



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

TÍTULO

Factores relacionados al tratamiento con antibióticos de uso controlado y no controlado en pacientes hospitalizados en los pabellones de medicina del Hospital Arzobispo Loayza en Julio-Agosto del 2020

Factors related to the treatment with antibiotics of controlled and uncontrolled use in hospitalized patients in the internal medicine service of the Arzobispo Loayza Hospital in July-August of 2020

Alumnos:

Gustavo Alania Bay

José Fernando Naveda Paz

Paola Naomi Toledo Kuniyoshi

Asesores:

Dr. Eddie Alessandro Angles Yanqui

Dra. Diana Carmela Rodríguez Hurtado

Lima, Perú

2020

JURADO

Coordinador del Jurado

Dr. Carlos Rafael Seas Ramos

Profesor Calificador

Dra. Fiorella Krapp Lopez

Profesor Calificador

Dr. Leslie Marcial Soto Archiñigo

ASESORES

Asesor principal

Dra. Diana Carmela Rodríguez Hurtado

Asesor

Dr. Eddie Alessandro Angles Yanqui

DEDICATORIA

Dedicamos este proyecto a nuestras familias y amigos que nos alentaron constantemente y pese a las adversidades permanecieron a nuestro lado, a nuestros docentes que son nuestro modelo a seguir y nos inspiran cada día; y con especial respeto a todos aquellos que debido a la pandemia de COVID-19 ya no se encuentran presentes.

AGRADECIMIENTOS

Quedamos en gratitud con todos aquellos que nos orientaron en el desarrollo de la tesis; nuestros asesores; nuestra facultad por inculcarnos los valores heredianos y a nuestros amigos, en especial a Cesar Vargas que nos brindó su apoyo y aliento.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente estudio fue autofinanciado por los autores.

DECLARACIÓN DE LOS AUTORES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CONTENIDO

1. Resumen	i
2. Abstract	ii
3. Introducción	1
4. Objetivos	5
4.1. Objetivo General	5
4.2. Objetivos Específicos	5
5. Materiales Y Métodos	7
5.1. Diseño Del Estudio	7
5.2. Población	7
5.3. Selección De Población De Estudio	7
5.3.1 Criterios De Inclusión	7
5.3.2 Criterios De Exclusión	7
5.4. Muestra	7
5.5. Definición Operacional De Variables	8
5.5.1. Variables Cualitativas	8
5.5.2. Variables Cuantitativas	10
5.6. Procedimientos Y Técnicas	10
5.7. Plan De Análisis	11
6. Resultados	12
7. Discusión	15
8. Conclusiones	19
9. Referencias Bibliográficas	20
10. Tablas Y Gráficos	
11. Anexos	
Anexo 1. Ficha De Recolección de Datos	

1. RESUMEN

Objetivo: Describir factores relacionados al uso de antibióticos controlados y no controlados en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo julio-agosto del 2020.

Métodos: Investigación descriptiva, observacional y transversal. Muestra de 150 pacientes, 48 tratados con antibióticos controlados y 102, no controlados; siendo esto la totalidad de los pacientes encontrados. Se aplicó análisis bivariado.

Resultados: La prescripción de antibióticos de uso controlado fueron el 32% de la muestra. La edad promedio de los pacientes se encontró en el rango de 50-59 años, el 52.7% fueron mujeres y el 66.7% estuvo hospitalizado en servicio No COVID-19.

La terapia con antibiótico controlado más utilizada fue meropenem (43.8%), la terapia con antibiótico no controlado fue ceftriaxona+azitromicina (39.2%).

Los pacientes tratados con antibióticos controlados presentaron más días de hospitalización previo al inicio del tratamiento antibiótico, mayor frecuencia de antecedente de hospitalización en los últimos 90 días, sepsis, realización de cultivo, terapia dirigida y patógeno aislado.

Los pacientes tratados con antibióticos no controlados estuvieron relacionados a hospitalización en servicio COVID-19 y diagnóstico de neumonía e infección intraabdominal.

Conclusión: El tratamiento con antibióticos de uso controlado fue más común en pacientes con factores de riesgo para infecciones intrahospitalarias.

La pandemia por COVID-19 creó circunstancias especiales, por lo que se requiere mayores estudios.

Palabras clave: Antibiótico, Antibiótico de Amplio Espectro, Antibiótico de Uso Controlado.

2. ABSTRACT

Objective: Determine factors associated to prescription of restricted antibiotic and non-restricted antibiotics in patients hospitalized in the internal medicine service of Arzobispo Loayza National Hospital during the July-August 2020 period

Methods: Descriptive, observational, and cross-sectional research project. It included 150 patients; 48 treated with controlled antibiotics and 102 treated with non-controlled antibiotics; the entirety of patients found. Bivariate analysis was then applied.

Results: Prescription of restricted antibiotics accounted for 32% of the sample size. The mean age of the patients could be found within the range of 50-59 years, 52.7% were female and 66.7% were hospitalized in No COVID-19 ward.

The most used therapy with restricted antibiotics was meropenem (43.8%), the therapy with non-restricted ones was ceftriaxone + azithromycin (39.2%).

Patients treated with restricted antibiotics had a longer hospitalization stay prior to the beginning of antibiotic treatment, higher frequency of previous hospitalization in the prior 90 days, sepsis, culture testing done, culture-directed therapy and isolated pathogen.

Patients treated with non-restricted antibiotics were associated with hospitalization in the COVID-19 ward, and higher frequency of pneumonia and intraabdominal infection.

Conclusion: Treatment with restricted antibiotics was more common among patients with risk factors for intrahospitalary infection. The COVID-19 pandemic created special circumstances, for which further studies are required.

Key Words: Antibiotic, Broad spectrum antibiotic, Controlled-use antibiotic

3. INTRODUCCIÓN

La resistencia antibiótica es cada día un problema creciente, cuyo manejo es multifactorial, integral, e incluye desde políticas de control de administración, hasta manejo de desechos humanos, de la ganadería y acuicultura industrial. Pues es ahí donde los genes de resistencia son liberados al medio ambiente incorporándose a la comunidad, ya que las plantas de tratamiento de aguas residuales son el ambiente ideal para el intercambio horizontal de información de genes de resistencia. (1)

Los países en desarrollo presentan mayor incidencia de venta de medicamentos sin receta médica, automedicación, inadecuada prescripción de terapias (2).

