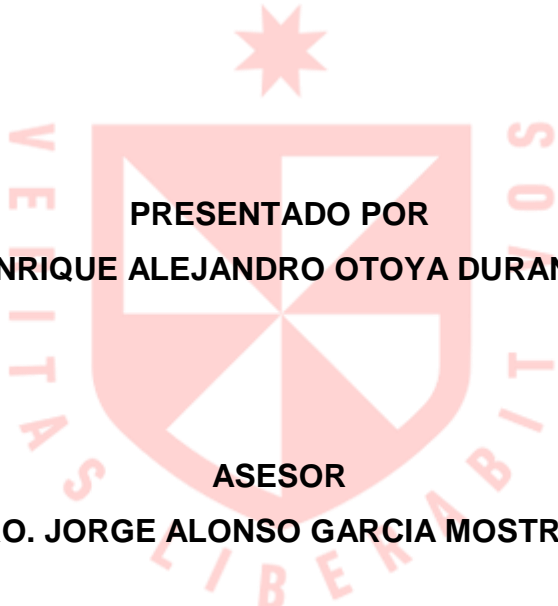




FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

**CARBAPENEMS Y CULTIVOS POSITIVOS PARA  
PSEUDOMONA MULTIRRESISTENTE HOSPITAL  
GUILLERMO KAELIN DE LA FUENTE 2016**

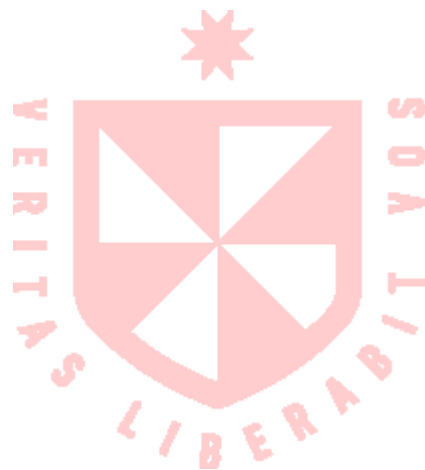


PRESENTADO POR  
ENRIQUE ALEJANDRO OTOYA DURAND

ASESOR  
MTRO. JORGE ALONSO GARCIA MOSTRAJO

TESIS  
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE  
MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN EN MEDICINA INTERNA

LIMA, PERÚ  
2017



**CC BY-NC-ND**

**Reconocimiento – No comercial – Sin obra derivada**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CARBAPENEMS Y CULTIVOS POSITIVOS PARA *PSEUDOMONA*  
MULTIRRESISTENTE  
HOSPITAL GUILLERMO KAELIN DE LA FUENTE 2016**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN  
MEDICINA CON MENCIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**AUTOR**

**ENRIQUE ALEJANDRO OTOYA DURAND**

**ASESOR**

**Mtro. JORGE ALONSO GARCIA MOSTRAJO**

**LIMA, PERÚ**

**2017**

## **JURADO**

PRESIDENTE:

MIEMBRO:

MIEMBRO:

A Dios, a mis padres y a mi esposa.

## **AGRADECIMIENTO**

Al Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente por permitirme realizar el trabajo y a mi asesor, doctor Jorge Alonso García Mostajo, por su apoyo

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	3
1.1 Antecedentes	3
1.2 Bases teóricas	7
1.3 Definición de términos básicos	11
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	13
2.1 Formulación de la hipótesis	13
2.2 Variables y su operacionalización	13
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	15
3.1 Tipo y diseño	15
3.2 Diseño muestral	16
3.3 Procedimientos de recolección de datos	16
3.4 Procesamiento y análisis de los datos	16
3.5 Aspectos éticos	17
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	18
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	31
RECOMENDACIONES	32
FUENTES DE INFORMACIÓN	33
ANEXOS	
1. Instrumento de recolección de datos	40

## RESUMEN

Se realizó un estudio ecológico para identificar la tendencia en el consumo de imipenem y meropenem en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente durante el año 2016 y conocer su correlación con la frecuencia de cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Para ello se midió el consumo de los antimicrobianos con la dosis diaria definida (DDD) según estancias y según egresos hospitalarios, resultando que el consumo de imipenem se mantuvo similar a lo largo del año a excepción de un incremento temporal hacia la mitad del periodo de estudio. En el consumo de meropenem por el contrario si hubo una tendencia a la disminución, tanto para la dosis diaria definida según estancias como la dosis diaria definida según egresos. Al analizar el total de ambos antimicrobianos también se notó una disminución, principalmente por el efecto de meropenem. El total de cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente fue de 31 (4.67% del total de cultivos positivos), habiendo una disminución en la frecuencia a lo largo del año de estudio. El análisis mediante correlación de Spearman mostró una correlación significativamente estadística entre la DDD/100 estancias hospitalarias de meropenem y la frecuencia mensual de cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (0.71;  $p=0.01$ ) y entre la DDD/100 egresos hospitalarios y dichos cultivos (0.64;  $p=0.02$ ). No hubo correlación significativa entre el consumo de imipenem y la frecuencia de cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

**PALABRAS CLAVE:** Carbapenémicos, *Pseudomonas aeruginosa*, tendencias

## ABSTRACT



An ecological study was conducted to identify the trend in consumption of imipenem and meropenem in the Internal Medicine Service of the Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente during the year 2016 and to know its correlation with the frequency of positive cultures for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. For this purpose, the consumption of antimicrobials was measured with the defined daily dose (DDD) according to hospital stays and according to hospital discharges, resulting that the consumption of imipenem remained similar throughout the year except for a temporary increase towards the middle of the period of study. In the consumption of meropenem there was a tendency to decrease, both for the defined daily dose according to hospital stays and the defined daily dose according to hospital discharges. When analyzing the total of both antimicrobials also a decrease was noticed, mainly by the effect of meropenem. The total number of positive cultures for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* was 31 (4.67% of total positive cultures), with a decrease in frequency throughout the year of study. When analyzing meropenem consumption, Spearman's correlation analysis showed a statistically significant correlation between DDD/100 hospital stays and the monthly frequency of cultures positive for multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (0.71,  $p = 0.01$ ) and between DDD / 100 hospital discharges and those cultures (0.64 ;  $P = 0.02$ ). There was no significant correlation between the consumption of imipenem and the frequency of cultures positive for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*.

**KEYWORDS:** Carbapenems, *Pseudomonas aeruginosa*, trends

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud sostiene que la resistencia antibiótica es un problema serio de salud pública que está presente en todos los países y que requiere acciones de los gobiernos y de la sociedad. Sin antibióticos efectivos para la prevención y tratamiento de infecciones, los procedimientos médicos incluso serían de muy alto riesgo, y si bien la resistencia ocurre naturalmente a lo largo del tiempo, el mal uso de los antibióticos está acelerando este proceso.<sup>1</sup>

El problema radica no sólo en que hay un mayor consumo de antibióticos, sino que también se conoce que hay un incremento. Así, por ejemplo, el consumo de antibióticos de tipo carbapenems se está incrementando dramáticamente, y si bien, a diferencia de otras realidades no contamos con datos de magnitud nacional que describan y evalúen la tendencia en el consumo de estos, la situación podría no ser diferente al aumento descrito internacionalmente.<sup>2,3</sup>

Es por ello que resulta de mucha utilidad que cada país e incluso cada institución de salud evalúe el consumo de antibióticos, priorizando los que deben ser conservados para último recurso. Tal como se describe en la sección de marco teórico, es necesario que las instituciones establezcan programas de vigilancia que evalúen periódicamente el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana, así como la relación entre ambos.

El Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente es una institución que viene trabajando por un tiempo de 3 años y que funciona bajo un sistema novedoso en el país y en Latinoamérica, mediante asociación público privada de tipo bata blanca. No

obstante, a pesar de ser un hospital relativamente nuevo, se ha notado de manera empírica una alta frecuencia de aislamiento de gérmenes resistentes, incluyendo *Pseudomona Aeruginosa*. Así mismo, se evidenció de manera empírica un alto consumo de antimicrobianos de amplio espectro como los carbapenems, principalmente imipenem y meropenem, no habiendo analizado previamente esta situación en ningún estudio ni contando con algún programa de control de antibióticos que pueda brindar la información en la Institución a la fecha de elaboración del protocolo de estudio. Siendo que Medicina Interna es el servicio con mayor consumo de estos dos antimicrobianos y con mayor frecuencia de infecciones por gérmenes resistentes, se decidió analizar tal situación en este servicio.

