



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

**LA RELACIÓN ENTRE EL USO DE CARBAPENEMS Y LA
MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
CON INFECCIONES INTRAABDOMINALES, EN EL HOSPITAL
CAYETANO HEREDIA EN EL AÑO 2018**

Nombre del autor:

Dra. Pierina Vilcapoma Balbin.

Nombre del asesor:

Dra. Coralith García Apac

Lima-Perú
2019

1. **TÍTULO** : LA RELACIÓN ENTRE EL USO DE CARBAPENEMS Y LA MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCIONES INTRAABDOMINALES, EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA EN EL AÑO 2018

PROGRAMA ACADÉMICO: Facultad de Medicina,segunda especialidad en Enfermedades Infecciosas y Tropicales

FINALIDAD DEL PROYECTO: Título de especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales

2. RESUMEN:

Las infecciones intraabdominales son causa importante de morbilidad, el manejo adecuado y temprano con antibióticos tiene implicancias en la mortalidad y estancia hospitalaria, a nivel mundial el incremento de gérmenes resistentes ha impulsado a los programas de optimización de antimicrobianos a trabajar arduamente para frenar este avance, sin embargo persiste el incremento exponencial de cepas resistentes como BLEE (betalactamasas de espectro extendido) y resistencia a carbapenems se encuentra en incremento, el manejo adecuado de infecciones intraabdominales en las que las Enterobacterias constituyen la principal etiología se convierte en primordial para el control de este problema. Este estudio tiene como objetivo determinar el impacto en la mortalidad a corto plazo, morbilidad y efectos secundarios del uso de carbapenémicos en pacientes con infecciones intraabdominales. Materiales y métodos: se realizará un estudio de cohorte prospectiva, reclutando pacientes hospitalizados en los servicios de medicina y cirugía del Hospital Cayetano Heredia en el año 2018; se realizó un seguimiento hasta el alta o fallecimiento del paciente y se hace la evaluación de Riesgos relativos usando una regresión logística. El uso adecuado o inadecuado de antibióticos será evaluado por el comité del Programa de Optimización de Antimicrobianos del Hospital Cayetano Heredia.

Palabras clave: enterobacterias, betalactamasas de espectro extendido, carbapenems.

3. INTRODUCCIÓN

Las infecciones intraabdominales (IIA) son una causa importante de morbilidad y mortalidad, el diagnóstico clínico temprano, el control adecuado de la fuente para detener la contaminación en curso, la terapia antimicrobiana adecuada dictada por los factores de riesgo del paciente y la infección son las piedras angulares en el manejo de IIA. Sin embargo, varias controversias críticas pueden debatirse en el manejo de estos pacientes (1). La selección de agentes antimicrobianos debe tener en cuenta los patrones locales de susceptibilidad a antibióticos de esos patógenos. La importancia de proporcionar una terapia antimicrobiana adecuada, ha sido destacada por varias investigaciones clínicas recientes. “se ha demostrado que la ausencia de una terapia antimicrobiana adecuada en pacientes con neumonía, peritonitis, bacteriemia o meningitis se asocia con resultados adversos para los pacientes, incluido un aumento en las tasas de mortalidad hospitalaria.”

(2)

Falta de tratamiento de infecciones con agentes antimicrobianos, retrasos en la administración o elección errónea de tratamiento antimicrobiano adecuado parecen aumentar el riesgo de mortalidad hospitalaria. En los últimos 20 años, la incidencia de infecciones intraabdominales causada por gérmenes MDR ha aumentado dramáticamente, la resistencia a quinolonas, la prevalencia de bacterias productoras de BLEE, la prevalencia y los mecanismos de resistencia a carbapenems en el entorno local y en un lugar de viaje reciente siempre deben tenerse en cuenta cuando se administra empíricamente un tratamiento antimicrobiano. “Generalmente, los factores más importantes para predecir la presencia de patógenos resistentes en infecciones intra abdominales son la adquisición en un entorno sanitario (especialmente si el paciente se infecta en la UCI o ha estado hospitalizado durante más de 1 semana), uso de corticosteroides, trasplante de órganos, línea de base pulmonar o enfermedad hepática, y terapia antimicrobiana previa; siendo ésta última uno de los factores de riesgo más importantes para los patógenos resistentes” (3)

