



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Factores que influyen en la efectividad del tratamiento empírico de ITU con antimicrobianos de reserva en el Hospital Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara de diciembre 2018 – mayo 2019

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Manuel Antonio ACUÑA ALAYO

ASESORES

Julio Reynaldo RUIZ QUIROZ

Segundo Enrique JUAREZ QUIROZ

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Acuña M. Factores que influyen en la efectividad del tratamiento empírico de ITU con antimicrobianos de reserva en el Hospital Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara de diciembre 2018 – mayo 2019 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2021.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Manuel Antonio Acuña Alayo
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	71402718
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-2868-2587
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Julio Reynaldo Ruiz Quiroz
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07760326
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-4176-1618
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Segundo Enrique Juárez Quiroz
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	25755057
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-4730-0580
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Luis Alberto Rojas Ríos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09738868
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Gladys Martha Delgado Pérez

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06024624
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Nelson Bautista Cruz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10260086
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Elizabeth Liz Chávez Hidalgo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	41354431
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.7.2. Seguimiento farmacoterapéutico
Grupo de investigación	-
Agencia de financiamiento	-
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Hospital Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Bellavista Centro poblado: - Urbanización: - Manzana y lote: - Calle: Avenida República de Venezuela Latitud: -12,059809 Longitud: -77,090675
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2018-2021
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05 Enfermedades infecciosas https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.08 Salud pública, Salud ambiental https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.05



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

“FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE ITU CON ANTIMICROBIANOS DE RESERVA EN EL HOSPITAL CENTRO MEDICO NAVAL CIRUJANO MAYOR SANTIAGO TÁVARA DE DICIEMBRE 2018 – MAYO 2019”

Que presenta el Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

MANUEL ANTONIO ACUÑA ALAYO

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado Evaluador, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

Sobresaliente Dieciocho (18)

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

JURADO EVALUADOR (R.D. N.º 000074-2021-D-FFB/UNMSM)

- Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
- Dra. Gladys Martha Delgado Pérez
- Mg. Nelson Bautista Cruz
- Mg. Elizabeth Liz Chávez Hidalgo

Lima, 23 de noviembre de 2021.

Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Presidente

“FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO”

INFORMACIÓN GENERAL	
Título del Proyecto	Factores que influyen en la efectividad del tratamiento empírico de ITU con antimicrobianos de reserva en el hospital Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara de diciembre 2018 – mayo 2019.
Área de investigación (*)	Farmacia clínica y hospitalaria, salud pública.
Líneas de Investigación (*)	Seguimiento farmacoterapéutico, uso de medicamentos.
Ubicación geográfica donde se desarrolla la investigación (incluir localidades y/o coordenadas geográficas)	Avenida S/N, Av. República de Venezuela, Bellavista, Lima, Perú. Latitud -12,059809 y Longitud -77,090675.
Institución que financia si corresponde	Ninguna.
Año o rango de años que abarcó	2018-2019.
DATOS DEL TESISISTA	
Apellidos y Nombres	Acuña Alayo Manuel Antonio
Número de matrícula	13040089
Indicar si es egresado o si aún está cursando estudios, de ser así especificar el año de estudios	Egresado.
Código ORCID (opcional)	0000-0003-2868-2587
DATOS DEL ASESOR I	
Apellidos y nombres	Julio Reynaldo Ruiz Quiroz
Código docente: 0A1064 Categoría: Asociado Clase: Tiempo completo	
Máximo grado alcanzado	Magister en Microbiología
Código ORCID (obligatorio)	0000-0003-4176-1618
Título profesional	Químico Farmacéutico.

Departamento Académico al que pertenece	Microbiología y Parasitología Básica y Aplicada
Instituto de Investigación al que pertenece	Química Biológica, Microbiología y Biotecnología "Marco Antonio Garrido Malo".
Grupo de investigación al que pertenece indicar si es coordinador, miembro o adherente del grupo de investigación	Biofilms bacterianos en el Perú / Miembro.
DATOS DEL ASESOR II	
Apellidos y nombres	Segundo Enrique Juárez Quiroz
Código docente: - Categoría: - Clase: -	
Máximo grado obtenido	Químico Farmacéutico
Título profesional	Químico Farmacéutico
Código ORCID (obligatorio)	https://orcid.org/0000-0003-4730-0580
Centro laboral (si es que fuera externo a la UNMSM)	Hospital Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara
Departamento Académico al que pertenece	-
Instituto de Investigación al que pertenece	-
Grupo de investigación al que pertenece	-
Indicar si es coordinador, miembro o adherente del grupo de investigación	-

Dedico esta tesis a mis padres, por su apoyo y motivación a lo largo de este camino.

A mis hermanos, que son el motivo de mi esfuerzo.

A mis asesores, por sus recomendaciones y dedicación.

Y a mis maestros, quienes han dejado sus vivencias y experiencia en mí para poder ser un buen profesional y una mejor persona.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme cuidado durante esta experiencia.

A mis padres, por su apoyo permanente y por todo el esfuerzo que hicieron para poder haberme dado una educación.

A mis maestros, por haberme dado las herramientas para poder desempeñarme como un buen profesional.

Al Q.F. Segundo Enrique Juárez Quiroz, por el apoyo y guía brindado durante el desarrollo del proyecto y de la tesis, así como los valores inculcados durante el internado.

Al Mg. Julio Reynaldo Ruiz Quiroz, por toda la orientación brindada durante este camino, así como la dedicación y tiempo brindado durante el desarrollo de este trabajo.

Al Hospital Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”, por haber depositado la confianza en que se realizaría éticamente esta investigación y el apoyo brindado por los servicios al recolectar la información.

Y finalmente a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por haberme inculcado los valores y conocimientos que me permitirán ser un profesional con valor en la sociedad.

INDICE

LISTA DE TABLAS	v
LISTA DE GRÁFICOS	vi
ABREVIATURAS	vii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
1. INTRODUCCIÓN	1
2. HIPÓTESIS.....	2
3. OBJETIVOS.....	2
3.1. Objetivo general.....	2
3.2. Objetivos específicos	2
4. MARCO TEÓRICO	3
4.1. Antecedentes.....	3
4.2. Aspectos teóricos.....	5
4.2.1. Infecciones del tracto urinario	5
4.2.2. Microorganismos etiológicos de ITU	7
4.2.3. Antimicrobianos de uso clínico en el manejo de ITU.....	10
1. Grupo de los betalactámicos	11
2. Grupo de las fluoroquinolonas.....	16
3. Grupo de los aminoglicosidos.....	17
4. Nitrofurantoína	17
4.2.4. Criterios de dosificación de antimicrobianos de uso clínico en ITU	19
4.2.5 Guías de prescripción en ITU	21
4.2.6 Tipos de tratamiento con antimicrobianos.....	23
5. METODOLOGÍA DE TRABAJO.....	24
5.1. Diseño de investigación.....	24
5.2. Lugar y periodo del estudio	24

5.3. Muestra de estudio	24
5.4. Metodología	24
6. RESULTADOS	34
6.1. Descriptivos de los resultados	34
6.2. Análisis de chi cuadrado	39
7. DISCUSIÓN	43
8. CONCLUSIONES	46
9. RECOMENDACIONES	47
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
11. ANEXOS	55

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar ITU	7
Tabla 2 Microorganismos comunes aislados en urocultivos	10
Tabla 3. Susceptibilidad bacteriana de derivados de la penicilina usados para tratar ITU	12
Tabla 4. Susceptibilidad bacteriana a cefalosporinas usadas para tratar ITU	14
Tabla 5. Susceptibilidad bacteriana a carbapenems usadas para tratar ITU	16
Tabla 6. Susceptibilidad bacteriana a diferentes antimicrobianos usados para tratar ITU	18
Tabla 7. Formato de recolección de datos sobre el ingreso del paciente y el inicio del TAE.	27
Tabla 8. Formato de recolección de datos sobre los resultados del estudio de identificación y susceptibilidad bacteriana	28
Tabla 9. Formato de recolección de datos sobre la prescripción de medicamentos durante el TAE	29
Tabla 10. Formato de recolección de datos sobre la evolución del paciente y el cese, disminución o aumento de signos y síntomas.....	30
Tabla 11. Duración de tratamiento según tipo de ITU	32
Tabla 12. Frecuencias de pacientes según grupos etarios y tipo de ITU.....	35
Tabla 13. Frecuencia de prescripciones donde el TAE se adhirió a la GPC por cada servicio.....	36
Tabla 14. Microorganismos causantes de ITU	38
Tabla 15. Tabla cruzada esquema de tratamiento empírico con antimicrobianos de reserva vs efectividad del TAE: coincidencia con la susceptibilidad bacteriana....	40
Tabla 16. Prueba de chi cuadrado antimicrobiano vs coincidencia con la susceptibilidad bacteriana (efectividad del TAE).....	40
Tabla 17. Tabla cruzada antimicrobiano prescrito vs coincidencia con la susceptibilidad bacteriana (efectividad del TAD).....	41
Tabla 18. Prueba de chi cuadrado antimicrobiano vs coincidencia con la susceptibilidad bacteriana (efectividad del TAE).....	42
Tabla 19. Posología de los antibióticos para el tratamiento de ITU	57
Tabla 20. Duración de tratamiento según tipo de ITU recomendado por el MINSA	57

LISTA DE GRÁFICOS

Figura 1. Parámetros farmacocinéticos que gobiernan los regímenes de tratamiento antimicrobiano.....	20
Figura 2. Antimicrobianos dosis dependiente del tiempo	20
Figura 3. Antimicrobianos dosis dependiente de la $C_{máx}$	21
Figura 4. Cantidad de pacientes según la edad y el sexo	34
Figura 5. Cantidad de pacientes según el tipo de ITU y el sexo del paciente.	36
Figura 6. Frecuencia de antimicrobianos prescritos en el TAE.	37
Figura 7. Conclusión del tratamiento antimicrobiano empírico.....	39

ABREVIATURAS

ABC:	Área bajo la curva
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ARN:	Ácido ribonucleico
BLEE:	Betalactamasa de espectro extendido
Clr:	Aclaramiento renal
C _{máx} :	Concentración máxima en el plasma
CMI:	Concentración mínima inhibitoria
CPG:	Clinical practice guidelines
EAT:	Empiric antimicrobial therapy
ESBL:	Extended spectrum betalactamase
EV:	Vía endovenosa
GPC:	Guía de práctica clínica
HCMN:	Hospital Centro Médico Naval
IM:	Vía intramuscular
ITU:	Infección del tracto urinario
MINSA:	Ministerio de Salud
OMS:	Organización Mundial de la Salud
SAIDI:	South American Infectious Disease Initiative
SDD:	Sensibilidad dependiente de la dosis.
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
t ^{1/2} :	Tiempo de vida media
TAD:	Tratamiento antimicrobiano definitivo

TAE:	Tratamiento antimicrobiano empírico
TAP:	Tratamiento antimicrobiano profiláctico
UFC:	Unidad formadora de colonia
UFCH:	Unidad de Farmacología Clínica del Hospital
UP:	Unión a proteínas
UTI:	Urinary tract infection
Vd:	Volumen de distribución
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Este estudio tuvo como objetivo determinar si los factores: antimicrobiano y dosis con adherencia a la guía de práctica clínica (GPC) del Hospital Centro Médico Naval (HCMN) influyen la efectividad del tratamiento en pacientes con infecciones del tracto urinario (ITU). Para ello, se realizó un estudio prospectivo longitudinal descriptivo, con 72 pacientes donde se recolectó información de las historias clínicas y prescripciones usando formatos validados para contrastar la adherencia a la GPC y la efectividad del tratamiento: susceptibilidad bacteriana y cese o disminución de signos y síntomas, mediante análisis de chi cuadrado. Respecto al antimicrobiano, el 83,3%(60) prescribió ceftriaxona y 16,7%(12) otros antimicrobianos. El 52,8%(38) de prescripciones acertaron con la susceptibilidad, donde del total de prescripciones el 22,2%(16) culminó sin cambio, 40,3%(29) rotó a un antimicrobiano para cubrir la susceptibilidad antimicrobiana, el 36,1%(26) cambió a un antimicrobiano de menor espectro. El 66,7%(48) de prescripciones se adherieron a la guía del HCMN, donde el 58,3%(28) acertó con la susceptibilidad y el 41,7%(20) no; además, en el 77,1%(37) de casos de este grupo cesaron los síntomas en la cantidad de días esperados y el 22,9%(11) no. El 33,3%(24) de prescripciones se adherieron al criterio clínico, donde el 41,7%(10) acertó con la susceptibilidad y el 58,3%(14) no; además, en el 79,2%(19) de casos de este grupo cesaron los síntomas en la cantidad de días esperados y en el 20,8%(5) no. Se concluyó entonces que la adherencia de la prescripción a la GPC del HCMN no tuvo relación con respecto a la efectividad.

Palabras clave. Tratamiento empírico, antimicrobianos de reserva, infección del tracto urinario, efectividad, días de tratamiento, dosis.

ABSTRACT

This study aimed to determine if the factors: antimicrobial and dose with adherence to the clinical practice guide (CPG) of the Naval Medical Center Hospital (HCMN) influence the effectiveness of treatment in patients with urinary tract infections (UTI). For this, a descriptive longitudinal prospective study was carried out, with 72 patients where information was collected from medical records and prescriptions using validated formats to contrast adherence to the CPG and the effectiveness of treatment: bacterial susceptibility and cessation or reduction of signs and symptoms, by chi square analysis. Regarding the antimicrobial, 83.3% (60) prescribed ceftriaxone and 16.7% (12) other antimicrobials. 52.8% (38) of prescriptions were correct with the susceptibility, where of the total of prescriptions 22.2% (16) culminated without change, 40.3% (29) rotated to an antimicrobial to cover the antimicrobial susceptibility, the 36.1% (26) de-escalated to a lower spectrum antimicrobial. 66.7% (48) of prescriptions adhered to the HCMN guideline, where 58.3% (28) were correct with the susceptibility and 41.7% (20) did not; furthermore, in 77.1% (37) of the cases in this group the symptoms ceased in the expected number of days and 22.9% (11) did not. 33.3% (24) of prescriptions adhered to the clinical criteria, where 41.7% (10) were correct with the susceptibility and 58.3% (14) did not; furthermore, in 79.2% (19) of the cases in this group the symptoms ceased in the number of days expected and in 20.8% (5) they did not. It was concluded then that the adherence of the prescription to the HCMN CPG was not related to effectiveness.

Keywords. Empiric treatment, reserve antimicrobials, urinary tract infection, effectiveness, days of treatment, dose.

1. INTRODUCCIÓN

En Perú, durante los últimos años, el ingreso a hospitalización de pacientes por enfermedades infecciosas y parasitarias ha sido elevado, siendo el 3,8% con respecto al total de hospitalizaciones en el año 2016¹⁻².

Se han realizado estudios etiológicos y de prescripción en casos de infecciones intrahospitalarias en el Perú, las cuales en su mayoría tienen como agentes a organismos resistentes a tratamientos convencionales (*Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp) u organismos productores de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE), por lo cual se hace uso de antimicrobianos de reserva como cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenems, vancomicina, piperacilina –tazobactam entre otros para tratar dichas infecciones ya que estos organismos resistentes son susceptibles a estos medicamentos³⁻⁶.

Según la gravedad de los síntomas, el tratamiento con antimicrobianos no puede esperar a los resultados de los cultivos microbiológicos y de susceptibilidad bacteriana, estudios de cohorte en pacientes con sepsis grave demostraron que por cada hora que se retrasa el tratamiento con el antimicrobiano adecuado, se incrementa la mortalidad en 7,6%; siendo importante decidir qué antimicrobiano se usara empíricamente en el tratamiento del paciente, resultando muchas veces en fracaso terapéutico, recidiva y muerte del paciente o la aparición de nuevas resistencias, ya que un incorrecto tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) puede constituir un factor de riesgo en una infección con microorganismos resistentes^{7,8}.

Diversos estudios realizados indican que los factores que constituyen el fracaso del TAE son la mala valoración clínica del paciente al momento de su ingreso al hospital, la elección de un fármaco que no cubre adecuadamente el espectro de susceptibilidad del microorganismo etiológico sospechoso, el desconocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del antimicrobiano elegido, la dosificación del medicamento al paciente y la duración del tratamiento^{9,10}.

