ≥ 7 days without microbiological studies that justify its use and definitive treatment if meropenem was prescribed for the same period of time based on microbiologic studies. **Results:** We found that 59.2% of patients received meropenem as empirical treatment. The mean of the age of patients with empirical treatments was higher (56.3 years) when compared with patients with definitive treatment (44.7 years; $p=0.023$). Regarding the severity of the infection, 62.2% of patients with empirical treatment presented a severe disease versus 38.7% of those ones who received definitive therapy ($p=0.043$) **Conclusions:** There were more patients who received meropenem for 7 or more days empirically. The severity of the disease and the age were factors associated with the empirical use of meropenem.

Key Words: Gramnegative Bacteria, Microbial Resistance to Antibiotics, Carbapenemic Antibiotics, Hospital Infection.

I. Introducción

El mundo enfrenta el reto del manejo de infecciones bacterianas que cada vez son más resistentes a los antibióticos disponibles. Es por ello que se debe hacer un correcto uso de los antibióticos. La prescripción inicial de antibióticos debe estar orientada por el lugar de la infección y la sospecha del agente causante, así como factores del huésped como son la edad, las comorbilidades, la función del hígado y la función renal, entre otros (1). Además, en la elección inicial del tratamiento antibiótico se debe considerar la presentación clínica y el nivel de susceptibilidad antimicrobiana local (2). Asimismo, al contar con los resultados del antibiograma posterior a las 72 horas, el tratamiento puede ser modificado o continuado, sometiendo al paciente a una terapia definitiva (2). En caso el paciente no cuente con cultivo o este sea negativo, el tratamiento recibido se considera empírico (3).

A lo largo de los años el nivel de resistencia ha ido aumentando, lo que ha generado la necesidad de utilizar otros antibióticos para el manejo empírico o definitivo de las infecciones que son adquiridas tanto en la comunidad como en el hospital (4). Dentro de las infecciones propias de la comunidad las respiratorias representan más del 50% de la prescripción antibiótica, siendo la patología más frecuente neumonía adquirida en la comunidad (NAC) donde sus principales agentes son *H. influenzae*, *M. pneumoniae* y *S. pneumoniae*; y en las infecciones urinarias *E. coli* es considerado como el agente causante del 75 a 85% de infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas y entre 60 a 75% de las complicadas, presentando en la mayor parte del mundo resistencia a trimetropin y ampicilina.(5). En el medio intrahospitalario las bacterias pueden presentar multiresistencia, siendo en su mayoría los Gram negativos que son divididos en dos grupos: Los bacilos Gram

negativos no fermentadores y las enterobacterias (6). Los bacilos Gram negativos no fermentadores más importantes son *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, estas son causantes de infecciones como neumonías, bacteriemias, infección de herida quirúrgica e infecciones del tracto urinario (7); en el caso de *Pseudomonas aeruginosa* la presencia de resistencia a cefalosporinas es de 62.1% y ciprofloxacino en 28.4% (12). En las enterobacterias los agentes más resistentes son *E. coli* y *Klebsiella* capaces de producir betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (8). En un estudio realizado por Pfeifer et al., hace referencia que en el área de cuidados intensivos aproximadamente el 20% y 31% de las infecciones son causadas por *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter* spp resistentes (9).

En los años 80s, la introducción de las cefalosporinas comenzó a generar enterobacterias resistentes a través de la producción de BLEE, principalmente entre *Klebsiella* y *E. coli* (10). Esta resistencia progresiva se fue dando en todo el mundo, sin embargo países del África y Latinoamérica muestran los niveles más altos, siendo Perú el de más alta tasa en Latinoamérica con más del 70% de enterobacterias aisladas productoras de BLEE (11).