Para tal efecto, dado que el objetivo principal del estudio era describir la tendencia en el consumo de imipenem y meropenem en el Servicio de Medicina Interna e identificar su correlación con la frecuencia de cultivos positivos para *Pseudomona aeruginosa* multirresistente, se eligió el diseño más adecuado para este tipo de objetivo, el estudio ecológico, incluyendo dos poblaciones para el análisis, la de pacientes que consumieron antibióticos de tipo carbapenem y la de cultivos positivos para *Pseudomona aeruginosa* multirresistente. Para medir la tendencia en el consumo de imipenem y meropenem se utilizó un indicador reconocido a nivel mundial pero novedoso para la investigación en nuestro país, la dosis diaria definida según egresos y estancias hospitalarias.

## **CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO**

### **1.1 Antecedentes**

Recientemente, en mayo del 2017 se publicó un artículo que evaluó el impacto de un programa de seguimiento de uso de antibióticos en 3 unidades no críticas en las que se venía evaluando el uso de todos los antibióticos sistémicos desde el primer día hábil desde que se iniciaba el tratamiento. Al evaluar la tendencia en el consumo de antibióticos (medido en días de terapia) a lo largo de 2 años (del 2010 al 2012) se encontró que la reducción en el uso de antibióticos se pudo observar hasta los 50 meses después de haber iniciado la intervención, y estuvo acompañada de disminución en los costos relacionados a antibióticos, no habiendo cambios en los resultados en pacientes. A pesar que el reingreso de pacientes aumentó, la mortalidad disminuyó de manera significativa, concluyendo que la evaluación de la tendencia de consumo de antibióticos y el programa de vigilancia redujo significativamente el uso de antibióticos.<sup>4</sup>

En el 2017 se publicó una revisión sistemática y meta-análisis para valorar la eficacia de los programas de control de antibióticos, incluyendo la evaluación de la tendencia en el consumo de los mismos, en pacientes hospitalizados en la región Asia Pacífico, desde el 2005 hasta el 2016. Se incluyeron en el análisis 46 estudios y se encontró que la evaluación de la tendencia disminuyó la incidencia de organismos multi resistentes y con ello el consumo de antibióticos, observando además una reducción en el costo durante el periodo de intervención. Concluyó que las intervenciones parecen ser seguras y efectivas para reducir el consumo de antimicrobianos y mejoran los resultados, sugiriendo que se requieren más estudios

con una metodología de vigilancia estandarizada para el consumo de antibióticos y que realicen la medición de manera estandarizada, para así promover la vigilancia de antibióticos en la región.<sup>5</sup>

En el 2017 se publicó un artículo que tenía el objetivo de determinar la carga de infecciones de torrente sanguíneo e infecciones asociadas a accesos vasculares y los patrones de prescripción de antibióticos intravenosos en pacientes en hemodiálisis en Australia. Incluyó un total de 48 centros de diálisis, reportando 3449 eventos en un total de 78 826 meses-pacientes. Encontró que el patógeno más frecuente fue *Staphylococcus aureus* y que vancomicina fue el antibiótico usado en mayor proporción, estando presente en la prescripción de casi la mitad de la muestra. Dicho estudio resaltó la importancia de las prácticas de prevención de infecciones y de la prescripción apropiada de antibióticos, así como su evaluación.<sup>6</sup>

La evaluación de la tendencia en la resistencia antibióticos ha sido reportada también en el 2014 para Medellín (Colombia) y el área metropolitana, en un estudio que hizo un seguimiento por 5 años (del 2007 al 2012) y que encontró que a pesar de haber un incremento en la resistencia a carbapenems por gérmenes como *K. pneumoniae*, *S. marcescens* y *E. cloacae*, hubo una disminución en *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, concluyendo además que resulta necesario conocer el uso de antibióticos en cada región para determinar la influencia en los perfiles encontrados.<sup>7</sup>

En el 2007 se publicó un estudio que reportaba la sensibilidad antimicrobiana de 304 cepas de *Pseudomona aeruginosa* en Recife (Brasil), encontrando que la

resistencia a meropenem se observaba en 58.2% y a imipenem en 57.7% de las cepas, teniendo además un alta prevalencia de multi resistencia (49.7%). Concluyó que la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* multi resistente fue similar a otros hospitales en Brasil y mayor que en otros países, recomendando la vigilancia epidemiológica e implementar protocolos de uso racional de antibióticos de manera urgente para disminuir la frecuencia de estas cepas multi resistentes.<sup>8</sup>

En relación al uso de carbapenems y resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, en el 2014 se publicó una revisión sistemática con meta análisis que realizó una búsqueda en Pubmed y Embase desde el 1 de enero de 1987 hasta el 27 de enero del 2012, seleccionando 53 estudios para la revisión sistemática y 38 para el meta análisis. Encontró que el uso de carbapenems y dispositivos médicos generó el mayor riesgo para *Pseudomonas* multi resistente (OR = 5.11; 95% CI = 3.55 a 7.37), concluyendo que estos resultados resaltan la importancia de la evaluación del seguimiento de consumo de antibióticos y el uso racional de dispositivos médicos para prevenir brotes de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems.<sup>9</sup>

En el 2015, un estudio evaluó de manera retrospectiva el consumo de antibióticos a lo largo de 13 años, desde que se implementó un programa de control de antibióticos en la institución. Resultó que el uso total de antibióticos había disminuido en 62.8%, habiendo un aumento en el uso de carbapenems de 73.6%. Las infecciones nosocomiales disminuyeron en 42.6% entre el 2003 y 2010 y luego se incrementó a cerca del valor basal debido a la implementación de pruebas más sensibles para el diagnóstico en el 2011. Hubo además disminución en el rango y porcentaje de *Pseudomonas* resistente a carbapenems que obedecía a la

implementación de una política restrictora del uso de ciprofloxacino. SE concluyó que se ha demostrado reducciones sostenidos tanto en el consumo de antibióticos como en los organismos resistentes gracias a la implementación del programa de control de antibióticos.<sup>10</sup>

En Perú, un estudio publicado en el 2008 evaluó un total de 144 aislados de *Pseudomona aeruginosa* en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, encontrando un alto porcentaje de resistencia a antibióticos, siendo de 71% para ceftazidima, 62% para aztreonam, 57% para ciprofloxacino y 55% para gentamicina. La mejor sensibilidad se reportó para meropenem (73% de las cepas). No se reportó el porcentaje de multirresistencia, y se concluyó que los valores de resistencia no fueron uniformes pero sí hubo una mayor resistencia a los antibióticos en los pacientes de esta institución.<sup>11</sup>

El efecto de diferentes programas de control de antibióticos ha sido evaluado en un estudio publicado en el 2016. En dicho estudio se comparó los programas de 3 centros hospitalarios tanto para el consumo de antibióticos como para la resistencia entre bacilos gram negativos que causan infecciones mortales asociadas a la salud. La evaluación fue de manera retrospectiva y para un periodo de 6 años. Uno de los hospitales usaba un programa de preautorización que incluía las unidades de cuidados intensivos, el segundo usaba el mismo programa pero excluyendo las unidades críticas y el tercero solo hacía una revisión post prescripción. Se encontró que el consumo de antibióticos fue menor en el hospital donde se realizaba preautorización, disminuyendo algunas tendencias en resistencia bacteriana, incluyendo *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistente a

ciprofloxacino y *P. aeruginosa* resistente a carbapenem. Concluyó que los resultados sugerían que el programa de preautorización en todo el hospital era el más efectivo para reducir el consumo de antibióticos y la resistencia de bacilos gram negativos, con excepción de *A. baumannii* resistente a carbapenems.<sup>12</sup>