Todos los factores mencionados en los párrafos anteriores son consecuencia de la falta de adherencia a las guías terapéuticas en el momento en que se inicia el TAE¹¹⁻¹³. Es por esto por lo que fue necesario realizar la siguiente pregunta: ¿Influirán los factores de elección de un antimicrobiano y dosificación con adherencia a la GPC del HCMN en la efectividad del tratamiento con antimicrobianos de reserva?

2. HIPÓTESIS

La efectividad del tratamiento definida como: la susceptibilidad del agente etiológico al antimicrobiano prescrito en el TAE y el cese o disminución de signos y síntomas en la cantidad de días que indica el MINSA que debería durar el tratamiento según el tipo de ITU es dependiente de los factores: elección de un antimicrobiano y dosificación del antimicrobiano con adherencia a la GPC del HCMN.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Determinar la dependencia de los factores elección de un antimicrobiano y dosificación con adherencia a la GPC del HCMN con respecto a la efectividad del tratamiento de los pacientes que ingresaron a hospitalizarse en el Hospital Centro Médico Naval durante diciembre del 2018 a mayo del 2019.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar los antimicrobianos, dosis y cantidad de días que han sido prescritos en los pacientes con ITU.
- Determinar la adherencia a la guía del HCMN o la adherencia al criterio clínico en las prescripciones.
- Evaluar los resultados de los estudios de identificación y susceptibilidad bacteriana y determinar si hubo cambios en el TAE y los motivos de estos.
- Relacionar los casos donde hubo adherencia a la guía del HCMN o adherencia al criterio clínico y determinar la dependencia con respecto a la efectividad del tratamiento.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. Antecedentes

En el año 2002, realizaron un estudio en el Hospital de Apoyo de la Merced en Perú sobre las características de las prescripciones realizadas dentro de las primeras 24 horas de haber admitido la hospitalización de pacientes, con el fin de observar cual fue el porcentaje de prescripciones que tenían al menos un antimicrobiano, así como el porcentaje de prescripciones donde su uso fue el adecuado, como resultado, el porcentaje de prescripciones en el que intervenía un antimicrobiano fue de 80,9% en el cual solo el 50,6% fue prescrito adecuadamente en cuanto a selección, dosis, intervalo y vía de administración¹⁴.

En el año 2005, la Oficina Regional para América Latina y el Caribe de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional financiaron la estrategia SAIDI (South American Infectious Disease Initiative) la cual tuvo como objetivo aumentar la evidencia de la relación entre la gestión y el uso de antimicrobianos en humanos para mejorar los procesos de toma de decisiones al realizar la prescripción, así como contrarrestar el aumento de resistencias. En el Perú observaron que los problemas principalmente fueron: deficiencias en la formación profesional, automedicación no informada, falta de adherencia a las estrategias ya existentes por parte de los diversos órganos de salud encargados en el control de uso de antimicrobianos¹⁵.

En un estudio descriptivo-retrospectivo realizado en el año 2013, analizaron en hospitales de España el tratamiento con antimicrobianos prescritos desde el servicio de emergencia y el prescrito en la hospitalización de pacientes con criterios de sepsis grave/shock séptico. En el 60,0% de casos se cambió de tratamiento antimicrobiano respecto al iniciado en emergencia (87,6% justificado), los motivos de estos cambios fueron: evolución clínica (18,0%), cambio de espectro (35,0%), cambiar a un antimicrobiano de menor espectro (41,3%), tratamiento secuencial (8,68%)¹⁶.

En un estudio llevado a cabo en el Hospital Regional de Lambayeque del 2013 al 2015, la concordancia entre el TAE y el antibiograma fue del 71,3 %, siendo *Escherichia coli* el agente más frecuente (79,3%) y siendo BLEE el 23,9%, presentándose una resistencia de 34,3% a ceftriaxona, 20,2% a cefalexina, 28,2%

a cefuroxima y 26,2% a ciprofloxacino; finalmente, concluyeron que hubo concordancia entre el TAE y el antibiograma ¹⁷.

En el Hospital III ESSALUD Juliaca en el año 2012, se estudió la resistencia antimicrobiana en casos de ITU causadas por *Escherichia coli* (77,3%), donde: la resistencia a ampicilina fue de 78,9%, seguida por ciprofloxacino con 55,96%, levofloxacino 50,46%, cefuroxima 38,53%, gentamicina 33,94%, ampicilina sulbactam 30,28%, cefotaxima 30,28%, ceftriaxona 27,52%, cefepima 25,69%, amikacina 12,84%, imipenem 5,5% y meropenem 4,59% respectivamente, destacando la alta resistencia que existe en la familia de las cefalosporinas y carbapenems¹⁸.

En otro estudio realizado en el Hospital Regional docente de Cajamarca en el año 2016, se presentó resistencia de *Escherichia coli* en 61%, 57% y 39% al tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol, ciprofloxacino y ceftriaxona respectivamente; además, hubo alta sensibilidad a amikacina 94% y carbapenems 98%, por lo cual desaconsejaron el uso de cefalosporinas y fluoroquinolonas y recomendaron emplear amikacina en el TAE de primera línea en casos de ITU¹⁹.

En un estudio realizado en un hospital de segundo nivel en España en los años 2011 al 2013, se evaluó el aumento del consumo de algunos antimicrobianos y la relación que existía en la aparición de resistencias, concluyendo que el aumento en el consumo de ceftriaxona, cefazolina, ceftazidima, gentamicina y amikacina tuvo relación directamente proporcional con la aparición de resistencia ²⁰.

Por otro lado, en un estudio realizado en el Hospital Cayetano Heredia en el año 2019, se observó que del total de pacientes a los que se les prescribió meropenem en un periodo de dos meses, el 59,2% lo recibió como TAE, siendo los factores asociados a este tipo de prescripción la edad y la severidad de la enfermedad²¹.

Como podemos ver, a lo largo de los últimos años se incrementó la resistencia a antimicrobianos que ahora son clasificados como viejos e incluso a los catalogados como nuevos²². Es por esto por lo que se desea establecer la dependencia entre la efectividad del tratamiento y algunos factores que tienen relación con el mismo.

4.2. Aspectos teóricos

4.2.1. Infecciones del tracto urinario

Según MINSA, la infección del tracto urinario (ITU) está definida como “la colonización frecuentemente bacteriana, del tracto urinario con al menos 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL para mujeres y 10^3 UFC/mL para hombres que puede ser sintomática o asintomática”²³. Este tipo de infecciones se pueden clasificar por su localización y por sus criterios clínicos²³.

Por su localización²³:

a) Inferiores o de vías bajas:

- Cistitis (si implica a la vejiga)
- Uretritis (si afecta a la uretra)
- Prostatitis (si afecta a la próstata)

Estas tienen como características los siguientes signos y síntomas: urgencia, disuria, polaquiuria, turbidez de la orina, hematuria y dolor suprapúbico.

b) Superiores o de vías altas: (Todas ellas implican al riñón o la pelvis renal)

- Pielonefritis Aguda
- Nefritis bacteriana aguda focal o difusa
- Absceso intrarrenal
- Absceso perinéfrico

Según MINSA, las ITU: “se caracterizan por presentar el cuadro de fiebre, dolor en el ángulo renal, náuseas y vómitos. Los síntomas del tracto urinario inferior pueden o no estar presentes”²³.

Por sus criterios clínicos²³:

ITU no complicada, de mínimo riesgo de invasión tisular, y que puede ser tratada con antimicrobianos de primera línea en 5 días, esta ocurre en mujeres que tienen un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales, metabólicas, inmunológicas o anatómicas, sin historia reciente de instrumentación, generalmente se tratan de cistitis/ uretritis.

ITU complicada, ocurre en las siguientes poblaciones:

- Los extremos de la vida

- Sexo masculino
- Alteración anatómica o funcional (ej. obstrucción, vejiga neurogénica, urolitiasis)
- Presencia de cuerpos extraños (ej. catéteres, sondas Foley, etc.)
- Inmunosupresión (ej. diabetes, cáncer)
- Gestación
- Historia de reciente instrumentación
- Presencia de un organismo inusual o resistente (este último característico en pacientes con uso reciente de antimicrobianos, múltiples infecciones recurrentes).

ITU recurrente, casos en los cuales hubo más de tres episodios de ITU demostrados por cultivo en un periodo de un año o dos episodios en un lapso de 6 meses. Se considera recidiva a la reaparición del proceso 1-2 semanas después de finalizar el tratamiento por el mismo microorganismo.

ITU adquirida en la comunidad, es la ITU asociada a gérmenes adquiridos en la comunidad o fuera de los servicios de salud, y sin historia de hospitalización reciente.

ITU nosocomial, en casos en los que la aparición de infección urinaria ocurrió partir de 48 horas del ingreso hospitalario sin síntomas o signos de infección durante la admisión, asociada a algún procedimiento invasivo que manipule el tracto urinario.

Finalmente, es importante conocer aquellos factores de riesgo que predisponen al paciente a contraer ITU, como detallamos en la tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar ITU²⁴

Alteraciones del flujo urinario	
Orgánicas	Reflujo vesicoureteral
	Instrumentación: cateterismo urinario, cirugía endoscópica
Obstructivas	Cáncer de próstata (tumores)
	Estenosis uretral
	Litiasis vesical, pielocalicial y ureteral.
Funcionales	Embarazo
	Disfunción vesical: vejiga neurogénica, incontinencia, etc.
Estructurales	Malformaciones: valvas uretrales, estenosis, uréter ectópico, etc.
	Poscirugía de vías urinarias: derivaciones, fistulas, obstrucciones iatrogénicas
Procesos predisponentes y/o agravantes	
Diabetes mellitus	
Edad avanzada	
Insuficiencia renal crónica	
Hiperplasia de próstata	
Historia de ≥ 2 ITU en menos de un año	
Síndrome climatérico sin tratamiento de reemplazo hormonal	
Inmunosupresión: VIH, medicamentosa, idiopática, trasplantados, neoplasias.	
Procesos predisponentes sociales	
Uso de baños públicos (mujeres)	
Vida sexual altamente activa (mujeres)	
Sexo anal asociado en el mismo acto a sexo vaginal	
Sexo con trabajadores sexuales, con parejas masculinas no seguras	

4.2.2. Microorganismos etiológicos de ITU

Los microorganismos que invaden el tracto urinario y causan infecciones son conocidos como uropatógenos, donde, las familias más representativas serán descritas a continuación:

Familia Enterobacteriaceae²⁵. Son bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos que pueden ser móviles o inmóviles y que con frecuencia son los responsables de la mayoría de los casos de ITU.

A esta familia pertenece: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Morganella spp*, *Serratia spp*.

De manera particular, revisaremos algunas definiciones acerca de *Escherichia coli*, el cual es el representante de este grupo:

Escherichia coli. Es parte del microbiota intestinal, no son patógenos en la mayoría de los casos, pero algunas cepas pueden ser patógenas produciendo diferentes cuadros clínicos²⁶.

Escherichia coli uropatogénica. Es el agente etiológico responsable de aproximadamente (79,3%) de casos de ITU¹⁷, sus principales factores de patogenicidad son: las fimbrias, las adhesinas, las cápsulas, sideróforos y algunas toxinas, siendo todos estos factores los responsables de diferentes síntomas en cada caso de ITU²⁶.

Escherichia coli BLEE. Se trata de cepas de *Escherichia coli* que son capaces de producir betalactamasas de espectro extendido (BLEE), enzimas responsables de degradar la estructura química de muchos antimicrobianos betalactámicos, sobre todo aquellos pertenecientes a las primeras generaciones²⁷.

Familia Pseudomonaceae²⁵. Se trata de bacilos aeróbicos gramnegativos sin capacidad de fermentación, se encuentran en el suelo, en la vegetación, en el agua y en el ambiente hospitalario. No son bacterias propias del microbiota intestinal. Esta familia de bacterias es ubicua debido a que tiene pocas exigencias para crecer y son muy versátiles nutricionalmente. El representante de esta familia de microorganismos es el siguiente:

*Pseudomonas aeruginosa*²⁵. Infechan a pacientes que usan por largo tiempo sondas urinarias o de manera oportunista. Tiene muchas características que le dan resistencia intrínseca a varios antimicrobianos. Por ello el tratamiento a veces puede fallar incluso cuando al inicio demuestra eficacia debido a que el paciente con los neutrófilos alterados no podrá potenciar la actividad del antimicrobiano y durante el tratamiento puede desarrollar o adicionar mayores mecanismos de resistencia volviéndose así completamente resistente. Es por ello que se suele tratar con un fármaco betalactámico más un no betalactámico.

Familia Moraxellaceae²⁸. Se trata de bacilos aeróbicos estrictos gramnegativos, tienen la capacidad de sobrevivir en ambientes hospitalarios durante un largo tiempo y pueden formar parte de la microbiota cutánea en regiones húmedas como axilas, ingle y dedos. El representante de esta familia de bacterias en casos de ITU se describe a continuación:

*Acinetobacter baumannii*²⁸. Cocobacilos aeróbicos estrictos. Son patógenos oportunistas. Los pacientes infectados por esta bacteria suelen ser aquellos que reciben tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro o aquellos que han

sufrido alguna intervención en el tracto urinario. Se debe monitorear el tratamiento en pacientes infectados con esta bacteria debido a que los resultados de los estudios de susceptibilidad pueden ser engañosos con colistina o carbapenems.

Familia Staphylococcaceae²⁵. Son cocos grampositivos, suele habitar de manera general en la superficie epitelial del ser humano por lo cual son considerados oportunistas. Las especies principales de causar ITU son *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus aureus*.

Infecta a través del uso de catéteres de larga duración, suelen infectar a mujeres con vida sexual activa, se resuelven fácilmente y no causan reinfección.

Familia Enterococcaceae²⁵. Son cocos grampositivos, anaerobios facultativos que emplean como principal mecanismo de patogenicidad la resistencia intrínseca a vancomicina y cefalosporinas. Para su tratamiento se suele usar un inhibidor de la pared más un aminoglucósido en caso de demostrar sensibilidad a ambos.

Candida spp^{25,29}. Se trata de levaduras oportunistas que se adhieren a las superficies del tracto urinario o de sondas vesicales de tal manera que causan micosis. Principalmente los casos de colonización o micosis son causados por *Candida albicans* en pacientes que en la mayoría de los casos son inmunosuprimidos.

Finalmente, podemos clasificar los uropatógenos descritos previamente según los casos en que causan infección, en la tabla 2.

Tabla 2 Microorganismos comunes aislados en urocultivos²⁴

Microorganismos etiológicos	Uropatógenos comunes	Uropatógenos netamente oportunistas	Uropatógenos relacionados a catéteres vesicales de corta duración	Uropatógenos relacionados a catéteres vesicales de larga duración
<i>Escherichia coli</i>	X		X	X
<i>Klebsiella spp</i>	X		X	X
<i>Proteus spp</i>	X		X	X
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	X		X	X
<i>Acinetobacter baumannii</i>	X			X
<i>Enterobacter spp</i>	X			
<i>Enterococcus spp</i>	X		X	X
<i>Staphylococcus spp</i>	X	X	X	
<i>Morganella morganii</i>	X			X
<i>Candida spp</i>	X		X	X

4.2.3. Antimicrobianos de uso clínico en el manejo de ITU

Un antimicrobiano es una sustancia química que se utiliza para prevenir y tratar infecciones mediante diversos mecanismos de acción, los cuales, llevan a la muerte bacteriana o interrumpen su reproducción³⁰.

Los antimicrobianos de uso clínico³¹, son fármacos que son administrados al paciente con el fin de reducir la colonización bacteriana en diferentes tejidos. Estos pueden ser clasificados como:

- Antibiótico: sustancia que es sintetizada por un microorganismo: Ejemplo: Penicilina.
- Quimioterápico: sustancia que requiere un proceso de síntesis o semisíntesis. Ejemplo: Meropenem.

1. Grupo de los betalactámicos

Las penicilinas fueron el primer grupo de antimicrobianos que se descubrieron y emplearon para tratar los diversos tipos de infecciones. Al usarse con frecuencia se generó mayor resistencia a estos antimicrobianos, es por ello que, en la actualidad muchos de estos han quedado obsoletos o con uso restringido³⁰.

Esta familia de antimicrobianos tiene como mecanismo de acción la destrucción de la pared bacteriana, la cual es una estructura que da rigidez a la bacteria ³⁰. Este grupo de fármacos son dependientes del tiempo, es decir, la fracción libre del fármaco debe estar por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a lo largo del intervalo de dosificación ³².