Habiéndose aumentado localmente la resistencia a cefalosporinas, debemos considerar esto como un problema serio en la comunidad ya que influye directamente en el tratamiento antibiótico de infecciones, principalmente ITU por *E. coli* (13). Tal como lo muestra Tucto-Suchil et al. en un estudio donde evaluó a pacientes hospitalizados y ambulatorios, hallando un incremento en la resistencia a cefepime (cefalosporina de cuarta generación) desde el año 2012 a 2013 en 35% a 46% (14). En un estudio realizado por Yábar et al. en el HCH el año 2017 donde evaluó 353 cepas de *E. coli* en urocultivos recolectados en los diferentes servicios

por 14 meses, obtuvo una tasa de resistencia por *E. coli* productora no BLEE a cefalexina y ceftriaxona en el 50% de cultivos (13). Cabe mencionar que *E. coli* productora de BLEE también presenta corresponsencia a gentamicina y quinolonas, esto es demostrado en un estudio mapeo microbiológico en el HCH donde se evaluaron 5 505 muestras con aislamiento positivo, siendo estos orina (3 630), sangre (921) y secreción respiratoria (536), hallando un predominio de resistencia a gentamicina y quinolonas en 34.4% y 64.9%, respectivamente; lo que justifica el uso de carbapenems en los casos de pielonefritis (datos no publicados). Los carbapenems son antibióticos betalactámicos usados en el tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a múltiples fármacos. Debido a la estabilidad de estos agentes frente a la mayoría de las betalactamasas y su alta tasa de permeabilización a través de las membranas externas, son considerados como tratamiento de primera línea (6,12). En el Perú actualmente se dispone de 3 tipos de carbapenems (meropenem, imipenem y ertapenem), aunque en el HCH sólo se encuentran disponibles meropenem e imipenem; siendo meropenem el más utilizado, tal como lo demuestran los reportes de farmacia del HCH, donde expidieron 9 241 viales de meropenem en comparación a 38 viales de imipenem en el mes de diciembre del año 2018 (datos no publicados). Asimismo, se reporta un alto nivel de resistencia a los carbapenems entre los bacilos Gram negativos no fermentadores y últimamente entre las enterobacterias (15, 16). En un estudio de identificación de genes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias que incluyó 12 hospitales de Perú (2013-2017) y se encontró que 26 (31.3%) portaban el gen blaKPC, 56 (67.5%) el gen blaNDM, y uno (1.2%) el gen blaIMP, demostrando la primera evidencia de enterobacterias con genes de resistencia a

carbapenémicos en nuestro medio, principalmente *Klebsiella* (16), lo que justifica que se realicen esfuerzos para el correcto uso de los carbapenémicos.

Cabe mencionar además, un estudio de prevalencia puntual de antibióticos realizado por el equipo de Epidemiología del HCH en el año 2018 donde evidenciaron que meropenem fue el antibiótico más usado (datos no publicados).

Esto probablemente debido al aumento de resistencia a cefalosporinas por *E.coli* aislado del ambiente comunitario y de *Klebsiella*, *Pseudomona* y *Acinetobacter* en el ambiente hospitalario.

En el HCH no se han realizado estudios que evalúen los factores que influyen en el tratamiento con meropenem de manera empírica o definitiva en infecciones frecuentes como los de tipo respiratorio y del tracto urinario, por lo cual el presente estudio evaluará dichos factores en los pacientes que ingresaron por emergencia y que son seguidos durante su hospitalización en piso del HCH, además de conocer cuáles son las bacterias más frecuentemente aisladas en los cultivos. Asimismo, los hallazgos encontrados ayudarán a identificar cuáles son los factores más importantes que se deban tomar en cuenta, pues en los servicios de emergencia aún no se han establecido guías clínicas de tratamiento para las infecciones más frecuentes promoviendo la adecuada prescripción, administración y dispensación racional en la terapia empírica con meropenem durante la atención en los tópicos de emergencia.

II. Material y Métodos

Estudio de tipo descriptivo transversal, constituido por una población de pacientes admitidos en el HCH a través de emergencia adultos entre febrero y marzo del 2019. Se incluyeron a los pacientes hospitalizados, con edad mayor o igual a 18 años y que recibieron meropenem con o sin otro antibiótico, de igual forma se excluyeron aquellos pacientes que no recibieron meropenem, que tuvieron menos de 7 días de tratamiento tanto en empíricos como en definitivos, que no completaron el tratamiento debido al cambio de antibiótico, que recibieron meropenem como parte del tratamiento antituberculoso y los que no concluyeron el seguimiento por continuar con el tratamiento antibiótico al finalizar el estudio. Consecutivamente se realizó seguimiento diario hasta que finalizara el tratamiento. El tipo de muestreo empleado para esta investigación fue no probabilístico por conveniencia, en un periodo de 21 días. El enrolamiento y seguimiento de pacientes fue realizado en los servicios de emergencia de medicina que siguieron hasta su hospitalización, medicina, ginecología/obstetricia y cirugía, de lunes a domingo durante la tarde. Para la recolección de datos se revisaron las historias clínicas y se utilizaron fichas que fueron llenadas por los investigadores. Posteriormente se realizó seguimiento a los cultivos que fueron tomados en los diferentes servicios previos al inicio del tratamiento antibiótico.