El 90% del consumo de antibióticos proviene de la atención primaria en España en el 2014 (3). En Cali-Colombia se evaluó por dos años la venta de antibióticos en las farmacias y se encontró que 4.3 personas de cada 1000 consumen antibióticos diariamente, el 72% del total de antibióticos usados fue amoxicilina el cual estuvo asociado a la venta por recomendación del expendedor y la presencia de afecciones respiratorias; seguido de azitromicina, cefalexina y ciprofloxacino para otras afecciones. (4)

Además, el principal registro en Latinoamérica proviene de los nosocomios y en menor medida de las redes de laboratorios como SENTRY, responsable de realizar una vigilancia microbiológica. En el 2014, SENTRY encuentra prevalencia en Perú de *E. coli* BLEE en 54%, *K. pneumoniae* BLEE en 70%, *Enterococcus* resistente a vancomicina en 16% y *S. aureus* resistente a meticilina en 79%.(1)

La OMS en el 2015 publicó el plan para combatir la resistencia antibiótica con el fin de promover un mejor uso farmacológico y salvaguardar los medicamentos de

amplio espectro o también llamados de reserva (5), dado que cada vez es menor la disponibilidad de nuevos antibióticos. (6)

Por ello una medida implementada para mejorar el uso de antibióticos son los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) llamado así en España y en algunos países de Latinoamérica, que tras ser implementado llega a reducir hasta el 20% del gasto en medicamentos y que en su ausencia, de acuerdo al estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España en el 2015, el 46% de los hospitalizados recibió al menos una dosis de antibióticos, y el 50% de las prescripciones fueron inadecuadas.(3)

El PROA consiste en dos tipos de intervenciones; las impositivas que se basan en implantar autorizaciones previas para el uso de fármacos, cuyos efectos se aprecian a corto plazo, y las no impositivas que consisten en auditorías, evaluación de tratamiento y cuyos efectos son notorios a largo plazo; ambas medidas se combinan para asegurar la continuidad de beneficios. (5,7)

Sin embargo, existen barreras en el programa como el manejo de resultados laboratoriales, la relativa percepción de seguridad que tiene el personal al indicar terapias de amplio espectro como carbapenems y la ausencia de especialistas en el manejo de las terapias (8,9).

El Comité Belga de Coordinación de Políticas de Antibióticos, equivalente a PROA, tras 13 años de evaluación concluyó que la dosis diaria de antibióticos se mantuvo estable. Otro programa de control de antibioticoterapia es el Kit de Revisión de Hospitales para Reino Unido, que tras implementar el programa solo consiguió disminuir en 10% de las dosis cuando el estimado era 20-30%, mientras la mortalidad se mantuvo sin alteraciones. (10,11)

El Perú tiene un plan nacional vigente desde el 2017 hasta el 2021 que busca mitigar la resistencia bacteriana y mejorar la seguridad sanitaria (12); por ello en el 2018 se evaluaron 3 hospitales antes y después de implementar el programa y se observó una reducción de 30-50% de las dosis de antibióticos de amplio espectro, además se identificó que el *E.coli* fue la bacteria más común en las áreas de hospitalización y emergencias.(13)

No obstante, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL), el PROA fue implementado desde el 2009, el cual restringe la prescripción de medicamentos como: meropenem, imipenem/ciclastatina, vancomicina, anfotericina B, fluconazol, aciclovir, ampicilina/ sulbactam, ganciclovir, ertapenem, linezolid, anidulafungina, caspofungina, colistina, piperacilina+tazobactam, cuya aprobación está a cargo del departamento de infectología mediante un formato de prescripción. (14,15)

El presente estudio describe factores que se relacionan con la decisión de usar un antibiótico de uso controlado o no controlado, ya que estos afectan directamente la morbimortalidad del paciente e influyen en las decisiones del personal médico.

VARIABLES COMO LA EDAD AVANZADA Y EL GÉNERO MASCULINO, SON FACTORES QUE AUMENTAN LA MORBIMORTALIDAD; YA QUE EN UN HOSPITAL DE LIMA SE ENCONTRÓ QUE LA MORTALIDAD EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS FUE DE 14.3% EN COMPARACIÓN A 9.6% EN MENORES DE 60 Y LOS VARONES TUVIERON 58.53% DE MORTALIDAD EN COMPARACIÓN A 41.47% EN MUJERES. (16)

Las comorbilidades como: diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, hepática, renal, neoplasia, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedad pulmonar obstructiva entre otras; afectan la morbimortalidad (17,18,19,20). Estas forman

parte de los criterios del índice de Charlson. Este índice es un buen predictor de supervivencia a los 10 años que toma en cuenta diecinueve comorbilidades a las que asigna un valor numérico a cada una; a mayor puntuación, mayor mortalidad.(21)

Otros factores que afectan el tratamiento antibiótico son la presencia de infecciones intrahospitalarias y uno de los factores de riesgo es el antecedente de haber sido hospitalizado en los últimos 90 días antes del ingreso, o haber recibido tratamiento antibiótico en los últimos 180 días antes de la hospitalización pero este último dato es de difícil recolección. (20)

El tratamiento del paciente es decidido en base al diagnóstico y las infecciones más frecuentes en pacientes hospitalizados son: neumonía, sepsis, infección del tracto urinario, infecciones hepáticas y de las vías biliares e intraabdominales.(22,23,24)

La prescripción de antibióticos de amplio espectro puede variar respecto al día de la semana en que son indicados y muchas veces en mayor proporción los fines de semana y feriados; además ligados a factores externos que demuestran que los criterios de indicación son inexactos y/o subjetivos, ya que es dependiente del médico tratante y ligados a la falsa seguridad que genera. (8, 25)

Frente a un posible agente resistente y/o desconocido se recomienda tomar cultivos e iniciar tratamiento empírico por máximo 72 horas. Con los resultados de estos cultivos, se debe realizar el desescalamiento o cambio de antibiótico a uno de espectro reducido y más específico, para disminuir la resistencia y posibles efectos secundarios.(25) También se recomienda evaluar exámenes de laboratorios asociados a severidad; como el aumento de la proteína C reactiva (PCR), la leucocitosis o leucopenia de acuerdo a los criterios de SIRS y el aumento de la creatinina sérica, que es uno de los criterios de SOFA. (19,20,26).

