

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Características clínico-epidemiológicas de los pacientes internados en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera del 30 de junio de 2010 al 31 de enero de 2016 que recibieron tratamiento con meropenem**

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría para optar al grado académico de Especialista en Pediatría

Dr. Daniel Andrés Rivera Salgado

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica  
2017**

## Investigadores

Investigador principal:

- Dr. Daniel Andrés Rivera Salgado
  - Residente Pediatría
  - Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
  - Correo electrónico: [d\\_rivera44@hotmail.com](mailto:d_rivera44@hotmail.com)

Subinvestigadores:

- Dra. María Luisa Ávila-Agüero
  - Pediatra Infectóloga
  - Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
  - Correo electrónico: [avilaaguero@gmail.com](mailto:avilaaguero@gmail.com)

## **DEDICATORIA**

*A Dios  
A mi futura esposa  
A mis papás y mi hermana*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A todos mis profesores y profesoras por la  
revisión crítica del presente trabajo*

## CARTA DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO

Sistema de Estudios de Postgrado  
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación “Características clínico-epidemiológicas de los pacientes internados en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera del 30 de junio de 2010 al 31 de enero de 2016 que recibieron tratamiento con meropenem”, sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el CEC del Hospital Nacional de Niños con el código CEC-HNN-028-2017.

Sin otro particular, se suscribe atentamente



Dr. Daniel Andrés Rivera Salgado  
Cédula: 1-1433-0349  
Código Médico: 12415

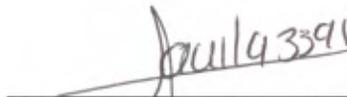
UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACION

Características clínico-epidemiológicas de los pacientes internados en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera del 30 de junio de 2010 al 31 de enero de 2016 que recibieron tratamiento con meropenem

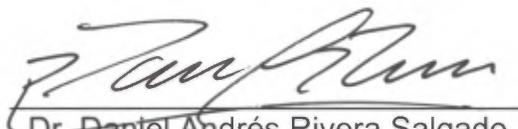
Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría



Dra. Lydianna Ávila de Benedictis  
Asistente especialista en Pediatría  
y Neumología Pediátrica  
Coordinadora Posgrado Pediatría



Dra. María Luisa Ávila-Agüero  
Asistente especialista en Pediatría e  
Infectología Pediátrica  
Tutor académico



Dr. Daniel Andrés Rivera Salgado  
Autor principal

## TABLA DE CONTENIDOS

Investigadores.....	ii
DEDICATORIA .....	iii
HOJA DE APROBACIÓN .....	iv
RESUMEN.....	vi
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS .....	vii
ABREVIATURAS .....	viii
Introducción.....	9
Uso de carbapenémicos en pediatría .....	10
Uso en meningitis.....	11
Uso en neutropenia febril.....	12
Uso en neumonía .....	12
Uso en infección intraabdominal .....	13
Uso en infección de piel, tejidos blandos y osteoarticulares .....	13
Uso en infección urinaria .....	14
Inclusión de meropenem en la LOM .....	14
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVOS .....	17
PACIENTES Y METODOS .....	18
ASPECTOS ETICOS.....	20
FUENTES DE FINACIMIENTO.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES .....	29
ANEXOS.....	30
Anexo 1. Hoja de recolección de recolección de datos.....	30
Anexo 2. Tablas y figuras .....	32
BIBLIOGRAFIA .....	38

## RESUMEN

**Introducción:** Las bacterias gram-negativas multirresistentes se han convertido en un verdadero desafío terapéutico y siendo una de las pocas opciones terapéuticas contra estas, los antibióticos carbapenémicos deben utilizarse de forma consciente para infecciones severas, donde los beneficios del tratamiento sobrepasen los riesgos de inducción de resistencia. El objetivo de esta investigación fue describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera que recibieron tratamiento con meropenem.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo observacional, basado en una muestra de pacientes hospitalizados entre el 30 de junio de 2010 al 31 de enero de 2016 en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera que recibieron como tratamiento antibiótico Meropenem.

**Resultados:** 181 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. El servicio con más prescripciones fue la Unidad de Cuidados Intensivos (34%), y el diagnóstico más frecuente para su indicación fue shock séptico (29%). El motivo de prescripción fue empírico en 62% de los casos y en 34% de los casos se realizó interconsulta al Servicio de Infectología previa indicación. 52% de los pacientes recibieron al menos tres antibióticos antes del inicio de Meropenem. De todas las prescripciones empíricas, 73% tuvieron cultivos negativos, y solo en un 6% de los casos se suspendió el antibiótico con el resultado del cultivo. El germen más frecuentemente aislado por el cual se prescribió meropenem de forma dirigida fue *Escherichia coli* portadora de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (24%). 24% de los pacientes incluidos en el estudio fallecieron durante la hospitalización.

**Conclusiones:** Los servicios que más utilizan meropenem son las unidades de Cuidados Intensivos, Hemato-oncológicas, e Infectología. Meropenem es un medicamento eficaz, y su indicación es empírica la mayor parte del tiempo, y no guiada por el servicio de Infectología. Además, la población pediátrica hospitalizada que llega a ameritar uso de meropenem está asociada a un nivel de mortalidad alto.

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tablas</b>	<b>Página</b>
Tabla 1. Eficacia clínica de meropenem vs otros antibióticos para el tratamiento de infecciones en niños de acuerdo con varios estudios	7
Tabla 2. Indicaciones aprobadas por la FDA en los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) para tres carbapenémicos en niños	8
Tabla 3. Operacionalización de variables	29
Tabla 4. Características demográficas de los pacientes que recibieron meropenem durante el periodo de estudio	29
Tabla 5. Estancia hospitalaria, duración del tratamiento, y tiempo para inicio de meropenem	30
Tabla 6. Antibióticos recibidos concomitante y previamente al meropenem	30
Tabla 7. Conducta previa y posterior al inicio de meropenem	31
Tabla 8. Efectos adversos, evolución clínica y mortalidad	31
<b>Figuras</b>	
Figura 1. Proceso de selección de los sujetos de estudio	32
Figura 2. Servicio de indicación de meropenem	32
Figura 3. Diagnósticos de indicación de meropenem	33
Figura 4. Antibióticos recibidos previo a meropenem	33
Figura 5. Antibióticos recibidos concomitantemente con meropenem	34
Figura 6. Germen aislado en cultivo en indicación dirigida	34

## **ABREVIATURAS**

- BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido
- CEC: Comité Ético Científico
- Estados Unidos de América: EEUU
- FDA: Food and Drug Administration
- HNN: Hospital de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
- LOM: Lista Oficial de Medicamentos
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

## Introducción

Los antibióticos carbapenémicos son de los antimicrobianos con mayor espectro que existen hoy en día. Su estructura molecular posee una estabilidad especial que los hace resistentes a la hidrólisis por enzimas como la beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE), y la beta-lactamasa de tipo AmpC<sup>1</sup>. Esto los hace los medicamentos de elección para el tratamiento empírico de infecciones en donde se sospecha gérmenes productores de BLEE, beta-lactamasa de tipo AmpC inducible, y pacientes con antecedente de haber recibido antibióticos de amplio espectro previamente, pero a la vez la prescripción de los mismos debe restringirse forma consciente para niños con infecciones severas, donde los beneficios del tratamiento claramente sobrepasen los riesgos de inducción de resistencia<sup>2</sup>.

Las bacterias gram-negativas multirresistentes se han convertido en un verdadero desafío terapéutico, en pacientes críticos y/o con infecciones nosocomiales, y han ido ganando importancia en el ambiente hospitalario, principalmente en cuanto a mortalidad. Un estudio reciente por Wang et al con 138 pacientes infectados con bacterias gram-negativas multirresistentes mostró una mortalidad de 25.4% durante un periodo de observación de 4 años<sup>3</sup>. Otro estudio por Ozsurekci et al con 97 niños infectados por bacterias gram-negativas mostró una mortalidad de 32.3% en el grupo infectado por bacterias gram-negativas resistentes a carbapenémicos<sup>4</sup>. Por esto, y por el aumento en la aparición de bacterias multi-resistentes, el uso de carbapenémicos debe ser racional, ya que un uso inadecuado puede llevar al desarrollo de gérmenes multirresistentes<sup>2</sup>. A pesar de esto, se ha visto en algunos estudios que más de la mitad de prescripción de antibióticos en el ambiente intrahospitalario no se hace correctamente<sup>2,5,6</sup>. Inclusive, se ha visto que hasta 29% de la prescripción de antibióticos de amplio espectro no está justificada<sup>7</sup>.