Se definió terapia empírica si el meropenem fue prescrito por ≥ 7 días sin contar con estudios microbiológicos que justifiquen su uso y terapia definitiva si el paciente recibió meropenem por el mismo periodo de tiempo basado en estudios microbiológicos (17), de igual manera se definió a los pacientes con infección adquirida en la comunidad cuyo origen no fue en el ambiente hospitalario y se le

considero hasta las 48 horas después de su ingreso al hospital; aquellos con infección intrahospitalaria fueron los pacientes cuyo origen de infección fue dentro su hospitalización a partir de las 48 horas o más, de igual forma pertenecieron a este grupo los pacientes que tuvieron hospitalizaciones previas por la misma infección, y en el grupo de infecciones asociados a los cuidados de la salud son los pacientes cuya infección ocurrió en cualquier ámbito de atención, incluyendo hospitales, centros de salud ambulatoria, sitios de cuidados crónicos y centros de rehabilitación. Asimismo, también se definió la severidad de enfermedad mediante la valoración según los criterios de SOFA. Para el cálculo del SOFA se incluyeron los valores de gasometría arterial, conteo de plaquetas, determinación de bilirrubina (mmol/l) y creatinina en sangre (mmol/l). Siendo sepsis mayor a 2 puntos en la escala de SOFA y shock séptico como la persistencia de la presión media ≤ 65 mm Hg y/o lactato mayor a 2 mmol/L. (Ver anexo 1)

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Comité de Ética del HCH. Los datos fueron analizados mediante los programas Microsoft Excel 2018® y STATA v.15®. Con los resultados obtenidos se realizó un análisis descriptivo y posteriormente fueron expresados mediante porcentajes a través de gráficas y tablas. Para mostrar si existe diferencia significativa en ambos grupos (tratamiento empírico versus definitivo), se utilizó la prueba de t de Student para la comparación de las medias y para las variables categóricas se utilizó el test de Chi-cuadrado y prueba exacta de Fischer, considerándose las variables con los resultados de $p < 0.05$ estadísticamente significativos.

III. Resultados

Se evaluaron 87 pacientes hospitalizados en el HCH que iniciaron tratamiento con meropenem entre febrero y marzo del 2019. Durante el seguimiento se excluyeron a 11 pacientes: 2 que fallecieron a los dos días de iniciado tratamiento, 2 que usaron meropenem como parte del tratamiento antituberculoso, 2 en los cuales no se concluyó el seguimiento por continuar con el tratamiento antibiótico al finalizar el estudio y 5 que fueron cambiados de antibióticos (3 por criterio médico y 2 por cultivo resistente a meropenem), por lo que finalmente se analizaron 45/76 pacientes (59.2%) con tratamiento empírico y 31/76 pacientes (40.8%) con tratamiento definitivo. (Ver Figura 1)

De los pacientes que recibieron tratamiento empírico, 31/45 (68.8%) fueron del sexo masculino, mientras que aquellos tratados de manera definitiva fueron 20/31 (64.5%).

En relación a los grupos etarios: el mayor porcentaje de pacientes con tratamiento empírico fueron aquellos mayores de 60 años con 22/45(48.8%), a diferencia de los que recibieron tratamiento definitivo cuyo mayor porcentaje se halló entre las edades de 18 a 39 años con 13/31 (42%) siendo estadísticamente significativa ($p=0.032$). Asimismo, la media de la edad en los pacientes con tratamiento empírico fue mayor (56.3 años) (DE: ± 21.59) que aquellos con tratamiento definitivo (44.7 años) (DE: ± 21.2), lo que fue estadísticamente significativo ($p=0.023$). (Ver Tabla 1)

En cuanto al número de pacientes según el tipo de tratamiento y el servicio donde se encontraba hospitalizado, se encontró que el servicio de emergencia tuvo mayor número de pacientes tratados de forma empírica 19/45 (42.2%), mientras que en el

servicio de medicina fueron tratados en su mayoría de forma definitiva en 15/31 pacientes (48.4%).