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

- Describir los factores relacionados al uso de antibióticos controlados y no controlados en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo julio-agosto 2020.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar si el sexo, la edad y/o servicio en el que está hospitalizado el paciente está relacionado al empleo de antibióticos de uso controlados.
- Determinar si el diagnóstico, el tiempo de hospitalización antes del inicio de tratamiento y antecedente de haber estado hospitalizado en los últimos 90 días está relacionado al empleo de antibióticos de uso controlado.
- Determinar si el día de la semana de inicio de terapia está relacionado al empleo de antibióticos de uso controlado.
- Determinar si la realización de cultivos está relacionado al uso de antibióticos controlados.
- Determinar si el tipo de terapia, empírica o dirigida está relacionada al empleo de antibióticos de uso controlado.
- Determinar si el patógeno aislado está relacionado al empleo de antibióticos de uso controlado.

- Determinar si la severidad de la infección medida mediante valores de laboratorio de PCR, leucocitos y creatinina; está relacionada al empleo de antibiótico de uso controlado.
- Determinar si las comorbilidades según el índice de Charlson está relacionado al empleo de antibióticos de uso controlados.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio es de tipo observacional, con diseño transversal.

5.2 POBLACIÓN

Conformada por pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza; infectados y en tratamiento antibiótico en el periodo julio y agosto del 2020.

5.3. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

5.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección en el servicio de medicina interna, que hayan recibido tratamiento antibiótico durante el periodo de estudio; tener 18 años o más y que estén al menos un día hospitalizados.

5.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes menores de 18 años y hospitalizados en otros servicios diferentes a Medicina Interna (en unidad de cuidados intensivos, ginecología, cirugía y pediatría).

5.4. MUESTRA

La muestra se compone de los pacientes hospitalizados e infectados, de 18 años a más en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante julio-agosto 2020.

La recopilación de datos fue de tipo no probabilístico y de conveniencia.

Este fue un estudio piloto realizado durante dos meses en el cual se recopiló la información de todos los pacientes con antibioticoterapia hospitalizados.

La muestra recolectada fue de 150 pacientes, 48 en el grupo de antibióticos de uso controlado y 102 en el grupo de no controlado.

5.5. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

5.5.1. VARIABLES CUALITATIVAS

- Sexo del Paciente: sexo biológico del paciente
- Pabellón de Hospitalización: si el paciente está hospitalizado en servicio de medicina No COVID-19 o COVID-19. Según tenga o no la infección. Los datos son recolectados vía virtual.
- Antecedente de hospitalización: registro de haber estado hospitalizado en los últimos 90 días en cualquier centro de salud. (20)
- Diagnósticos: el diagnóstico por el cual el paciente está hospitalizado y recibiendo tratamiento antibiótico; siendo estos neumonía, sepsis, infección intraabdominal, infección de tracto urinario u otras. (20)
- Realización de cultivo: registro de haber realizado cultivo ya sea este positivo o no a un patógeno hallado.
- Patógeno aislado: el patógeno causal de la infección aislado en los cultivos.
- Terapia empírica: Es la iniciación del tratamiento antibiótico sin la identificación del microorganismo causal, normalmente se define como el tratamiento en las primeras 24-48 horas del manejo clínico de una infección, sin la identificación respectiva.(20)
- Terapia dirigida: El tratamiento ajustado para la cobertura del patógeno aislado en los resultados del cultivo.(27)

- Uso de Antibiótico Controlado: El uso de antibiótico que requiere la autorización del servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, solo o en combinación siendo estos mencionados en la introducción: meropenem, imipenem/ ciclastatina, vancomicina, anfotericina B, fluconazol, aciclovir, ampicilina/sulbactam, ganciclovir, ertapenem, linezolid, anidulafungina, caspofungina, colistina, piperacilina+tazobactam.(14,15)
- Uso de Antibiótico No Controlado: El uso de antibióticos que no requieren autorización por el servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- Día de la semana al inicio del tratamiento: Día en el cual inicia tratamiento antibiótico, del lunes al domingo.(22)
- Alteración de leucocitos: registro de leucocitos menor a 4 000 o mayor a 12 000 por $\mu\text{l/dl}$.(19,20)
- Aumento de creatinina: registro de creatinina mayor 1 mg/dl.(19,20)
- Aumento de PCR: registro de PCR mayor a 100 mg/L, (19,20)

5.5.2. VARIABLES CUANTITATIVAS

- Edad: cantidad de años cumplidos desde el nacimiento. Serán estratificados de: 18 a 29 años, 30 a 39 años, 40 a 49 años, 50 a 59 años, 60 a 69 años, 70 a 79 años y de 80 a más años.(21)
- Tiempo de hospitalización antes del inicio de la terapia antibiótica: el día de hospitalización en el que se inició el último tratamiento antibiótico registrado; contando el primer día de hospitalización como el día 1

- El valor del índice de Charlson: si tiene registro de antecedentes en el índice de Charlson siendo estos infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular, demencia, trastorno del tejido conectivo, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad ulcerativa, enfermedad hepática, diabetes mellitus, hemiplejia, enfermedad renal moderada o severa, diabetes con daño orgánico, presencia de tumoraciones, leucemia, linfoma, enfermedad hepática, moderada o severa, metástasis de tumor sólido y VIH; y se asigna un valor final a cada paciente.(21)

5.6. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

A fin de lograr los objetivos propuestos, se utilizó la ficha de recolección de datos anexada para el registro de pacientes. A causa de la pandemia por COVID-19 y a solicitud del departamento de investigación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y por bioseguridad de los investigadores, la recolección de la información se realizó virtualmente de las bases de datos en formato Excel-Drive, otorgado por cada servicio; cuyo formato y llenado se alinea a solicitud de la dirección del hospital y jefatura del servicio de medicina interna.

Dicha base de datos funciona a modo de historia clínica con objetivo de registro de la evolución diaria de los pacientes y reporte al personal.

5.7. PLAN DE ANÁLISIS

Con la información recolectada de las fichas; se registraron las variables cuantitativas y cualitativas antes mencionadas en el programa Microsoft Excel; se usó STATA 16.0 en estudio y se realizó el análisis bivariado.

Para las variables cuantitativas con distribución normal, se calculó el promedio y desviación estándar; se usó la prueba de T Student. Con las variables cuantitativas sin distribución normal, se determinó la mediana y rangos intercuartiles y se usó la prueba U de Mann Whitney para evaluar la relación entre las variables. Mientras que con las variables cualitativas se usó la prueba de Chi Cuadrado.