Un resumen de varios estudios realizados en los años 90 fue confeccionado por Bradley *et al*<sup>8</sup> en cuanto al tratamiento de diversas infecciones bacterianas en niños [Tabla 1]. A pesar de que no existen guías concretas para la indicación de

carbapenémicos dirigidas específicamente para niños, el consenso actual en cuanto a la indicación de los carbapenémicos es que estos se deben reservar para el tratamiento de infecciones severas polimicrobianas o infecciones por bacterias gramnegativas que sean resistentes a otros beta-lactámicos<sup>1</sup>.

Tabla 1. Eficacia clínica de meropenem vs otros antibióticos para el tratamiento de infecciones en niños de acuerdo con varios estudios

Tipo de infección	Meropenem		Comparador		Diferencia
	Pacientes evaluables	Respuesta satisfactoria	Pacientes evaluables	Respuesta satisfactoria	
<b>Meningitis</b>	112	110 (98)	109	105 (96)	
<b>Vía respiratoria inferior</b>	144	142 (99)	123	118 (96)	2.7 (- 1.3 a 6.7)
<b>Tracto urinario</b>	86	85 (99)	44	43 (98)	1.1 (-3.8 a 6.1)
<b>Septicemia</b>	39	39 (100)	27	26 (96)	3.7 (- 3.4 a 10.8)
<b>Piel y anexos</b>	48	47 (98)	41	38 (93)	5.2 (- 3.7 a 14.2)
<b>Intraabdominal</b>	22	20 (91)	13	12 (92)	- 1.4 (- 20.2 a 17.4)
<b>Infecciones generales no-SNC</b>	339	333 (98)	248	237 (96)	2.7 (- 0.3 a 5.6)
<b>Infecciones generales SNC y no-SNC</b>	451	443 (8)	357	342 (6)	

Tomado de Bradley JS, Faulkner KL, Kaugman KP. Efficacy, safety and tolerability of meropenem as empiric antibiotic therapy in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(8):749–757

### Uso de carbapenémicos en pediatría

Actualmente, tres carbapenémicos están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para uso en niños mayores de 3 meses: imipenem-cilastatina, meropenem y ertapenem. Entre ellos existen diferencias en cuanto a espectro de actividad, perfiles de seguridad, propiedades farmacológicas, e indicaciones. Las indicaciones aprobadas por la FDA en los Estados Unidos de América (EEUU) para los diferentes carbapenémicos en niños se anotan en la Tabla 2.

Tabla 2. Indicaciones aprobadas por la FDA en los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) para tres carbapenémicos en niños

Fármaco	Imipenem-cilastatina	Meropenem	Ertapenem
<b>Indicación aprobada por la FDA</b>	Infección de piel y tejidos blandos	Infección de piel y tejidos blandos	Infección de piel y tejidos blandos
	Infección del tracto respiratorio inferior	Infección intraabdominal	Infección urinaria
	Infección del tracto urinario	Meningitis	Bronconeumonía adquirida en la comunidad
	Septicemia		Infección intraabdominal
	Infección intraabdominal		Profilaxis para cirugía colorrectal
	Infección osteoarticular		
	Endocarditis		
	Infección polimicrobiana		

Tomado de <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Actualizado en mayo de 2016

### Uso en meningitis

El meropenem está aprobado por la FDA (Federal Food and Drug Administration) desde 1996 para su uso en niños de > 3 meses de edad con meningitis bacteriana; no así el imipenem, ya que se ha asociado con la aparición de convulsiones<sup>1,9</sup>. En países como Estados Unidos (EEUU), en donde la incidencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a cefotaxime es alta (> 5%), el tratamiento de primera línea para estas infecciones incluye terapia combinada con vancomicina + cefotaxime/ceftriaxona o monoterapia con meropenem.

De los primeros estudios prospectivos realizado en niños sobre el uso de meropenem fue está uno realizado por Klugman *et al* en 1995<sup>10</sup>, que comparó el uso de cefotaxime vs meropenem para el tratamiento de meningitis bacteriana, y encontró eficacia similar entre ambos para la erradicación de los microorganismos causantes del cuadro y esterilización del líquido cefalorraquídeo (LCR), así como buena tolerancia y baja incidencia de convulsiones. Otro estudio prospectivo randomizado a doble ciego de 1999 comparó las tasas de curación entre episodios de meningitis bacteriana tratados con cefotaxime vs episodios tratados con meropenem, encontrando resultados similares entre ambos (97% meropenem vs 96% cefotaxime)<sup>11</sup>.

### **Uso en neutropenia febril**

El tratamiento empírico inicial para la neutropenia febril en pacientes oncológicos incluye un beta-lactámico con actividad anti-*Pseudomonas* (recomendación IA según las guías de la American Society of Oncology), tales como piperacilina-tazobactam, ticarcilina-clavulanato, o cefepime, o bien un Carbapenémico (recomendación IA según las guías de la American Society of Oncology) como imipenem o meropenem. Con ninguno de los anteriores se ha visto diferencia en mortalidad, falla terapéutica, o efectos adversos (carbapenémicos se han asociado con mayor colitis pseudomembranosa que los demás)<sup>12</sup>.

### **Uso en neumonía**

Los carbapenémicos se han ido convirtiendo poco a poco en tratamientos de elección para neumonías nosocomiales, principalmente con el aumento en la prevalencia de gérmenes multirresistentes causantes de neumonía. Otro grupo de pacientes que obtiene un beneficio importante de la monoterapia con meropenem son los pacientes con fibrosis quística e infección por *Pseudomonas aeruginosa*, con desarrollo mínimo de resistencia<sup>1</sup>.

En cuanto al tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, existen varios estudios que han analizado el uso de meropenem. Uno de los primeros estudios prospectivos que analizaron el uso de meropenem en niños con infecciones no-SNC fue realizado en 1995<sup>13</sup>. Este fue un estudio randomizado multicéntrico con 170 niños hospitalizados por infecciones bacterianas, en donde se encontró una respuesta clínica de 98% en los niños tratados con meropenem como monoterapia en comparación con 93% de los niños tratados con cefotaxime, con efectos secundarios mínimos y autolimitados. El estudio realizado por Schuler *et al*<sup>13</sup> con pacientes con diferentes infecciones bacterianas encontró una eficacia clínica de 99% en el grupo de pacientes con neumonía tratados con meropenem vs 96% de los tratados con otro antibiótico.

### **Uso en infección intraabdominal**

La indicación de la FDA en cuanto al uso de meropenem en infecciones intraabdominales en niños es para el tratamiento de niños de cualquier edad con apendicitis complicada y peritonitis causada por *Streptococcus* del grupo viridans, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, y *Peptostreptococcus sp*<sup>9</sup>.

Dado que estas infecciones son en su mayoría causadas por múltiples gérmenes, y sensibles a carbapenémicos, estos llegan a ser una opción adecuada para su tratamiento como monoterapia<sup>1,14,15</sup>. El estudio de Schuler *et al* mencionado anteriormente encontró una eficacia clínica de 91% del grupo con infección intraabdominal tratado con meropenem vs 92% del grupo con infección intraabdominal tratado con otro antibiótico<sup>13</sup>. Otro estudio con 87 pacientes en la fase convaleciente de apendicitis complicada encontró que meropenem es una alternativa costo-efectiva como tratamiento ambulatorio en el hogar<sup>16</sup>.

En cuanto al imipenem, un estudio de 1997 randomizado a doble ciego con 217 pacientes con infección intraabdominal complicada encontró que el uso de cefepime + metronidazol logró un mayor porcentaje de cura (88%) en comparación con imipenem + cilastatina (76%), sin embargo, ambas se consideraron alternativas eficaces y seguras para su tratamiento<sup>17</sup>.

### **Uso en infección de piel, tejidos blandos y osteoarticulares**

La FDA ha aprobado el uso de meropenem como monoterapia en niños > 3 meses para el tratamiento de infecciones complicadas de piel causadas por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* del grupo viridans, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*, y *Peptostreptococcus sp*<sup>9,15</sup>.

Los estudios realizados en niños con este tipo de infecciones han demostrado desenlaces favorables en cuanto al tratamiento de las mismas con meropenem o imipenem<sup>1</sup>.