En el 2012, se publicó en Brasil un estudio que tenía el objetivo de medir el impacto de un programa de control de carbapenem que restringía el uso de imipenem y meropenem. Evaluó un periodo de 2 años, entre el 2006 y 2008 los resultados del programa que incluía restricción de imipenem y meropenem a sólo infecciones por bacilos gram negativos susceptibles a carbapenems y sospecha de bacilos gram negativos en pacientes inestables. Evaluó el consumo en dosis diaria definida (DDD), encontrando que el consumo disminuyó de 61.1 a 48.7 DDD/1000 pacientes-día 2 años después de la introducción de ertapenem. Los bacilos gram negativos más frecuentes fueron *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter* spp. No hubo cambios en la susceptibilidad de *P. aeruginosa* a los carbapenems pero sí se mejoró la sensibilidad de *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* a ciprofloxacino, concluyendo que el uso preferencial de ertapenem resultó en una reducción en el uso de carbapenem del grupo 2 con un impacto positivo en la sensibilidad de *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*.<sup>13</sup>

## **1.2 Bases teóricas**

*Pseudomona aeruginosa* es un germen oportunista, responsable de una variedad



de infecciones, tanto nosocomiales, como en pacientes con inmunosupresión, grandes quemados, neutropenia secundaria a quimioterapia o con enfermedades pulmonares secuelas.<sup>14,15</sup>

Este microorganismo es capaz de causar infecciones nosocomiales graves con una alta letalidad, siendo la segunda causa de neumonía nosocomial en Europa y la tercera de infección urinaria. En Estados Unidos representa el 10% de todas las infecciones hospitalarias en este país e infecta a 4 de cada 1000 pacientes hospitalizados. Es la causa más frecuente de infecciones de tracto respiratorio (32%) y la segunda de infecciones de vías urinarias (10%) en Brasil.<sup>16</sup>

Uno de los principales problemas con *Pseudomonas aeruginosa* radica en su resistencia intrínseca a diversas clases de antibióticos, que no guardan relación estructural entre sí, debido a la disminución de la permeabilidad de su membrana externa, a la expresión constitutiva de varias bombas de expulsión y a la producción de enzimas que inactivan a los antibióticos. Además, tiene la capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia vía mutaciones.<sup>17</sup>

La frecuencia de resistencia a múltiples antibióticos está en aumento, no obstante en la literatura existen diferentes definiciones acerca de la resistencia antimicrobiana en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente en lo que respecta al concepto de multiresistencia, no habiendo un consenso acerca de la definición sino una gran variabilidad alrededor del mundo.<sup>18</sup>

La multiresistencia ha conllevado a que la OMS la identifique como la quinta amenaza para la salud humana y como respuesta, se generen múltiples campañas

para intentar controlar esta situación.<sup>19</sup>

Su relevancia radica en que provoca un claro aumento de la morbimortalidad de los pacientes tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio y la repercusión en los costes de salud es un problema añadido para la salud pública. El tratamiento antibiótico de las infecciones nosocomiales causadas por *Pseudomonas Aeruginosa* es al momento un verdadero desafío terapéutico debido a los múltiples mecanismos de resistencia presentes en este agente patógeno.<sup>20,21</sup>

Los antibióticos del grupo carbapenem son ampliamente usados en el tratamiento de infecciones por *Pseudomona aeruginosa*; están dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las  $\beta$ -lactamasas. Cuentan con un amplio espectro de actividad y son altamente potentes contra bacterias Gram negativas y Gram positivas. Cualidades que los hacen imprescindibles para tratamiento empírico donde se sospecha de un patógeno multirresistente, en la monoterapia de numerosas infecciones nosocomiales graves (incluso algunas de origen comunitario) y en la terapia dirigida contra las infecciones producidas por bacterias gram negativas multirresistentes o productoras de  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro y espectro extendido. Toda la familia de carbapenem tienen similitudes en cuanto a espectro se refiere, aunque con diferencias significativas en su actividad antimicrobiana que en último término determinan las indicaciones clínicas de cada uno.<sup>22</sup>

Al igual que otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de la pared bacteriana y su eficacia se ve disminuida cuando la bacteria produce mecanismos de resistencia para evadir su efecto, entre los cuales

se incluyen: enzimas que hidrolizan la droga, expulsión de la droga mediante bombas de flujo, alteraciones en la permeabilidad y modificación del sitio blanco. La combinación de estos mecanismos pueden causar altos niveles de resistencia en bacterias Gram negativas tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* y en el caso de cocos Gram positivos la resistencia se da principalmente por la adquisición o producción de nuevas PBPs resistentes a los carbapenémicos.<sup>23,24</sup>

Los antibióticos son los medicamentos más comúnmente prescritos en la medicina humana y pueden salvar vidas. No obstante, hasta en el 50 por ciento de las veces los antibióticos no son prescritos de manera óptima, usándolos cuando no son requeridos, en dosis o duración incorrecta. Es así que el uso de antibióticos es el factor más importante que conlleva a resistencia antibiótica alrededor del mundo.<sup>25</sup>

El tema de resistencia antimicrobiana está íntimamente relacionado con los programas de seguimiento de antibióticos, de tal manera que la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas ha desarrollado una guía para el desarrollo de dichos programas, en la misma que se menciona que la preautorización para disminuir el uso de antibióticos seleccionados y el monitoreo de las tendencias en el consumo de antibióticos es necesario para evaluar y responder a los cambios en consumo de los mismos.<sup>26</sup>

De la misma manera, la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que la monitorización de la prescripción y de los comportamientos relacionados con el consumo de antimicrobianos aporta los datos y los instrumentos necesarios para fundamentar las decisiones terapéuticas y evaluar tanto las consecuencias del uso

indebido de los antimicrobianos como el impacto de las intervenciones de contención de resistencia. Establece también que las estadísticas sobre el consumo cuantifican la presión selectiva sobre las poblaciones de microorganismos y permiten realizar evaluaciones comparativas entre países o centros asistenciales y determinar el impacto de las intervenciones educativas o de reglamentación. Una forma común de expresar el consumo total es mediante las dosis diarias definidas (DDD) que mantiene el Centro Colaborador de la OMS en Metodología Estadística de los Medicamentos.<sup>27</sup>

### **1.3 Definición de términos básicos**

**Dosis diaria definida:** Dosis media de mantenimiento diario de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos.

**Consumo en gramos:** Gramos del antimicrobiano consumidos durante un periodo determinado, resultante de la multiplicación del N° de unidades o viales consumidos de dicho antimicrobiano por la cantidad de gramos del antimicrobiano contenidos en cada unidad o vial.

**Estancia hospitalaria:** Permanencia del paciente en hospitalización, calculada como la diferencia entre la fecha de alta y la de ingreso.

**Egreso hospitalario:** Alta hospitalaria

**Dosis diaria definida por estancias hospitalarias:** Unidad de medida resultante de la división del consumo antimicrobiano en gramos entre la dosis diaria definida

multiplicado por 100 entre las estancias hospitalarias para el periodo de estudio.

**Dosis diaria definida por egresos hospitalarios:** Unidad de medida resultante de la división del consumo antimicrobiano en gramos entre la dosis diaria definida multiplicado por 100 entre los egresos hospitalarios para el periodo de estudio.

***Pseudomona aeruginosa:*** Bacteria gram negativa perteneciente a la familia *Pseudomonadaceae* y causante principalmente de infecciones hospitalarias.

***Pseudomona aeruginosa* multirresistente:** Resistencia a todos los antibióticos de dos de las siguientes 3 clases de antibióticos:

- a)  $\beta$ -lactámicos, incluyendo piperacilina, aztreonam e imipenem
- b) Aminoglucósidos, incluyendo amikacina, gentamicina y tobramicina
- c) Fluoroquinolonas y particularmente ciprofloxacino

**Estudio ecológico:** Estudio epidemiológico basado en la población como unidad de estudio.

## **CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **2.1 Formulación de la hipótesis**

El presente estudio es de tipo ecológico y tiene la intención de identificar y describir

una tendencia en el consumo de determinados medicamentos y en la frecuencia de aislamiento de un germen específico, así como la probable correlación que pueda haber entre ambas tendencias, trabajando con poblaciones como unidad de análisis. Por lo expuesto, el estudio no requiere plantear una hipótesis.