Penicilinas

A) Las aminopenicilinas o penicilinas de amplio espectro³³: Este grupo está constituido por amoxicilina y ampicilina, que cubren microorganismos grampositivos y gramnegativos a diferencia de las penicilinas de generaciones anteriores.

Si bien son útiles teóricamente para tratar ITU, por sí solas son moléculas muy débiles ya que son destruidas por las betalactamasas bacterianas, por lo cual son restringidas a tratamientos que ya cuentan con resultados de urocultivo.

Ampicilina

Estable en medio ácido y de buena absorción por vía oral. La ingesta de alimentos antes de la administración oral disminuye su absorción³³.

Se administra 2 g/4h por vía intramuscular (IM)³⁴. Se suele combinar con aminoglucósidos o inhibidores de la betalactamasa para mejorar su eficacia, espectro y reducir la probabilidad de generar resistencia³⁵.

Inhibidores de B-lactamasa

Son moléculas que se encargan de inactivar las B-lactamasas bacterianas para proteger de la degradación al antimicrobiano y de esta manera reducir su CMI³⁶.

B) Penicilinas antipseudomonas (carboxipenicilinas y ureidopenicilinas):

El antimicrobiano representativo de este grupo es piperacilina + tazobactam, el cual tiene actividad contra *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa*, además tazobactam

mejora el espectro bactericida de piperacilina y le permite alcanzar concentraciones superiores al CMI en 50% del tiempo de intervalo de dosificación^{37,38}, administrándose piperacilina + tazobactam 4,5 g/6h por vía endovenosa (E.V)²³.

A continuación, observamos en la tabla 3, una comparación de la susceptibilidad que existe entre ampicilina y piperacilina + tazobactam.

Tabla 3. Susceptibilidad bacteriana de derivados de la penicilina usados para tratar ITU^{30,37,39,40}

Bacteria Fármaco	Susceptibilidad	
	Ampicilina	Piperacilina + Tazobactam
<i>Escherichia coli</i>	1	4
<i>Klebsiella spp.</i>	0	3
<i>Proteus spp.</i>	1	4
<i>Enterobacter spp.</i>	1	0
<i>Citrobacter spp.</i>	1	3
<i>Morganella spp.</i>	1	4
<i>Serratia spp.</i>	1	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	3
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	0	2
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	3
<i>Enterococcus spp</i>	4	0

4 = >90% susceptible, 3 = > 75-90% susceptible, 2 = >50-74% susceptible, 1= <50% susceptible, 0 = CMI demasiado alto o sin actividad.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas son antimicrobianos betalactámicos que comparten tanto mecanismo de acción como similitud estructural con las penicilinas con la diferencia de que las cefalosporinas estructuralmente están diseñadas para ser más estables a las betalactamasas y tener un mayor espectro⁴¹.

Las cefalosporinas están clasificadas por generaciones: las de primera generación son muy afectadas por las betalactamasas bacterianas⁴¹.

En la segunda generación tenemos como representante a cefuroxima, en la tercera a ceftriaxona y en la cuarta a cefepima, los cuales son antimicrobianos pertenecientes al petitorio del HCMN.

Cefuroxima: a diferencia de las aminopenicilinas y las cefalosporinas de primera generación, esta molécula tiene la ventaja de ser más resistente a la acción de las betalactamasas y su espectro abarca uropatógenos gramnegativos^{23,42}.

La dosis de administración es de 500 mg/12h por vía oral y de 750 -1500 mg/8h por vía endovenosa^{23,42}.

Ceftriaxona: resiste más la acción de betalactamasas que las de segunda generación y por lo tanto hay mayor probabilidad de éxito en el TAE. Presenta una alta tasa de efectividad contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens* y *Acinetobacter spp* (CMI₉₀ < 1 mg/L) asumiendo que son cepas con poca o ninguna resistencia. Por otro lado, es poco activa contra *Pseudomonas aeruginosa* (Cmi₉₀ < 32 a 64 mg/L).

A diferencia de otras cefalosporinas, ceftriaxona tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (UP)³⁷, lo que hace que se necesiten por lo menos dosis de 2g/24h para llegar a 1,2 mg/L del antimicrobiano en plasma.

Cefepima: es eficaz contra *Pseudomonas aeruginosa*³⁰. Este medicamento se suele administrar 2g/8-12h por vía EV, ya que, estudios han probado que generalmente se necesitan dosis mayores a 4g por día para tener efectividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, no logrando efectividad contra *Acinetobacter baumannii* inclusive con dosis mayores a 6g/24h⁴³. Se excreta por vía renal⁴⁴.

A continuación, podremos observar en la tabla 4, una comparación de la susceptibilidad que existe entre los representantes de las generaciones de cefalosporinas que son empleados para tratar ITU en el HCMN.

Tabla 4. Susceptibilidad bacteriana a cefalosporinas usadas para tratar ITU ^{39,41,43,45}

Bacteria Fármaco	Susceptibilidad		
	Cefuroxima	Ceftriaxona	Cefepima
<i>Escherichia coli</i>	3	4	4
<i>Klebsiella</i> spp.	2	4	4
<i>Proteus</i> spp.	1	3	4
<i>Enterobacter</i> spp.	2	0	4
<i>Citrobacter</i> spp.	1	0	4
<i>Morganella</i> spp.	1	1	4
<i>Serratia</i> spp.	1	4	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	4
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	0	0	3
<i>Staphylococcus</i> spp.	0	0	0
<i>Enterococcus</i> spp	0	0	0

4 = >90% susceptible, 3 = > 75-90% susceptible, 2 = >50-74% susceptible, 1 = <50% susceptible, 0 = CMI demasiado alto o sin actividad.

Carbapenems

Al igual que las penicilinas y cefalosporinas, este grupo de antimicrobianos tiene semejanza en cuanto a estructura molecular, mecanismo de acción y mecanismos de resistencia. La mejora de este grupo es que son moléculas extremadamente resistentes a la hidrólisis por betalactamasas, por lo que es una buena alternativa en el tratamiento empírico de ITU recurrente o cuando se sospecha que se trata de una infección causada por organismos BLEE y el paciente se encuentra grave⁴⁶. Al mejorar su actividad bactericida se necesita solo que el 40% del tiempo entre intervalo de dosis se alcance una concentración superior a la CMI a diferencia del 50% que se necesitaba alcanzar con las penicilinas o cefalosporinas⁴⁷.

Como limitación, los carbapenems tienen eliminación renal por lo cual se debe realizar el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal, por otra parte, se debe tener mucho cuidado al administrar en pacientes geriátricos⁴⁵, sobre todo imipenem, ya que existen reportes que indican que el 1,5-2% de estos pacientes sufren de convulsiones al recibir tratamiento con este fármaco⁴⁸.

Imipenem + Cilastatina: en estas formulaciones, la cilastatina inhibe a la dehidropeptidasa renal evitando de esta manera la degradación del imipenem ⁴⁷.

Imipenem se administra de la siguiente manera:

- Infecciones graves por uropatógenos muy sensibles: 500 mg/6h (2g/día)⁴⁵
- Infecciones graves y/o que ponen en peligro la vida, por uropatógenos menos sensibles (*Pseudomonas aeruginosa* entre otros): 1g/6-8h (3-4 g/día)²³
- Algunas veces se suele administrar los primeros 3-4 días 500 mg/6h, y al recibir los resultados del cultivo se continua por 3-4 días más, pero 500 mg/12h por vía IM⁴⁹.

Meropenem: Meropenem es menos activo contra bacterias grampositivas y más efectivo contra bacterias gramnegativas que imipenem, además, presenta la ventaja de ser menos neurotóxico por lo cual se puede usar en ancianos o pacientes que presenten meningitis³⁰. Se suele administrar meropenem en 1g/8h por vía endovenosa en pacientes con función renal normal y que sufren de infecciones graves^{23,46}.

Ertapenem: Ertapenem no cubre dentro de su espectro a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterococcus spp* que son bacterias nosocomiales, por tanto, se recomienda su uso en ITUs adquiridas en la comunidad³⁷. Ertapenem se administra 1g/24h por vía EV³⁷.

A continuación, podremos observar en la tabla 5, una comparación de la susceptibilidad que existe entre los carbapenems.

Tabla 5. Susceptibilidad bacteriana a carbapenems usadas para tratar ITU ^{32,39,41}

Bacteria Fármaco	Susceptibilidad		
	Imipenem	Meropenem	Ertapenem
<i>Escherichia coli</i>	4	4	4
<i>Klebsiella spp.</i>	4	4	4
<i>Proteus spp.</i>	4	4	4
<i>Enterobacter spp.</i>	4	4	4
<i>Citrobacter spp.</i>	4	4	4
<i>Morganella spp.</i>	4	4	4
<i>Serratia spp.</i>	4	4	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	4	0
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	4	4	0
<i>Staphylococcus spp.</i>	0*	0*	0*
<i>Enterococcus spp</i>	0	0	0

4 = >90% susceptible, 3 = > 75-90% susceptible, 2 = >50-74% susceptible, 1 = <50% susceptible, 0 = CMI demasiado alto o sin actividad. * Solo *Staphylococcus aureus*.

2. Grupo de las fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas inhiben la replicación y transcripción del ADN bacteriano lo cual causa la muerte del microorganismo.

De manera general, las dosis de estos fármacos dependen de la concentración máxima (C_{máx}) que puedan alcanzar a diferencia de los betalactámicos que son tiempos dependientes, por lo que se prioriza llegar a un CMI₉₀⁵⁰.

A partir de las quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico) se sintetizó el ciprofloxacino para mejorar sus características farmacocinéticas y más amplio espectro antibacteriano.

Ciprofloxacino: Se administra 500 mg/12h por vía oral y 400 mg/12h en infusión por vía EV en infusión por 60 minutos, teniendo un CMI₉₀ de 8 en *Pseudomonas aeruginosa*, CMI₉₀ de 0,03 para *Escherichia coli* y CMI₉₀ de 0,25 para *Klebsiella pneumoniae*^{51,52}.

Tiene buena actividad contra *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Serratia* spp y poca actividad contra *Staphylococcus* spp⁵³.

3. Grupo de los aminoglucosidos⁵⁶

Tienen como desventaja su nefrotoxicidad y ototoxicidad⁵⁴. Con la llegada de las cefalosporinas y carbapenémicos, los aminoglucósidos fueron relegados, pero en la actualidad se ha recuperado el interés en ellos por la situación de resistencia que se afronta, es por ello que se suele combinar con otros antimicrobianos (betalactámicos) para los tratamientos y se administra en monodosis para evitar la toxicidad. Estos fármacos son bactericidas de acción rápida y son dosis dependiente de la concentración máxima alcanzada, teniendo efecto postantibiótico, los cuales actúan inhibiendo la síntesis de proteínas uniéndose con mucha afinidad al sitio A de la unidad ribosomal 16S del ribosoma 30S⁵³.

Amikacina: Se suele prescribir 15 mg/Kg de peso/24h por vía IM/EV²³ ya que esta dosis se va graduando conforme se monitorea la función renal del paciente y se recibe los resultados del cultivo. Amikacina es más resistente a las acetiltransferasas bacterianas que confieren resistencia a otros aminoglucósidos como gentamicina, lo cual hace que amikacina sea usada en casos donde hay mayor probabilidad de que el uropatógeno sea resistente a otros antimicrobianos⁵⁵.

Gentamicina: Se prescribe gentamicina 3-5 mg/Kg/24h por vía EV junto con ampicilina 2 gr/4h. A diferencia de amikacina, se suele prescribir en tratamientos que implican bacterias grampositivas como agentes etiológicos o uropatógenos gramnegativos susceptibles⁵⁶.

4. Nitrofurantoína

Tiene excelente actividad contra *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp, poca actividad contra *Klebsiella* spp y *Enterobacter* spp y ninguna actividad contra *Proteus* spp, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp⁵⁷.

Este fármaco se administra de 50 a 100 mg/6h y tiene rápida absorción y extracción renal⁵⁷.

En la tabla 6. observaremos la susceptibilidad bacteriana de los diferentes microorganismos causantes de ITU con respecto a los aminoglucósidos, ciprofloxacino y nitrofurantoina empleados en el HCMN para tratar episodios de ITU.

Tabla 6. Susceptibilidad bacteriana a diferentes antimicrobianos usados para tratar ITU ^{56,61-64}

Bacteria Fármaco	Susceptibilidad			
	Ciprofloxacino	Amikacina	Gentamicina	Nitrofurantoina
<i>Escherichia coli</i>	2	4	3	3
<i>Klebsiella spp.</i>	2	4	3	1
<i>Proteus spp.</i>	2	4	3	0
<i>Enterobacter spp.</i>	2	4	3	1
<i>Citrobacter spp.</i>	1	4	3	2
<i>Morganella spp.</i>	1	4	3	2
<i>Serratia spp.</i>	1	1	3	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2	2	0
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	0	1	2	0
<i>Staphylococcus spp.</i>	2	1	3	3
<i>Enterococcus spp</i>	1	3	3	4

4 = >90% susceptible, 3 = > 75-90% susceptible, 2 = >50-74% susceptible, 1 = <50% susceptible, 0 = CMI demasiado alto o sin actividad.

4.2.4. Criterios de dosificación de antimicrobianos de uso clínico en ITU

Las pruebas de susceptibilidad son muy importantes para poder asegurar el efecto farmacológico del antimicrobiano elegido en el TAE, pero no son 100% confiables debido a que se realizan en concentraciones constantes de antimicrobiano y, cuando se administra a un paciente estos sufren cambios de concentración dependiendo de sus parámetros farmacocinéticos³⁰.

Es importante conocer los parámetros farmacocinéticos ya que el objetivo en casos de ITU es que estos se acumulen en el parénquima renal, en la capa más profunda de la pared de la vejiga y de la próstata²⁴. Para ello, definiremos los parámetros importantes en caso de antimicrobianos:

Concentración máxima (C_{máx}). Concentración máxima del fármaco en plasma⁶⁰.

Concentración mínima inhibitoria (CMI). Es la concentración mínima del antimicrobiano que previene el crecimiento de un inóculo de 10⁵UFC/mL después de 18-24h de la administración⁵⁸.

Área bajo la curva (ABC). Parámetro que nos permite relacionar la concentración de fármaco en sangre en un tiempo determinado⁵⁸.

En el tratamiento se debe ajustar las dosis e intervalo de administración del antimicrobiano dependiendo de la condición del paciente, la especie etiológica sospechosa, de esta manera, podemos clasificar a los antimicrobianos en aquellos en que la dosis depende del tiempo (betalactámicos, glucopéptidos) y en los que la dosis dependerá de que la concentración supere la CMI (aminoglucósidos, fluoroquinolonas) (Ver figura 1)⁵⁹.

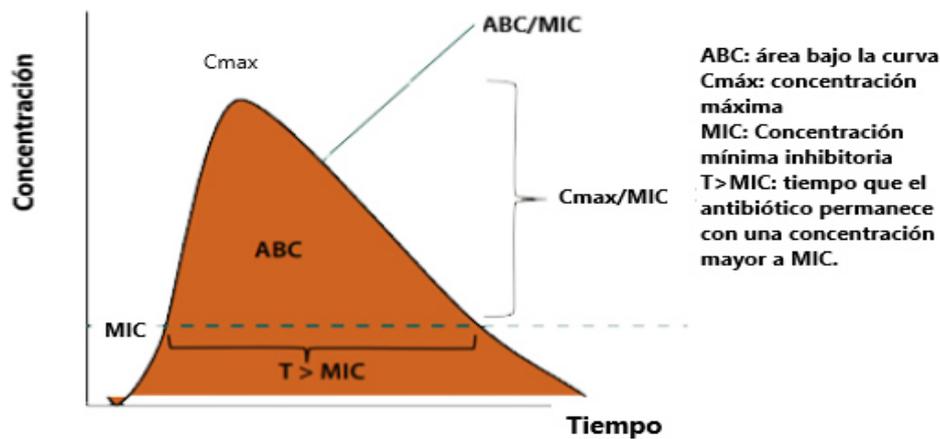


Figura 1. Parámetros farmacocinéticos que gobiernan los regímenes de tratamiento antimicrobiano³⁵

En los fármacos donde la dosis es dependiente del tiempo, se administrarán los antimicrobianos en una frecuencia tal que, las concentraciones del fármaco se mantendrán por encima de la CMI. Estos fármacos presentan actividad bactericida lenta y un corto o nulo efecto postantibiótico (Ver figura 2).