### **Uso en infección urinaria**

También se ha visto un alto porcentaje de cura, tanto clínica como microbiológica, en niños con infección urinaria complicada tratados con meropenem o imipenem, favorecido por su eliminación renal<sup>1,15</sup>. El estudio realizado por Schuler et al encontró un porcentaje de cura de 99% en el grupo con infección urinaria tratada con meropenem vs 98% del grupo tratado con otros antibióticos<sup>13</sup>.

### **Inclusión de meropenem en la LOM**

La lista oficial de medicamentos (LOM), según la última normativa emitida por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) en el 2016, incluye más de 450 principios activos en más de 600 presentaciones farmacéuticas. Esta es elaborada y codificada por el comité central de farmacoterapia, quienes además regulan los medicamentos que se incluyen y no se incluyen en ella. Esta recibe revisiones constantes, y se edita aproximadamente cada dos años, la última siendo en el 2016. Los medicamentos de la LOM llegan a cumplir la necesidad farmacoterapéutica de aproximadamente el 97% de la población, con un 3% restante de grupos “minoritarios”, para los cuales existe un formulario abierto para adquirir medicamentos fuera de la LOM en casos especiales<sup>18</sup>.

El monohidrato de imipenem-cilastina (código 1-10-02-4123) se incluyó en la LOM en el año 1993, posteriormente ampliándose el código a monohidrato y trihidrato de meropenem en el 2002 (código 1-10-02-4124), para uso exclusivo de Infectología y Cuidados Intensivos para el tratamiento de infecciones bacterianas polirresistentes según antibiograma. A la fecha este código mantiene los dos principios activos imipenem o meropenem<sup>19</sup>.

### **Estudios preliminares en Costa Rica**

En Costa Rica a la fecha no existe ninguna investigación de adultos ni pediátrica referente al uso del meropenem.

## JUSTIFICACIÓN

Se pretende realizar un estudio piloto descriptivo en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, que tiene una población 100% pediátrica. Los resultados van a arrojar información nueva que en este momento es desconocida sobre el uso de meropenem, y dado que no existen estudios previos en este ámbito en el país, este estudio puede servir como base para investigaciones posteriores.

Con este protocolo se puede establecer una base de datos clínico-epidemiológicos para tener un conocimiento claro de la práctica clínica en cuanto a la prescripción de meropenem y antibióticos en pacientes pediátricos, así como para plantear el desarrollo de un programa de optimización de la administración y uso terapéutico de la prescripción del mismo.

## OBJETIVOS

### **Objetivo principal**

- Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera del 30 de junio de 2010 al 31 de enero de 2016 que recibieron tratamiento con meropenem.

### **Objetivos específicos**

- Describir las características clínicas de la población que ameritó el uso de meropenem del 30 de junio de 2010 al 31 de enero de 2016.
- Identificar las patologías para las cuales se prescribió meropenem a los niños hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera durante el periodo descrito.
- Determinar si la prescripción del meropenem durante el periodo descrito fue empírica o dirigida hacia un patógeno específico.
- Identificar las bacterias encontradas en los pacientes a los cuales se les prescribió meropenem durante el periodo de estudio.
- Identificar el tratamiento antibiótico previo a la indicación del meropenem durante el periodo de estudio, si hubo.
- Identificar si se presentaron efectos secundarios y complicaciones posterior al inicio del meropenem.

## PACIENTES Y METODOS

### **Diseño del estudio**

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de pacientes hospitalizados que recibieron meropenem del 30 de junio de 2010 al 31 de enero de 2016. A partir de una base de datos proporcionada por el servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Niños, se obtuvo una lista de todos los pacientes que recibieron meropenem en el periodo de estudio. Se realizó una revisión de expedientes de una muestra de la población total, en donde, mediante una hoja de recolección de datos, se anotó edad, sexo, tiempo de estancia hospitalaria, servicio de indicación, diagnóstico, motivo por el cual se indicó el antibiótico (empírico o dirigido), duración del tratamiento, efectos adversos, resultado de los cultivos, complicaciones, e interconsulta a Infectología [Tabla 3]. Con estos datos se realizó análisis estadístico. El estudio se realizó previa aprobación del CEC del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.

### **Población del estudio**

Todos los niños menores de 13 años, internados por patología infecciosa o no infecciosa en cualquier servicio del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera durante el periodo comprendido entre el 30 de junio de 2010 al 31 de enero de 2016, a los cuales se prescribió meropenem como tratamiento empírico o específico por infección adquirida en la comunidad o nosocomial.

### **Criterios de inclusión**

- Todo paciente menor de 13 años de edad que haya recibido tratamiento con meropenem en el Hospital Nacional de Niños del 30 de junio de 2010 al 31 de enero de 2016.

### **Criterios de exclusión**

- Todos aquellos expedientes que tengan un 30% de información incompleta de las variables a estudiar.
- Todos aquellos expedientes extraviados, lo cual se define como aquellos que fueron buscados en tres ocasiones separadas por el personal de archivo, sin encontrarse.
- Todos aquellos expedientes físicos o microfilmados que hayan sido destruidos o borrados por antigüedad.

### **Tamaño de la muestra**

El número total de pacientes a los cuales se prescribió meropenem entre las fechas establecidas fue de 1009 de acuerdo con el registro del servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Niños. De estos, se obtuvo una muestra de 309 pacientes mediante el programa Raosoft<sup>®</sup>, buscando un nivel de confianza de 95% y un error alfa de 5%. De este universo se excluyeron 128 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión. De los 181 pacientes restantes, se realizó la revisión de expedientes, obteniendo un nivel de confianza de 86% y un error alfa de 6.6% utilizando el programa ya mencionado.

Los expedientes a revisar fueron elegidos al azar mediante el programa Microsoft® Excel for Mac 2017 versión 15.40, en donde se numeró del 1 al 1009, y el mismo emitió la lista aleatoria de números dentro del rango establecido.

### **Análisis de los datos**

Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo de los datos recolectados mediante la hoja de recolección de datos (adjunta en la sección Anexos), con medidas de tendencia central y frecuencias.

Para las variables cuantitativas se midieron promedios, desviación estándar y rangos. Para las variables cualitativas se realizó un análisis estadístico de distribución de frecuencias con presentación de porcentajes. Los datos se tabularon en una hoja de Excel y se realizó el análisis estadístico utilizando el programa StatPlus:mac Pro 2017 versión 6.2.6.1.

## ASPECTOS ETICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN con el código CEC-HNN-028-2017.

Según el artículo 4 de la Ley Reguladora de Investigación Biomédica 9234, “Toda investigación en materia de salud en la que participen seres humanos deberá regirse por los principios de respeto a la dignidad de las personas, beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia distributiva”. Todos estos principios básicos se respetaron.

### **Principio de autonomía**

Según el artículo 2 de la Ley 9234, autonomía se define como la capacidad de las personas para tomar decisiones sin influencia de otras personas o de presiones externas. En el presente estudio se solicitó excepción al consentimiento informado porque no hay contacto entre el investigador y los participantes. El único riesgo potencial fue la pérdida de la confidencialidad, pero esta fue resguardada por los investigadores.

### **Principio de justicia**

En el artículo 48 de la Ley 9234 se menciona que “los beneficios e inconvenientes de la investigación sean distribuidos equitativamente entre todos los grupos y clases sociales”. La escogencia de la muestra fue al azar. Se incluyeron los pacientes que recibieron meropenem, al azar a partir de toda la población, por lo que no hay ninguna discriminación en la población estudiada.

### **Principio de beneficencia**

El beneficio que ofrece este estudio es que se tuvo conocimiento sobre la prescripción del meropenem, sus usos y efectos secundarios. No hay beneficio directo para el paciente, pero representa un beneficio para la sociedad y el conocimiento científico.

### **Principio de no maleficencia**

No existió un riesgo potencial para los participantes del estudio, excepto la pérdida de la confidencialidad. El riesgo del estudio fue menor al mínimo. El balance riesgo beneficio de este estudio cae sobre el beneficio del conocimiento de la sociedad.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este proyecto de investigación no contó con fuentes de financiamiento externas, y tampoco supuso un gasto económico a la Caja Costarricense de Seguro Social. Los gastos de papelería e impresión fueron asumidos por los investigadores en su totalidad.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio 1009 pacientes recibieron meropenem. De estos, se tomó una muestra de 309 pacientes randomizados por el programa Raosoft®. Se excluyeron 128 pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión, para un número final de 181 pacientes incluidos [Figura 1]. 98 (54%) pacientes fueron masculinos y 83 (46%) femeninos. La edad promedio de los pacientes fue  $43.55 \pm 47.44$  meses (rango 0-152 meses) [Tabla 4].