## 2.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Consumo de imipenem	Gramos de imipenem consumidos durante un periodo determinado	Cuantitativa	Consumo en gramos por mes o por todo el periodo de estudio	De razón	0 al infinito	No corresponde	Base de datos de Oficina Técnica de Control
Consumo de Meropenem	Gramos de imipenem consumidos durante un periodo determinado	Cuantitativa	Consumo en gramos por mes o por todo el periodo de estudio	De razón	0 al infinito	No corresponde	Base de datos de Oficina Técnica de Control
Estancia hospitalaria	Días de permanencia del paciente en hospitalización	Cuantitativa	Días	De razón	0 a infinito	No corresponde	Base de datos de Oficina Técnica de Control
Egresos hospitalarios	N° de altas hospitalarias para un periodo de tiempo	Cuantitativa	N° de altas	De intervalo	1 a 350	No corresponde	Base de datos de Oficina Técnica de Control
Dosis diaria definida de imipenem por estancias hospitalarias	Dosis media de mantenimiento diario de imipenem ajustado para las estancias hospitalarias, calculado por la división del consumo en g entre la DDD y multiplicado por 100 entre las estancias hospitalarias del periodo de tiempo	Cuantitativa	Dosis diaria definida por 100 estancias hospitalarias	De razón	0 a infinito	No corresponde	Cálculo matemático basado en la información de la base de datos de la Oficina Técnica de Control
Dosis diaria definida de meropenem por estancias hospitalarias	Dosis media de mantenimiento diario de meropenem ajustado para las estancias hospitalarias,	Cuantitativa	Dosis diaria definida por 100 estancias hospitalarias	De razón	0 a infinito	No corresponde	Cálculo matemático basado en la información de la base de datos de la

	calculado por la división del consumo en g entre la DDD y multiplicado por 100 entre las estancias hospitalarias del periodo de tiempo						Oficina Técnica de Control
Dosis diaria definida de imipenem por egresos hospitalarios	Dosis media de mantenimiento diario de imipenem ajustado para las altas hospitalarias, calculado por la división del consumo en g entre la DDD y multiplicado por 100 entre los egresos hospitalarios del periodo de tiempo	Cuantitativa	Dosis diaria definida por 100 egresos hospitalarios	De razón	0 a infinito	No corresponde	Cálculo matemático basado en la información de la base de datos de la Oficina Técnica de Control
Dosis diaria definida de meropenem por egresos hospitalarios	Dosis media de mantenimiento diario de meropenem ajustado para las altas hospitalarias, calculado por la división del consumo en g entre la DDD y multiplicado por 100 entre los egresos hospitalarios del periodo de tiempo	Cuantitativa	Dosis diaria definida por 100 egresos hospitalarios	De razón	0 a infinito	No corresponde	Cálculo matemático basado en la información de la base de datos de la Oficina Técnica de Control
Cultivos positivos para <i>Pseudomona aeruginosa</i> multirresistente	Nº de cultivos positivos para <i>Pseudomona aeruginosa</i> multirresistente en un periodo de tiempo	Cuantitativa	Nº cultivos positivos	De intervalo	0 a infinito	No corresponde	Base de datos de laboratorio
Mes	Mes para el que se hacen los cálculos de DDD y del cual se obtiene el dato de cultivos positivos para <i>P aeruginosa</i>	Cualitativa	Mes	Nominal	Enero a diciembre	No corresponde	Bases de datos de Oficina Técnica de Control y Laboratorio

### CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

#### 3.1 Tipo y diseño

Estudio de tipo ecológico, de tendencia.

Diseño observacional, transversal, retrospectivo.

### **3.2 Diseño muestral**

Tratándose de un estudio ecológico se trabajó con poblaciones como unidad de análisis y no con individuos. La primera población corresponde a todos los pacientes hospitalizados entre el 1ro de enero y 31 de diciembre del 2016 en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente que usaron imipenem o meropenem. Por otro lado, la segunda población con la que se trabajó corresponde a todos los cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente para el mismo periodo de tiempo mencionado. En ambos casos se incluyó la población total, no requiriendo determinar un tamaño muestral ni seleccionar una muestra en particular.

### **3.3 Procedimientos de recolección de datos**

Una vez que se contaba con las autorizaciones correspondientes, se solicitó a la Oficina Técnica de Control de la Institución el consumo mensual de los antimicrobianos imipenem y meropenem en el Servicio de Medicina Interna para el periodo de tiempo comprendido entre 1ro de enero y el 31 de diciembre del 2016, además del número de egresos mensual y estancia hospitalaria mensual para el mismo periodo. Los datos mencionados son obtenidos por la Oficina Técnica de Control a través del sistema informatizado de historia clínica con el que cuenta el Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente. El consumo de imipenem y meropenem fue determinado calculando la dosis diaria definida de cada uno de ellos por estancias



hospitalarias y por egresos hospitalarios.

Se solicitó además al área de Microbiología el número mensual de cultivos positivos para *Pseudomona* multirresistente para todo el año 2016. Luego se seleccionó en dicha base de datos los cultivos que cumplían la definición de multirresistente (Resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos).

### **3.4 Procesamiento y análisis de los datos**

Para el procesamiento de los datos se usó el programa estadístico Stata 13. Los datos sobre egresos hospitalarios y las estancias hospitalarias serán presentados en una tabla como valores absolutos y la información concerniente a la dosis diaria definida para estancias y egresos hospitalarios serán presentados en gráficos de tendencia. Para calcular la dosis diaria definida para ambos antimicrobianos se utilizaron las establecidas por la Organización Mundial de la Salud, es decir, 2 gramos para ambos medicamentos.<sup>28</sup>

La correlación entre el consumo mensual de imipenem y meropenem según estancia y egresos hospitalarios con la frecuencia mensual de cultivos positivos para *Pseudomona aeruginosa* multirresistente ha sido analizada mediante la prueba de correlación de Spearman. Los datos son presentados en tablas y gráficos que incluyen los resultados del total del periodo de estudio y de manera mensual, tanto para la tendencia mediante las dosis diarias definidas como para los resultados de correlación.

### **3.5 Aspectos éticos**

Previo a su ejecución, el protocolo del estudio fue aprobado por la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres y por la Dirección del Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente. Tratándose de un estudio ecológico que ha analizado poblaciones de pacientes, no se ha incluido en ninguna fase del estudio datos sobre sujetos de investigación, por lo que no ha habido riesgo de vulnerabilidad de la confidencialidad de datos personales. Por el tipo de estudio no es aplicable el consentimiento informado.

## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS**

Se obtuvo información con respecto al consumo de los antimicrobianos imipenem y meropenem en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Guillermo Kaelin de

la Fuente desde el 1° de enero hasta el 31 de diciembre del 2016 y el total de cultivos positivos para *Pseudomona aeruginosa* multirresistente para el mismo periodo de tiempo. Se obtuvo además la información relacionada a los egresos hospitalarios y estancia hospitalaria para el mismo periodo de tiempo a fin de realizar los cálculos necesarios para determinar la dosis diaria definida según egresos hospitalarios y según estancia hospitalaria.

La media de la estancia hospitalaria mensual para la población estudiada fue de 1671.58 (DS +/-154.91) días, y la media de egresos hospitalarios mensuales fue de 196.17 (DS +/-13.2). En la tabla 1 se muestra el detalle de la estancia mensual y egresos para todo el año de estudio.

En total se utilizó 5260 ampollas de imipenem y 13734 ampollas de meropenem durante todo el año de estudio, teniendo como promedio mensual 438.33 (DS +/-120.1) y 1144.5 ampollas (DS +/-277.7), respectivamente. Por otro lado, se encontró que de un total de 2237 cultivos solicitados durante el 2016 en el Servicio de Medicina Interna, 664 resultaron positivos, representando el 29.68% del total. Entre los cultivos positivos, *Pseudomona aeruginosa* fue aislada en 47 muestras (7.08%), y de ellas 31 muestras (4.67%) correspondían a *Pseudomona aeruginosa* multirresistente, siendo ésta última la población que fue objeto de análisis. El 74.2% de dichas muestras fueron resistentes a aminoglucósidos, el 80.6% a quinolonas, el 93.5% a cefalosporinas y el 80.6% a carbapenems.