Se usó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad del tiempo de hospitalización e índice de Charlson; ambos no presentan distribución normal ($p < 0.05$).

La información se recolectó luego de la aprobación del comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia; para ello se informó y se solicitó la aceptación del uso de datos a los familiares de los pacientes hospitalizados.

Se accedió a la base de datos tras la aprobación del Comité de Ética del Hospital Arzobispo Loayza, el consentimiento del Departamento de Investigación de la misma institución y con el permiso de los jefes de cada servicio.

6. RESULTADOS

La totalidad de los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna con antibioticoterapia fueron 150. De estos, el 32% (n=48) recibieron antibióticos controlados, mientras que el 68% (n=102) recibieron antibióticos no controlados.

La edad media estuvo en el rango de 50-59 años; las pacientes mujeres fueron 79 (52.7%) y los hospitalizados en servicios No-COVID-19 fueron 100 (66.7%). (Tabla 1).

En el grupo que recibió antibióticos controlados; la edad predominante fue 50-59 años; las pacientes mujeres fueron 28 (58.3%), los hospitalizados en el servicio COVID-19 fueron 10 (20.8%). (Tabla 2)

En el grupo que recibió antibióticos no controlados; la edad predominante fue de 50-59 años; los pacientes varones fueron 51 (50%); los hospitalizados en servicio COVID-19 fueron 40 (39.2%). (Tabla 2)

La terapia más usada en el grupo que usó antibiótico controlados fue meropenem en monoterapia 43.8%, seguido por la combinación meropenem y vancomicina con 25.0%, solo vancomicina 10.4% y vancomicinas más ceftazidima 10.4%; las demás combinaciones representan al 10.4% restantes (Gráfico 1).

Se observó que la terapia más usada entre los antibióticos de uso no controlado y en general fue la combinación de ceftriaxona y azitromicina 39.2%, seguida de otras combinaciones con 22.5% y solo ceftriaxona 21.6% (Gráfico 2)

El tiempo de hospitalización previo al inicio del tratamiento fue mayor en los pacientes con tratamiento con antibióticos de uso controlado con una mediana de 4 días, con rango intercuartil de 9.5 días; en comparación con los que recibieron

antibióticos no controlados con una mediana de 1 día y rango intercuartil de 1 día ($p<0.001$).

Los pacientes con el antecedente de hospitalización previa en los últimos 90 días con mayor frecuencia usaron antibióticos de uso controlado; observado en 11 pacientes en comparación con 7 con el antecedente que usan antibiótico de uso no controlado ($p=0.005$). (Tabla 2)

El diagnóstico de sepsis fue más frecuente en el grupo de pacientes con antibióticos de uso controlado; el 50% de las terapias con antibiótico de uso controlado ($n=24$) fueron para tratar dicho diagnóstico ($p<0.001$). (Tabla 3)

Se observó que se realizaron más cultivos en el grupo de pacientes con antibióticos de uso controlado 27.1% de los casos ($n=13$), en comparación con el grupo no controlado donde el 5.9% ($n=6$) tuvieron cultivos ($p<0.001$). (Tabla 2)

La terapia dirigida es más común en el grupo tratado con antibióticos de uso controlado con 27.1% de los paciente ($n=13$), en comparación al 3.9% en el grupo de antibiótico de uso no controlado ($n=4$) ($p<0.001$).

Cabe mencionar que de los 13 patógenos aislados; 5 fueron *Escherichia coli* BLEE; también se halló 3 casos de *Pseudomona aeruginosa*, 3 de *Staphylococcus aureus*, 3 de *Enterococcus spp*; y 1 de *Serratia marcescens*, 1 de *Klebsiella pneumoniae* y 1 de *Mycobacterium tuberculosis* cada uno.

Entre los pacientes hospitalizados en servicio COVID-19, los antibióticos de uso no controlado son usados más frecuentemente, en 39.2% de los casos ($n=40$); en comparación con 20.8% ($n=10$) del grupo con antibiótico controlado ($p=0.026$).

El diagnóstico de neumonía fue más comúnmente tratado con antibióticos de uso no controlado, siendo 44.1% (n=45) de las prescripciones en comparación al 22.9% (n=11) que reciben antibióticos de uso controlado (p=0.001).

Los que presentan diagnóstico de infección intraabdominal también se les administra más frecuentemente antibióticos de uso no controlado; siendo 12.7% (n=13) de la terapia, contra un 2.7% (n=1) que recibió antibióticos de uso controlado (p=0.036). (Tabla 3)

No se encontró una diferencia significativa en cuanto a la edad, el sexo o el día de la semana en que se inició el tratamiento en ambos grupos. (Tabla 2)

Los indicadores de severidad usados no tuvieron relación significativa, pero durante la recolección no se obtuvo data completa por ausencia de información disponible. (Tabla 3)

El índice de Charlson tampoco presentó relación significativa. La puntuación media fue de 2, con rango de 3 en los pacientes con uso de antibiótico controlado (Tabla 2).

7. DISCUSIÓN

El antecedente de hospitalización previa en los últimos 90 días y el mayor tiempo de hospitalización al inicio de la antibioticoterapia tiene relación con el uso de antibióticos controlados. Estas variables son factores de riesgo para infecciones nosocomiales. Dichas infecciones presentan patrones de resistencia antibiótica y requiere tratamiento con antibióticos de reserva o uso controlado. El ambiente hospitalario es un medio de selección y desarrollo de resistencia antibiótica para bacterias como *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli* MDR y *K. pneumoniae*; las cuales presentan varios mecanismos de resistencias que les permiten sobrevivir a la desinfección en el ambiente nosocomial. (28)