El servicio con más prescripciones fue la Unidad de Cuidados Intensivos con 61 pacientes (34%), seguida de Medicina 3 (onco-hematología) con 38 pacientes (21%), Infectología con (13%), y Neonatología (10%) [Figura 2]. El diagnóstico más frecuente para su indicación fue shock séptico (29%), seguido de neutropenia febril (19%) [Figura 3].

El tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de  $43.88 \pm 41.06$  días (rango 1-274 días), con una mediana de 31 días. En 10% de los casos, se inició meropenem desde el primer día de la hospitalización, mientras que en 40% y 59% de los casos se inició luego de 7 y 14 días de hospitalización, respectivamente. La duración promedio de tratamiento con meropenem fue  $12.41 \pm 13.09$  días (rango 1-150), con una mediana de siendo el régimen más frecuente el de 7 días [Tabla 5].

De los pacientes estudiados, 87% habían recibido al menos un antibiótico antes de meropenem [Tabla 6]. De estos, amikacina (61%), vancomicina (52%), cefotaxime (43%), y ceftazidime (43%) fueron los más prescritos [Figura 4].

A su vez, 71% de los pacientes recibieron al menos un antibiótico de forma concomitante con meropenem [Tabla 6], siendo vancomicina (79%) y amikacina (40%) los más frecuentemente utilizados [Figura 5].

Se realizó interconsulta al servicio de Infectología previo a la prescripción de meropenem en 62 ocasiones (34%). El motivo de prescripción fue empírico en más de la mitad de los casos (62%) y a todos estos pacientes se les tomó cultivo de líquido biológico y/o tejido previo a la misma, de los cuales 73% fueron negativos. A pesar de esto, solo en un 6% de los casos se suspendió el antibiótico con el resultado del cultivo [Tabla 7].

A todos los pacientes se tomó cultivo de líquido biológico previo a la indicación de meropenem (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, secreción, etc...). El germen más frecuentemente aislado por el cual se prescribió meropenem de forma dirigida fue *Escherichia coli* portadora de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE+) (24%), aislado en todos los líquidos biológicos, principalmente sangre y orina, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (17%), y bacterias del género *Enterobacter sp* (15%) [Figura 6].

En ninguno de los expedientes revisados se encontró referencia a eventos adversos que condicionaran la suspensión del meropenem. A su vez, 74% de los pacientes a quienes se les prescribió meropenem de forma dirigida tuvo una evolución favorable (no muerte, no recaída, y negativización de cultivos), mientras que 66% de los pacientes en quienes la prescripción fue empírica tuvo una evolución favorable (no muerte, no recaída). En general, 50 pacientes (24%) fallecieron [Tabla 8].

## DISCUSIÓN

Este estudio se realizó con el objetivo principal de caracterizar clínica y epidemiológicamente la población pediátrica hospitalizada que ameritó tratamiento con meropenem en el Hospital Nacional de Niños en un periodo de tiempo determinado. Dado que el primer paso en optimizar el uso de antibióticos es conocer el consumo de los mismos en la institución, así como evaluar la prescripción y el impacto que dicha tenga en la evolución clínica, en el estudio se hizo énfasis en conocer la conducta previa, durante, y posterior a la prescripción del meropenem.

Así, nuestro estudio puede contribuir a mejorar la prescripción de antibióticos en el ambiente hospitalario en nuestro país, sirviendo como base para la elaboración de programas de optimización de tratamientos antimicrobianos y protocolos de tratamiento, los cuales en la actualidad no existen en el país.

Los tres servicios con más prescripciones de meropenem durante el periodo de estudio fueron la UCI (34%), Medicina 3 (21%) e Infectología (13%). Estos porcentajes son esperables, dado que los tres son servicios en donde se suele manejar pacientes con comorbilidades y patologías complejas que los predisponen a infección por gérmenes multirresistentes. En general hay pocos estudios que describan el uso de meropenem en pacientes pediátricos hospitalizados fuera de la UCI. Un estudio por Salehifar y colaboradores que analizó el uso de meropenem en adultos hospitalizados también reportó la UCI como principal servicio de indicación (22%) seguida de Oncología (19%)<sup>20</sup>.

Los diagnósticos más frecuentes de indicación fueron shock séptico (29%), neutropenia febril (19%), y neumonía (17%). Un aspecto importante a resaltar fue la poca uniformidad en cuanto a los criterios utilizados para definir shock séptico, lo cual se presta para un posible sesgo. Recomendamos utilizar criterios bien establecidos para el diagnóstico de shock séptico a nivel hospitalario<sup>21</sup>. En cuanto a neutropenia febril, el meropenem está indicado entre los tratamientos empíricos iniciales para esta patología

en las guías internacionales<sup>12</sup>. Nuestros hallazgos contrastan con los reportados por Shiva en 2014 en un estudio sobre el uso de imipenem en pacientes hospitalizados<sup>22</sup> y Salehifar en 2016<sup>20</sup>, en donde infecciones respiratorias (21% y 35% respectivamente) e infecciones urinarias (20% y 15% respectivamente) fueron las más frecuentes.

El tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de  $43.88 \pm 41.06$  días con un rango de 1-150 días. Esto habla de internamientos prolongados de más de un mes de duración, lo cual podría deberse a la gravedad de los cuadros clínicos, así como a complicaciones intrahospitalarias que prolongaran los internamientos. Montecinos reportó una estancia media de 14 días<sup>2</sup>, sin embargo, en dicho estudio no se incluyó la UCI como servicio de indicación, a diferencia de nuestro caso, en donde la mayoría de internamientos de más de dos semanas fueron en la UCI (38%).

En 10% de los casos el tratamiento se inició desde el primer día de hospitalización, mientras que en 40% de los casos se inició luego de 7 días de hospitalizado, y en 59% de los casos se inició luego de 14 días de hospitalizado. El tiempo transcurrido previo a iniciar meropenem podría corresponder a tiempo durante el cual los pacientes recibieron otro tratamiento antibiótico, o bien tiempo posterior al cual el paciente inició con el cuadro infeccioso que ameritó el tratamiento con meropenem. Una manera de mejorar esto en estudios futuros sería documentar el diagnóstico de ingreso y compararlo con el diagnóstico de indicación del antibiótico, y a su vez determinar en qué casos las infecciones fueron nosocomiales o adquiridas en la comunidad. En el caso de Salehifar, en 63% de los casos el meropenem se inició desde el primer día de hospitalización<sup>20</sup>, mientras que en el caso de Shiva, 83% de los pacientes recibieron meropenem desde el primer día de hospitalización<sup>22</sup>, lo cual podría no hablar tanto de la severidad de los cuadros clínicos, y más sobre los patrones de resistencia bacteriana locales que fomentaran el uso de un antibiótico de amplio espectro desde el primer día.

En cuanto a la duración del tratamiento, esta fue de casi dos semanas en promedio ( $12.41 \pm 13.09$  días), siendo el régimen más frecuente de una semana. Esto

es consistente con los esquemas de tratamiento antibiótico usuales, y concuerda con lo reportado por Salehifar ( $13.5 \pm 10.6$  días)<sup>20</sup>, Shiva ( $11.03 \pm 0.96$  días)<sup>22</sup>.

La mayoría de pacientes (87%) recibieron al menos un antibiótico previo al inicio de meropenem. Esto es esperable dado que, en nuestro medio, el meropenem rara vez es el tratamiento antibiótico de primera línea salvo en casos específicos y dirigidos. A su vez, dado que el meropenem es un medicamento con actividad contra gérmenes gramnegativos, es esperable que previo al mismo se haya utilizado amikacina (61%), cefotaxime (43%), y ceftazidime (43%). Estos hallazgos son consistentes con los reportados por Salehifar<sup>20</sup>. En nuestro estudio, el uso de vancomicina (52%) previo pudo haber sido parte de una cobertura empírica inicial de amplio espectro. Conviene saber los patrones de resistencia locales de cada centro hospitalario para así guiar la terapia antibiótica inicial.

La mayoría de pacientes (71%) recibieron al menos un antibiótico concomitantemente al meropenem, siendo el más frecuente la vancomicina (79%). Este hallazgo es consistente con el reportado por Shiva (66% recibieron vancomicina de forma concomitante)<sup>22</sup>, sin embargo, llama la atención dado que por sí solo, el meropenem es un antibiótico de amplio espectro, con cobertura contra grampositivos, gramnegativos, y anaerobios. Esto se podría explicar por la relación sinérgica que existe entre vancomicina y meropenem contra estafilococos. Otro hallazgo que llama la atención es que se hubiese utilizado amikacina en conjunto con meropenem en 40% de los casos, lo cual habla de la gran cantidad de coberturas empíricas realizadas. Una manera de disminuir la cantidad de antibióticos utilizados es procurar dar el tratamiento de forma dirigida según resultados de cultivo más que de forma empírica.