Con solo 31 muestras positivas para *Pseudomona aeruginosa* multirresistente a lo largo de todo el año, no hubo una gran variación en las cifras absolutas de la

tendencia de cultivos positivos para dicho germen, iniciando el año de estudio con 3 aislamientos, seguido de 7 al segundo mes y correspondiendo al mes con mayor número de muestras, y finalizando el año con 0, 2 y 1 cultivo positivo en los últimos 3 meses, respectivamente. No obstante, si bien en cifras absolutas no hubo gran diferencia, sí se observó una tendencia a la disminución de la frecuencia.

La tabla 2 muestra la dosis diaria definida según estancias hospitalarias mensuales y según egresos para ambos antimicrobianos. Así mismo, la figura 1 muestra la tendencia de consumo de imipenem y meropenem en dosis diaria definida por 100 estancias hospitalarias, así como el total de ambos medicamentos. En relación a la dosis diaria definida según egresos hospitalarios, el detalle de la tendencia de consumo para ambos medicamentos se puede observar en la figura 2, tanto de manera individual para cada antimicrobiano como el conjunto de ambos.

La dosis diaria definida de ambos carbapenems ha disminuido a lo largo del año 2016, principalmente a expensas de la disminución en el consumo de meropenem, teniendo el mayor consumo en el mes de febrero con 30.41 DDD/100 estancias y 256.91 DDD/100 egresos y llegando a disminuir hasta 17.6 DDD/100 estancias y 150.74 DDD/100 egresos hacia el mes de diciembre, siendo que se mantuvo sin gran variación en el caso de imipenem pero disminuyó a casi la mitad del valor inicial para el caso de meropenem, tanto para el consumo según estancias como para el consumo según egresos hospitalarios.

La tabla 3 muestra los resultados del análisis de correlación entre la tendencia en el consumo de imipenem, meropenem y el total de ambos antimicrobianos con la

frecuencia de cultivos positivos para *Pseudomona aeruginosa* multirresistente. No hubo una correlación significativa entre la tendencia en el consumo de imipenem y la frecuencia de cultivos positivos para *Pseudomona aeruginosa* multirresistente. Sin embargo, sí se evidenció una correlación importante entre la frecuencia mensual de dichos cultivos y la tendencia en el consumo de meropenem, siendo de 0.71 para la tendencia según estancias hospitalarias y de 0.64 para la tendencia de consumo según egresos hospitalarios. Una correlación similar se observó cuando se analizó la correlación con el total de consumo de ambos antibióticos, la misma que también fue significativa.

**Tabla 1. Estancia hospitalaria y egresos mensuales durante el 2016**

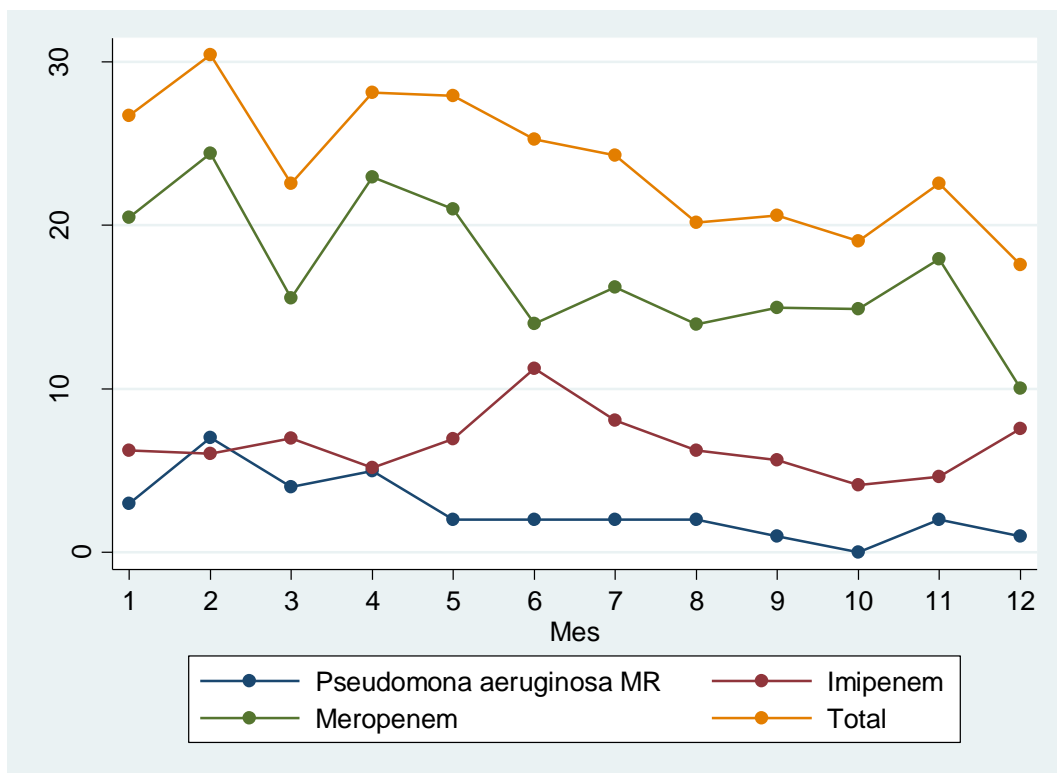
Mes	Estancia mensual	Egresos
Enero	1616	197
Febrero	1529	181
Marzo	1850	219
Abril	1758	205
Mayo	1726	207
Junio	1555	189
Julio	1551	171
Agosto	1661	190
Setiembre	1998	196
Octubre	1635	207
Noviembre	1434	188
Diciembre	1747	204

**Tabla 2. Dosis diaria definida (DDD) según estancias y egresos mensuales**

Mes	DDD/100 estancias			DDD/100 egresos		
	Imipenem	Meropenem	Total	Imipenem	Meropenem	Total

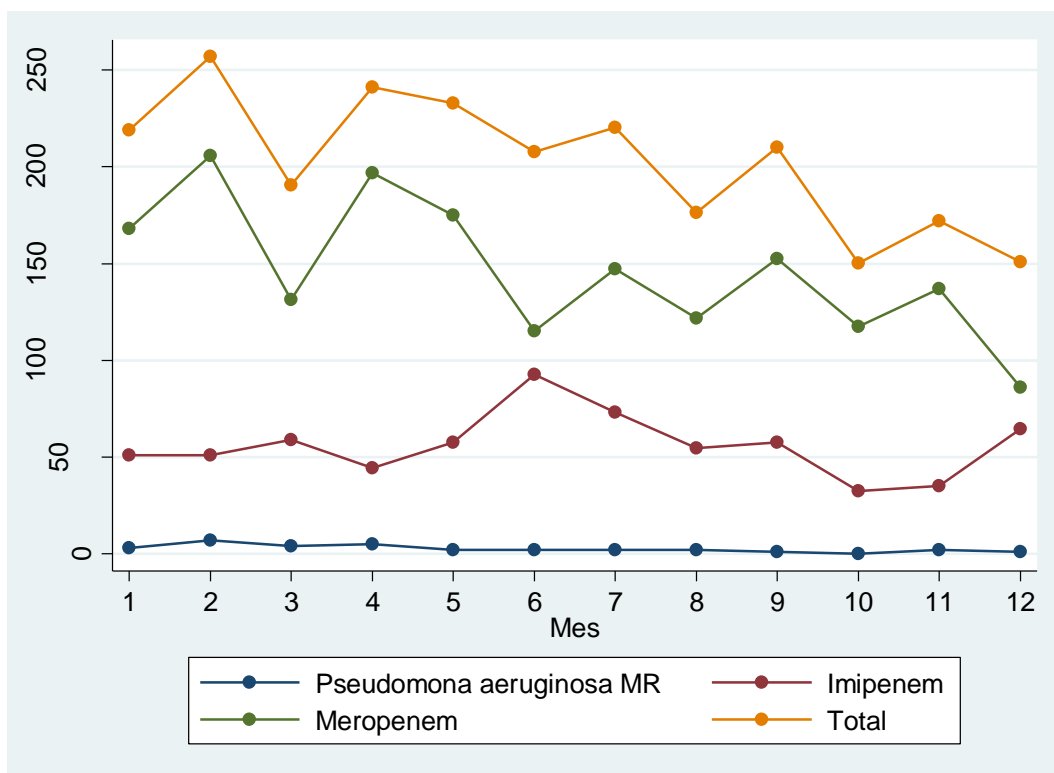
Enero	6.22	20.5	26.72	51.02	168.15	219.16
Febrero	6.03	24.38	30.41	50.97	205.94	256.91
Marzo	6.99	15.55	22.54	59.02	131.39	190.41
Abril	5.19	22.94	28.13	44.51	196.71	241.22
Mayo	6.92	21	27.93	57.73	175.12	232.85
Junio	11.25	14	25.26	92.59	115.21	207.80
Julio	8.06	16.23	24.29	73.1	147.22	220.32
Agosto	6.25	13.93	20.18	54.61	121.71	176.32
Setiembre	5.64	14.96	20.61	57.53	152.55	210.08
Octubre	4.13	14.89	19.02	32.61	117.63	150.24
Noviembre	4.62	17.94	22.56	35.24	136.84	172.07
Diciembre	7.56	10.05	17.60	64.71	86.03	150.74