En los fármacos donde la dosis es dependiente de la concentración (Ver figura 3), tomaremos como parámetro importante la C_{máx}, ya que el objetivo de dosificar este tipo de fármacos es que la concentración en plasma debe sobrepasar la C_{máx} o el ABC en relación al CMI (C_{máx}/CMI). Estos fármacos presentan actividad bactericida rápida y un prolongado efecto postantibiótico.

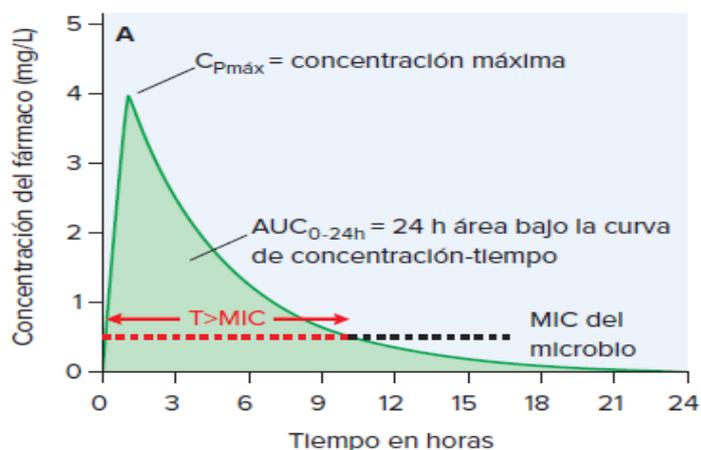


Figura 2. Antimicrobianos dosis dependiente del tiempo⁶⁰

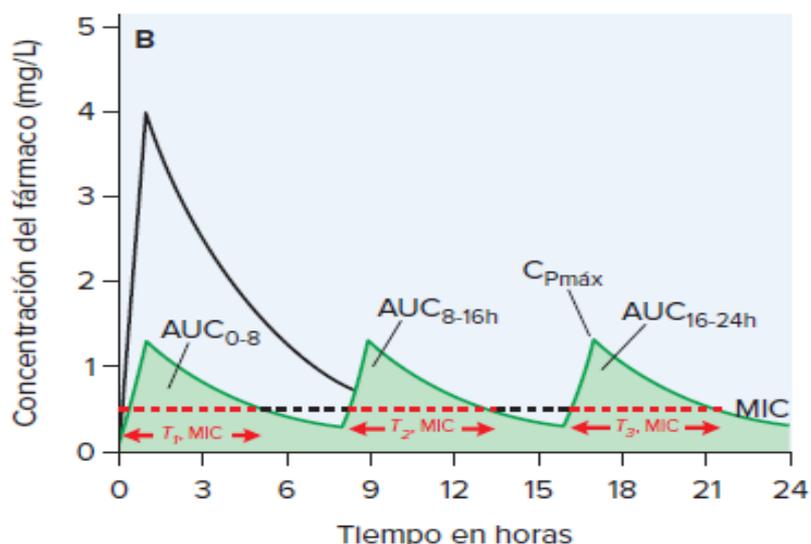


Figura 3. Antimicrobianos dosis dependiente de la $C_{máx}$ ⁶⁰.

4.2.5 Guías de prescripción en ITU

Al ingresar en emergencia, se debe elaborar correctamente la historia clínica del paciente, esto con el fin de conocer la gravedad del diagnóstico del paciente y, además, en el caso de infecciones, obtener información que nos ayude a elegir correctamente un antimicrobiano para iniciar el TAE, ya que no se puede identificar al agente etiológico ni su susceptibilidad hasta después de 24 a 72 horas, y, dependiendo de la gravedad y valoración del paciente, no se puede esperar dicho periodo. Es por ello que la elaboración y adherencia a las GPCs en el TAE se vuelve imprescindible.

El uso de estas GPCs tiene como objetivo: **la erradicación** del uropatógeno, **la eliminación** de los signos y síntomas clínicos de la infección, **la reducción** del tiempo de estancia hospitalaria y **disminución** de la resistencia bacteriana.

Para alcanzar estos objetivos, las prescripciones elaboradas a partir de estas GPCs también deben ceñirse bajo las siguientes reglas:

- Tener en cuenta la eficacia, seguridad, coste y conveniencia.
- Conocer las características de los pacientes: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, inmunosupresión, cáncer, peso corporal, alergias, etc.

- Orientar el tratamiento empírico hacia los agentes patógenos probables, y en función a los patrones de resistencia del hospital cuando la infección es intrahospitalaria.
- La recomendación internacional es no usar empíricamente los antimicrobianos de reserva cuando la resistencia local supera el 20%⁶¹.
- Iniciar siempre el TAE usando un antimicrobiano que tenga eficacia contra el patógeno sospechoso pero que tenga el espectro más estrecho posible.
- Reservar la vía parenteral para pacientes con complicaciones, diabetes descompensada o que no toleran la vía oral.
- No usar de manera incorrecta el antimicrobiano a pesar de que este sea efectivo, como en los casos en que: a) se usa de manera prolongada el antimicrobiano sin evidencia clara de infección, b) se trata en casos de colonización, c) prolongar el tratamiento por motivos profilácticos y finalmente d) usar el mismo antimicrobiano una y otra vez en diferentes pacientes a pesar de que existen otras alternativas demostradas en el estudio de susceptibilidad bacteriana⁶².

El TAE concluye cuando obtienen los resultados de susceptibilidad del urocultivo, lo que conlleva a:

- **Cambio a un antimicrobiano eficaz**, cuando se obtiene como resultado que el espectro del antimicrobiano usado en el TAE no era el adecuado y además los síntomas de la infección en el paciente persisten.
- **Desescalada el antimicrobiano**, que implica el cambio del antimicrobiano usado en el TAE por uno de menor espectro.
- **Tratamiento secuencial**, es el cambio de vía intravenosa a vía oral.
- **Reducción de la dosis**, cuando los síntomas se van reduciendo con menores dosis de antimicrobianos cada vez, como es el caso del uso de aminoglucósidos.
- **Suspensión del tratamiento** por mejora del paciente.
- **Rotación del antimicrobiano**, cuando se rota a un antimicrobiano del mismo grupo.

4.2.6 Tipos de tratamiento con antimicrobianos

Tratamiento antimicrobiano profiláctico (TAP): es el tratamiento que se prescribe a pacientes que no están infectados ni presentan ningún signo ni síntoma de enfermedad, se realiza a pacientes: inmunodeprimidos, que se someterán a procedimientos quirúrgicos o que han estado expuestos a pacientes infectados⁶⁰.

Tratamiento antimicrobiano empírico (TAE): es el tratamiento que se prescribe a pacientes que presentan signos y síntomas de enfermedad causada por algún tipo de infección y que además se desconoce con certeza al agente etiológico causante de esta⁶⁰.

Tratamiento antimicrobiano definitivo (TAD): es el tratamiento que se prescribe a pacientes infectados que cuentan con resultados de identificación y susceptibilidad microbiana⁶⁰. Para fines de este estudio se empleará este término para describir los días de tratamiento desde que inicio el TAE, hasta que concluyó el TAD.

5. METODOLOGÍA DE TRABAJO

5.1. Diseño de investigación

El estudio tuvo un diseño prospectivo longitudinal descriptivo, donde se estudió la pauta terapéutica, recolectando datos de las prescripciones en las que se utilizó antimicrobianos de reserva para iniciar el TAE⁶³.

5.2. Lugar y periodo del estudio

Se realizó de diciembre del 2018 a mayo del 2019 en el HCMN. El ámbito de estudio incluyó a los servicios de Medicina Interna de adultos los cuales comprenden a la sala (4-1, 3-1, 1-4, 6-4, 4-2, 2-3 y geriatría) que en total cuentan con 133 camas y el Servicio de Emergencia que comprende a Observación de Emergencia con 7 camas. Además del Servicio de Farmacia de Unidosis donde se registra la entrega de antimicrobianos de reserva.

5.3. Muestra de estudio

Criterios de inclusión:

La muestra del estudio fue constituida por las historias clínicas de los pacientes hospitalizados mayores de 18 años con diagnóstico de ITU, pertenecientes a los servicios mencionados anteriormente que iniciaron tratamiento con antimicrobianos de reserva del petitorio del HCMN en el periodo de diciembre del 2018 a mayo del 2019 y que no tuvieron estudios de susceptibilidad bacteriana previamente al inicio del tratamiento^{11,63}.

Criterio de exclusión:

- Pacientes que tuvieron resultado negativo en el urocultivo.

Luego de aplicados los criterios de inclusión y exclusión, se tuvo como muestra un total de 72 pacientes al final del estudio.

5.4. Metodología

5.4.1) Antimicrobianos de reserva

Los antimicrobianos de reserva usados para tratar ITU fueron determinados según los criterios de la OMS y aquellos que pertenecieron al petitorio del HCMN, siendo estos: ceftriaxona, cefepima, piperacilina-tazobactam, ertapenem, meropenem e imipenem. La posología de estos esta descrita en la tabla 19 (ver ANEXO 1).

5.4.2) Prescripción y dispensación de antimicrobianos.

La Unidad de Farmacología Clínica del Hospital (UFCH) junto con el Servicio de Farmacia de Unidosis estableció un protocolo sobre la autorización de antimicrobianos de reserva en el hospital; los médicos de los diferentes servicios solicitaron dichos antimicrobianos en un formato establecido por la UFCH y solo los médicos designados por esta unidad autorizaron o no el tratamiento. Así, luego de ser autorizado se llevó el formato a la unidad de Farmacia de Unidosis donde se dispensó el antimicrobiano y se tuvo un registro de los pacientes que iniciaron un tratamiento empírico o con cultivo. En los casos donde no se requirió antimicrobianos de reserva, solo se realizó la prescripción de estos sin la necesidad de ser autorizados por la UFCH.

5.4.3) Validación de los formatos de recolección de datos.

Se realizó una validación por juicio de expertos a los instrumentos de recolección, en la cual participaron químicas farmacéuticas especialistas en farmacia hospitalaria y el jefe de departamento de emergencia y cuidados intensivos (ver ANEXOS 3-6).

Luego se ejecutó una prueba piloto con los datos de 10 historias clínicas, donde se evaluó la pertinencia de los datos a recolectar con respecto a si estos eran redundantes o si eran necesarios para alcanzar los objetivos de este estudio.

Además, se evaluó la consistencia de los datos recolectados sometiéndolos al análisis correspondiente para poder alcanzar los objetivos de este estudio, donde se evaluó si los datos recolectados eran acordes a las variables que se pretendían medir.

Finalmente se realizó una revisión final de los instrumentos con el fin de eliminar o agregar nuevos campos de recolección de datos.

5.4.4) Recolección de datos

La recolección de datos fue realizada de manera prospectiva con los instrumentos validados anteriormente.

Se procedió a la evaluación de las historias clínicas de los pacientes seleccionados de acuerdo con los criterios, para ello se hizo uso del formato de recolección de datos sobre el ingreso del paciente y el inicio del TAE (ver tabla 7) para recolectar información presente en la historia clínica. En este formato se recolectó información con respecto a los datos personales del paciente (para poder iniciar el seguimiento y recolección de datos), diagnóstico (conocer el tipo de ITU diagnosticado), bilirrubina y creatinina, síntomas, exámenes realizados, antecedentes y antimicrobiano prescrito en el ingreso (datos necesarios para la evaluación de la adherencia o no adherencia a la GPC del HCMN) y datos con respecto al TAE (para observar si estos coincidían o no a lo indicado según la GPC según los criterios acordes a la información recolectada).

Se tomo en cuenta el cambio de tratamiento antimicrobiano debido a que en algunos casos estos fueron realizados aun sin el resultado del urocultivo, por tanto, eran aun tratamientos antimicrobianos empíricos y por ello debían evaluarse como tal.

Tabla 7. Formato de recolección de datos sobre el ingreso del paciente y el inicio del TAE.

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS DEL PACIENTE				
DATOS DEL PACIENTE (INGRESO):				
NOMBRE:				
EDAD:				
SERVICIO QUE SOLICITA LA UFC QUE INICIA EL TAE				
SERVICIO DONDE SE HOSPITALIZA				
DIAGNOSTICOS				
BILIRRUBINA mg/dL (valores observados durante el tto)	Directa (0.1 a 0.3)	Indirecta (0.4 a 0.8)	Total (0.4 a 1.2)	Se incluye
CREATININA mg/dL (valores observados durante el tto)	Mujeres (0.6 a 1)	Hombres (0.8 a 1.3)		Se incluye
SINTOMAS PRESENTADOS AL INICIAR EL TAE				
EXAMENES REALIZADOS				
ANTECEDENTES				
ANTIMICROBIANO USADO ANTES DEL INGRESO y fecha de uso				
SOBRE LA UFC (TRATAMIENTO EMPÍRICO)				
0	Fecha	Antimicrobiano	Dosis	Días
TRATAMIENTO SOLICITADO				
TRATAMIENTO APROBADO				
SI FUE RECHAZADO, INDICAR EL MOTIVO:				
SOBRE LA UFC (ADECUAR EL TRATAMIENTO AL ANTIBIOGRAMA)				
1	Fecha	Antimicrobiano	Dosis	Días
MOTIVO DE CAMBIO				
TRATAMIENTO SOLICITADO				
TRATAMIENTO APROBADO				
SI FUE RECHAZADO, INDICAR EL MOTIVO:				
2	Fecha	Antimicrobiano	Dosis	Días
MOTIVO DE CAMBIO				
TRATAMIENTO SOLICITADO				
TRATAMIENTO APROBADO				
SI FUE RECHAZADO, INDICAR EL MOTIVO:				
FECHA EN QUE CULMINO EL TAE				

De igual manera, se recolectaron los resultados de las pruebas de urocultivos bacterianos presentes en la historia clínica del paciente haciendo uso del formato de recolección de datos sobre los resultados del estudio de identificación y susceptibilidad bacteriana (ver tabla 8).

Tabla 8. Formato de recolección de datos sobre los resultados del estudio de identificación y susceptibilidad bacteriana

SOBRE EL UROCULTIVO		
BACTERIA AISLADA		
GRUPO ANTIMICROBIANO	ANTIMICROBIANO	SUSCEPTIBILIDAD
PENICILINAS	Amoxicilina + Ácido clavulánico	
	Ampicilina	
	Piperacilina + Tazobactam	
	Oxacilina	
CEFALOSPORINAS	Cefepima	
	Cefotaxima	
	Cefuroxima	
	Ceftazidima	
	Cefoxitina	
QUINOLONAS	Ácido Nalidíxico	
	Norfloxacino	
	Ciprofloxacino	
	Levofloxacino	
CARBAPENEMS	Meropenem	
	Imipenem	
	Ertapenem	
AMINOGLUCOSIDOS	Amikacina	
	Gentamicina	
	Tobramicina	
OTROS	Colistina	
	Tigeciclina	
	Fosfomicina	
	Vancomicina	
	Aztreonam	
	Linezolid	
	Nitrofurantoina	
Sulfametoxazol + trimetropin		

- ESBL: Betalactamasa de espectro extendido
- BLAC: Betalactamasa
- CIM: mcg/mL
- S: Sensible
- I: Intermedio
- R: Resistente

Finalmente, se recolectaron los datos de la evolución de los signos y síntomas del paciente desde la fecha en que ingresó a emergencia hasta la fecha en que concluyó el tratamiento antimicrobiano, haciendo uso del formato de recolección de datos sobre la evolución del paciente y el cese, disminución o aumento de signos y síntomas (ver tabla 10).

Tabla 10. Formato de recolección de datos sobre la evolución del paciente y el cese, disminución o aumento de signos y síntomas

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS DEL PACIENTE	
DATOS DEL PACIENTE (INGRESO):	
NOMBRE:	
EDAD:	
SERVICIO DONDE SE HOSPITALIZA	
DIAGNOSTICOS	
SINTOMAS PRESENTADOS AL INICIAR EL TAE	
ANTECEDENTES	
ANTIMICROBIANO PRESCRITO EN EL TAE	Fecha
SIGNOS Y SINTOMAS	
Disuria, hematuria, tenesmo vesical, dolor en la región lumbar	
Náuseas y vómitos	
Temperatura mayor a 38°C	
Malestar general, perdida de conciencia.	
Valores de presión arterial (\geq 90/60 mm Hg)	
Temperatura menor a 35°C	

- Aumento de síntomas: A - Disminución de síntomas: D
- Mantenimiento de síntomas: M - Cese de síntomas: C

5.4.5) La efectividad del tratamiento

La efectividad del tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) fue medida en este estudio en dos momentos diferentes haciendo uso de dos variables en cada uno de ellos.