Por todo ello no es sorprendente que la prevalencia creciente de Enterobacterias resistente a carbapenems aumente el riesgo de que el médico prescriba terapéutica empírica inadecuada (TEI), lo que a su vez aumenta la mortalidad. El impacto económico total de una terapéutica empírica inadecuada en este contexto, sin embargo, se comprende menos. En un estudio publicado el 2017 se encontró cierto grado de asociación e impacto

en los costos hospitalarios: “TEI se asoció con un aumento de aproximadamente 5 días en la duración de la estadía y un aumento de \$ 10,000 en los costos, otros resultados económicos importantes no se han examinado en esta población” (2)

Epidemiología

En un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional realizado por la Sociedad Mundial de Cirugía de Emergencia (WSES) de octubre de 2012 a marzo de 2013, que analizó la situación mundial de las IIA y mostró que: “los microorganismos causales más comunes identificados fueron aislados Gram-negativos (63%), siendo *Escherichia coli* la más común (56.7%). También identificó aislamientos Gram-positivos en 22.7% de los cultivos, siendo las especies de *Enterococcus* las más comunes (57.2%) y anaerobias en 29% de las cepas aisladas, siendo las especies de *Bacteroides* las más comunes (76.6%). Debido a la dificultad para cultivar anaerobios, estos organismos pueden ser más comunes de lo que se informa” (4). Estos resultados son consistentes con muchos otros estudios para identificar los principales patógenos causantes en infecciones intra abdominales complicadas para ser Enterobacteriaceae, especialmente *E. coli*.

En cuanto a la prevalencia de resistencia antimicrobiana: “en los Estados Unidos, Enterobacteriaceae productoras de BLEE y resistentes a carbapenem representan aproximadamente 35,000 infecciones abdominales asociadas a cuidados sanitarios y 2300 muertes cada año. El porcentaje de aislamientos de Enterobacteriaceae en las instituciones de EE. UU. que muestran resistencia a carbapenems aumentó del 1,2% en 2001 al 4,2% en 2011, y las especies de *Klebsiella* representaron la mayor parte del aumento. A pesar de la incidencia relativamente baja de infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, se asocian con una alta morbilidad, mortalidad y utilización mayor de recursos sanitarios” (5).

En Perú, las estadísticas nacionales cuentan con un trabajo que recopiló 559 aislamientos de Enterobacterias de las cuales se revisó su perfil de resistencia: “321 cepas de *K. pneumoniae* analizadas, 241 (75.1%) produjeron BLEE, 207 (64.5%) mostraron resistencia a la ciprofloxacina, y 233 (72.6%) fueron resistentes a trimetoprima-sulfametoxazol; las proporciones no difirieron entre grupos de edad, salas u hospitales. De los 241 aislados productores de BLEE, 136 (56,4%) mostraron co-resistencia a ciprofloxacina y gentamicina y 66 (27,4%) también fueron resistentes a