En nuestro estudio, solo en un tercio de los casos se realizó interconsulta a Infectología previo al inicio de meropenem. Esto es preocupante, dado que este es un fármaco de amplio espectro cuya prescripción debería estar guiada por un especialista en el campo. A su vez, a más de la mitad (62%) de los pacientes se les inició meropenem de forma empírica, probablemente como un régimen de amplio espectro junto con

vancomicina, con toma de cultivos previo al inicio en 100% de los casos. Salehifar reportó interconsulta a Infectología previo a meropenem en 52% de los casos, sin embargo, reportó 100% de indicación empírica, y solo 38% de toma de cultivos previo al inicio<sup>20</sup>, y Montecinos reportó números similares (58% de prescripción empírica)<sup>1</sup>, así como Shiva (30% de interconsulta a Infectología)<sup>22</sup>. El problema con la indicación de meropenem como tratamiento empírico es que se corre el riesgo de entrar en sobreutilización, y por consiguiente en un aumento de la resistencia antibiótica de las bacterias. Es razonable promover la implementación de una guía para el uso racional de un antibiótico de amplio espectro como meropenem que dé énfasis en su prescripción de forma dirigida, y previa interconsulta a Infectología.

La mayoría (73%) de cultivos de líquido biológico que se tomaron previo al inicio del tratamiento empírico fueron negativos, sin embargo, a pesar de esto, solo en 6% de los casos se suspendió el antibiótico. Siempre existe un sesgo en cuanto a falsos negativos relacionado con la técnica, sensibilidad, y especificidad de cada uno de los cultivos, así como la calidad de la muestra. Sin embargo, es preocupante la conducta de no suspender el antibiótico luego de resultados de cultivo negativo.

El germen por el cual más frecuentemente se prescribió meropenem de forma dirigida fue *E. coli* BLEA (+), seguido de *P. aeruginosa* y *Enterobacter sp.* Esto es esperable, dada la alta resistencia que tienen estos gérmenes a otros antibióticos. Salehifar reportó *Acinetobacter spp*, *E. coli*, *Enterococcus sp*, y *P. aeruginosa*, lo cual es compatible con lo encontrado en nuestro estudio<sup>20</sup>. Dado que solo el 38% de las prescripciones fue dirigida hacia un germen específico, se puede abogar por una evaluación de las prácticas para la toma de cultivos en nuestro centro, y así evaluar formas de aumentar su sensibilidad y especificidad.

No se reportaron efectos adversos que condicionaran la suspensión del antibiótico en nuestro estudio. Esto es esperable dado que meropenem es bastante bien tolerado, con pocos efectos secundarios. Estos hallazgos son consistentes con los encontrados por Montecinos, quien reportó solamente un caso de sospecha de reacción adversa

exantemática que condicionó el cambio de meropenem a imipenem, y ningún caso de colitis pseudomembranosa<sup>1</sup>.

La mayoría de pacientes a los cuales se indicó meropenem tuvo una evolución favorable (74% de indicación dirigida, y 66% de indicación empírica). A pesar de esto, llama la atención que una cuarta parte de todos los pacientes que se estudiaron falleció durante la hospitalización. Esto se podría explicar por la alta proporción de pacientes internados en la UCI, que como tal supone una mortalidad más alta que el resto de servicios.

Algunas limitaciones metodológicas o de diseño que se encontraron en el estudio fueron el tamaño de la muestra, la cual, por haberse excluido una gran cantidad de pacientes, aumenta la posibilidad de sesgos. A su vez, al haber un enfoque regional importante y limitarse a un solo centro, el impacto del estudio se puede ver limitado.

Como se mencionó anteriormente, los criterios que se utilizaron para definir shock séptico no siempre fueron los mismos, lo cual podría contribuir a un sobrediagnóstico del mismo, sin que necesariamente se cumplan criterios diagnósticos. En el futuro, recomendamos uniformizar la definición de shock séptico a nivel de la institución para definir mejor dicha población. Un aspecto que no se tomó en cuenta a la hora de la recolección de los datos fue la dosis que se utilizó de meropenem, y si esta estaba correcta o no, lo cual podría explorarse en un estudio futuro y evaluar el impacto que tiene en la evolución clínica de los pacientes.

Este estudio es el primero en el país en analizar el uso de meropenem en una población, ya sea pediátrica o adulta, y basándose en los resultados del mismo se podrían realizar estudios a futuro que analicen el impacto de la prescripción empírica vs dirigida en la mortalidad, así como la presencia o no de interconsulta a Infectología previo a la indicación del meropenem. A su vez, se puede utilizar este estudio como base para crear un programa de optimización de uso de antibióticos en el hospital, sea específicamente para meropenem o bien en general.

## CONCLUSIONES

Este trabajo buscaba describir las características clínicas de la población que ameritó el uso de meropenem durante un periodo de tiempo. Sus hallazgos contribuyen a cerrar la brecha que existía en cuando a estudios sobre el uso de meropenem en este país.

Con este estudio se concluye que los servicios que más utilizan meropenem son las unidades de Cuidados Intensivos, Hemato-oncológicas, e Infectología. Meropenem es un medicamento eficaz, y su indicación es empírica la mayor parte del tiempo, y no guiada por el servicio de Infectología. Además, la población pediátrica hospitalizada que llega a ameritar uso de meropenem está asociada a un nivel de mortalidad alto.

Basándonos en estos resultados, recomendamos hacer un análisis de los criterios para indicar y desescalar el meropenem. Además, la indicación de este fármaco debe estar guiada por el servicio de Infectología. Finalmente, se debe promover la elaboración y uso de guías o protocolos de utilización de antibióticos de amplio espectro, particularmente meropenem, en el ambiente hospitalario, los cuales den énfasis a la terapia dirigida, así como la interconsulta con el servicio de Infectología previo a su indicación.

Como nota adicional, consideramos que en un estudio futuro se podría realizar un análisis descriptivo del subgrupo de pacientes que fallecieron, en donde se describa las características epidemiológicas de estos, los servicios en donde fallecieron, si la indicación fue empírica o dirigida, y si esta fue guiada por Infectología.

## ANEXOS

### Anexo 1. Hoja de recolección de recolección de datos

Código de paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES INTERNADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DR. CARLOS SÁENZ HERRERA DEL 30 DE JUNIO DE 2010 AL 31 DE ENERO DE 2016 QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON MEROPENEM

**Investigador principal:** Daniel Andrés Rivera Salgado

**Subinvestigador:** María Luisa Ávila-Agüero

#### VARIABLES

1. **Edad** (años y meses): \_\_\_\_\_
2. **Sexo:**  Masculino  Femenino
3. **Servicio de indicación:**

<input type="checkbox"/> Medicina 1	<input type="checkbox"/> Cirugía 2
<input type="checkbox"/> Medicina 2	<input type="checkbox"/> Cirugía 3
<input type="checkbox"/> Medicina 3	<input type="checkbox"/> Cuidados intensivos
<input type="checkbox"/> Medicina 4	<input type="checkbox"/> Neonatología
<input type="checkbox"/> Medicina 5	<input type="checkbox"/> Unidad de trasplante
<input type="checkbox"/> Medicina 6	
4. **Empleo de antibióticos previos durante la misma hospitalización:**  Si (¿Cuál?): \_\_\_\_\_  
 No
5. **Empleo de antibióticos concomitantes al meropenem:**  Si (¿Cuál?): \_\_\_\_\_  No
6. **Duración del tratamiento con meropenem (días):** \_\_\_\_\_
7. **Tiempo de estancia hospitalaria previo al inicio de meropenem (días):** \_\_\_\_\_
8. **Tiempo de estancia hospitalaria posterior al inicio de meropenem (días):** \_\_\_\_\_
9. **Tiempo de estancia hospitalaria total (días):** \_\_\_\_\_
10. **Diagnóstico para inicio de meropenem:**