En relación a la infección que motivó el uso de meropenem entre los pacientes que recibieron terapia tanto empírica como definitiva presentaron infecciones adquiridas en la comunidad en 25/45 (55.5%) y 14/31 (45.2%), respectivamente.

(Ver Tabla 2)

Según el tipo de infección, las infecciones más frecuentes fueron respiratorias (principalmente NAC) en un 36.8% y urinarias (principalmente pielonefritis) 19.7%, de ellos 22/27 pacientes (81.5%) con infecciones respiratorias fueron tratados de forma empírica, mientras que 5/27 pacientes (18.5%) de manera definitiva. Asimismo, en el grupo de infecciones urinarias se observó que 7/13 (53.8%) recibieron terapia empírica y 6/13 (46.2%) terapia definitiva. (Ver Tabla 2)

La presencia de alguna comorbilidad fue mayor en el grupo con tratamiento empírico, 35/45 (77.8%) en comparación con 22/31 (70%) en el grupo de tratamiento definitivo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.341$). Asimismo, las comorbilidades más frecuentes fueron las neoplásicas en 23%, conformado en su mayoría por el síndrome mielodisplásico y la leucemia mieloide crónica; seguidas por diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica en 21%; y enfermedades infecciosas como la infección por VIH-SIDA y HTVL-1 en un 18% de los pacientes tratados.

En relación al uso previo de antibióticos, 9 pacientes recibieron tratamiento previamente a su hospitalización, en un rango de tres meses, entre los que se encontraron: 2 pacientes con meropenem, 3 pacientes con esquema antituberculoso,

un paciente con profilaxis antituberculosa y 2 pacientes con tratamiento por ITU previa, siendo uno de ellos tratado con amikacina y el otro con nitrofurantoina.

Con respecto a la severidad de la enfermedad hubo 40 pacientes con enfermedad severa, definida por el diagnóstico de sepsis en 28 pacientes y diagnóstico de shock séptico en 12 pacientes. En los pacientes que recibieron tratamiento con meropenem los tratados de forma empírica que tuvieron un cuadro severo de infección fueron 28/45 (62.2%), a diferencia de 12/31 (38.7%) con tratamiento definitivo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.043$).

La duración del tratamiento con meropenem fue 10.44 días (DE= ± 7.51) en los tratados empíricamente y 9.7 días (DE= ± 3.9) en aquellos que recibieron tratamiento definitivo.

En la Tabla 3 con respecto a la toma de cultivos se observó que a solo 8/76 pacientes (10.6%) no se llegó a tomar muestras para cultivo, siendo estos del grupo con tratamiento empírico y a pesar de la diferencia presentada no hubo asociación significativa ($p=0.055$).

Según el número de cultivos por persona no hubo diferencia significativa, la media para el grupo con tratamiento empírico fue de 1.6 por paciente (DE: ± 1.2) y en el grupo con tratamiento definitivo fue de 1.9 por paciente (DE: ± 0.9) ($p=0.31$).

Respecto al resultado de los cultivos realizados a los pacientes con tratamiento empírico, se observó que 34/37 pacientes (92%) obtuvieron un resultado negativo, siendo estadísticamente significativo ($p<0.001$). (Ver Tabla 3)

Con respecto al aislamiento obtenido, la bacteria más frecuentemente aislada fue *Escherichia coli*. Al momento de comparar con el tipo de tratamiento se observó que en los pacientes con tratamiento empírico no se logró aislar gérmenes, mientras

que el grupo que recibió terapia definitiva se logró aislar 14 aislamientos de *E. coli*,
11 de ellas productoras de betalactamasas.

IV. Discusión

Encontramos que hubo mas pacientes en tratamiento con meropenem por al menos 7 días, recibían este antibiótico de manera empírica y encontramos que los factores asociados a tener el tratamiento empírico fueron la edad y la severidad de la infección.