El primer momento correspondió luego de la admisión al servicio de hospitalización de emergencia de los pacientes, se inició el TAE y el personal del hospital realizó un urocultivo, al cabo de 3 a 7 días se evaluó la susceptibilidad del agente etiológico al antimicrobiano haciendo uso de la información recolectada en el formato de la tabla 8, definiéndose como TAE efectivo los casos donde el agente etiológico fue susceptible al antimicrobiano prescrito en el TAE.

El segundo momento fue luego de rotar o conservar el tratamiento empírico luego de recibir los resultados del estudio de susceptibilidad, es decir luego de realizar la prescripción del tratamiento antimicrobiano definitivo (TAD), para ello a partir de este momento durante la hospitalización de los pacientes se evaluó el progreso del tratamiento haciendo uso de la información recolectada en el formato de la tabla 10, definiéndose como TAD efectivo los casos donde hubo cese o disminución de signos y síntomas en la cantidad de días de tratamiento indicados por el MINSA según el tipo de ITU, dichos síntomas fueron los siguientes:

1. Persistencia o empeoramiento de síntomas (disuria, hematuria, tenesmo vesical, dolor en la región lumbar) que no mejoro luego de 48 horas de haber iniciado el tratamiento.
2. Náuseas y vómitos persistentes.
3. Temperatura mayor a 38°C, 48 horas después de haber iniciado el tratamiento.
4. Deterioro del estado general manifestado como astenia, adinamia, malestar general, trastorno de estado de conciencia.
5. Valores de presión arterial ($\geq 90/60$ mm Hg)
6. Temperatura menor a 35°C.

Solo se tomó en cuenta la evolución de los signos y síntomas que presenten los pacientes para considerar o no un tratamiento efectivo en los resultados.

La cantidad de días de tratamiento recomendados por el MINSA según el tipo de ITU son los siguientes:

Tabla 11. Duración de tratamiento según tipo de ITU

Tipo	No complicada	Complicada
Cistitis	5 – 7 días	7 – 10 días
Pielonefritis	7 días	7 – 14 días

5.4.6) Relación entre los casos donde hubo adherencia a la guía del HCMN o adherencia al criterio clínico y la efectividad del TAE.

A partir de la prescripción médica recolectada haciendo uso del formato de la tabla 9 y la GPC propuesta por el HCMN (ver ANEXO 2), se realizó una evaluación del antimicrobiano elegido para iniciar el TAE, de manera que se pudo categorizar los casos donde hubo adherencia o no a la GPC del HCMN.

Luego de categorizar los casos donde hubo adherencia o no a la GPC para realizar la elección del antimicrobiano, se relacionaron los resultados de los estudios de identificación y susceptibilidad bacteriana recolectados en la tabla 8.

5.4.7) Relación entre los casos donde hubo adherencia a la guía del HCMN o adherencia al criterio clínico y la efectividad del TAD.

A partir de la prescripción médica recolectada haciendo uso del formato de la tabla 9 y la GPC propuesta por el HCMN (ver ANEXO 2), se realizó una evaluación del antimicrobiano elegido para iniciar el TAE y la dosis, de manera que se pudo categorizar los casos donde se hubo adherencia o no a la GPC del HCMN.

Luego de categorizar los casos donde hubo adherencia o no a la GPC para realizar la elección del antimicrobiano, se relacionaron los resultados de los estudios de identificación y susceptibilidad bacteriana recolectados en la tabla 8, considerando como tratamiento efectivo aquellos casos en los cuales hubo cese o disminución de signos y síntomas en la cantidad de días de tratamiento indicados por el MINSA según el tipo de ITU.

5.4.8) El análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó empleando el software SPSS Statistics versión 25, las variables cualitativas se describieron como frecuencia y porcentaje, se estudió la relación entre los factores: (esquema de tratamiento al iniciar el TAE – efectividad del TAE: susceptibilidad del agente etiológico al antimicrobiano) y (esquema de tratamiento al iniciar el TAE – efectividad del TAD: cese o disminución de signos y síntomas en la cantidad de días que indica el MINSA que debería durar el tratamiento según el tipo de ITU).

Finalmente, haciendo uso de la prueba de chi cuadrado con la corrección de Fisher para variables categóricas, se corroboró la hipótesis en los casos donde el esquema de tratamiento: adherencia a la GPC o adherencia al criterio clínico tuvo relación con respecto a la efectividad del TAE: susceptibilidad del agente etiológico al antimicrobiano y la efectividad del TAD: cese o disminución de signos y síntomas en la cantidad de días que indica el MINSA que debería durar el tratamiento según el tipo de ITU. Se consideró como significativo p valores $< 0,05$ ^{64,65}.

5.4.9) Factores éticos

No fue necesario el consentimiento informado, ya que los datos fueron recolectados de las historias clínicas y de los formatos UFCH del área de Farmacia de Unidosis. No hubo contacto con el paciente, la información extraída de las historias clínicas fue empleada específicamente para la elaboración de este estudio. Se mantuvo la absoluta confidencialidad, de tal manera que no se pudo establecer relación alguna entre los datos extraídos y los individuos, para ello se codificó el nombre de los pacientes seleccionados para el estudio con un código que fue designado según el orden de ingreso del paciente al estudio seguido del número de sala donde se hospitalizó. Dicho código perteneció al paciente hasta el final de este estudio.

Se obtuvo la autorización del Hospital Centro Médico Naval para poder realizar la recolección de datos de este estudio.

6. RESULTADOS

6.1. Descriptivos de los resultados

Frecuencias de pacientes según edad y sexo

En la figura 4, se observa que, del total de casos, 35 (48,6%) fueron adultos (20 a 60 años), mientras que 37 (51,4%) fueron adultos mayores (61-90 años). Por otro lado, con respecto al género, los pacientes varones fueron 28 (38,9%) y 44 (61,1%) mujeres.

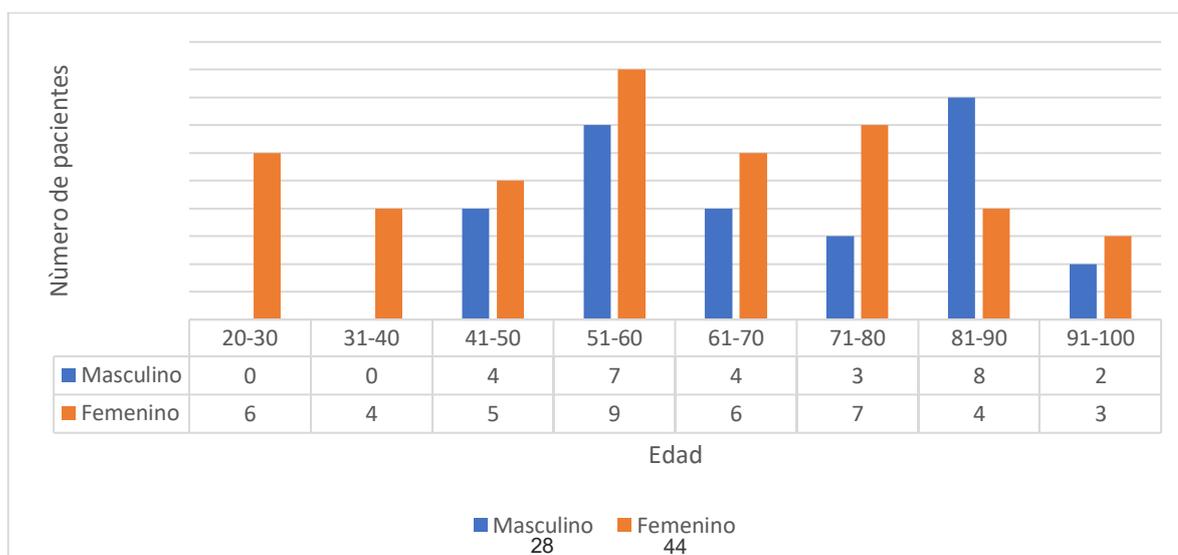


Figura 4. Cantidad de pacientes según la edad y el sexo

Frecuencias de pacientes según grupos etarios y tipo de ITU

Como se muestra en la tabla 12, se puede observar que todos los pacientes que tuvieron como diagnóstico cistitis no complicada fueron adultos no mayores, el 9,8% de los pacientes que sufrieron de cistitis complicada fueron adultos mayores, el 37,8% de los pacientes que sufrieron de pielonefritis no complicada y complicada fueron adultos no mayores.

Tabla 12. Frecuencias de pacientes según grupos etarios y tipo de ITU

		EDAD								
		Adultos no mayores				Adultos mayores				
		20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100	Total
TIPO DE ITU	Cistitis no complicada	2	0	1	1	0	0	0	0	4
	% del total	2,8%	0%	1,4%	1,4%	0%	0%	0%	0%	5,6%
	Cistitis complicada	1	0	2	1	1	2	3	1	11
	% del total	1,4%	0%	2,8%	1,4%	1,4%	2,8%	4,2%	1,4%	15,4%
	Pielonefritis no complicada	2	2	0	2	0	0	0	0	6
	% del total	2,8%	2,8%	0%	2,8%	0%	0%	0%	0%	8,4%
	Pielonefritis complicada	1	2	6	12	9	8	9	4	51
	% del total	1,4%	2,8%	8,4%	16,8%	12,5%	11,2%	12,5%	5,6%	70,8%
Total		6	4	9	16	10	10	12	5	72
% del total		8,4%	5,6%	12,5%	22,2%	13,9%	13,9%	16,8%	6,9%	100,0%

Frecuencias de pacientes según sexo y tipo de ITU

En la figura 5 se observa la frecuencia del diagnóstico de tipo de ITU según el sexo del paciente, donde todos los varones son diagnosticados con pielonefritis complicada ya que esta compromete directamente al riñón.

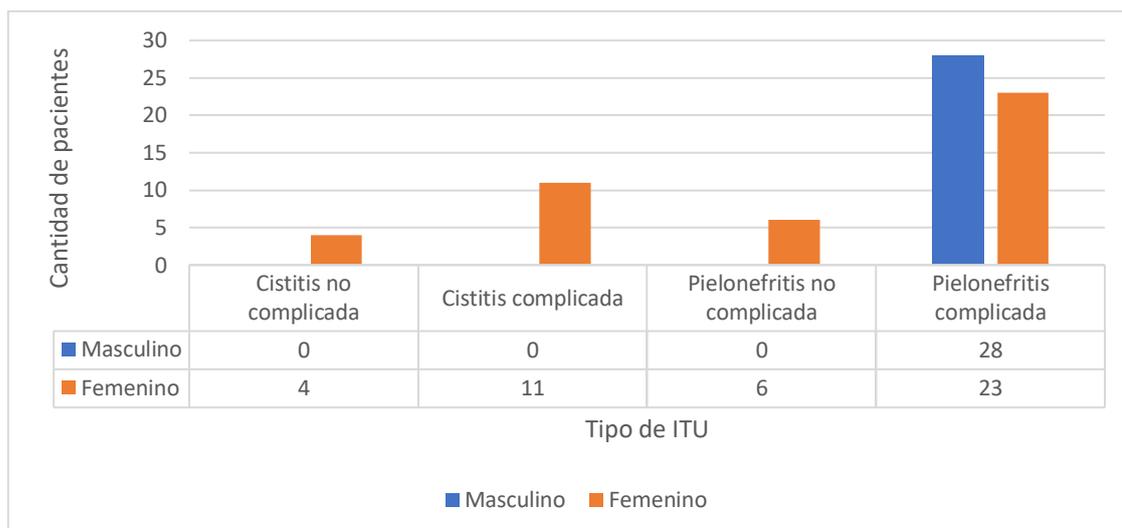


Figura 5. Cantidad de pacientes según el tipo de ITU y el sexo del paciente.

Frecuencia de adherencia a la GPC según servicio de hospitalización

Como se muestra en la tabla 13, de manera general la mayor cantidad de prescripciones se basaron en la GPC para seleccionar el antimicrobiano. El servicio que realizó mayor cantidad de prescripciones fue emergencia, seguido de medicina de mujeres, donde ambos tuvieron un gran porcentaje de apego a la GPC.

Tabla 13. Frecuencia de prescripciones donde el TAE se adhirió a la GPC por cada servicio.

		Servicio que solicita la UFC									
		Emergencia	Medicina de mujeres	Medicina de varones	Cirugía de mujeres	Cirugía de varones	Clínica de oficiales	Geriatría	Urología	Total	
Adherencia	SI	Recuento	31	8	3	2	1	1	2	0	48
		% de prescripciones	43,1%	11,1%	4,2%	2,8%	1,4%	1,4%	2,8%	0%	66,6%
	NO	Recuento	12	3	4	2	0	0	2	1	24
		% de prescripciones	16,7%	4,2%	5,6%	2,8%	0%	0%	2,8%	1,4%	33,3%
Total	Recuento	43	11	7	4	1	1	4	1	72	
	% de prescripciones	59,8%	15,3%	9,8%	5,6%	1,4%	1,4%	5,6%	1,4%	100,0%	

Frecuencia de prescripción según antimicrobiano

Se puede observar en la figura 6, 60 (83,3%) prescripciones emplearon ceftriaxona como antimicrobiano, 2 (2,8%) cefepima, 1 (1,4%) meropenem, 6 (8,3%) ertapenem, 2 (2,8%) imipenem y 1 (1,4%) piperacilina + tazobactam.

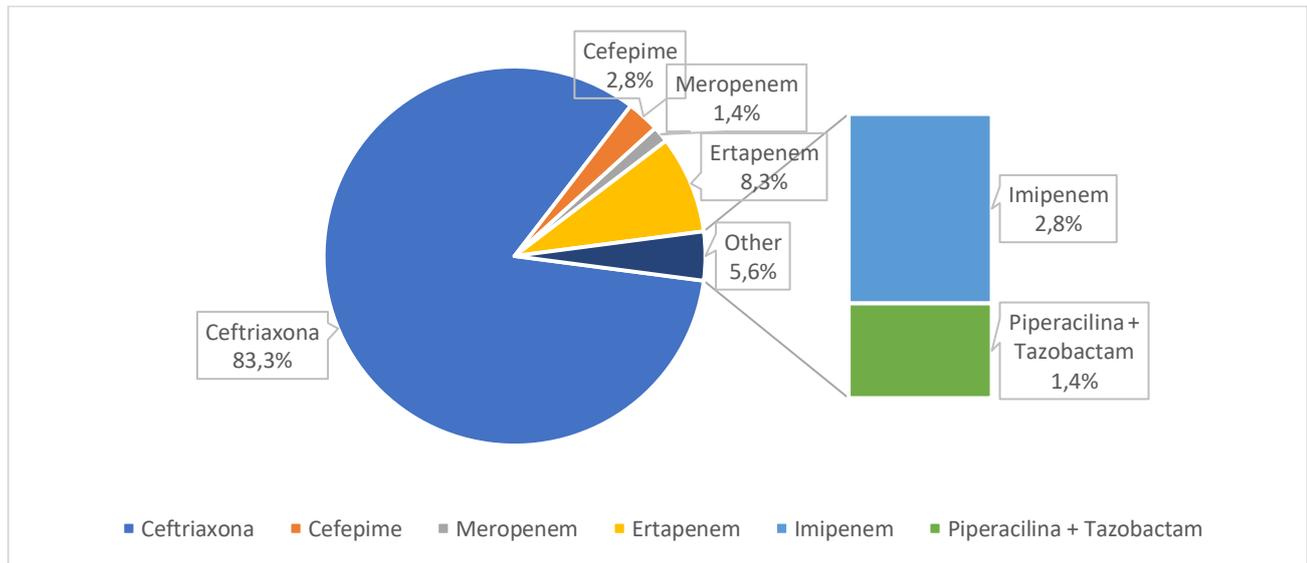


Figura 6. Frecuencia de antimicrobianos prescritos en el TAE.