amikacina. De los 80 aislados que no producen BLEE, 37 (46.3%) eran resistentes a la ciprofloxacina. Todos los aislamientos de *K. pneumoniae* conservaron la susceptibilidad a imipenem y meropenem. Una gran proporción de *K. pneumoniae* se sospechaba que las infecciones habían sido adquiridas en el hospital porque la mayoría (280/321, 87.2%) se recuperaron de pacientes que ya estaban hospitalizados, incluyendo un tercio (96/321, 29.9%) de los pacientes de la sala neonatal. Entre los 125 aislados de *E. coli* analizados, 96 (76.8%) produjeron BLEE, 107 (85.6%) fueron resistentes a la ciprofloxacina y 108 (86.4%) fueron resistentes a la trimetoprima-sulfametoxazol. La tasa de resistencia a la ciprofloxacina fue mayor entre los adultos que entre los niños (90.5% vs. 60.0%, $p = 0.002$). De 96 aislados BLEE-positivos, 59 (61.5%) fueron co-resistentes a gentamicina y ciprofloxacina pero solo 9 (9.4%) fueron resistentes a amikacina. Entre 29 aislamientos de *E. coli* que no producen BLEE, 19 (65,5%) fueron resistentes a la ciprofloxacina. Todos los aislamientos fueron susceptibles a imipenem y meropenem. Entre los 113 aislamientos de *P. aeruginosa* evaluados, 62 (54.8%) provenían de pacientes en UCI y 73 (64.0%) fueron aislados de adultos. Se encontró resistencia a múltiples fármacos (definida como resistencia a al menos 3 de los siguientes: ciprofloxacina, imipenem, amikacina, ceftazidima) para 67 (59.3%) de los 133 aislados, más entre los adultos (65.7%) que entre los niños (43.2%, $p = 0.024$). En general, 34.5% fueron resistentes a piperacilina-tazobactam” (6)

Se entiende así que las tasas de resistencia antimicrobiana está en constante cambio y expansión ya que, la resistencia a múltiples fármacos incluidos los carbapenems, que son nuestra principal arma para los gérmenes productores de BLEE está en aumento.

Farmacocinética de los Carbapenémicos en infecciones intra abdominales

Para garantizar la administración oportuna y efectiva de la terapia antimicrobiana en pacientes con infección grave, los médicos deben considerar también las propiedades farmacocinéticas / farmacodinámicas de los antibióticos empleados (7).

El "efecto de dilución", también conocido como el "tercer fenómeno de espaciamento", es muy importante para los agentes hidrófilos. Se deben administrar dosis de carga (DL) superiores a las estándar de agentes hidrofílicos para garantizar una exposición óptima en el sitio de la infección, manteniendo un umbral terapéutico que considere los efectos de la función renal (8)

Los datos sugieren que se requieren dosis mayores de ceftazidima, meropenem e imipenem para alcanzar concentraciones adecuadas en pacientes con infecciones intraabdominales graves. El mismo concepto se puede aplicar a la tigeciclina con características lipofílicas que se ven mínimamente afectadas por infecciones intraabdominales graves (9)

Recomendaciones de las guías actuales

Las directrices de la Sociedad de infección quirúrgica (SIQ) 2010, de la Sociedad de enfermedades infecciosas de Estados Unidos (IDSA) para el manejo de IIAc identifican tres categorías de tratamiento distintas: infecciones adquiridas en la comunidad de bajo riesgo, adquiridas en la comunidad de alto riesgo e IIAc asociados a la asistencia sanitaria. “Los factores que identifican una infección como de alto riesgo incluyen una evaluación de APACHE II mayor a 15, enfermedad cardiovascular extensa, estado nutricional deficiente, falta de control de fuente, inmunosupresión, estadía hospitalaria prolongada antes de la operación (5 días) y uso prolongado del tratamiento antimicrobiano preoperatorio (2 días)” (10). “Las infecciones asociadas a la salud pueden ser: de inicio hospitalario, en las que el paciente tiene un cultivo positivo de un sitio normalmente estéril obtenido más de 48 h después del ingreso hospitalario o inicio comunitario, en el que el paciente tiene al menos uno de los siguientes factores de riesgo para la atención médica: presencia de un dispositivo invasivo en el momento del ingreso, antecedentes de infección o colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) o antecedentes de cirugía, hospitalización, diálisis o residencia en un centro de atención a largo plazo en el 12 meses anteriores a la fecha de la cultura” (11).