Estos hallazgos correlacionan con otros estudios, por ejemplo, el realizado por Pereira et al. donde encontraron una asociación significativa entre: la edad (mayor de 60 años) y severidad de la infección en pacientes que recibieron cualquier antibiótico de manera empírica en un servicio de medicina en un hospital de Cuba, mientras que Guzmán et al. describió una asociación entre la edad mayor a 75 años y el uso de terapia empírica con meropenem e imipenem en un hospital de Trujillo (18,19).

Es posible que los médicos prescriptores consideren a los pacientes mayores con más riesgo de adquirir infecciones debido a la progresiva disminución de la respuesta inmune, cambios en el estado nutricional y la presencia de comorbilidades, sumado a la severidad de las infecciones como sepsis o shock séptico lo cual favorezca el uso de antibióticos de amplio espectro (20).

En este estudio no encontramos otros factores que estuvieran asociados al uso empírico de meropenem, lo que sí ha sido considerado como un factor por otros autores, tales como Pereira et al. y Guzmán et al. quienes encontraron como factores la presencia de comorbilidad, el tipo de infección y el número de días de tratamiento con meropenem. En nuestro estudio sí hubo mayor comorbilidad entre los pacientes con tratamiento empírico pero la diferencia no fue significativa y probablemente se deba al tamaño de la muestra.

Casi la mitad de los pacientes que recibieron meropenem (ya sea definitivo o empírico) tenían una infección adquirida en la comunidad y en relación al tipo de infección encontramos que en los pacientes con infección respiratoria (neumonía) fue más frecuente el uso de tratamiento empírico. No hemos encontrado estudios que evalúen el uso de meropenem en NAC. Considerando que la neumonía sigue siendo una de las causas importantes de morbimortalidad en países con bajos recursos (21), en el Perú la NAC sigue siendo la causa principal de muerte por enfermedad infecciosa y en muchos hospitales es uno de los principales contribuyentes a la mortalidad hospitalaria (22); por ello, los médicos prescriptores podrían considerar a meropenem como tratamiento en pacientes con neumonía, sin embargo cabe reconocer que la principal causa de neumonía es *Streptococcus pneumoniae* en todas las edades incluyendo pacientes mayores de 60 años (que en el Perú no reciben vacuna de manera universal). Basado en estudios locales se ha visto que el nivel de resistencia a cefalosporinas es baja para neumonía (23), lo que no justificaría el uso de meropenem para esta condición.

Respecto a la duración del tratamiento en nuestro estudio tuvimos un promedio de 10 días tanto para la terapia empírica como definitiva, esto concuerda con los estudios de Pereira et al. y Guzmán et al. cuyo rango fue de 8 a 14 días. Además, Gopal Rao et al. evaluó que el uso prolongado de antibióticos favorece la propagación de las bacterias Gram negativas resistentes en el ambiente hospitalario y conlleva a hospitalizaciones prolongadas, lo que podría ocurrir en nuestro medio ya que no contamos con servicio de tratamiento parenteral ambulatoria lo que obliga a los pacientes con meropenem permanecer hospitalizados.

La segunda condición que motivó el uso de meropenem en pacientes con tratamiento definitivo y empírico fue infecciones urinarias, lo que estaría justificado ya que el aislamiento más común fue la *E. coli* productora de BLEE. Según estudios hechos en el HCH, la ITU es la segunda causa de enfermedad en pacientes ambulatorios y la segunda causa de infección intrahospitalaria en nuestro medio, siendo *Escherichia coli* el causante del 80 a 90% de casos (13), encontrándose que 63% fueron productoras de BLEE (24). Se sabe que el tratamiento de elección para pielonefritis para *E. coli* productora de BLEE es un carbapenem (25) lo que justifica el uso de este antibiótico en esta condición.

Según los servicios de hospitalización, el servicio de emergencia presentó el mayor número de pacientes tratados de forma empírica al igual que lo descrito en otros estudios (1,3), esto se puede deber a que la mayoría de pacientes que ingresan por emergencia no cuentan con resultados de cultivos o en quienes no se realiza la toma de muestra lo que conlleva a mantener al paciente con tratamiento empírico a lo largo de todo el curso de antibióticos.