Frecuencias de infección por agente etiológico

Como se muestra en la tabla 14, el 38,9% fue por *Escherichia coli*, 48,6% *Escherichia coli* BLEE, para sumar un total de 87,5% de casos de este uropatógeno, 2,8% por *Klebsiella pneumoniae*, 1,4% por *Enterobacter cloacae*, 2,8% *Candida albicans*, 2,8% de *Pseudomonas aeruginosa*, 1,4% por *Klebsiella oxytoca* y 1,4% por *Kluyvera ascorbata*.

Tabla 14. Microorganismos causantes de ITU

Agente etiológico	Cantidad de casos	Porcentaje %
<i>Escherichia coli</i>	28	38,9
<i>Escherichia coli BLEE</i>	35	48,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1,4
<i>Candida albicans</i>	2	2,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1,4
<i>Kluyvera ascorbata</i>	1	1,4
Total	72	100,0

Frecuencias de término de tratamiento antimicrobiano empírico

Luego de recibir los resultados del estudio de susceptibilidad del microorganismo, se cambió o no el TAE. Como se observa en la figura 7, el 22,2% (16 casos) del TAE iniciado culminó sin cambio alguno, mientras que el 87,8% (56 casos) si tuvieron cambio, donde el 40,3% (29 casos) rotó a un antimicrobiano para cubrir la susceptibilidad antimicrobiana, en el 23,6% (17 casos) se cambió a un antimicrobiano de menor espectro y en el 12,5% (9 casos) se cambió a un antimicrobiano de menor espectro cambió a vía oral el tratamiento, finalmente el 1.4% (1 caso) suspendió el tratamiento antes de tiempo por mejora del paciente.

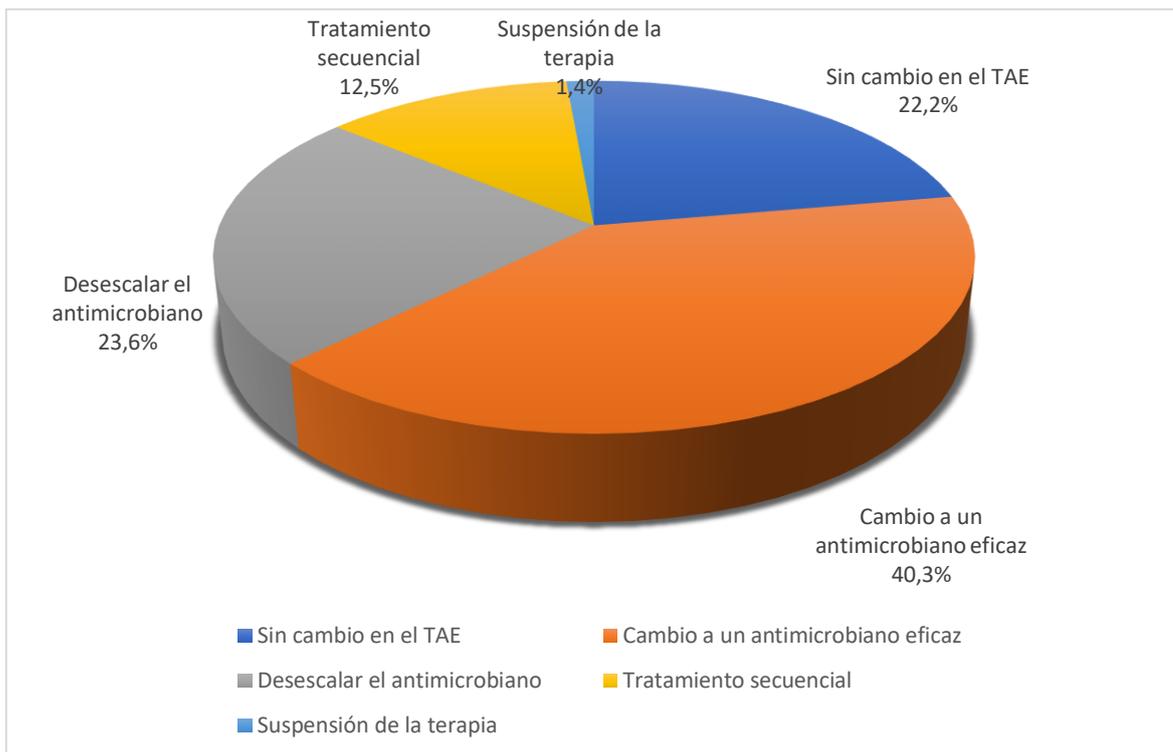


Figura 7. Conclusión del tratamiento antimicrobiano empírico

6.2. Análisis de chi cuadrado

TAE prescrito con adherencia a la GPC del HCMN vs efectividad del TAE: susceptibilidad del agente etiológico al antimicrobiano

Con respecto a la relación entre la coincidencia con los resultados de susceptibilidad bacteriana y la adherencia de la prescripción, se observa en la tabla 15 que en el 66,7% de prescripciones hubo adherencia a la GPC del HCMN, donde el 58,3% de prescripciones dentro de esta clase acertó con la susceptibilidad microbiana del agente etiológico, y el 41,7% no. Por otro lado, el 33,3% de prescripciones se adhirió al criterio clínico donde el 41,7% dentro de este grupo acertó con la susceptibilidad microbiana y el 58,3% no.

Tabla 15. Tabla cruzada esquema de tratamiento empírico con antimicrobianos de reserva vs efectividad del TAE: coincidencia con la susceptibilidad bacteriana.

			Efectividad del TAE: susceptibilidad del agente etiológico al antimicrobiano		
			SI	NO	Total
Esquema de tratamiento empírico con antimicrobianos de reserva (antimicrobiano prescrito y dosis)	Con adherencia a la guía del HCMN.	Recuento	28	20	48
		% del total de casos	38,9%	27,8%	66,7%
		% dentro de la clase.	58,3%	41,7%	100,0%
	Teniendo en cuenta el criterio clínico.	Recuento	10	14	24
		% del total de casos	13,9%	19,4%	33,3%
		% dentro de la clase.	41,7%	58,3%	100,0%
Total		Recuento	38	34	72
		% del total de casos	52,8%	47,2%	100,0%

Finalmente, luego de elaborar la tabla 15 se pudo realizar el análisis como se observa en la tabla 16, el valor de p (0,182) es mayor de 0,05 por lo que se concluye que no existe asociación significativa entre prescribir el antimicrobiano con adherencia a la guía del HCMN y la efectividad del TAE: acertar con la susceptibilidad del agente etiológico al antimicrobiano.

Tabla 16. Prueba de chi cuadrado antimicrobiano vs coincidencia con la susceptibilidad bacteriana (efectividad del TAE)

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi cuadrado de Pearson	1,783 ^a	1	0,182		
N de casos validos	72				

0 casillas (0,0%) ha esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,33.

TAE prescrito con adherencia a la GPC del HCMN vs efectividad del TAD

Con respecto a la relación entre el cese o disminución de síntomas en la cantidad de días que indica el MINSA que debería durar el tratamiento según el tipo de ITU y la adherencia de la prescripción, se observa en la tabla 17 que en el 66,7% de prescripciones hubo adherencia a la GPC del HCMN, y en el 77,1% de casos en esta clase el tratamiento concluyó con la mejora del paciente en el tiempo indicado por el MINSA, y el 22,9% no. Por otro lado, el 33,3% de prescripciones se adhirió al criterio clínico donde el 41,7% de casos dentro de este grupo el tratamiento concluyó con la mejora del paciente en el tiempo indicado por el MINSA y el 58,3% no.

Tabla 17. Tabla cruzada antimicrobiano prescrito vs coincidencia con la susceptibilidad bacteriana (efectividad del TAD).

			Efectividad del TAD: cese o disminución de síntomas en la cantidad de días que indica el MINSA que debería durar el tratamiento según el tipo de ITU		
			SI	NO	Total
Esquema de tratamiento (antimicrobiano prescrito y dosis)	TAE que inicio con adherencia a la guía del HCMN.	Recuento	37	11	48
		% del total de casos	51,4%	15,3%	66,7%
		% dentro de la clase.	77,1%	22,9%	100,0%
	TAE que inicio con teniendo en cuenta el criterio clínico.	Recuento	19	5	24
		% del total de casos	26,4%	6,9%	33,3%
		% dentro de la clase.	79,2%	20,8%	100,0%
Total		Recuento	56	16	72
		% del total de casos	77,8%	22,2%	100,0%

Finalmente, luego de elaborar la tabla 17 se pudo realizar el análisis como se observa en la tabla 18, el valor de p (0,841) es mayor de 0,05 por lo que se concluye que no existe asociación significativa entre la prescripción del TAE con adherencia a la guía del HCMN con respecto a la efectividad del TAD y rechazar la hipótesis.

Tabla 18. Prueba de chi cuadrado antimicrobiano vs coincidencia con la susceptibilidad bacteriana (efectividad del TAE)

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi cuadrado de Pearson	0,040 ^a	1	0,841		
N de casos validos	72				

0 casillas (0,0%) ha esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,33.

7. DISCUSIÓN

No existen estudios similares en el Perú con respecto a la asociación de factores en la prescripción que influyan en la efectividad del tratamiento, sin embargo, existen estudios descriptivos con respecto a la evaluación de la prescripción de antimicrobianos, como el de Arteaga⁶⁶, quien concluyó que los principales errores de prescripción fueron: la duración prolongada del tratamiento, indicación inadecuada con respecto al diagnóstico y la prescripción simultánea de antimicrobianos. De igual manera, según Maldonado¹⁴, los principales errores de prescripción son la selección de antimicrobiano, la dosis, el intervalo y la vía de administración, siendo algunos de los factores mencionados en este párrafo los evaluados en nuestro estudio.

En la tabla 13 se puede observar que, el 59.8% de prescripciones corresponden al servicio de Emergencia, con 72.1% de adherencia a la GPC, resultado que difiere del estudio de Ramos⁶⁷ donde solo encontró el 56% de adherencia en cuanto a selección del antimicrobiano.

Ceftriaxona fue prescrita el 83.3% de las veces a diferencia del estudio realizado en el 2008 por Rumiche⁶⁸, donde el 30% de antimicrobianos de reserva usados en el HCMN correspondieron a ceftriaxona, teniendo en cuenta que el 50% perteneciente a dicha investigación fue de ciprofloxacino el cual no entro en este estudio ya que actualmente no es considerado un antimicrobiano de reserva en el HCMN; además, la mayoría de pacientes que ingresaron al servicio de emergencia presentaron factores de riesgo asociados a la recomendación de prescribir ceftriaxona según la GPC del HCMN, medicamento que constituye el primer escalón en el tratamiento con antimicrobianos de reserva.

El 87.5% de las infecciones fueron causadas por *Escherichia coli*, lo cual concuerda con las prevalencias reportadas por Tejada (72.4%)³, Gonzales⁶⁹ (76.0%) y Luján⁷⁰ (69.5%) realizados en establecimientos de salud de nuestro país. Según García⁷¹, la prevalencia de *Escherichia coli* como causante de ITU fue del 64.2% en un hospital de Colombia, y de 80.0% según De Lucas⁷² en un hospital de España, por lo cual podemos concluir que la prevalencia de *Escherichia coli* como agente etiológico de ITU coincide con la de los estudios nacionales e internacionales mencionados previamente.

En el 22.2% de casos no se cambió el TAE iniciado, en el 40.3% el TAE se cambió ya que el antimicrobiano no cubría el espectro de susceptibilidad del microorganismo y en el 36.1% se cambió a un antimicrobiano de menor espectro siguiendo las guías de uso racional de antimicrobianos^{23,73,74}. En el estudio realizado por Márquez⁷⁵ en España, se reportó que del TAE iniciado en ITU, el 38.0% no tuvo cambio en el TAE, el 62.0% fueron modificados antes de las 72h de hospitalización, donde 25.0% cambió el TAE por completo, el 31.0% suspendió el TAE por completo y 6.0% añadió o suspendió uno de los antimicrobianos de la TAE. Dichos resultados no concuerdan con los resultados de este estudio, esto puede deberse porque en el estudio de Márquez⁷⁵ solo el 74.0% de casos tuvieron resultados de susceptibilidad microbiana y en nuestro estudio el 100.0% de casos tuvo resultados antes de las 72h, por tanto, el intervalo de tiempo para poder decidir un cambio en el TAE fue mayor en nuestros casos, por ello el porcentaje de cambio de TAE fue mayor en este estudio (82.4%) en comparación con Márquez⁷⁵ (62.0%).

Luego de haber realizado el análisis de los resultados evidenciamos que la selección de antimicrobianos con adherencia a la GPC para iniciar el TAE no está asociado a la coincidencia con los estudios de susceptibilidad bacteriana, esto puede deberse a que durante el estudio observamos que el criterio clínico es el que determinó la elección del antimicrobiano, ya que hay muchos factores no contemplados en las GPC evaluadas, como el uso de carbapenems en pacientes geriátricos, ya que según el estudio de Neo⁷⁶, el 3.2% de pacientes geriátricos sufrió de convulsiones por recibir tratamiento con carbapenems; también observamos casos en que los pacientes recibían ácido valproico y por tanto no se inició tratamiento con carbapenems a pesar de la recomendación de la GPC, lo cual fue una decisión apropiada ya que según Mori⁷⁷ los carbapenems reducen los niveles de ácido valproico a concentraciones subterapéuticas. Por otra parte, observamos casos en que no se siguió la pauta terapéutica sugerida por la GPC debido a que hubo pacientes alérgicos a antimicrobianos como en el estudio realizado por Lee⁷⁸ donde se observó que un gran número de pacientes de un hospital fueron alérgicos a betalactámicos.

Otro factor a considerar es que al iniciar el TAE en el servicio de emergencia, los datos de la historia clínica no estuvieran completos o fueron veraces, como reportó

Barrera⁷⁹, donde el 97.6% de historias clínicas son de calidad regular en cuanto a la veracidad de los datos consignados. Este motivo conlleva a que la prescripción médica al iniciar el TAE tome como referencia la GPC, pero no tenga los datos reales y por tanto la adherencia a la GPC no acierte con la susceptibilidad microbiana.

Con respecto a la adherencia del TAE a la GPC y la efectividad del TAD, se observó que no existe asociación significativa entre ambos factores, esto podría deberse a que a pesar de que luego de obtener los resultados de los estudios de identificación y susceptibilidad bacteriana se cambió la prescripción a un antimicrobiano que fuera efectivo contra el agente etiológico, ya habían pasado 3 a 7 días por lo cual el agente etiológico podría haber comprometido más el tejido y por tanto elevado la cantidad de días necesarios para resolver la infección y por tanto los signos y síntomas del paciente, como indica el estudio de Lee ⁸⁰ donde indica que los pacientes con síntomas no graves deben recibir el tratamiento con el antimicrobiano adecuado antes de las 48 horas después de haber sido diagnosticados y antes de 1 hora para pacientes críticos.

Finalmente , se tomó como referencia para medir la efectividad del TAD la cantidad de días que duró el tratamiento según el tipo de ITU como indica la GPC del MINSA ya que no existen estudios de predicción de la mortalidad de ITU con respecto al TAE iniciado, aunque esta decisión podría no tener relación real con respecto a la eficacia del tratamiento, esto puede deberse a la gran variabilidad de pacientes por cada caso, como indica la revisión realizada por Nicolle⁸¹, en la cual se buscaron distintos casos clínicos y trabajos de investigación publicados en Pubmed y otras revistas teniendo como conclusión que la cantidad de días de tratamiento finalmente dependerá de la evolución del pacientes, así como los factores de edad, manipulación del tracto urinario, primer episodio de ITU o si es un paciente reincidente en esta enfermedad, entre otros.

8. CONCLUSIONES

- 1) Se determinaron los antimicrobianos prescritos a los pacientes, de las cuales 60 (83,3%) prescripciones emplearon ceftriaxona, 2 (2,8%) cefepima, 1 (1,4%) meropenem, 6 (8,3%) ertapenem, 2 (2,8%) imipenem y 1 (1,4%) piperacilina + tazobactam en las dosis adecuadas.
- 2) Del total de prescripciones, el 66,7% (48) tuvieron adherencia a la guía del HCMN al iniciar el TAE y 33,3% (24) se adhirieron al criterio clínico.
- 3) El 52,8% (38) prescripciones acertaron con la susceptibilidad antimicrobiana, donde del total de prescripciones del TAE el 22,2% (16) culminó sin cambio, 40,3% (29) rotó a un antimicrobiano para cubrir la susceptibilidad antimicrobiana, el 23,6% (17) cambió de antimicrobiano a uno de menor espectro y el 12,5% (9) cambió de antimicrobiano a uno de menor espectro y cambió a vía oral el tratamiento, finalmente 1,4% (1) suspendió el tratamiento antes de tiempo por mejora del paciente.
- 4) La adherencia de la prescripción a la GPC del HCMN no tuvo relación con respecto a la efectividad del TAE: susceptibilidad del agente etiológico al antimicrobiano ni la efectividad del TAD: cese o disminución de síntomas en la cantidad de días que indica el MINSA que debería durar el tratamiento según el tipo de ITU.