Las directrices canadienses de 2015 para los IIAc tienen un sistema de estratificación de riesgo similar, con un riesgo bajo a moderado que es un puntaje APACHE II de < 15 y un riesgo alto que es un puntaje de 15 (12)

Revisaremos algunas de las recomendaciones en terapéutica antimicrobiana para cada una de las clasificaciones de infecciones intra abdominales.

1. Infecciones intraabdominales complicadas adquiridas en la comunidad de bajo riesgo.

Estos regímenes antimicrobianos deben proporcionar cobertura empírica para estreptococos grampositivos, bacilos gramnegativos y bacilos anaerobios (en particular *Bacteroides fragilis*). Las directrices canadienses especifican la cobertura de *E. coli* y *B. fragilis*. La cobertura empírica contra *Pseudomonas*, *Enterococcus* y especies de *Candida* se considera innecesaria. Los regímenes de un solo agente incluyen cefoxitina, ticarcilina-ácido clavulánico, ertapenem, moxifloxacina y tigeciclina. Además, se pueden utilizar los siguientes agentes en combinación con metronidazol para tratar CA-cIAI de intensidad leve a moderada: cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima, ciprofloxacina y levofloxacina (12). Las guías WSES recomiendan adicionalmente el uso de amoxicilina-ácido clavulánico en pacientes estables, no críticos, con IIA extra-biliares que no tienen factores de riesgo asociados con BLEE (1)

2. Infecciones intra abdominales complicadas adquiridas en la comunidad de alto riesgo.

Se recomienda una terapia antimicrobiana empírica ampliada que cubra tanto a *Enterococcus faecalis* como a *Pseudomonas aeruginosa* susceptibles a la penicilina. Sin embargo, la cobertura empírica para especies de MRSA y *Cándida* no es necesaria. Los regímenes de agente único incluyen doripenem, meropenem, imipenem cilastatin y piperacillintazobactam. Además, cefepima, ceftazidima, ciprofloxacina o levofloxacina pueden usarse en combinación con metronidazol para tratar estas infecciones de alto riesgo [8]. Para los IAI biliares de CA en pacientes críticamente enfermos con sepsis grave y con factores de riesgo de BLEE, la guía de WSES recomienda el uso de piperacilina más tigeciclina con o sin fluconazol (1).

3. Infecciones intra abdominales complicadas asociadas a atención sanitaria

Debido al hecho de que existe un mayor potencial para microorganismos resistentes y un mayor riesgo general de morbilidad y mortalidad en IIAc asociados a la asistencia sanitaria, se recomienda la terapia antimicrobiana de amplio espectro, además de los organismos empíricamente cubiertos para IIA de alta riesgo, además de cobertura contra especies de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*

más resistentes, las Enterobacteriaceae productoras de BLEE y los enterococos puede ser necesaria en función de los factores de riesgo y la gravedad clínica. La principal recomendación en las pautas de SIS / IDSA para IIAc asociados a la atención médica es que la terapia antimicrobiana empírica debe ser impulsada por los patrones de resistencia local de los aislados nosocomiales. “Los regímenes de tratamiento recomendados incluyen imipenem-cilastatina, meropenem, doripenem o piperacilina-tazobactam como agentes únicos, o ceftazidima o cefepima en combinación con metronidazol. Además, se recomienda la cobertura empírica contra el SARM con vancomicina si se sabe que los pacientes están colonizados por SARM o tienen un mayor riesgo debido a que previamente han tenido una exposición antimicrobiana significativa o un fracaso del tratamiento” (1).

Asimismo: “se recomienda la cobertura empírica contra especies de Enterococcus en todos los pacientes, especialmente en aquellos que han sido tratados previamente con cefalosporinas u otros antimicrobianos debe dirigirse específicamente contra E. faecalis, y los posibles agentes de tratamiento recomendados incluyen ampicilina, piperacilina-tazobactam y vancomicina. Para los pacientes estables, no críticos con cIAI adquiridos en el hospital que tienen factores de riesgo para los patógenos resistentes a múltiples fármacos (MDR), las directrices WSES recomiendan piperacilina y tigeciclina más fluconazol. Las guías WSES también recomiendan el uso de piperacilina y tigeciclina más una equinocandina o el uso de carbapenem antipseudomónico (doripenem, imipenem, meropenem) y teicoplanina más una equinocandina en pacientes críticamente enfermos con IAI extra-biliar y factores de riesgo de patógenos MDR” (1).