Cabe recalcar que la mayoría de pacientes con tratamiento empírico si contaron con cultivos; sin embargo, cerca del 92% tuvieron resultados negativos. Es posible que esta alta tasa de resultados negativos sea porque los cultivos se tomaron después del inicio del antibiótico por lo cual es muy importante educar a los médicos sobre la importancia de la toma de cultivos de manera oportuna.

Las limitaciones de este estudio fueron: contar con un tamaño muestral pequeño debido a que el periodo de seguimiento fue de 3 semanas; otra limitación fue el desabastecimiento de las botellas de hemocultivo que ocurrió en los últimos días del seguimiento ocasionando que se interfiera en la toma de muestra y por último

otra limitante fue el desabastecimiento de meropenem por tres días durante el estudio.

V. Conclusiones

Hubo más pacientes usando meropenem como tratamiento empírico que definitivo. Los tratados de forma empírica tuvieron mayor número de pacientes en las categorías de edad mayor de 60 años y en la severidad de la infección que aquellos tratados de forma definitiva. Asimismo, la mayoría de los pacientes con tratamiento empírico si contaron con cultivos, pero fueron negativos. Además, encontramos que *E. coli* productora de BLEE fue la bacteria más aislada.

VI. Referencias Bibliográficas

1. Yuquera-Romero L, Et al. Adecuación de las prescripciones antimicrobianas realizadas en el área de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Rev Esp Quimioter.* 2018 Dec;31(3): 209-216.
2. Spellberg B, Et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis.* 2011 May;52 Suppl 5:S397-428.
3. Maguiña-Vargas C, Et al. Uso racional y apropiado de antibióticos. *Acta Med Per.* 2006 Jan;23(1):15-20.
4. Spellberg B, Et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis.* 2011 May;52 Suppl 5:S397-428.
5. Livermore DM. The need for new antibiotics. *Clin Microbiol and Infec.* 2004;10 Suppl4:1-9.
6. Marchaim D, Et al. Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Aug;33(8):817-830.
7. Kerr KG, Et al. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. *J Hosp Infect.* 2009 Dec;73(4):338-44.
8. Iredell J, Et al. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ.* 2016 Feb;352:h6420.
9. Pfeifer Y, Et al. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *IJMM.* 2010 Aug;300(6):371-379.

10. Morales J, Et al. Presence of extended-spectrum β -lactamases in two hospitals of Lima, Perú. *An Fac Med Lima*. 2005 Jul-Sep;66(1):24-32.
11. Garcia C. Antimicrobial resistance in Peru and Latin America. *Acta Med Per* . 2012 Abr-Jun;29(2) 2012:99-103.
12. Farinas M, Et al. Multiresistant Gram-negative bacterial infections: Enterobacteria, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and other non-fermenting Gram-negative bacilli. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Jun-Jul;31(6):402-9.
13. Yábar M, Et al. Multiresistance and factors associated with the presence of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* strains isolated from urine culture. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017 Oct-Dec;34(4):660-665.
14. Tucto-Succhill S, Et al. Bacterial resistance as MIC 90 of uropathogenic *Escherichia coli* isolated in the Microbiology Laboratory of Hospital II-Essalud Chocope (Perú). *REBIOLEST*. 2014;2(1):e26.
15. Prevención y control contra la infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC).[Internet]. Disponible en:<http://www.hospitalcayetano.gob.pe/PortalWeb/wp-content/uploads/resoluciones/2018/rd/rd-013-2018.pdf>
16. Sacsquispe-Contreras R, Et al. Identification of carbapenem-resistant genes in enterobacteria from peruvian hospitals. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018 Apr-Jun;35(2):259-264.
17. Claridge JA, Et al. Critical analysis of empiric antibiotic utilization: establishing benchmarks. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010 Apr;11(2):125-31.