<input type="checkbox"/> Meningitis bacteriana	<input type="checkbox"/> Infección de tejidos blandos
<input type="checkbox"/> Neumonía bacteriana	<input type="checkbox"/> Infección osteoarticular
<input type="checkbox"/> Neutropenia febril	<input type="checkbox"/> Infección urinaria
<input type="checkbox"/> Infección intraabdominal	<input type="checkbox"/> Otro: _____
11. **Motivo por el cual se indicó el antibiótico\*:**  Empírico  Dirigido
12. **Efectos adversos que condicionaron suspensión del antibiótico:**  Si (¿Cuáles?): \_\_\_\_\_  
 No
13. **Resultados de cultivo y antibiograma:**  Positivo (Sitio de aislamiento: \_\_\_\_\_)  Negativo
  - a. **Germen 1:**
    - i. **Resistencia:**

1. _____	3. _____
2. _____	4. _____
	5. _____

6. \_\_\_\_\_
- ii. **Sensibilidad:**
1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_

b. **Germen 2:**

i. **Resistencia:**

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_

ii. **Sensibilidad:**

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_

14. **Modificación del tratamiento antibiótico según antibiograma:**  Si (¿Por cuál?): \_\_\_\_\_  No

15. **Negativización de cultivos:**  Si  No

16. **Complicaciones:**

- Recaída por bacteria resistente
- Muerte
- Otros: \_\_\_\_\_

17. **Interconsulta a Infectología previo a la prescripción del antibiótico:**  Si  No

**\*Para efectos de este estudio se definirá:**

1. Terapia empírica como el inicio del tratamiento con meropenem sin tener un cultivo positivo sensible a este antibiótico
2. Terapia dirigida como el inicio del tratamiento con meropenem con un cultivo positivo sensible a este antibiótico.

\_\_\_\_\_  
Persona que recolecta los datos

\_\_\_\_\_  
Firma

## Anexo 2. Tablas y figuras

Tabla 3. Operacionalización de variables

Variable	Tipo
Edad	Cuantitativa
Sexo	Cualitativa
Diagnóstico de indicación	Cualitativa
Servicio de indicación	Cualitativa
Estancia hospitalaria	Cuantitativa
Tiempo de estancia previo al inicio de meropenem	Cuantitativa
Tiempo de estancia posterior al inicio de meropenem	Cuantitativa
Duración del tratamiento con meropenem	Cuantitativa
Antibióticos previos a meropenem	Cualitativa
Antibióticos concomitantes a meropenem	Cualitativa
Interconsulta a Infectología previo a la indicación de meropenem	Cualitativa
Motivo de prescripción de meropenem	Cualitativa
Resultado de cultivo	Cualitativa
Modificación del tratamiento según resultado de cultivo	Cualitativa
Germen aislado	Cualitativa
Complicaciones	Cualitativa

Tabla 4. Características demográficas de los pacientes que recibieron meropenem durante el periodo de estudio

Variable	Resultado (n = 181)
<b>Edad (meses)</b>	
Promedio $\pm$ DS	43.55 $\pm$ 47.44
Rango	0-152
<b>Sexo (%)</b>	
Masculino	98 (54)
Femenino	83 (46)

Tabla 5. Estancia hospitalaria, duración del tratamiento, y tiempo para inicio de meropenem (n = 181)

Variable	Valor para grupo
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	
Promedio $\pm$ DS	43.88 $\pm$ 41.06
Rango	1-274
Mediana	31
<b>Duración del tratamiento (días)</b>	
Promedio $\pm$ DS	12.41 $\pm$ 13.09
Rango	1-150
Mediana	10
<b>Tiempo para inicio de meropenem (días)</b>	
Promedio $\pm$ DS	16.9 $\pm$ 18.93
Rango	0-98
Mediana	11

Tabla 6. Antibióticos recibidos concomitante y previamente al meropenem (n = 181)

Variable	Frecuencia (%)
<b>Antibióticos previos</b>	
Si recibieron	157 (87)
No recibieron	24 (13)
<b>Número de antibióticos previos</b>	
Un antibiótico	157 (86)
Dos antibióticos	148 (82)
Tres antibióticos	94 (52)
<b>Antibióticos concomitantes</b>	
Si recibieron	129 (71)
No recibieron	52 (29)
<b>Número de antibióticos concomitantes</b>	
Un antibiótico	129 (71)
Dos antibióticos	48 (26)
Tres antibióticos	4 (2)

Tabla 7. Conducta previa y posterior al inicio de meropenem

Variable	Frecuencia (%)
<b>Interconsulta a Infectología previo a indicación (n = 181)</b>	
Si	62 (34)
No	98 (54)
Internado en Infectología	21 (12)
<b>Motivo de prescripción (n = 181)</b>	
Empírico	113 (62)
Dirigido	68 (38)
<b>Resultado de cultivo en indicación empírica (n = 113)</b>	
Positivo	31 (27)
Negativo	82 (73)
<b>Suspensión del meropenem por cultivo negativo (n = 82)</b>	
Si	5 (6)
No	77 (94)

Tabla 8. Efectos adversos, evolución clínica y mortalidad

Variable	Frecuencia (%)
<b>Efectos adversos (n = 181)</b>	
Si	0 (0)
No	181 (100)
<b>Evolución favorable</b>	
Indicación dirigida (n = 68)	113 (62)
Indicación empírica (n = 113)	68 (38)
<b>Mortalidad (n = 181)</b>	50 (24)

Figura 1. Proceso de selección de los sujetos de estudio

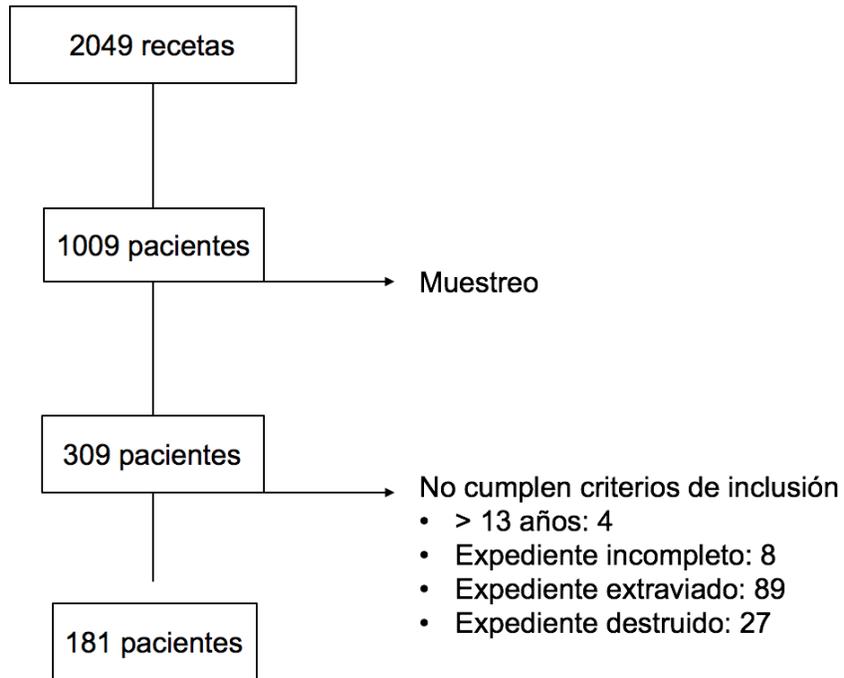


Figura 2. Servicio de indicación de meropenem (n = 181)