La realización de cultivo, junto al aislamiento del patógeno y la terapia dirigida se relacionaron al tratamiento con antibiótico de uso controlado. Ante el fallo de la terapia empírica, se recomienda revisar los cultivos realizados y ajustar a una terapia dirigida con el apoyo del antibiograma por la sospecha de resistencia antibiótica, que requiere tratamiento con antibióticos de reserva o de uso controlado.(29) Es posible que el resultado refleje la situación del HNAL, donde usualmente no se realizan cultivos en el servicio de emergencia y estos se suelen realizar al ser transferidos al servicio de medicina tras el fallo de la terapia empírica. Ante el diagnóstico de sepsis, la antibioticoterapia más común es con antibióticos de uso controlado. Esto se debe a que el tratamiento de sepsis incluye el uso de antibióticos de amplio espectro, modificado hacia la sospecha de la bacteria específica. Se recomienda uso de cefalosporinas de tercera generación en combinación; pero dependiendo del foco infeccioso y la severidad, amoxicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam y los carbapenems, que son parte de los

antibióticos de uso controlado; pueden ser usados. De hecho, los regímenes más comunes son carbapenems en combinación. (30,31)

El diagnóstico de neumonía tuvo relación con antibióticos de uso no controlado debido a los actuales casos de COVID-19 y su tratamiento con ceftriaxona y azitromicina desde el ingreso durante el periodo de recolección de muestra. Esto de acuerdo a la Resolución Ministerial peruana para el tratamiento de neumonía por COVID-19 de mayo.(32) Sin embargo, desde septiembre de este año la Sociedad Peruana de Medicina Interna no recomienda el empleo de antibióticos, salvo que se presente sintomatología inespecífica y/o exista la posibilidad de sobreinfección por neumonía bacteriana.(33) El tratamiento de la infección por COVID-19 ha ido evolucionando en la medida que se ha aprendido esta enfermedad; por ello los datos recopilados solo se aplican durante el periodo julio-agosto; siendo distinto si se repitiera posteriormente.

Refiriéndonos a la relación entre las infecciones intraabdominales y los antibióticos no controlados. Los casos graves son atendidos en los servicios de cirugía y unidad de cuidados intensivos. Se sabe que en este último servicio, las infecciones intraabdominales son la segunda causa de mortalidad.(34) Los casos leves y moderados son atendidos en el servicio de medicina interna. Estas reciben tratamiento con gentamicina y metronidazol, o ceftriaxona y metronidazol que son antibióticos de uso no controlado. (35)

El antibiótico más usado de los no controlados y en general fue ceftriaxona, tanto en monoterapia como en combinación. Aunque es difícil hacer comparaciones debido a la diferente disponibilidad de fármacos en diferentes países y sectores, recalamos que investigaciones en la India y Etiopía confirman la alta tendencia del

uso del fármaco; usándose en 19% a 32% de las antibioticoterapias.(36,37) Por otro lado, otros estudios incluyendo estudios nacionales citan otros medicamentos como cefotaxima, nitroimidazoles o gentamicina como el más usado.(24,38,39,40) En el Hospital Nacional Cayetano Heredia, que tendría la misma disponibilidad de antibióticos que el HNAL por el petitorio nacional, la ceftriaxona fue el antibiótico más usado siendo 17.1% de las prescripciones en año 2019.(24)

El antibiótico más usado dentro del grupo de los controlados fue meropenem en monoterapia y/o en combinación con vancomicina. Esto es acorde con otros nosocomios en Lima, como el Hospital Nacional Cayetano Heredia, la frecuencia del meropenem fue de 15.5% siendo el segundo antibiótico más usado.(24) Por otro lado, en los estudios internacionales mencionados; el meropenem es usado en menor proporción, 1.5% a 4% de la antibioticoterapia.(36,37)

Este estudio es importante porque se ha podido describir la totalidad de los pacientes con antibioticoterapia en el periodo julio-agosto 2020 en servicio de medicina interna.

Existen pocos estudios que comparen la población hospitalaria en base a la antibioticoterapia que reciben, y no se han encontrado estudios nacionales que hagan dicha comparación. Por ejemplo, en Singapur se realizó un estudio en el que comparan la población hospitalaria basándose en la antibioticoterapia sugerida por un programa computarizado. (20)

La actual situación de la pandemia por COVID-19 ha creado varias limitaciones para el presente estudio. La recolección de datos fue obligada a hacerse de forma virtual de una base de datos sin fines de investigación científica, sino para lograr reportar la condición y evolución día a día de los pacientes en el servicio de

Medicina. Debido a esto, la data no necesariamente será fidedigna. El personal médico cambia a diario, sin poder tener certezas de su experiencia.

Existen otras limitaciones, como la falta de disponibilidad de la información de las pruebas de laboratorios, que condujo al déficit de datos para el estudio.

Hay sesgos al poder comparar la frecuencia de antibioticoterapia, porque el HNAL depende del petitorio nacional y de la cantidad de fármacos disponibles en almacén, limitando la comparación respecto a los hospitales fuera del Perú.

Se consideró realizar un análisis multivariado debido a que este tiene mayor significancia estadística. Sin embargo, la muestra recolectada es insuficiente ya que este tipo de estudios precisa de grandes muestras para tener valor estadístico.

Además las conductas de manejo hospitalario se vieron alteradas por la presencia de un importante número de pacientes con COVID-19 y conlleva a la homogeneidad de tratamientos administrados; dicha homogeneidad afecta la validez del análisis multivariado. La información incompleta de los valores laboratoriales fue una limitante para realizar este análisis.

8. CONCLUSIONES

El 32% de la totalidad de prescripciones de antibioticoterapia durante el periodo de estudio fueron antibióticos de uso controlado.

El antecedente de hospitalización previa en los últimos 90 días, el diagnóstico de sepsis, el mayor número de días de hospitalización previo al inicio de antibioticoterapia, la terapia dirigida, el patógeno aislado, y la realización de cultivos están relacionados a una mayor prescripción de antibióticos de uso controlado.

La hospitalización en los servicios de medicina COVID-19 y los diagnósticos de neumonía e infección intraabdominal están relacionados a una mayor prescripción de tratamiento con antibióticos de uso no controlado

El uso de antibióticos controlados en el Hospital Arzobispo Loayza se relaciona a factores de riesgo para infecciones intrahospitalarias, pero es necesario realizar más investigaciones.