18. Pierre B, Et al. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004 Nov;32(11):495-512.
19. Pereira E, Et al. Use of antimicrobials in the medical service of the General-Educational Hospital "Dr. Enrique Cabrera". 2016. *Rev haban cienc méd.* 2016 May-Jun;15(3):363-376.
20. Guzmán L. Utilización de Carbapenems en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray – Essalud Trujillo periodo 2010 – 2011. [Tesis]. Perú: Repositorio institucional – UNITRU, Universidad Nacional de Trujillo; 2012.
21. Zar HJ, Et al. Pneumonia in low and middle income countries: progress and challenges. *Thorax.* 2013 Aug;68(11):1052-6.
22. Guía de práctica clínica: Neumonía Adquirida en la Comunidad en adultos. [Internet]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/2418.pdf>
23. Castro J, Et al. Antibiotic resistance and distribution of serotypes of invasive pneumococcal strains isolated from hospitalized adults in Lima, Peru. *Rev perú med exp salud public.* 2017 Oct-Dic;34(4):633-641.
24. Valdez L. Escherichia coli producing extended-spectrum β -lactamases (ESBL), a growing problem in our patients. *Rev perú med exp salud public.* 2017 Jul-Set;28(3):138-141.
25. Guía para Manejo de Infección del Tracto Urinario [Internet]. Disponible en: <https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/37105211/seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1553626177&Signature=IEwI%2B7z0N7nCKgBoZV>

bq%2Fq0g4V8%3D&response-content-
disposition=inline%3B%20filename%3DLibroFinal_05_11_12_13_39_Pagin
a_1.pdf#page=63

Tablas, gráficos y figuras:

Figura 1: Flujograma del estudio

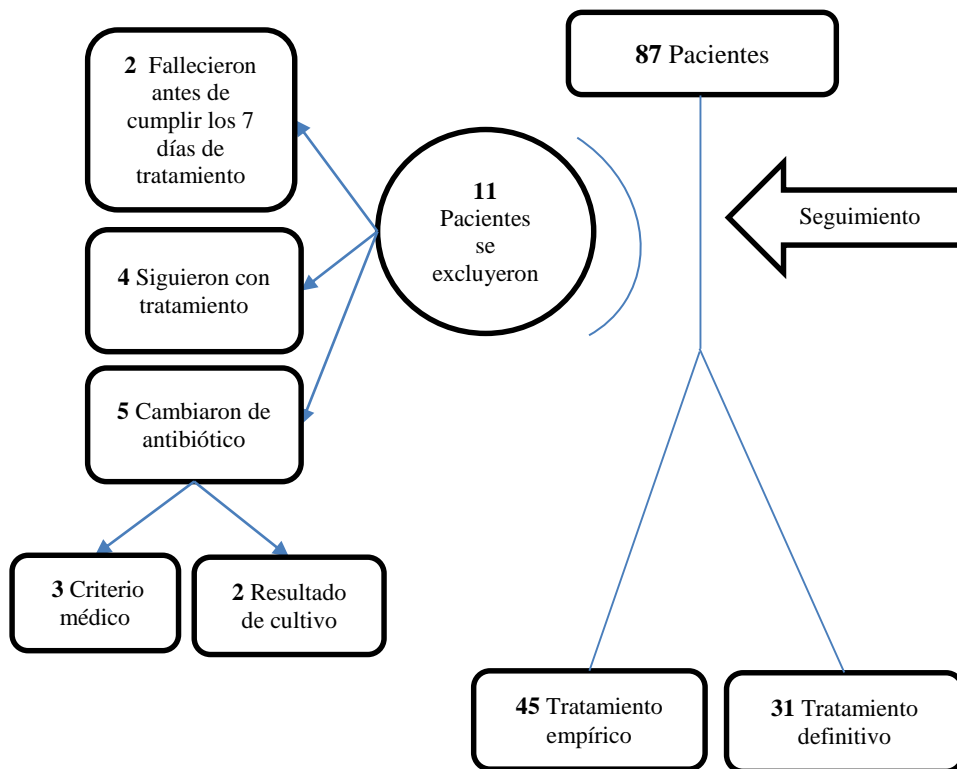


Tabla 1: Distribución de las variables epidemiológicas de los pacientes que recibieron tratamiento empírico y definitivo con meropenem.