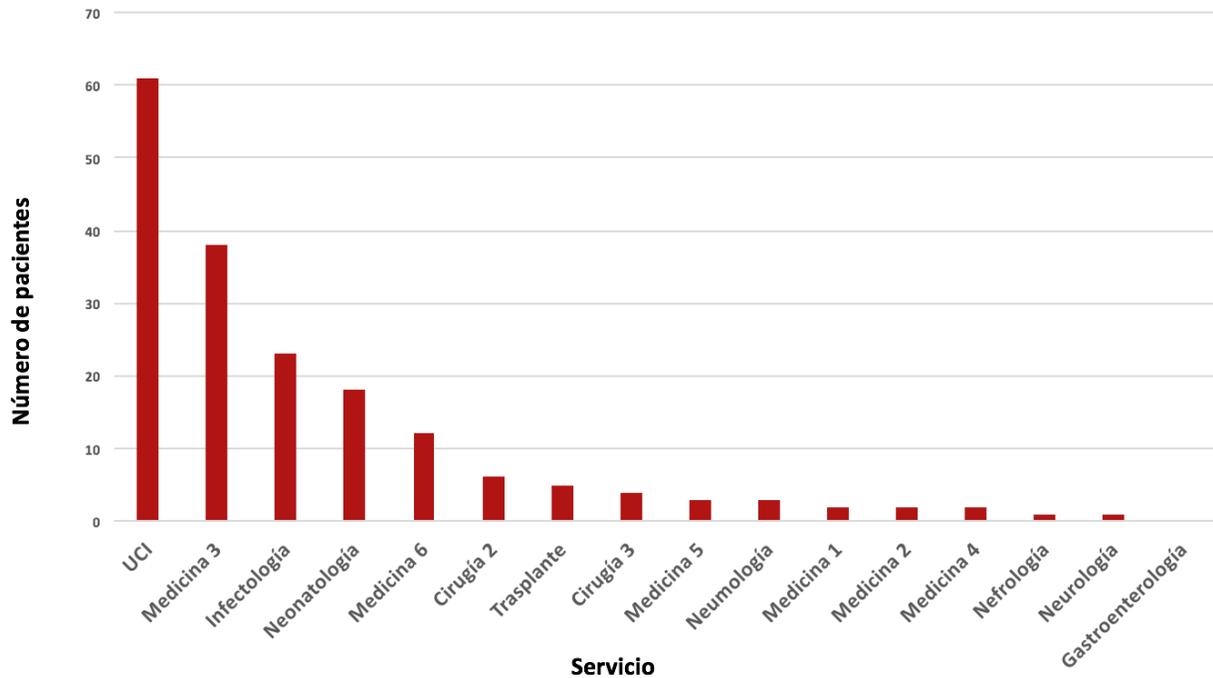


Figura 3. Diagnóstico para inicio de meropenem (n = 181)

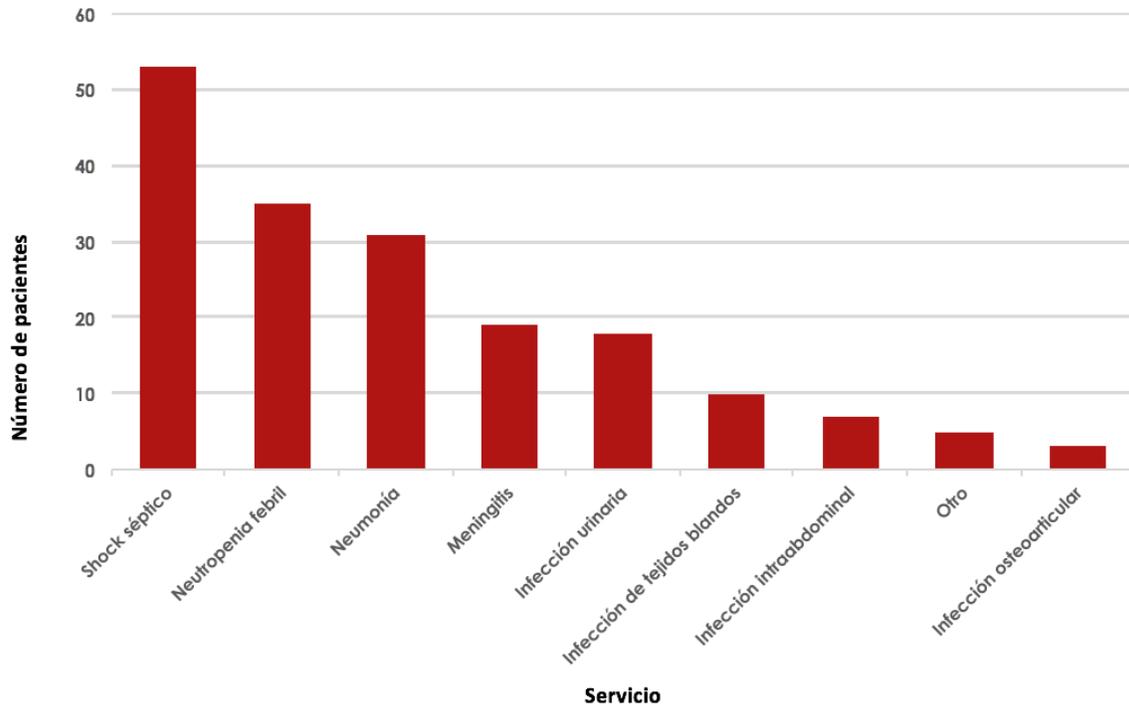


Figura 4. Antibióticos recibidos previo a meropenem (n = 157)

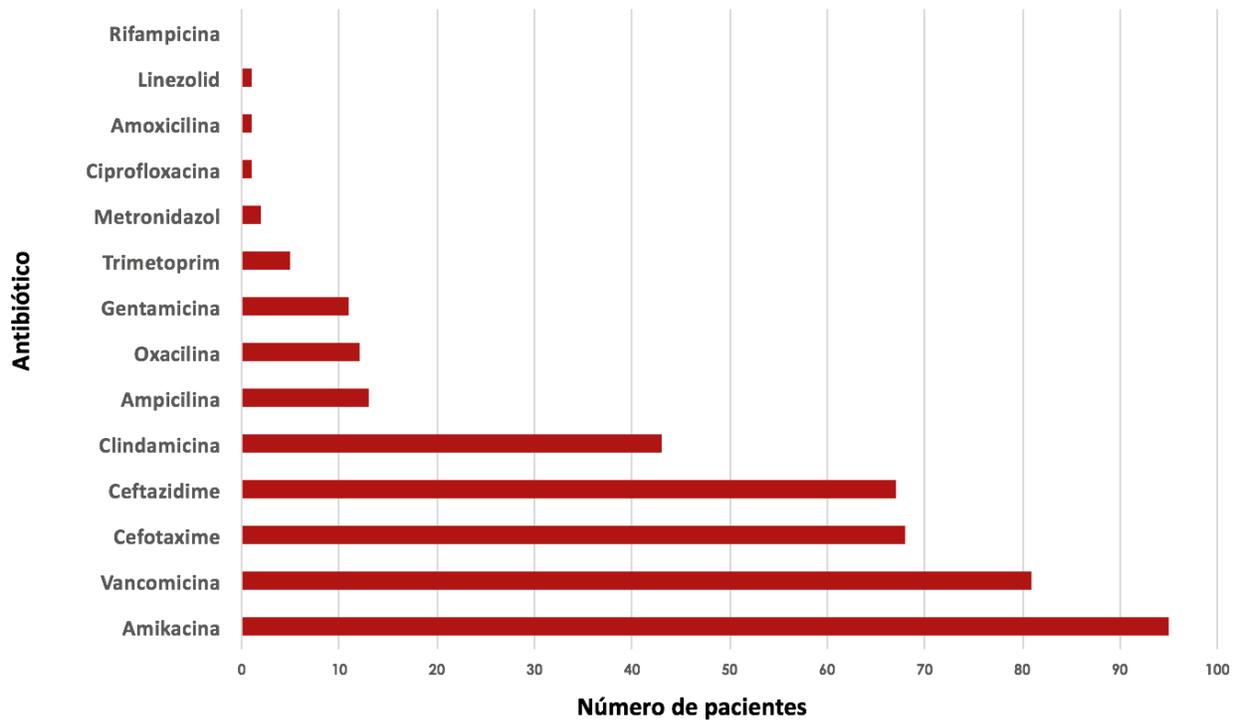


Figura 5. Antibióticos recibidos concomitantemente con meropenem (n = 129)