Antecedentes

Ho et al investigó la correlación entre el consumo de carbapenem y la resistencia a carbapenémicos en aislamientos de Enterobacteriaceae obtenidos de pacientes con infecciones intraabdominales en cinco centros médicos en Taiwán evaluando la correlación entre la resistencia a carbapenémicos y el consumo de dichos agentes como parte de la Estudio para monitorear las tendencias de resistencia a los antimicrobianos (SMART). “Durante el período de estudio, el uso de ertapenem y el de carbapenémicos totales (ertapenem, imipenem y meropenem) aumentó significativamente de 6.13 a 13.38 dosis diarias definidas por 1000 días-paciente para ertapenem y de 20.43 a 34.25 dosis

diarias definidas por cada 1000 pacientes- días para carbapenems totales. Las especies más comunes fueron *Escherichia coli* ($n = 1095$), *Klebsiella* spp. ($n = 663$) y *Enterobacter* spp. ($n = 202$) La susceptibilidad de todos los aislamientos a ertapenem e imipenem varió durante el período de estudio. Para ertapenem, las tasas de no susceptibilidad oscilaron entre 3.5% a 10.3% y las de imipenem variaron de 3.5% a 10.7%. Aunque el uso de carbapenémicos aumentó durante el período de estudio, no hubo un aumento marcado en la resistencia a los carbapenémicos” (13).

En un estudio publicado el 2012 en 59 hospitales privados en tres grandes ciudades sudafricanas recogieron 1.218 BGN de infecciones intraabdominales complicadas, este estudio documentó una resistencia sustancial a la terapia antimicrobiana estándar entre GNB comúnmente aislada de cIAI en Sudáfrica. El género Enterobacteriaceae comprendió 83.7% de los aislamientos y *E. coli* fue la especie aislada con mayor frecuencia (46.4%). En general, ertapenem fue el antibiótico más activo con una susceptibilidad de 94.6% seguido de amikacina 91.9%, mientras que las tasas de resistencia a ceftriaxona, cefotaxima, ciprofloxacina y levofloxacina se documentaron en 29.7%, 28.7%, 22.5% y 21.1%, respectivamente. Con la aplicación de los nuevos puntos de corte de carbapenem CLSI, se observaron discrepancias entre ertapenem e imipenem-cilastatina con respecto a los cambios en sus susceptibilidades individuales (14).

4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general

- Determinar la asociación entre mortalidad temprana en infecciones intraabdominales y el uso inadecuado de carbapenems

Objetivos específicos

- Identificar los factores asociados a la morbilidad en infecciones intraabdominales
- Identificar los efectos secundarios del uso de antibioticoterapia empírica en infecciones intraabdominales

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de investigación:

Estudio analítico de tipo cohortes

Poblacion

Pacientes hospitalizados con infecciones intraabdominales, en el Hospital Cayetano Heredia en el año 2018

Criterios de selección de la muestra

1. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos >18 años
- Pacientes que permanezcan hospitalizados por infecciones intraabdominales y que inician terapia antimicrobiana empírica con carbapenems
- Pacientes que acepten y firmen consentimiento informado

2. Criterios de exclusión

- Pacientes que ingresen al servicio de cuidados intensivos por gravedad de enfermedad
- Pacientes que no acepten ni firmen consentimiento informado
- Pacientes con falla renal o falla de algún órgano que no permita la dosificación plena del antimicrobiano

Tamaño de la muestra

Al no conocerse la proporción exacta del evento de interés, se considera el presente estudio como un estudio piloto y el tamaño de la muestra calculada para ello será de 250 pacientes ingresados con este diagnóstico en el año 2018.