Categoría	Tratamiento Empírico	Tratamiento Definitivo	Valor de p
	N	N	
	45/76 (59.2%)	31/76 (40.8%)	
Sexo			
Masculino	31/45 (68.8%)	20/31 (64.5%)	0.681
Femenino	14/45 (31.1%)	11/31 (35.6%)	
Edad (en años)			
18 a 39 años	12/45 (26.6%)	13/31 (42%)	0.032
40 a 59 años	11/45 (24.4%)	12/31 (38.7%)	
Mayor de 60 años	22/ 45 (48.8%)	6/31 (19.3%)	
Media	56.3	44.7	0.023
Desviación estándar	± 21.59	± 21.20	
Servicio			
Cirugía	8/45 (17.8%)	10/31 (32.2%)	0.084
Medicina	18/45 (40%)	15/31 (48.4%)	
Emergencia	19/45 (42.2%)	6/31 (19.4%)	

Tabla 2: Distribución de las variables clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento empírico y definitivo con meropenem.

Categoría		Tratamiento Empírico	Tratamiento Definitivo	Valor de p
		N	N	
Origen de la infección				
Intrahospitalario		19/45 (42.2%)	13/31 (41.9%)	0.240
Adquirido en la comunidad		25/45 (55.5%)	14/31 (45.2%)	
Asociado al cuidado de salud		1/45 (2.3%)	4/31 (13%)	
Tipo de infección	N			
Respiratorio	27	22/27 (81.5%)	5/27 (18.5%)	0.077
Urinario	13	7/13 (53.8%)	6/13 (46.2%)	
Gastrointestinal	8	5/8 (62.5%)	3/8 (37.5%)	
SNC	3	2/3 (66.7%)	1/3 (33.3%)	
Neutropenia febril	5	4/5 (80%)	1/5 (20%)	
Piel y partes blandas	9	3/9 (33.3%)	6/9 (66.7%)	
Otros	2	2/2 (100%)	0.00%	
Comorbilidad				
Si		35/45 (77.8%)	22/31 (70%)	0.341
No		10/45 (22.2%)	9/31(30%)	
Uso previo de antibiótico				
Si		5/45 (11%)	4/31 (18.2%)	0.542
No		40/45 (89%)	27/31 (81.8%)	
Severidad de la enfermedad				
Si		28/45 (62.2%)	12/31 (38.7%)	0.043
No		17/45 (37.8%)	19/31 (61.3%)	
Número de días de tratamiento				
Media		10.44	9.7	0.65
Desviación estándar		7.51	3.9	

Tabla 3: Distribución de los hallazgos microbiológicos de los pacientes que recibieron tratamiento empírico y definitivo con meropenem.

Variable	Tratamiento empírico	Tratamiento definitivo	
Toma de cultivo			
SI	37/45 (82.2%)	31/31 (100%)	p=0.055
NO	8/76 (10.52%)	0 %	
Numero de cultivo /persona (media, ± DE)			
Media	1.6	1.9	p=0.31
DE*	± 1.2	± 0.9	
Resultado de cultivo			
Positivo	3/37 (8%)	31/31 (100%)	p<0.001
Negativo	34/37 (92%)	0	
Aislamiento			Total
<i>E. coli</i> NO BLEE	0	14	14
□ <i>E. coli</i> productora de BLEE	0	11	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NO BLEE	0	4	4
□ <i>Klebsiella</i> productora de BLEE	0	3	
<i>Enterobacter spp</i>	1	4	5
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	1	3	4
<i>Acinetobacter spp</i>	1	2	3

DE: Desviación Estándar

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

Anexo 1: Criterios de SOFA y shock séptico

Valoración según sistema	SOFA(SEPSIS)						SHOCK SEPTICO	
	0	1	2	3	4		Lactato	Presión arterial media
Respiración PaO2 /FiO2 (torr)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con soporte ventilatorio	≤ 100 con soporte ventilatorio	(+) >2 mmol/L	≤ 65 mm Hg	
Coagulación Plaquetas (x103/mm3)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20			
Hígado Bilirrubinas (mg/dL)	< 1.2	< 1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	< 12			
Cardiovascular Hipotensión	No hipotensión	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o dobutaminaa	Dopamina > 5 o EP* ≤ 0.1 o NE* ≤ 0.1	Dopamina > 5 o EP* > 0.1 o NE* > 0.1			
Sistema nervioso Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6			
Renal Creatinina (mg/dL) o diuresis	< 1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o < 500 mL/día	> 5.0 o < 200 mL/día			

EP: Epinefrina
NE: Norepinefrina