9. RECOMENDACIONES

- 1) En un estudio similar al presente debe ampliarse la cantidad de tiempo o de la muestra en estudio con el fin de que el análisis tenga mayor robustez estadística.
- 2) Se deben realizar estudios de predicción de la mortalidad de casos de ITU y su relación con respecto al tiempo en que se recibe el tratamiento antimicrobiano adecuado.
- 3) Se debe agregar la cantidad de días que dura el tratamiento a la GPC del HCMN.
- 4) Se debe realizar en todos los casos de culminado el tratamiento un examen de urocultivo.
- 5) Se debe realizar continuamente recopilación de datos en los casos donde prima el criterio clínico y no el seguimiento de la GPC para poder analizar y si corresponde adecuar a nuevos criterios la guía usada actualmente.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud (MINSA) – Oficina General de Tecnologías de la información. PERÚ: Hombres hospitalizados, según causas y grupos de edad. 2017.
2. Ministerio de Salud (MINSA) – Oficina General de Tecnologías de la información. PERÚ: Mujeres hospitalizadas según causas y grupos de edad. 2017.
3. Tejada PJ, Huarcaya JM, Melgarejo GC, Gonzales LF, Cahuana J, Pari RM, et al. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *An Fac Med.* 2015;76(2):161.
4. Falconi AR, Nolasco MI, Bedoya A. Factores asociados a bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes internados en un hospital general de Lima. [Tesis Bachiller]. Lima: Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018.
5. Berrios ZK. Resistencia antimicrobiana de Enterobacterias y uso antimicrobiano en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Dos de Mayo. [Tesis Profesional]. Lima: Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2005.
6. Fernández D, García C, Zegarra J, Granados L. Susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos de secreción endotraqueal en la unidad de cuidados intensivos de un hospital nacional de Lima, 2016. *Rev Medica Hered.* 2017;28(4):236.
7. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589–96.
8. Valderrama SL, González PF, Caro MA, Ardila N, Ariza B, Gil F, et al. Factores de riesgo para bacteriemia adquirida en el hospital por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos en un hospital colombiano. *Biomédica.* 2016;36:69–77.
9. Guirao X, Arias J, Ma Badía J, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Cir Esp.* 2010;87(2):63–81.
10. Gradel KO, Jensen US, Schønheyder HC, Østergaard C, Knudsen JD, Wehberg S, et al. Impact of appropriate empirical antibiotic treatment on recurrence and mortality in patients with bacteraemia: A population-based cohort study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):1–9.
11. Gattarello S, Ramírez S, Almarales JR, Borgatta B, Lagunes L, Encina B, et al. Causes of non-adherence to therapeutic guidelines in severe community-acquired pneumonia. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(1):44–50.

12. Gutiérrez SG, García C, González JR, Saldaña GE. Empiric antibiotic efficacy in abdominal sepsis. *Rev Lat Cir.* 2012;2(1):34–9.
13. Nazar JR, Lavados A, Daher O, Bischoff MC. Análisis microbiológico, epidemiológico y evolución clínica de los pacientes con bacteriemia en el Hospital Zonal de Esquel en el período 2007-2009. *Rev Argent Microbiol.* 2010;42(3):151–64.
14. Maldonado F, Llanos-zavalaga F, Mayca J. Uso y prescripción de medicamentos antimicrobianos en el Hospital de Apoyo de la Merced- Perú. *Rev Perú Med Exp Sal Pub.* 2002;19(4):181–5.
15. Suarez E. Resistencia antimicrobiana, perfil del país Perú. 2009.
16. Pérez MA, Calderón B, Comas B, Tarradas J, Borges M. Original Análisis de la concordancia del tratamiento antibiótico de pacientes con sepsis grave en Urgencias. *Rev Esp Quim.* 2015;28(6):295–301.
17. Sámillan R. Frecuencia de concordancia entre el tratamiento empírico y resultado de antibiograma en pacientes con infección de tracto urinario del Hospital de Lambayeque, 2013-2015. [Tesis Título Profesional]. Chiclayo: Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres; 2019.
18. Cuba J. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones urinarias en pacientes que acuden por consultorio externo del Hospital III ESSALUD Juliaca Mayo-Julio 2012. [Tesis Título Profesional]. Puno: Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Altiplano Puno; 2013.
19. Saldaña OG. Perfil etiológico y patrón de resistencia antibiótica en infecciones del tracto urinario intrahospitalaria en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Docente de Cajamarca, entre 1 de Enero y 31 de Diciembre del 2016. [Tesis Título Profesional]. Cajamarca: Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca; 2017.
20. Hernández EM, Marín Y, Carrazana D, Mildrey A, Villanueva Y. Consumo y resistencia a los antibacterianos en un hospital de segundo nivel. *Med Ele.* 2016;20(4):268–77.
21. Rios G, Astete M. Uso de meropenem en pacientes hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia. [Tesis Título Profesional]. Lima: Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019.
22. Maguiña C, Ugarte C, Montiel M. Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta Med Per.* 2006;23(2):15–20.
23. García V, León C, García C, Banda C, Mejía F, Seas C. Guía de Práctica Clínica de Infección del Tracto Urinario (ITU). Lima; 2015.
24. Maguiña Vargas C. Uso adecuado y racional de antibióticos. 2nd ed. *Uso Racional de Antibióticos.* Lima: Ciro Peregrino Maguiña Vargas; 2013. 61–63 p.
25. Murray R P, Rosenthal S K, Pfaller A M. *Pseudomonas y bacterias relacionadas.* In: *Microbiología médica.* 7th ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2013. p. 288–95.

26. Millán Y, Araque M, Ramírez A. Distribución de grupos filogenéticos, factores de virulencia y susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Escherichia coli* uropatógena. *Rev Chil infectología*. 2020;37(2):117–23.
27. Valdez LM. *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), un problema creciente en nuestros pacientes. *Rev Medica Hered*. 2017;28(3):139.
28. Zuleima E, Vegasa S De, Nieves B. *Acinetobacter* spp .: Aspectos microbiológicos , clínicos y epidemiológicos. 2005;
29. Vega DC, Berna LE, Villanueva S, Guzmán RA. Infecciones urinarias por *Candida* spp. estudio de 29 pacientes en un hospital general. *Med Interna Mex*. 2015;31(1):19–24.
30. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollman B. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos lactámicos B. In: Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13th ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Global Education Holdings; 2019. p. 1023–38.
31. Maartens MMJ, Swart CW, Pohl CH, Kock LJF. Antimicrobials, chemotherapeutics or antibiotics? *Sci Res Essays*. 2011;6(19):3927–9.
32. Waele JJ, Stove V, Verstraete AG, Lipman J, Carlier M, Roberts JA. Population pharmacokinetics and dosing simulations of amoxicillin/clavulanic acid in critically ill patients . *J Antimicrob Chemother*. 2013;(68):2600–8.
33. Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME. Ampicillin / Sulbactam Current Status in Severe Bacterial Infections. *Drugs*. 2007;67(13):1829–49.
34. Nicolle L, Shepherd A, Hoban D, Guzman Blanco M, Pallett A, Dinubile M, et al. Manejo de ITU Complicada en Urgencias. 2018;1–2.
35. Katzung B, Masters S, Trevor A. *Basic and Clinical Pharmacology*. 12th ed. Nueva Delhi: Tata McGraw Hill Education Private Limited; 2012.
36. Gillies M, Ranakusuma A, Hoffmann T, Thorning S. Common harms from amoxicillin: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials for any indication. *Can Med Assoc*. 2014;1–11.
37. Zhanel GG, Johanson C, Embil JM, Noreddin A, Gin A, Vercaigne L, et al. Ertapenem: review of a new carbapenem. *Expert RevAnti InfectTher*. 2005;3(1):23–39.
38. Drawz SM, Bonomo RA. Three Decades of B -Lactamase Inhibitors. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):160–201.
39. Miranda J, Pinto J, Faustino Arias DM, Sánchez-Jacinto B, Ramirez F. Antimicrobial resistance of uropathogens in older adults in a private clinic in Lima, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019;36(1):87–92.
40. García E, Aznar E, López Brea M, Alarcón T. Patrón de sensibilidad de aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii* en Madrid vs. Hong Kong. *Rev Española Quimioter*. 2006;19(Nº 1):45–50.
41. Harrison CJ, Bratcher D. Cephalosporins : A Review. *Pediatr Rev*.

- 2019;29(8):264–73.
42. Andraca J, Rodríguez E, Fundora A. Cefalosporinas. *Rev Cuba Farm.* 2001;35(3):219–24.
 43. Roos JF, Bulitta J, Lipman J, Kirkpatrick CMJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for cefepime dosing regimens in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2006;(58):987–93.
 44. Tam VH, Mckinnon PS, Akins RL, Drusano GL, Rybak MJ, Al TAMET. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepime in Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(6):1853–61.
 45. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med.* 2017;129(2):242–58.
 46. Mohr III JF. Update on the Efficacy and Tolerability of Meropenem in the Treatment of Serious Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 2008;47(s1):41–51.
 47. Rodloff AC, Goldstein EJC, Torres A. Two decades of imipenem therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(5):916–29.
 48. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: A review. *Clin Ther.* 2014;36(11):1489–511.
 49. Derevianko I, Nefedova L, Lavrinova L. Effectiveness of imipenem/cilastatin (Tienam, MSD) in treating complicated infections in urology. *Urologiia.* 2002;(3):21–5.
 50. Sharma PC, Jain A, Jain S. Fluoroquinolone antibacterials: A review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Pol Pharm - Drug Res.* 2009;66(6):587–604.
 51. Scheld WM. Maintaining Fluoroquinolone Class Efficacy: Review of Influencing Factors. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(1):1–9.
 52. Sharma PC, Jain A, Jain S, Pahwa R, Yar MS. Ciprofloxacin: review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2010;25(4):577–89.
 53. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollman B. Aminoglucósidos. In: Goodman y Gilman *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 13th ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Global Education Holdings; 2019. p. 1039–46.
 54. Jenkins A, Thomson AH, Brown NM, Semple Y, Sluman C, MacGowan A, et al. Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: Do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(10):2754–9.
 55. Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: An overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(6):1–18.
 56. Chen C, Chen Y, Wu P, Chen B. Update on new medicinal applications of

- gentamicin: Evidence-based review. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(2):72–82.
57. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(9):2456–64.
 58. Albelo ALN, Tallet AV. Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos. *Rev Cuba Farm.* 2010;44(4):533–46.
 59. Bustos MZ. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. *Rev la Fac Med la UNAM.* 2013;56(3):5–11.
 60. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollman B. Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13th ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Global Education Holdings; 2019. 957-1024 p.
 61. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):103–20.
 62. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(2):156–67.
 63. Arnao L, Celis JC. Consumo , indicación y prescripción de antibióticos de reserva en los Servicios de Medicina Interna , Cirugía General y Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud. [Tesis Bachiller]. Lima: Facultad de Medicina humana de la Universidad Nacional Mayor de San marcos; 2007.
 64. Llanos KH, Pérez R del P. Frecuencia de infecciones nosocomiales en unidades de observación de emergencia de dos hospitales de tercer nivel en el Perú. [Tesis Bachiller]. Lima: Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018.
 65. Kim H. Statistical notes for clinical researchers : Chi-squared test and Fisher 's exact test. *Restor Dent Endod.* 2017;7658:152–5.
 66. Arteaga K, Panduro V. Adecuada prescripción antimicrobiana en servicios de medicina interna en un hospital público de Perú. *Acta Medica Peru.* 2017;33(4):275.
 67. Ramos A, Cornide I, Marcos R, Calvo E. Calidad de la prescripción de antibióticos en un servicio de urgencia hospitalario. *An Med Interna.* 2005;22(6):266–70.
 68. Rumiche J, Vasquez S, Ricaldi R, Hernández E, Rosales A, Salazar E, et al. Evaluación del uso de antimicrobianos de reserva por pacientes hospitalizados en establecimientos de salud. *Cienc Invest.* 2008;11(2):7–15.
 69. Gonzales DE, Jaulis JF, Tapia EZ, Samalvides F. Sensibilidad antibiótica de bacterias causantes de infecciones del tracto urinario en un hospital general.

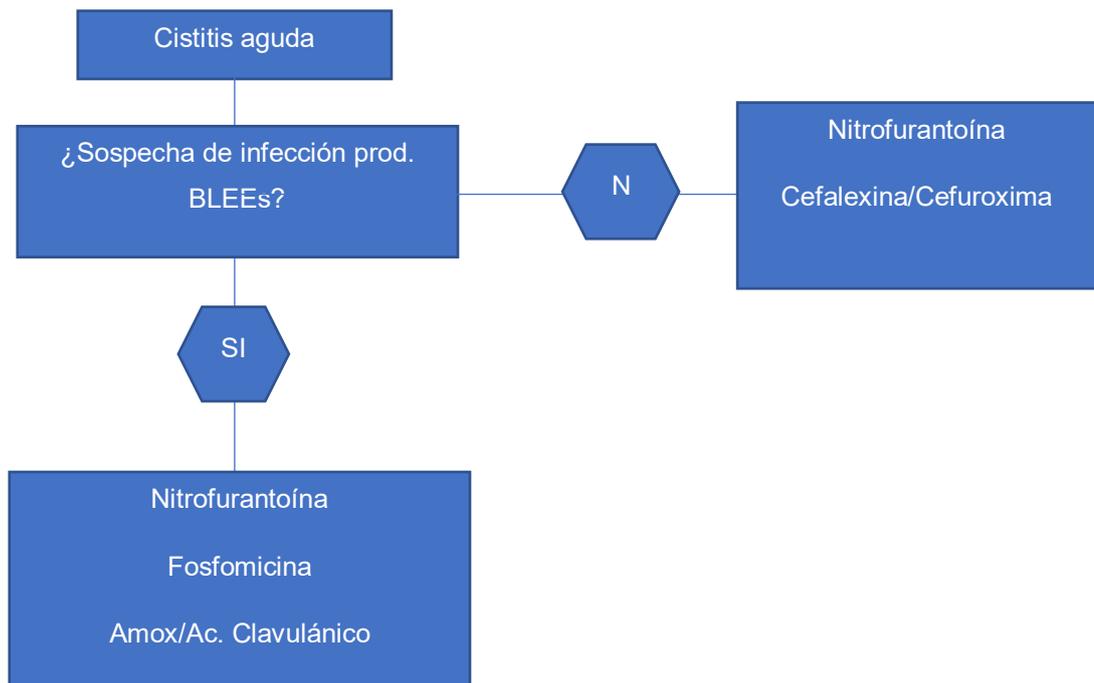
- Enero – junio 2008. *Rev Medica Hered.* 2012;20(1):11.
70. Luján D, Pajuelo G. Frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de patógenos aislados en infección del tracto urinario. *Rev Biomédica.* 2008;19(2):110–5.
 71. García MA, Noguerado A. La infección del tracto urinario en los servicios de medicina interna. *Rev Clin Esp.* 2010;210(11):537–44.
 72. De Lucas C, Cela J, Angulo AM, García M, Piñeiro R, Cilleruelo MJ, et al. Infecciones del tracto urinario: Sensibilidad antimicrobiana y seguimiento clínico. *An Pediatr.* 2012;76(4):224–8.
 73. Miren E. Guía de tratamiento empírico de las enfermedades infecciosas. Antibiótica DC de P, editor. Comité de Política Antibiótica. Donostia: Hospital Universitario Donostia; 2012. 9–45 p.
 74. Cruzalegui C, Gómez M, Acuña D, Ríos A, Elescano JL, Ortega U, et al. Guía de práctica clínica para el manejo de la infección de tracto urinario no complicada. Lima; 2019.
 75. Márquez E, Corzo JE, Artacho S, Gómez J. Modification of empirical antimicrobial regimen during the first 72 hours of hospitalisation. *Farm Hosp.* 2008;32(4):208–15.
 76. Neo HY, Tan KT, Caroline C, Wei-Han Ng D, Pei-Ying Ho E, Lim JP, et al. Higher rates of carbapenem-related seizures in older hospitalised adults. *Intern Med J.* 2020;50(1):123–7.
 77. Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev.* 2007;39(4):647–57.
 78. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: Implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2819–22.
 79. Barrera K. Calidad de la historia clínica de la unidad de observación en el servicio de emergencia del Centro Médico Naval en el tercer trimestre del año 2016. Universidad César Vallejo. . [Tesis Maestral]. Lima: Facultad de Medicina de la Universidad Cesar Vallejo; 2017.
 80. Lee C, Lee C, Hong M, Tang H, Ko W. Timing of appropriate empirical antimicrobial administration and outcome of adults with community-onset bacteremia. 2017;1–9.
 81. Nicolle LE, Evans G, Laverdieve M, Phillips P, Quan C, Rotstein C. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(6):349–60.
 82. Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D, Bautista V, Rodríguez MC, Velasco M, et al. Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32(6):534–7.
 83. Patel J, Weinstein M, Eliopoulos G, Jenkins S, Lewis J, Limbago B, et al.

Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed.
Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017. 18–31 p.

11. ANEXOS

1. Guía de Práctica Clínica de Infección del Tracto Urinario (ITU) propuesta por el Hospital Cayetano Heredia y aprobada por el MINSA²³

Flujograma 1. Manejo antibiótico empírico para cistitis aguda



Flujograma 2. Manejo antibiótico empírico para pielonefritis aguda

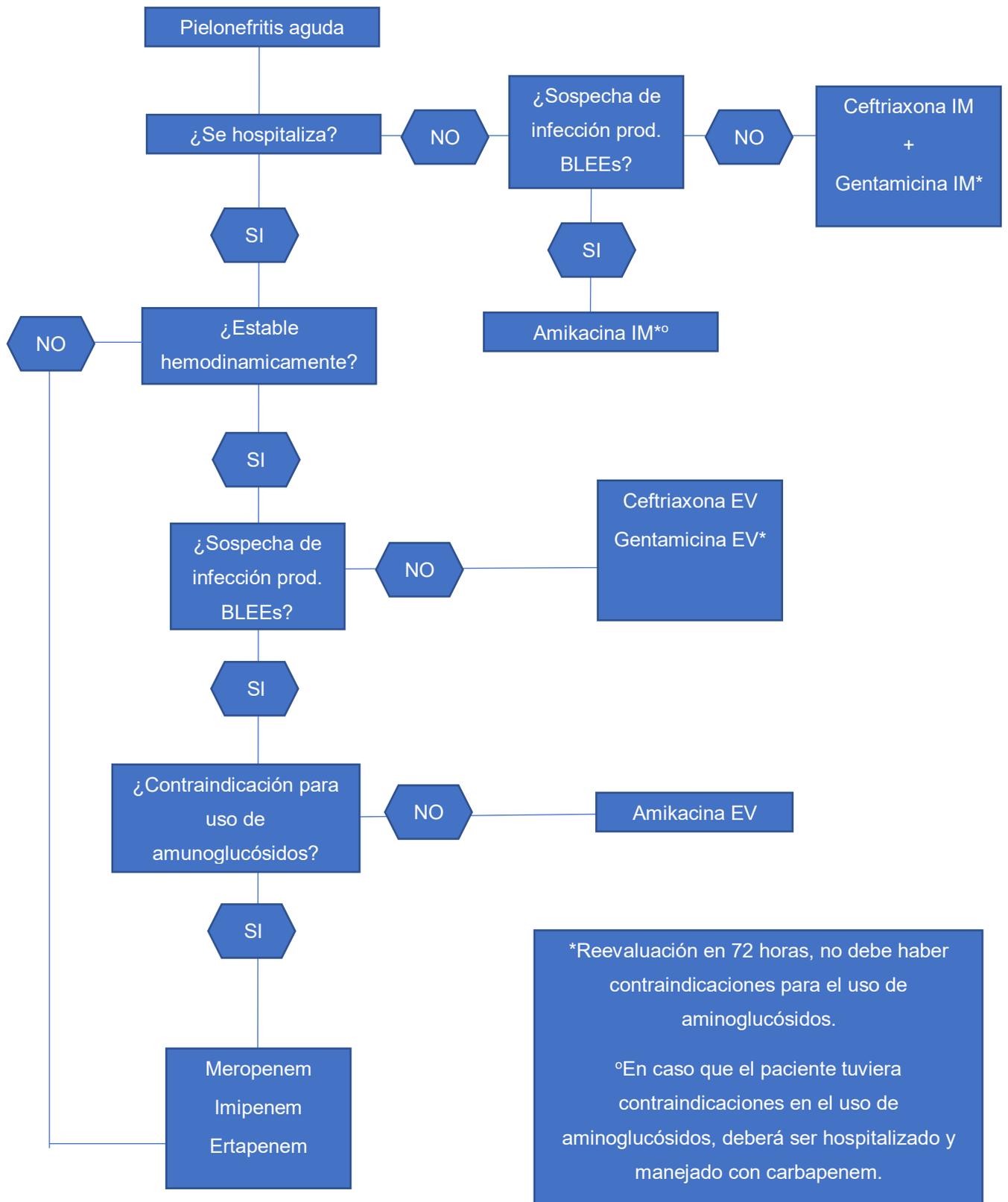


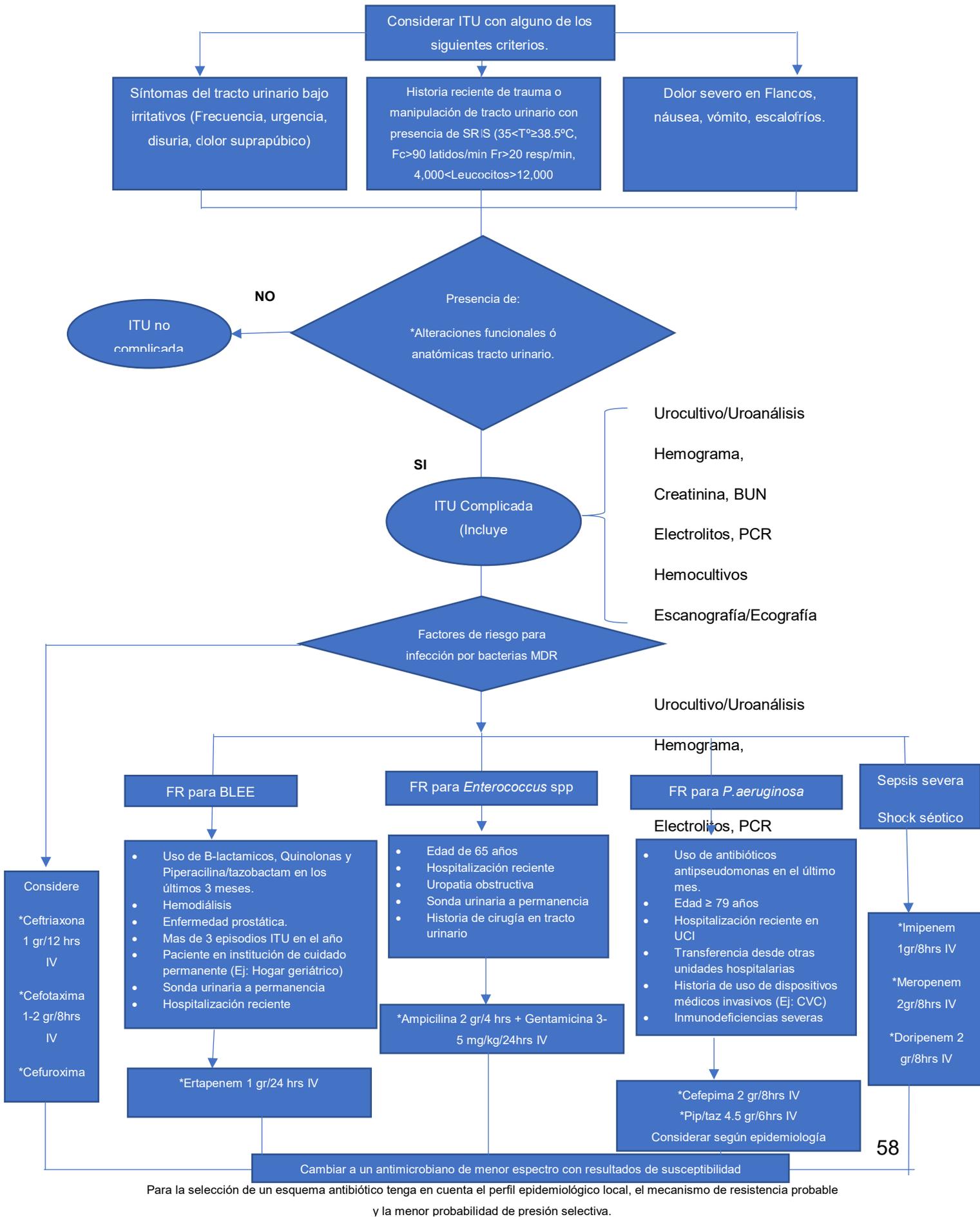
Tabla 19. Posología de los antibióticos para el tratamiento de ITU

Antibiótico	Presentación	Frecuencia	Vía
Amikacina	15 mg/kg/peso	Cada 24h	IM/EV
Amoxicilina – Ac. Clavulánico	500 mg/125 mg	Cada 8h	Oral
Cefalexina	500 mg	Cada 6h	Oral
Cefuroxima	500 mg	Cada 12h	Oral
Ceftriaxona	2 g	Cada 24h	IM/EV
Ertapenem	1 g	Cada 24h	IM/EV
Fosfomicina	3 g	Dosis única	Oral
Gentamicina	3-5 mg/kg/peso	Cada 24h	IM/EV
Imipenem	1 g	Cada 8h	EV
Meropenem	1 g	Cada 8h	EV
Nitrofurantoina	100 mg	Cada 6h	Oral
Nitrofurantoina (macrocrisales, de liberación prolongada)	100 mg	Cada 12h	Oral

Tabla 20. Duración de tratamiento según tipo de ITU recomendado por el MINSA

Tipo	No Complicada	Complicada
Cistitis	5-7 días	7-10 días
Pielonefritis	7 días	7-14 días

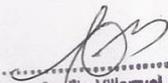
2. Guía de Práctica Clínica de Infección del Tracto Urinario (ITU) empleada en el Hospital Centro Médico Naval

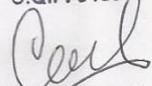


3. Formato de recolección de datos sobre el ingreso del paciente y el inicio del TAE durante el TAE.

Formato de recolección de datos sobre el ingreso del paciente y el inicio del TAE durante el TAE

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS DEL PACIENTE				
DATOS DEL PACIENTE (INGRESO):				
NOMBRE:				
EDAD:				
SERVICIO QUE SOLICITA LA UFC QUE INICIA EL TAE				
SERVICIO DONDE SE HOSPITALIZA				
DIAGNOSTICOS				
BILIRRUBINA mg/dL (valores observados durante el tto)	Directa (0.1 a 0.3)	Indirecta (0.4 a 0.8)	Total (0.4 a 1.2)	Se incluye
CREATININA mg/dL (valores observados durante el tto)	Mujeres (0.6 a 1)	Hombres (0.8 a 1.3)		Se incluye
SINTOMAS PRESENTADOS AL INICIAR EL TAE				
EXAMENES REALIZADOS				
ANTECEDENTES				
ANTIMICROBIANO USADO ANTES DEL INGRESO y fecha de uso				
SOBRE LA UFC (TRATAMIENTO EMPÍRICO)				
0	Fecha	Antimicrobiano	Dosis	Días
TRATAMIENTO SOLICITADO				
TRATAMIENTO APROBADO SI FUE RECHAZADO, INDICAR EL MOTIVO:				
SOBRE LA UFC (REESCALAMIENTO)				
1	Fecha	Antimicrobiano	Dosis	Días
MOTIVO DE REESCALAMIENTO				
TRATAMIENTO SOLICITADO				
TRATAMIENTO APROBADO SI FUE RECHAZADO, INDICAR EL MOTIVO:				
2	Fecha	Antimicrobiano	Dosis	Días
MOTIVO DE REESCALAMIENTO				
TRATAMIENTO SOLICITADO				
TRATAMIENTO APROBADO SI FUE RECHAZADO, INDICAR EL MOTIVO:				
FECHA EN QUE CULMINO EL TAE				


 Dra. Ceddía Villamuel Sandozú
 Químico Farmacéutico Especialista
 Farmacia Hospitalaria
 C.Q.F. 04350


 Dra. Olga Coronel Chamache
 Químico Farmacéutico
 Especialista en Farmacia Hospitalaria
 CQF: 00199 ENE. 053


 Capitán de Fragata SM (MC)
 Jefe del Departamento de Emergencia
 Y Cuidados Críticos
 Anibal MARQUINA Gálvez
 02093030

4. Formato de recolección de datos sobre los resultados del estudio de identificación y susceptibilidad bacteriana validado.

Formato de recolección de datos sobre los resultados del estudio de identificación y susceptibilidad bacteriana

SOBRE EL UROCULTIVO		
BACTERIA AISLADA		
GRUPO ANTIMICROBIANO	ANTIMICROBIANO	SUSCEPTIBILIDAD
PENICILINAS	Amoxicilina + Ácido clavulánico	
	Ampicilina	
	Piperacilina + Tazobactam	
	Oxacilina	
CEFALOSPORINAS	Cefepime	
	Cefotaxima	
	Cefuroxima	
	Ceftazidima	
	Cefoxitina	
QUINOLONAS	Ácido Nalidixico	
	Norfloxacinó	
	Ciprofloxacino	
	Levofloxacino	
CARBAPENEMS	Meropenem	
	Imipenem	
	Ertapenem	
AMINOGLUCOSIDOS	Amikacina	
	Gentamicina	
	Tobramicina	
OTROS	Colistina	
	Tigeciclina	
	Fosfomicina	
	Vancomicina	
	Aztreonam	
	Linezolid	
	Nitrofurantoina	
	Sulfametoxazol + trimetropin	

- ESBL: Betalactamasa de espectro extendido
- BLAC: Betalactamasa
- CIM: mcg/mL
- S: Sensible
- I: Intermedio
- R: Resistente

Antimicrobiano prescrito en el TAE

.....
 Dra. Cecilia Villarreal Bandozú
 Químico Farmacéutico Especialista
 Farmacia Hospitalaria
 C.Q.F. 04350

.....
 Dra. Olga Coronel Chamache
 Químico Farmacéutico
 Especialista en Farmacia Hospitalaria
 CQFP. 00199 RNE. 053

.....
 Capitán de Fragata SN (MC)
 Jefe del Departamento de Emergencia
 y Cuidados Críticos
 Anibal MARQUINA Gálvez
 02093030



6. Formato de recolección de datos sobre la evolución del paciente y el cese, disminución o aumento de signos y síntomas

Formato de recolección de datos sobre la evolución del paciente y el cese, disminución o aumento de signos y síntomas.

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS DEL PACIENTE	
DATOS DEL PACIENTE (INGRESO):	
NOMBRE:	
EDAD:	
SERVICIO DONDE SE HOSPITALIZA	
DIAGNOSTICOS	
SINTOMAS PRESENTADOS AL INICIAR EL TAE	
ANTECEDENTES	
ANTIMICROBIANO PRESCRITO EN EL TAE	Fecha
SIGNOS Y SINTOMAS	
Disuria, hematuria, tenesmo vesical, dolor en la región lumbar	
Náuseas y vómitos	
Temperatura mayor a 38°C	
Malestar general, pérdida de conciencia.	
Valores de presión arterial (\geq 90/60 mm Hg)	
Temperatura menor a 35°C	

- Aumento de síntomas: A
- Mantenimiento de síntomas: M
- Disminución de síntomas: D
- Cese de síntomas: C


 Capitán de Fragata SM (MC)
 Jefe del Departamento de Emergencia
 Y Cuidados Críticos
 Anibal MARQUINA Gálvez
 02093030


 Dra. Caetle Villarreal Bendezú
 Químico Farmacéutico Especialista
 Farmacia Hospitalaria
 C.Q.F. 04350


 Dña. Mija Coronel Chamache
 Químico Farmacéutico
 Especialista en Farmacia Hospitalaria
 CQFP. 00199 RNE. 053