Variabes del estudio

Tipos de variable	Tipo de Medición	Clase
Variable Resultado	Nominal: sobrevivió- no sobrevivió	Dicotómica
Variable Predictora	Edad	Continua
	Sexo	Dicotómica
	Diagnóstico de ingreso	Nominal
	Comorbilidad	Nominal
	Medicación recibida	Nominal

	Días de hospitalización	Continua
	APACHE II Score	Continua
	Cultivo aislado	Nominal

Procedimientos y técnicas

Reclutamiento de pacientes: se buscará a los pacientes en los de hospitalización de Medicina y Cirugía del Hospital Cayetano Heredia, se revisará el cumplimiento de los criterios de elegibilidad de inclusión y exclusión. Se procederá a llenar la ficha de datos anexada y se seguirá la evolución clínica y paraclínica hasta el momento del alta o el fallecimiento del paciente; calculándose los días de hospitalización y días de recibido el tratamiento antibiótico.

La administración de carbapenémicos será de acuerdo al criterio del médico tratante, usándose el genérico de dicho medicamento indexado en el petitorio nacional de medicamentos del Ministerio de Salud. La evaluación de la prescripción se hará mediante el Programa de Optimización de Antibióticos vigente en el hospital Cayetano Heredia a cargo del servicio de infectología y se valorará, según los factores implicados y el resultado de cultivos aislados, como adecuado o no adecuado; dándose las recomendaciones de suspensión, desescalamiento o mantenimiento del tratamiento según el criterio del infectólogo.

Los cultivos de sangre se realizarán con el método automatizado Vitek2 y los cultivos que no incluyan muestras de sangre se procesarán con los métodos manuales estandarizados.

Análisis estadístico:

Los datos de los casos serán ingresados en una base de datos diseñada y validada, Epi Info 2016.

Se utilizará la Prueba del T student en las muestras pareadas, para evaluar las variables numéricas continuas y discontinuas entre los grupos de casos y sus respectivos controles. El análisis para evaluar datos entre ambos grupos de casos será el T student para las muestras independientes. La evaluación de variables discretas en los diferentes grupos se realizará mediante el Chi cuadrado. El grado

de asociación como factor de riesgo se calculará con el Odds Ratio (OR) mediante regresión logística , tomando un $p < 0.05$ como significativo.

Aspectos éticos

Se procederá a la firma de consentimiento informado por parte de los pacientes para la recolección de los datos, explicando los objetivos del estudio, y que al tratarse de un estudio no invasivo, no tendrá posibles riesgos o efectos secundarios en la salud e integridad de los participantes.

Aspectos Administrativos

- Plan de acción: Reclutar a los pacientes según los criterios de inclusión, luego llenar una ficha previamente establecida con los datos de los pacientes que se solicita.
- Asignación de recursos: Se espera financiar el proyecto con fondos asignados para investigación.
- Recursos Humanos: Cubierto por el investigador principal.
- Presupuesto: presupuesto aproximado de conseguir financiamiento, de lo contrario se procederá con fondos propios del investigador.

Material logístico		costo/persona	TOTAL
Materiales de escritorio (lapiceros, lápiz, borrador, etiquetas, portafolios)			200
Fotocopias	0.60	0.6*250	200
Subtotal			650
Comunicación/misceláneas			TOTAL
teléfono		50*4	200
Subtotal			200
TOTAL Soles			850

Calendario Actividades

	Elaboración del proyecto	Ejecución	Procesar datos	Corrección	Presentación Final
Enero 2018	x				
Febrero 2018	x				
Marzo 2018	x				
Abril 2018		x			
Mayo 2018		x			
Junio 2018		x			
Julio 2018		x			
Agosto 2018			x		
Setiembre 2018			x		
Octubre 2018			x		
Noviembre 2018				x	
Diciembre 2018					x