**Figura 1. Tendencia de consumo de imipenem, meropenem y total según dosis diaria definida por 100 estancias hospitalarias**



DDD: dosis diaria definida; *Pseudomona aeruginosa* MR: *Pseudomona aeruginosa* multirresistente

**Figura 2. Tendencia de consumo de imipenem, meropenem y total según dosis diaria definida por 100 egresos hospitalarios**



DDD: dosis diaria definida; *Pseudomona aeruginosa* MR: *Pseudomona aeruginosa* multirresistente

**Tabla 3. Correlación entre *Pseudomona aeruginosa* multirresistente y tendencia de consumo de carbapenems**

	Correlación (Spearman)	p
<b>Imipenem</b>		
DDD/100 estancias hospitalarias	0.04	0.89
DDD/100 egresos hospitalarios	-0.1	0.76
<b>Meropenem</b>		
DDD/100 estancias hospitalarias	0.71	0.01
DDD/100 egresos hospitalarios	0.64	0.02
<b>Total</b>		
DDD/100 estancias hospitalarias	0.78	0.00
DDD/100 egresos hospitalarios	0.69	0.01

## **CAPÍTULO V: DISCUSIÓN**

En nuestro hospital, a lo largo del año 2016 hubo una tendencia a la disminución en el consumo de carbapenems, principalmente a expensas de la disminución en la tendencia de consumo de meropenem y no habiendo una gran variación en el consumo de imipenem. Esta disminución en el consumo de meropenem tuvo una correlación significativa con la disminución en la frecuencia de cultivos positivos para *Pseudomona* multirresistente, la misma que también se observó cuando se analizó la correlación con el total de consumo de carbapenems.

La medición de las tendencias en el consumo de estos antibióticos en este estudio fue realizada mediante la dosis diaria definida según estancias y egresos hospitalarios, de manera que se ha podido reflejar claramente la exposición del hospital a los antibióticos estudiados, en el caso de la DDD según estancias



hospitalarias, y la presión de los antibióticos estudiados sobre los pacientes. Dado que se obtuvieron curvas de consumo muy similares al hacer el análisis según estancias y según egresos, se desprende que en el caso de imipenem se mantuvo la exposición hospitalaria y la de pacientes muy similar a lo largo del año, para meropenem se disminuyó no sólo la exposición hospitalaria sino también la exposición de pacientes.

Al analizar la frecuencia de cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa*, 7.08% del total de cultivos, ésta resultó ser menor que la reportada por países como Estados Unidos, cuya frecuencia de aislamiento constituye el 10.1% de todas las infecciones nosocomiales,<sup>29</sup> y la reportada a nivel local entre los pocos estudios con los que se cuenta al respecto, teniendo por ejemplo que en un hospital nacional de la ciudad se ha reportado una frecuencia de aislamiento de 16.1%.<sup>30</sup> El porcentaje de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en relación al total de cultivos positivos fue aún menor (4.67%) y esta fue la población finalmente incluida en el estudio para el análisis de la tendencia y correlación. La frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente se asemeja a la reportada para países como Finlandia, Suiza, Noruega o Reino Unido, quienes reportan una resistencia menor a 5%.<sup>31</sup> Esta baja frecuencia podría deberse parcialmente a que la Institución donde se realizó el estudio no tiene aún un largo tiempo de funcionamiento, lo que llevaría a que aún no se haya tenido una gran exposición hospitalaria a agentes antimicrobianos, lo que constituye un factor principal para el desarrollo de multirresistencia por parte de *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>32</sup> Dada esta situación, resulta entonces de suma importancia establecer medidas y programas de control de consumo de antimicrobianos a fin de evitar el aumento de esta frecuencia. Para

ello resulta necesario continuar realizando mediciones e identificar tendencias de consumo de antimicrobianos, tal como lo hemos realizado en este estudio. La importancia de implementar dichas medidas de consumo de antimicrobianos de forma rutinaria en los hospitales ya ha sido descrita previamente.<sup>33</sup>

Nuestra investigación también permitió conocer la frecuencia de resistencia a los diferentes grupos de antimicrobianos en las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente incluidas en el estudio. La mayor resistencia se dio a cefalosporinas, observada en el 93.5% de las muestras, seguido por quinolonas y carbapenems (80.6%) y siendo un poco menor para aminoglucósidos (74.2%). En el grupo de cefalosporinas sólo se incluyó ceftazidima y cefepime por su acción anti*Pseudomonas*, y si bien se esperaba que entre estas bacterias multirresistentes las cefalosporinas estén entre las que tenían mayor resistencia, no se esperaba una resistencia tan alta para carbapenems, ya que los reportes de resistencia a los mismo suelen tener frecuencias más bajas. Esto podría ser explicado porque en nuestro estudio se ha incluido todos los cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, sin discriminar la población de pacientes que realmente tenían infecciones ocasionadas por este germen de la población que sólo estaba colonizada. A pesar de haber una menor resistencia para los aminoglucósidos, se debe tener precaución al trasladar estos resultados a la atención de pacientes debido a que la eficacia de estos como monoterapia anti*Pseudomonas* no es confiable.<sup>34-36</sup>

Al analizar la tendencia de consumo de imipenem, se observó que ésta no tuvo grandes variaciones a lo largo del año de estudio, sin embargo hacia la mitad del

periodo hubo un aumento en el consumo del antimicrobiano, tanto en la DDD/100 estancias hospitalarias como en la DDD/100 egresos hospitalarios, lo que indicaría que hubo mayor exposición hospitalaria y de los pacientes. Paradójicamente el incremento en el consumo de imipenem para este intervalo de tiempo coincide con una disminución en el consumo de meropenem, lo que indicaría una mayor preferencia temporal de prescripción de imipenem frente a meropenem para dicho periodo, no teniendo relación alguna con variaciones en la frecuencia de cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. No obstante, sí se podrían haber presentado variaciones en la frecuencia de otros gérmenes, incluyendo *Pseudomonas* no multirresistente, lo cual escapa al alcance y objetivos de este estudio. No hubo correlación significativa entre la tendencia de consumo de imipenem y la frecuencia de cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, lo que es explicado por no haber observado variaciones relevantes en el consumo mensual del antimicrobiano, a pesar del breve periodo mencionado anteriormente. Nuestros resultados no se asemejan a los presentados por Lepper P, *et al*,<sup>37</sup> quienes poco tiempo después de intensificar el uso de imipenem observaron un dramático incremento en los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* resistente.