La pandemia por COVID-19 creó circunstancias diferentes a las habituales, por lo que se recomienda realizar investigaciones posteriores.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Rocha C, Reynolds ND, Simons MP. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015; 32(1):139-45.
- (2) Ayukekbong JA, Ntemgwa M, Atabe AN. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2017; 6:47.
- (3) Sanchez A. Evaluación de un programa de optimización de uso de antibióticos en un hospital general y presentación de un proyecto de implantación de un programa similar en un hospital de complejidad intermedia. Tesis de Maestría. Universidad Miguel Hernandez de Elche. [Internet] 2016. Disponible en:<http://dspace.umh.es/bitstream/11000/3319/1/S%C3%81NCHEZ%20SERRANO,ADRIANA.pdf>
- (4) Espinoza JC, Molineros LF. Consumo de antibióticos a partir de las ventas en droguerías en Santiago de Cali, Colombia. *Rev cuba farm*. 2016 ; 50(1).
- (5) Organización Mundial de la Salud. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System Manual of Early Implementation. [Internet] 2015. Disponible en:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/188783/9789241549400_eng.pdf?sequence=1
- (6) López N, Villar A, López M, Ruiz T, Ruiz-Morón R. Análisis de la utilización de ertapenem en planta de hospitalización. En: Asunivep, editor. Acercamiento multidisciplinar a la salud. Volumen II. España: ASUNIVEP; 2017. p. 127-133.

- (7) Alvarez CA, Gomez CH, Rodriguez T, Osorio L, Correa C, Aristizabal G. Impacto de un programa de uso prudente de antibióticos en un hospital de tercer nivel de atención en Bogotá. D.C. Colombia. Rev.Medica.Sanitas. 2017; 20(2):75-82.
- (8) Valderey Pulido M. Optimización del uso de carbapenems dentro de un programa de Optimización de uso de Antibióticos (PROA) en un hospital de tercer nivel. Tesis de Maestría. Universidad Miguel Hernandez. [Internet] 2017. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11000/3737>.
- (9) Garcia Caselles MP, Marín M, Ibarra B, Velarde F, Vázquez O, Renom A. Resultados iniciales de un programa de optimización de antibióticos (PROA) en la duración del tratamiento de infecciones respiratorias y urinarias en un centro sociosanitario (CSS); Rev Esp Geriatr Gerontol. 2018; 53(S1):62–164
- (10) Walker AS , Budgell E , Laskawiec-Szkonter M. Antibiotic Review Kit for Hospitals (ARK-Hospital): study protocol for a stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. Trials. 2019; 20(1):421
- (11) Vandael E, Magerman K, Coenen S. Antibiotic consumption in Belgian acute care hospitals: analysis of the surveillance methodology, consumption evolution 2003 to 2016 and future perspectives. Euro Surveill. 2019 ; 24(46).
- (12) Ministerio de Salud del Perú. Plan Nacional para frenar la resistencia a los microbianos 2017-2021. [Internet] 2017. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Acceso/URM/GestionURMTrabSalud/ReunionTecnica/VIII/Dia2/Antimicrobianos/PlanNacionalATM-2017-2021.pdf>

- (13) Hernandez-Gomez C, Hercilla L, Mendo F, Pérez-Lazo G. Programas de optimización de antimicrobianos en Perú: Un acuerdo sobre lo fundamental. *Rev Chil Infectol.* 2019 ; 36(5): 565-575
- (14) Ministerio de Salud del Perú, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Resolución Directoral N°066-2009-HNAL/D; 23-02-2009
- (15) Ministerio de Salud del Perú, Hospital Nacional Arzobispo Loayza; Guía para el tratamiento de infecciones por gram negativos. N°234-HNAL/D-2016. [Internet] 2016. Disponible en: http://www.hospitalloayza.gob.pe/files/TRAS_c68c8e151111b2b_.pdf
- (16) Tello T, Varela-Pinedo L, Ortiz P, Jimeno H. Estancia hospitalaria y mortalidad en adultos mayores hospitalizados en un hospital general de Lima Metropolitana, 1997-2008. *Revista Medica Herediana.* 2011; 22: 23-28.
- (17) Zhao G, Li D, Zhao Q. Incidence, risk factors and impact on outcomes of secondary infection in patients with septic shock: an 8-year retrospective study. *Sci Rep.* 2016; 6:38361.
- (18) Sinapidis D, Kosmas V, Vittoros V, Koutelidakis IM, Pantazi A, Stefos A, Katsaros K E, Akinosoglou K, Bristianou M, Toutouzas K, Chrisofos M, Giamarellos-Bourboulis E. Progression into sepsis: an individualized process varying by the interaction of comorbidities with the underlying infection. *BMC Infect Dis.* 2018; 18:242.
- (19) Mali N, Deshpande S, Karnik N, Gogtay N, Munshi R, Divatia J, et al. A multicentric, prospective, observational antibacterial utilization study in Indian tertiary referral centers. *Indian J Crit Care Med.* 2018; 22(10):723-729.

- (20) Chow AL, Lye DC, Arah O. Patient and physician predictors of patient receipt of therapies recommended by a computerized decision support system when initially prescribed broad-spectrum antibiotics: a cohort study, *J Am Med Inform Assoc.* 2016; 23(e1):58-70.
- (21) Crooks CJ, West J, Card TR. A comparison of the recording of comorbidity in primary and secondary care by using the Charlson Index to predict short-term and long-term survival in a routine linked data cohort. *BMJ Open.* 2015; 5(6).
- (22) Liu P, Ohl C, Johnson J. Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. *BMC Infect Dis.* 2016; 16(751). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2080-3>
- (23) Cabrera S, Sosa L, Arteta Z. Uso racional de antibióticos en el departamento de medicina interna de un hospital universitario: resultados de una experiencia piloto. *Rev Chil Infect* 2012; 29 (1): 7-13
- (24) Cuadros J, Mujica C, Vallejo R. Prevalencia puntual de uso de antibióticos en pacientes hospitalizados en el hospital cayetano heredia en el mes de enero del año 2019. Tesis de Bachiller. Universidad Peruana Cayetano Heredia. [Internet] 2019. Disponible en: http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/6401/Prevalencia_CuadrosInga_Jennifer.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- (25) Kokado R, Hagiya H, Morii D, Okuno H, Yamamoto N, Hamaguchi S, Yoshida H, Miwa Y, Tomono K. Broad-spectrum antibiotic prescriptions are discontinued unevenly throughout the week. *J Hosp Infect.* 2019; 101(4): 471-474.