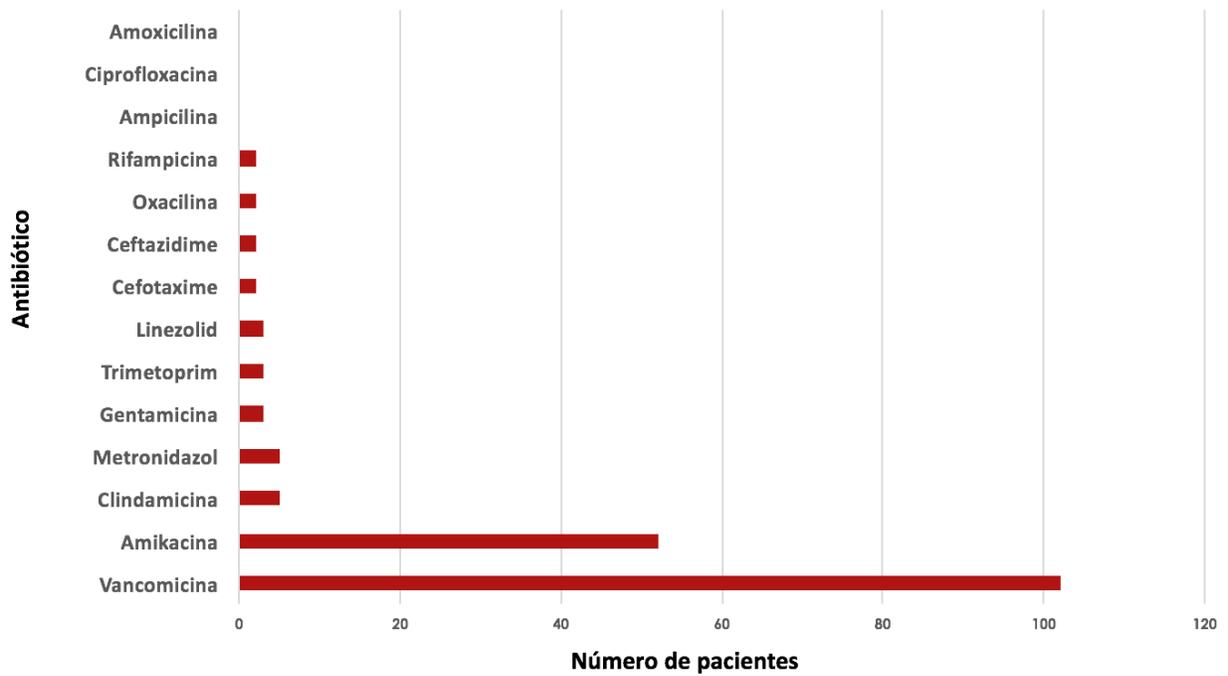
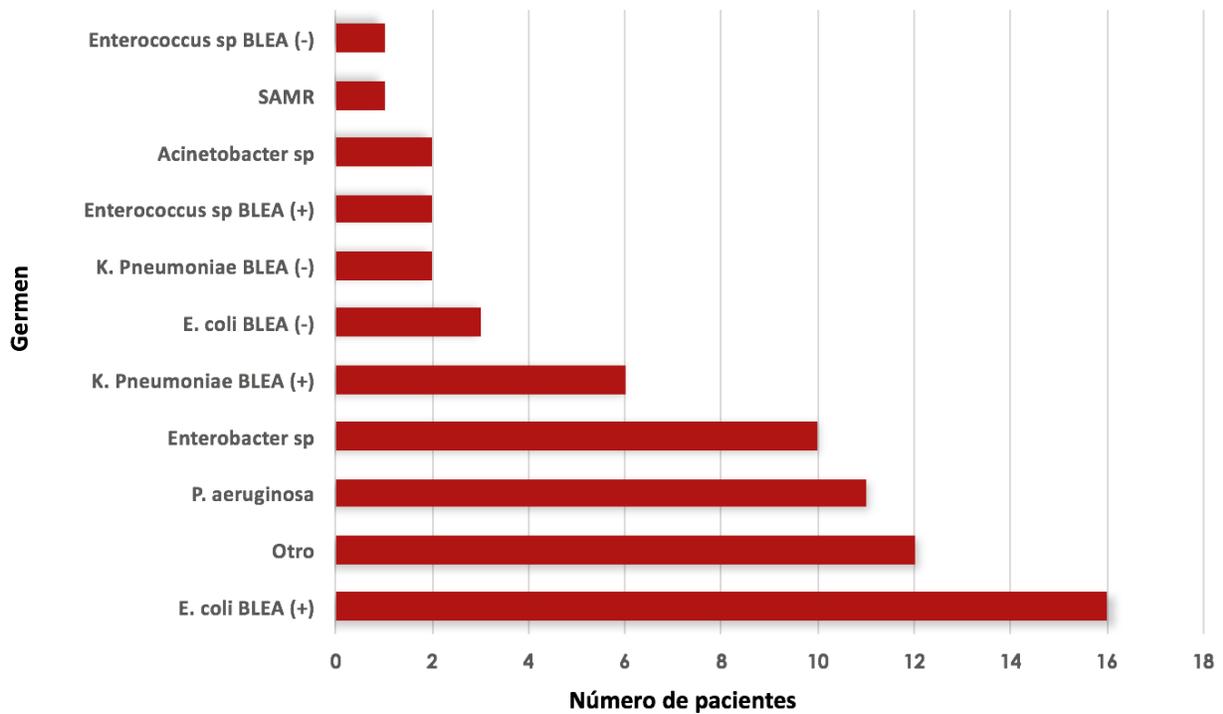


Figura 6. Germen aislado en cultivo en indicación dirigida (n = 66)



## BIBLIOGRAFIA

1. Ayalew K, Nambiar S, Yasinskaya Y, Jantusch B. Carbapenems in Pediatrics. *Ther Drug Monit.* 2003;25(5):593-9
2. Montesinos-Sanchis E, Moraga-Llop F, Soler-Palacín P, Oliveras-Arenas M, Larrosa M, Martínez X *et al.* Uso de antibióticos carbapenémicos en enfermos pediátricos hospitalizados. Adecuación de su prescripción a un protocolo terapéutico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(10):647–653
3. Wang W, Jiang T, Zhang W, Li C, Chen J, Xiang D *et al.* Predictors of mortality in bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: 4 years of collection. *Am J Infect Control.* 2017;45(1):59-64
4. Ozsurekci Y, Aykac K, Bulent A, Tanir S, Sancak B, Karahan S *et al.* Bloodstream Infections in children caused by carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible gram-negative microorganisms: Risk factors and outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;87(4):359-364
5. Pestotnik SL. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2005;25(8):1116–25
6. López-Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M, *et al.* PACTA: efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(4):186–90
7. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis.* 2006;42(2):S90–5
8. Bradley JS, Faulkner KL, Kaugman KP. Efficacy, safety and tolerability of meropenem as empiric antibiotic therapy in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(8):749–757
9. Drugs.com [Internet]. EEUU: drugs.com; actualizado mayo 2016. Disponible en <http://www.drugs.com/pro/meropenem.html>
10. Klugman KP, Dagan R and The Meropenem Meningitis Study Group. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(5):1140–1146
11. Odio C, Puig J, Feris J, Khan W, Rodríguez W, Mccracken G *et al.* Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(7):581–590
12. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B *et al.* Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Onc.* 2012;30(35):4427-38
13. Schuler D. Safety and efficacy of meropenem in hospitalised children: randomised comparison with cefotaxime, alone and combined with metronidazole or amikacin. *J Antimicrob Chemother.* 1995;36(A):99–108
14. Bradley JS. Selecting therapy for serious infections in children: maximizing safety and efficacy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998;31(2):405–410
15. Pérez M. Meropenem, experiencia en pediatría. *Rev Esp Quimioter.* 2010;23(1):46-51

16. Bradley J, Behrendt C, Arrieta A, Harrison C, Loeffler A, Iaconis J *et al.* Convalescent phase outpatient parenteral antiinfective therapy for children with complicated appendicitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(1):19–24
17. Barie PS, Vogel SB, Dellinger EP, Rotstein OD, Solomkin JS, Yang JY *et al.* A randomized double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Arch Surg.* 1997;132(12):1294-302
18. Caja Costarricense de Seguro Social: Dirección de Farmacoepidemiología, Comité Central de Farmacoterapia. Normativa de la Lista Oficial de Medicamentos. *Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica de la Dirección de Farmacoepidemiología.* 2016
19. Caja Costarricense de Seguro Social, Dirección de Farmacoepidemiología, Comité Central de Farmacoterapia. Normativa de la Lista Oficial de Medicamentos, 2016.
20. Salehifar E, Shiva A, Moshayedi M, Samiei T, Chabra A. Drug use Evaluation of Meropenem at a Tertiary Care University Hospital: A Report from Northern Iran. *J Res Pharm Pract.* 2015;4(4):222-225
21. Seymour C, Liu V, Iwashyna T, Brunkhorst F, Rea T, Scherag A *et al.* Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762-74.
22. Shiva A, Salehifar E, Amini M, Ala S, Reza M, Ganji R. Drug Utilization Evaluation of Imipenem in an Educational Hospital in Mazandaran Province. *Pharm Sci.* 2014;20(1):12-17
23. Singer M, Deutschman C, Warren C, Shankar M, Annane D, Bauer M *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8): 801–810
24. Wise R, Ashby J, Andrews J. The antibacterial activity of meropenem in combination with gentamicin or vancomycin. *J Antimicrob Chem.* 1989;24(A):233-238