La disminución en el consumo de meropenem que se observó en nuestro estudio tuvo una correlación estadísticamente significativa con la disminución en la frecuencia de cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, siendo levemente mayor en el consumo medido con DDD/100 estancias (correlación 0.71;  $p=0.01$ ) que en el consumo medido mediante DDD/100 egresos (correlación 0.64;  $p=0.02$ ), concordando con los resultados encontrados por

Miyawaki K, *et al*<sup>38</sup> en su estudio, lo que nos hace sospechar que la disminución en el consumo de meropenem podría incrementar la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa*. No consideramos que sea la disminución en la frecuencia de cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente la que llevó a disminución en el consumo de meropenem ya que la frecuencia absoluta de estos cultivos fue muy baja para producir un cambio de la magnitud observada en nuestros resultados. Es por el contrario muy probable que la disminución de la prescripción de meropenem para otros pacientes no portadores de la bacteria objeto de estudio haya sido la que llevó a la disminución en su frecuencia. Este resultado no es concordante con otros estudios similares que midieron la correlación entre el consumo de meropenem y la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa*, sin embargo algunos, a diferencia del nuestro, incluyeron el total de cepas y no solo las multirresistentes, no midieron el consumo mediante dosis diaria definida o tuvieron un incremento en el consumo de meropenem, lo que explica la variación en los resultados.<sup>39-42</sup>

Pluss-Suard, *et al*<sup>43</sup> evaluaron la relación entre la resistencia específica a carbapenem por parte de *Pseudomonas aeruginosa* y el consumo de antibióticos en 20 hospitales a lo largo de 4 años, confirmando que hubo una correlación estadísticamente significativa entre ellos. Nuestro estudio a pesar de haber sido realizado sólo en un centro y durante 1 año muestra resultados similares, con la salvedad que en nuestro caso la correlación que se obtuvo al incluir ambos carbapenems en el análisis se debió principalmente al efecto de la correlación con meropenem. De manera similar, el estudio de Kallel H, *et al*<sup>44</sup> demostraron una correlación entre el consumo de diferentes antimicrobianos y la resistencia de

*Pseudomonas aeruginosa*, agregando que el establecer una política de prescripción de antibióticos tuvo un impacto significativo en los rangos de resistencia, política que en nuestra opinión debe ser incluida en la institución donde se realizó el estudio, más aun considerando que se trata de un hospital con un tiempo relativamente corto de funcionamiento.

Miyawaki K, *et al* y otros autores sostienen que a pesar de haber varios reportes sobre la relación entre el consumo de carbapenems y la sensibilidad de los cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa*, los resultados de estos reportes han sido inconsistentes, probablemente debido a la diferencia en el perfil de sensibilidad antimicrobiana y las prácticas de prescripción en cada país. En nuestro caso dada la escasa información nacional no se han podido establecer comparaciones con estudios locales, pero efectivamente se ha comprobado que la correlación no es uniforme en la literatura.<sup>45-47</sup>

Entre las limitaciones del presente trabajo podemos resaltar el carácter descriptivo del estudio que presenta la tendencia en el consumo de imipenem y meropenem y en cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, así como la correlación entre ellas, habiendo una muy limitada o ninguna relación de causa-efecto por tratarse de un estudio ecológico. Se debe tener en cuenta además que al haber trabajado con poblaciones como unidad de análisis, los resultados no deben ser extrapolados a individuos. Por otro lado, se ha trabajado con la población de cultivos positivos para el germen objeto de estudio, mas no con la población de pacientes con infección confirmada por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, por lo que en la población incluida podría haber aislamientos que hayan sido

contaminantes y no infectantes.

En contraste, una de las principales fortalezas del estudio radica en la ventaja que otorga haber trabajado con datos obtenidos del sistema de historia clínica informatizado con el que cuenta la Institución, por lo que se tiene plena seguridad que no ha habido pérdida de datos en las bases de datos analizadas. Es así que se ha podido obtener el número exacto de viales consumidos para cada uno de los medicamentos de estudio y poder hacer un cálculo adecuado y confiable de la dosis diaria definida. Lo mismo ocurrió con los datos respecto al total de egresos hospitalarios y estancia hospitalaria, así como con los datos obtenidos de laboratorio para establecer la frecuencia mensual de cultivos positivos. Lo mencionado es algo que difícilmente se lograría en otras instituciones públicas del país, donde resulta muy improbable obtener una base de datos confiable para realizar un estudio como el nuestro.

Diversas instituciones como la Organización Mundial de la Salud y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos resaltan la necesidad que existe para los proveedores de salud de pacientes hospitalizados de conocer qué tipo de infecciones y resistencia está presente en su institución y en qué pacientes, así como conocer datos sobre el consumo de antimicrobianos, establecer programas de control de uso apropiado de antimicrobianos, reforzar el seguimiento de la resistencia bacteriana y fomentar innovación e investigación relacionada al tema.<sup>48</sup> A pesar de lo mencionado, en el país no se cuenta con muchas investigaciones relacionadas a consumo de antimicrobianos y su tendencia o que analicen la relación que existe con el

comportamiento en el tiempo de bacterias multirresistentes. Es así que nuestra investigación, a pesar de las limitaciones propias de un estudio ecológico y las relacionadas a la inferencia de nuestros resultados a otras instituciones, constituye una herramienta valiosa no sólo para el hospital donde se desarrolló el estudio sino también para poder hacer comparaciones con futuras investigaciones, más aun habiendo utilizado la dosis diaria definida para medir el consumo de antibióticos, ya que ésta permite realizar comparaciones. Nuestros resultados servirán además como medición basal en el consumo de carbapenems para la implementación de un programa de control de antimicrobianos en la institución.

### **CONCLUSIONES**

1. Se realizó un estudio de tipo ecológico para conocer la tendencia en el consumo de imipenem y meropenem en el Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente durante el 2016, así como la correlación entre dicho consumo y la frecuencia de cultivos positivos para *Pseudomona aeruginosa* multirresistente.
2. El consumo de imipenem medido mediante dosis diaria definida según estancias y egresos hospitalarios no tuvo variaciones relevantes durante el año 2016, a excepción de un incremento temporal hacia la mitad del periodo de estudio.
3. La tendencia en el consumo de meropenem fue hacia la disminución, terminando el periodo de estudio con aproximadamente la mitad del consumo observado al inicio. La disminución se observó tanto en la dosis diaria definida según estancias hospitalarias como en la dosis diaria definida

según egresos. Así, hubo disminución en la exposición hospitalaria y la exposición de pacientes a meropenem.

4. No hubo una correlación significativa entre el consumo de imipenem y la frecuencia de cultivos positivos para *Pseudomona aeruginosa* multirresistente, no obstante sí se obtuvo una correlación estadísticamente significativa entre esta frecuencia y el consumo de meropenem, siendo un poco mayor en la comparación con la DDD/100 estancias hospitalarias y con una tendencia a la disminución de ambos a lo largo del año de estudio.

## RECOMENDACIONES

1. Establecer estrategias enfocadas en la reducción de consumo de antimicrobianos de gran impacto ecológico como imipenem y meropenem con la finalidad, entre otras, de mejorar la sensibilidad bacteriana por parte de bacterias como *Pseudomona aeruginosa*. Si bien se observó una tendencia a la disminución en el consumo de meropenem, es conveniente un programa de control de uso de antimicrobianos a fin de mantener dicha tendencia y lograr lo mismo con imipenem y otros antimicrobianos.
2. Medir periódicamente la frecuencia de aislamiento de bacterias multirresistentes como *Pseudomona aeruginosa*, a fin de detectar variaciones y establecer medidas destinadas a disminuir dicha frecuencia.
3. Profundizar la investigación relacionada a consumo de antimicrobianos, resistencia bacteriana e impacto de programas de control de antimicrobianos utilizando medidas internacionales como la dosis diaria definida, así como



metodología analítica que permita establecer una mayor relación de causa y efecto.