Bibliografía

1. Massimo Sartelli, et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World Journal of Emergency Surgery*.
2. Zilberberg, M. D., Nathanson, B. H., Sulham, K., Fan, W., & Shorr, A. F. (2017). 30-day readmission, antibiotics costs and costs of delay to adequate treatment of Enterobacteriaceae UTI, pneumonia, and sepsis: a retrospective cohort study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 6, 124.
3. Kollef, Marin H., Glenda Sherman, Suzanne Ward, Victoria J. Fraser. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections A Risk Factor for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. (1999). *CHEST* , Volume 115 , Issue 2 , 462 – 474
4. Young R. Lee, Danni McMahan, Catherine McCall, Gregory K. Perry. Complicated Intra-Abdominal Infections: The Old Antimicrobials and the New Players. *Drugs*. 2015 Dec;75(18):2097-117
5. Golan, Y. (2015). Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infectious Diseases*, 15, 313.
6. Coralith García, Gertrudis Horna, Elba Linares, Rafael Ramírez, Elena Tapia, Jorge Velásquez, Verónica Medina, José Guevara, Martha Urbina, Silvia Zevallos, Nelva Espinoza, Frine Samalvides, and Jan Jacobs. Antimicrobial Drug Resistance in Peru. *Emerg Infect Dis*. 2012 Mar; 18(3): 520–521.
7. Annabelle D. Donaldson^{a,b}, Lubna Razak^b, Li Jia Liang^c, Dale A. Fishera^b, Paul A. Tambyah. Carbapenems and subsequent multiresistant bloodstream infection: does treatment duration matter?. *International Journal of Antimicrobial Agents* 34 (2009) 246–251.
8. Lutz Binder, MD, Harald Schwörer, MD, Sebastian Hoppe, MD, Frank Streit, PhD, Silke Neumann, MD, Annett Beckmann, MD, Rolf Wachter. Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Patients with Severe Infections. *Ther Drug Monit* Volume 35, Number 1, February 2013.
9. Karjagin J, Lefevre S, Oselin K, Kipper K, Marchand S, Tikkerberi A, et al. Farmacocinética de meropenem determinada por microdiálisis en el líquido

- peritoneal de pacientes con peritonitis severa asociada con shock séptico. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83: 452-9
10. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133–64.
 11. Robert P. Baughman, MD. The Use of Carbapenems in the Treatment of Serious Infections. *J Intensive Care Med* 2009 24: 230 originally published online 17 July 2009
 12. Montravers P, et al. Management of intra-abdominal infections. Guidelines for management of intraabdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med* (2015).
 13. Ho CM¹, Ho MW, Liu YC, Toh HS, Lee YL, Liu YM, Huang CC, Lu PL, Liu CE, Chen YH, Ko WC, Tang HJ, Yu KW, Chen YS, Chuang YC, Wang JH, Hsueh PR. Correlation between carbapenem consumption and resistance to carbapenems among Enterobacteriaceae isolates collected from patients with intra-abdominal infections at five medical centers in Taiwan, 2006-2010. *Int J Antimicrob Agents.* 2012 Jun;40 Suppl:S24-8.
 14. Brink AJ¹, Botha RF, Poswa X, Senekal M, Badal RE, Grolman DC, Richards GA, Feldman C, Boffard KD, Veller M, Joubert I, Pretorius J. Antimicrobial susceptibility of gram-negative pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections in South African hospitals (SMART Study 2004-2009): impact of the new carbapenem breakpoints. *Surg Infect (Larchmt).* 2012 Feb;13(1):43-9.

ANEXOS

1. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

CODIGO:

ANAMNESIS:

1.- EDAD:

2.- SEXO:

3.-DIAGNÓSTICO DE INGRESO:

4.-ANTECEDENTES PERSONALES:

5.-ANTECEDENTES FAMILIARES:

6.-MEDICACION HABITUAL:

7.-DIAS DE HOSPITALIZACIÓN:

8.- APACHE II SCORE:

9.- CULTIVO AISLADO