- (26) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8):801-1
- (27) PROAntibioticos. Tratamiento dirigido. Ajuste del tratamiento antibiótico, Desescalamiento [Internet] España: PROAntibioticos. 2015. Disponible en: <https://proantibioticos.com/uso-de-antibioticos-2/desescalamiento/>
- (28) Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Garbojosa PR, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals The complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. Enferm Infecc Microbial. 2013; 31(sup4):3-11.
- (29) Bassetti M, Montero JG, Paiva JA. When antibiotic treatment fails. Intensive Care Med.2018; 44:73-75.
- (30) Martín-Ramírez JF, Domínguez-Borgua A, Vázquez-Flores AD. Sepsis. Med Int Mex. 2014;30(2):159-175.
- (31) Vera Carrasco O. Protocolo Diagnóstico Terapéutico De La Sepsis y Shock Séptico. Rev Méd La Paz. 2010; 16(1): 45-52.
- (32) Ministerio de Salud del Perú. Resolución Ministerial 270-2020-MINSA. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/694719/RM_270-2020-MINSA.PDF
- (33) Vasquez S, Soto A, Indacochea S, Bisso A. Guia Rapida Para La Evaluación, Diagnóstico Y El Manejo Del Paciente Con COVID-19. Sociedad Peruana de Medicina Interna. [Internet] 2020. Disponible en: <https://medicinainterna.net.pe/sites/default/files/Guia%20rapida%20COVID%2019%20V%203.0%20%289%20sept%29%20%20final.pdf>

- (34) Bisso A. Antibioticoterapia en las infecciones graves. *Acta Med Per.* 2011; 28(1):37-28.
- (35) Clara L, Rodríguez V, Saúl P. Infecciones intraabdominales .Puesta al día y recomendaciones de la sociedad argentina de infectología. *Medicina Buenos Aires.* 2018; 78:417-426.
- (36) Alemkere G, Tenna A, Engidawork E. Antibiotic use practice and predictors of hospital outcome among patients with systemic bacterial infection: Identifying targets for antibiotic and health care resource stewardship. *PLoS One.* [Internet] 2019;14(2):e0212661. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386277/>
- (37) Bai M, Selvarjan S, Srinivasamurthy SK, Dutta TK, Shewade DG. Pattern of use of antibiotics in hospitalized patients in the medicine department of a tertiary care hospital. Bai M et al. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2015; 4(5):888-894.
- (38) Jiménez-Álvarez A, Acosta-Gutiérrez P, León-Govea MA, Contreras-Mendoza EJ, Millán-Guerrero RO, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Frecuencia de Antibioticoterapia en Pacientes Hospitalizados y Factores de Riesgo Asociados. *Rev. salud pública.* 2009; 11(2): 247-255.
- (39) Abubakar U. Antibiotic use among hospitalized patients in northern Nigeria: a multicenter point-prevalence survey. *BMC Infectious Diseases.*2020; 20(86).
- (40) Maldonado F, Llanos-Zavalaga F, Mayca J. Uso Y Prescripción De Medicamentos Antimicrobianos En el Hospital De Apoyo De La Merced – Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2002; 19(4).

10. TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Características generales de los pacientes hospitalizados en medicina interna en el Hospital Arzobispo Loayza durante el periodo julio-agosto del 2020

Datos Generales	n=150	%
Edad en años ($\bar{X} \pm DE$)	56,9 \pm 17,5	
18 - 29 años	12	8,0
30 - 39 años	15	10,0
40 - 49 años	13	8,7
50 - 59 años	42	28,0
60 - 69 años	32	21,3
70 - 79 años	21	14,0
80 a más años	15	10,0
Sexo		
Femenino	79	52,7
Masculino	71	47,3
Hospitalización en Servicio Covid-19		
Sí	50	33,3
No	100	66,7
Total	150	100

Tabla 2. Factores Relacionados a Antibióticos de Uso Controlado y No Controlado en pacientes hospitalizados en medicina interna en el Hospital Arzobispo Loayza durante el periodo julio-agosto del 2020

		Antibióticos				<i>p</i> *
		Controlados (n=48)		No Controlados (n=102)		
		n	%	n	%	
Edad	18 - 29 años	5	10,4	7	6,9	0,891
	30 - 39 años	3	6,3	12	11,8	
	40 - 49 años	3	6,3	10	9,8	
	50 - 59 años	15	31,3	27	26,5	
	60 - 69 años	10	20,8	22	21,6	
	70 - 79 años	7	14,6	14	13,7	
	80 a más años	5	10,4	10	9,8	
Sexo	Femenino	28	58,3	51	50,0	0,340
	Masculino	20	41,7	51	50,0	
Hospitalización Covid-19	Sí	10	20,8	40	39,2	0,026
	No	38	79,2	62	60,8	
Tiempo Hospitalizado, mediana en días (rango intercuartil)		4 (9,5)		1 (1,0)		<0,001
Índice de Charlson, mediana (rango intercuartil)		2 (3)		2 (2)		0,178
Antecedente de hospitalización en los últimos 90 días	Sí	11	22,9	7	6,9	0,005
	No	37	77,1	95	93,1	
Realización de Cultivo	Sí	13	27,1	6	5,9	<0,001
	No	35	72,9	96	94,1	
Terapia	Dirigida	13	27,1	4	3,9	<0,001
	Empírica	35	72,9	98	96,1	
Día de la semana de inicio de terapia	Lunes	4	8,3	15	14,7	0,278
	Martes	4	8,3	17	16,7	
	Miércoles	5	10,4	18	17,6	
	Jueves	8	16,7	13	12,7	
	Viernes	11	22,9	15	14,7	
	Sábado	9	18,8	10	9,8	
	Domingo	7	14,6	14	13,7	

Tabla 3. Diagnóstico y Severidad de la Infección según antibióticos de uso controlado y no controlado en los pacientes hospitalizados en medicina interna en el Hospital Arzobispo Loayza durante el periodo julio-agosto del 2020

		Antibióticos				<i>p</i> *
		Controlados (n=48)		No Controlados (n=102)		
		n	%	n	%	
Diagnóstico	Sepsis					
	Sí	24	50,0	8	7,8	<0,001
	No	24	50,0	94	92,2	
	Neumonía					
	Sí	11	22,9	45	44,1	0,012
	No	37	77,1	57	55,9	
	ITU					
	Sí	9	18,8	12	11,8	0,250
	No	39	81,3	90	88,2	
	Infección intraabdominal					
Sí	1	2,1	13	12,7	0,036	
No	47	97,9	89	87,3		
Otros						
Sí	10	20,8	26	25,5	0,533	
No	38	79,2	76	74,5		
Severidad de la infección	PCR mayor a 100mg/L					
		(n=43)		(n=74)		
	Sí	24	55,8	51	68,9	0,154
	No	19	44,2	23	31,1	
	Leucocitos menor a 4000 o mayor a 12000 por µl/dl					
		(n=44)		(n=77)		
	Sí	25	56,8	38	49,4	0,429
	No	19	43,2	39	50,6	
	Creatinina mayor 1 mg/dl					
	(n=39)		(n=70)			
Sí	16	41,0	18	25,7	0,098	
No	23	59,0	52	74,3		