### **FUENTES DE INFORMACIÓN**

1. WHO | Antimicrobial resistance [Internet]. WHO. [citado 8 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
2. Goel N, Wattal C, Oberoi JK, Raveendran R, Datta S, Prasad KJ. Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India. *J Antimicrob Chemother.* julio de 2011;66(7):1625-30.
3. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997-2007. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health.* marzo de 2010;27(3):219-25.
4. Campbell TJ, Decloe M, Gill S, Ho G, McCreedy J, Powis J. Every antibiotic, every day: Maximizing the impact of prospective audit and feedback on total antibiotic use. *PloS One.* 2017;12(5):e0178434.
5. Honda H, Ohmagari N, Tokuda Y, Mattar C, Warren DK. Antimicrobial Stewardship in Inpatient Settings in the Asia Pacific Region: A Systematic

- Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 de mayo de 2017;64(suppl\_2):S119-26.
6. Worth LJ, Spelman T, Holt SG, Brett JA, Bull AL, Richards MJ. Epidemiology of infections and antimicrobial use in Australian haemodialysis outpatients: findings from a Victorian surveillance network, 2008-2015. J Hosp Infect. 30 de mayo de 2017;
  7. Maldonado NA, Múnera MI, López JA, Sierra P, Robledo C, Robledo J, *et al.* Tendencias de la resistencia a antibióticos en Medellín y en los municipios del área metropolitana entre 2007 y 2012: resultados de seis años de vigilancia. Biomédica. 1 de septiembre de 2014;34(3):433-46.
  8. Figueiredo EAP de, Ramos H, Maciel MAV, Vilar M do CM, Loureiro NG, Pereira RG. [*Pseudomonas aeruginosa*: frequency of resistance to multiple drugs and cross-resistance between antimicrobials in Recife/PE]. Rev Bras Ter Intensiva. diciembre de 2007;19(4):421-7.
  9. Voor In 't Holt AF, Severin JA, Lesaffre EMEH, Vos MC. A systematic review and meta-analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. mayo de 2014;58(5):2626-37.
  10. Cook PP, Gooch M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. Int J Antimicrob Agents. marzo de 2015;45(3):262-7.
  11. Luján-Roca D I-TJ, Mamani-Huamán E. Resistencia a los antibióticos en aislados de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital universitario en Lima, Perú. Rev Biomed. 2008;19:156-60.
  12. Lai C-C, Shi Z-Y, Chen Y-H, Wang F-D. Effects of various antimicrobial

- stewardship programs on antimicrobial usage and resistance among common gram-negative bacilli causing health care-associated infections: A multicenter comparison. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. febrero de 2016;49(1):74-82.
13. Lima ALLM, Oliveira PRD de, Paula AP de, Dal-Paz K, Almeida JN de, Félix C da S, *et al*. Carbapenem stewardship: positive impact on hospital ecology. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. febrero de 2011;15(1):1-5.
  14. Fluit AC, Schmitz FJ, Verhoef J, European SENTRY Participant Group. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. marzo de 2001;20(3):188-91.
  15. Berthelot P, Grattard F, Mallaval FO, Ros A, Lucht F, Pozzetto B. [Epidemiology of nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* and *Stenotrophomonas maltophilia*]. *Pathol Biol (Paris)*. julio de 2005;53(6):341-8.
  16. Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother*. abril de 1992;29 Suppl A:19-24.
  17. Van Delden C, Iglewski BH. Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Emerg Infect Dis*. diciembre de 1998;4(4):551-60.
  18. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*. diciembre de 2006;55(Pt 12):1619-29.
  19. Rice LB. The clinical consequences of antimicrobial resistance. *Curr Opin*

- Microbiol. octubre de 2009;12(5):476-81.
20. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother.* enero de 2006;50(1):43-8.
  21. Rossolini GM, Luzzaro F, Migliavacca R, Mugnaioli C, Pini B, De Luca F, *et al.* First countrywide survey of acquired metallo-beta-lactamases in gram-negative pathogens in Italy. *Antimicrob Agents Chemother.* noviembre de 2008;52(11):4023-9.
  22. Martínez MJF, García MIG, Sánchez EG, Sánchez JEG. [Available carbapenems: Properties and differences]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* septiembre de 2010;28 Suppl 2:53-64.
  23. Galdiero S, Falanga A, Cantisani M, Tarallo R, Della Pepa ME, D'Oriano V, *et al.* Microbe-host interactions: structure and role of Gram-negative bacterial porins. *Curr Protein Pept Sci.* diciembre de 2012;13(8):843-54.
  24. Martínez-Martínez L, Calvo J. [The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: current situation]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* septiembre de 2010;28 Suppl 2:25-31.
  25. About Antimicrobial Resistance | Antibiotic/Antimicrobial Resistance | CDC [Internet]. [citado 8 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
  26. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, *et al.* Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de enero de 2007;44(2):159-77.

27. OMS | Vigilancia del uso de los antimicrobianos [Internet]. WHO. [citado 8 de junio de 2017]. Disponible en: [http://www.who.int/drugresistance/surveillance\\_use/es/](http://www.who.int/drugresistance/surveillance_use/es/)
28. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 10 de junio de 2017]. Disponible en: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/)
29. *Pseudomonas aeruginosa* - Information and Epidemiology Services [Internet]. [citado 12 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.ehagroup.com/resources/pathogens/Pseudomonas-aeruginosa/>
30. Hidalgo LF, Marroquín JE, Antigoni J, Samalvides F. Prevalencia de infecciones hospitalarias en un hospital peruano de nivel IV, en el año 2008. Rev Medica Hered [Internet]. 17 de septiembre de 2011 [citado 12 de julio de 2017];22(2). Disponible en: <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/RMH/article/view/110>
31. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citado 13 de julio de 2017]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>
32. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact. Antimicrob Agents Chemother. enero de 2006;50(1):43-8.
33. collado.pdf [Internet]. [citado 12 de julio de 2017]. Disponible en: <http://seq.es/seq/0214-3429/28/6/collado.pdf>
34. Livermore DM. Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare? Clin Infect Dis. 1 de marzo de 2002;34(5):634-40.

35. INFORME\_RESISTENCIA\_ANTIMICROBIANA\_2012.pdf [Internet]. [citado 13 de julio de 2017]. Disponible en: [http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/cnsp\\_resanti\\_informesdevigilancia/INFORME\\_RESISTENCIA\\_ANTIMICROBIANA\\_2012.pdf](http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/cnsp_resanti_informesdevigilancia/INFORME_RESISTENCIA_ANTIMICROBIANA_2012.pdf)
36. García Apac C. Resistencia antibiótica en el Perú y América Latina. Acta Médica Peru. abril de 2012;29(2):99-103.
37. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of Imipenem Correlates with  $\beta$ -Lactam Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. septiembre de 2002;46(9):2920-5.
38. Miyawaki K, Miwa Y, Seki M, Asari S, Tomono K, Kurokawa N. Correlation between the consumption of meropenem or doripenem and meropenem susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in a university hospital in Japan. Biol Pharm Bull. 2012;35(6):946-9.
39. Hsueh P-R, Chen W-H, Luh K-T. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991–2003 at a university hospital in Taiwan. Int J Antimicrob Agents. 1 de diciembre de 2005;26(6):463-72.
40. Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, Fishman NO. Imipenem Resistance Among *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Clinical and Economic Outcomes. Infect Control Amp Hosp Epidemiol. septiembre de 2006;27(9):893-900.
41. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit- ClinicalKey [Internet]. [citado 13 de julio de 2017]. Disponible en:

- <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S019567010900526X?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS019567010900526X%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
42. Correlation between meropenem and doripenem use density and the incidence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* - ClinicalKey [Internet]. [citado 13 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0924857909003720?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0924857909003720%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
43. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Impact of Antibiotic Use on Carbapenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Is There a Role for Antibiotic Diversity? *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2013;57(4):1709-13.
44. Kallel H, Mahjoubi F, Dammak H, Bahloul M, Hamida CB, Chelly H, *et al.* Correlation between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in a medical-surgical intensive care unit. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2008;12(1):18-23.
45. Cook PP, Catrou PG, Christie JD, Young PD, Polk RE. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. *J Antimicrob Chemother.* 1 de mayo de 2004;53(5):853-9.
46. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units (SARI): A Summary of the Data from 2001 through 2004. *Infection.* 1 de diciembre de 2006;34(6):303.
47. Correlation between meropenem and doripenem use density and the incidence

of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* - ClinicalKey [Internet]. [citado 13 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0924857909003720?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0924857909003720%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>

48. OMS | El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo [Internet]. WHO. [citado 13 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>

## ANEXO 1

### Instrumento de recolección de datos

Los datos necesarios para el estudio fueron recolectados en un archivo virtual que fue llenado con los datos de las bases brindadas por la Oficina Técnica de Control y de Laboratorio. Se llenaron los datos en dicha ficha virtual para imipenem, meropenem y el total de ambos antimicrobianos.

	Egresos	Estancia	Consumo en gramos	Dosis diaria definida (DDD)	DDD/100 egresos	DDD/100 estancias	N° cultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i> multirresistente
Enero							
Febrero							
Marzo							
Abril							
Mayo							
Junio							
Julio							
Agosto							
Setiembre							



Octubre							
Noviembre							
Diciembre							