Gráfico 1. Frecuencia de terapias usadas con antibióticos de uso controlado en los pacientes hospitalizados en medicina interna en el Hospital Arzobispo Loayza durante el periodo julio-agosto del 2020

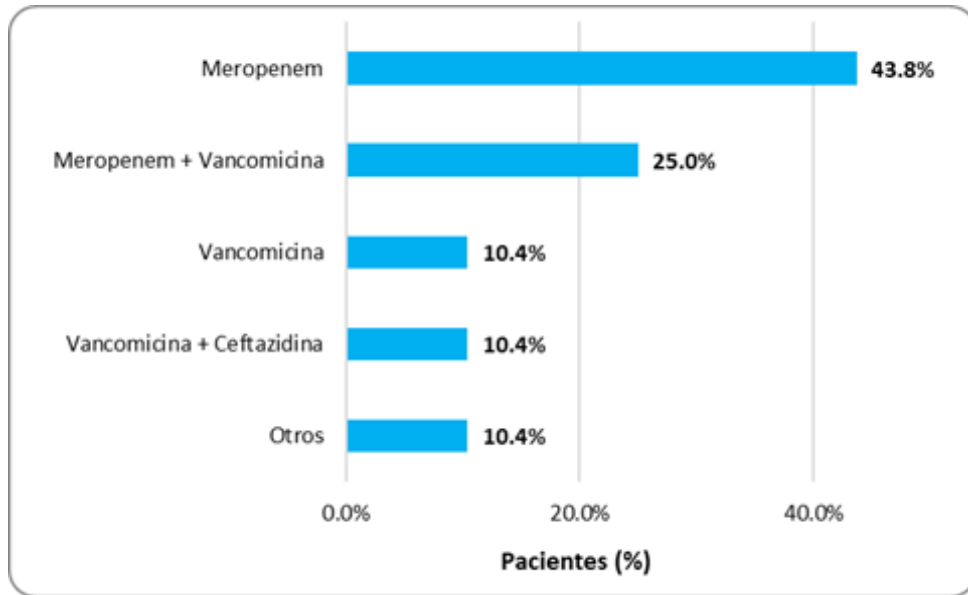
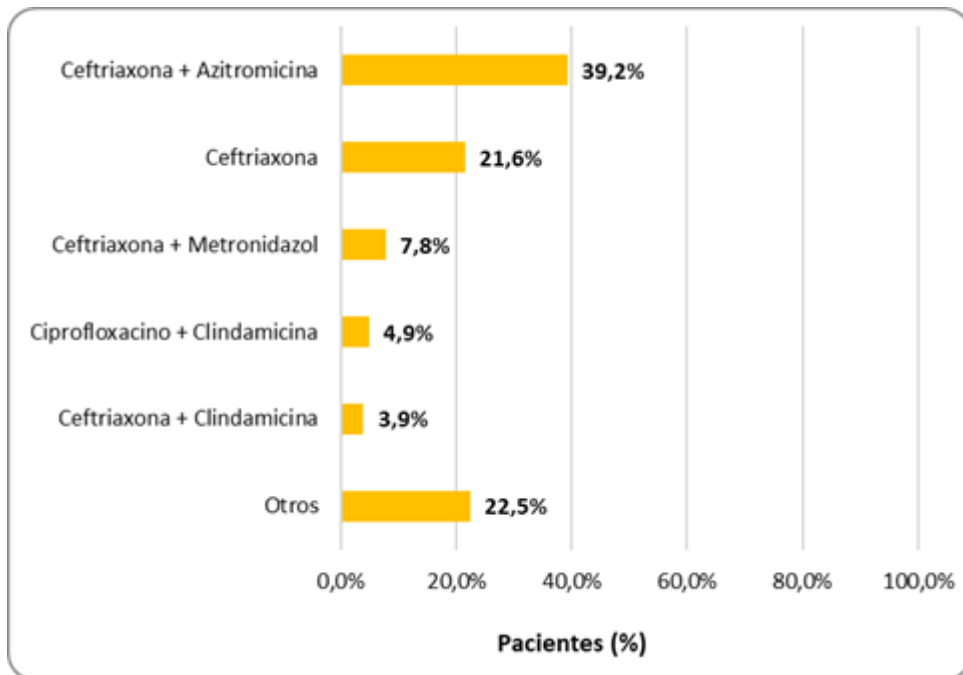


Gráfico 2. Frecuencia de terapias usadas con antibióticos de uso no controlado en los pacientes hospitalizados en medicina interna en el Hospital Arzobispo Loayza durante el periodo julio-agosto del 2020



11. ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos

Ficha de recolección de datos							
	Código	Sexo		Edad	Servicio	Tiempo Hospitalizado	Antecedente de Hosp. Últimos 90 días
		F	M				
Diagnóstico	Antibiótico(s) usando	Controlado (SI/NO)		Vía de administración (EV/VO)	Cultivo (Si/No)	Día de la sem. De inicio de tto.	Terapia empírica o Dirigida
Neumonía							
Sepsis							
ITU							
Inf. intra abd							
Otros							
Patógeno causal				PCR $\geq 100\text{mg/L}$	<u>Leucocitos <4000, >12000 mg/dl</u>	<u>Creatinina >1 mg/dl</u>	
Índice de Charlson							
Infarto de miocardio	ICC	Enf. Pulmonar crónica	Enf. Ulcerativa	Diabetes con daño de orgánico	Presencia de Tumor	VIH	
1	1	1	1	2	2	6	
Enf. Vascular Perif	ACV	Enf. Hepática	Diabetes Mellitus	Leucemia	Linfoma	Total	
1	1	1	1	2	2		
Demencia	Trastorno del tejido conectivo	Hemiplejia	Enf. Renal moderada-severa	Enf. Hepática moderada-severa	Metástasis de tumor sólido		
1	1	2	2	3	6	Puntos	

