

**Universidad Católica de Santa María**  
**Facultad de Medicina Humana**  
**Segunda especialidad en Medicina Intensiva**



**“ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA INAPROPIADA COMO  
FACTOR ASOCIADO A MORTALIDAD EN PACIENTES CON  
INFECCIÓN INTRAHOSPITALARIA. UNIDAD DE CUIDADOS  
INTENSIVOS, HOSPITAL REGIONAL GUILLERMO DÍAZ  
VEGA 2015-2019”**

**Proyecto de Investigación presentado  
por la Médico Cirujano:**

**Mamani Limachi Mary Luz**

Para optar el Título de Segunda  
Especialidad en Medicina Intensiva

**Asesor:**

**Dr. Medina Vásquez Manuel Edwin**

**Arequipa - Perú  
2022**

# **DEDICATORIA**

**Lleno de regocijo y gozo dedico este proyecto a Dios quién me guía y me acompaña siempre.**

**A mis padres Octavio Mamani y Valeriana Limachi, que me dedicaron todo su esfuerzo y apoyo para culminar mi carrera profesional y a mi esposo Michel Quispe que me impulsó a seguir adelante y continuar mucho más.**

**A mis hijos Ailton Quispe y Thiago Quispe, que son mi esperanza y alegría, gracias a ellos veo un cielo sin límites.**

***Mary Luz Mamani Limachi.***

## AGRADECIMIENTO

*Gracias a Dios por todas sus bendiciones...*

*Porque yo sé los pensamientos que tengo acerca  
de vosotros, dice Jehová, pensamientos de paz y  
no de mal, para daros el fin que esperáis.*

*Entonces me invocaréis.*

*Vendréis y oraréis, y yo escucharé.*

*Me buscaréis y me hallaréis, porque me  
buscaréis de todo corazón.*

Jeremías 29:11-13

## RESUMEN

En el presente proyecto busca estatuir la antibioticoterapia empírica inapropiada como factor asociado a mortalidad en pacientes con infección intrahospitalaria en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega, Abancay, periodo 2015-2019.

Se revisarán y analizarán las historias clínicas que cumplan los criterios de infección intrahospitalaria (nosocomial), ingresados a la unidad de cuidados intensivos, y así mismo que fallecieron durante su estancia hospitalaria (casos) y los que no fallecieron (controles).

El muestreo será probabilístico y la técnica será aleatorio simple en proporción 1:1 con cada caso.

Para determinar si la antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad en pacientes con infección intrahospitalaria se usará la prueba de chi cuadrado e identificar si es o no de riesgo se calculará la Odds Ratio, considerando un nivel de significancia del 5%.

El presente estudio contribuirá a mejorar las condiciones de atención con la finalidad de disminuir y prevenir la mortalidad, y disminuir la estancia hospitalaria de la unidad de cuidados intensivos.

**PALABRAS CLAVE:** antibioticoterapia, unidad de cuidados intensivos, infección intrahospitalaria.

## ABSTRACT

The present project, it seeks to establish inappropriate empirical antibiotic therapy as a factor associated with mortality in patients with nosocomial infection in the intensive care unit of the Guillermo Díaz de la Vega Regional Hospital, Abancay, period 2015-2019.

Medical records that meet the criteria for nosocomial infection, admitted to the intensive care unit, and those who died during their hospital stay (cases) and those who did not die (controls) will be reviewed and analyzed.

The sampling will be probabilistic and the technique will be simple random in a 1:1 proportion with each case.

To determine if inappropriate empirical antibiotic therapy is a factor associated with mortality in patients with nosocomial infection, the chi-square test will be used and to identify whether or not it is a risk, the Odds Ratio will be calculated, considering a significance level of 5%.

This study will contribute to improving care conditions in order to reduce and prevent mortality, and reduce hospital stay in the intensive care unit.

**KEY WORDS:** antibiotic therapy, intensive care unit, nosocomial infection.

## ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

ABSTRACT

I. PREÁMBULO.....	1
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	3
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	3
1.1 Enunciado del Problema.....	3
1.2 Descripción del Problema.....	3
1.3 Justificación del Problema.....	4
2. MARCO CONCEPTUAL.....	5
2.1 Infección intrahospitalaria.....	5
2.1.1 Tipos.....	5
2.1.2 Fisiopatología.....	6
2.1.3 Patógenos nosocomiales.....	7
2.1.4 Diagnóstico.....	8
2.1.5 Medidas generales de control de infecciones.....	9
2.2 Antibioticoterapia empírica inapropiada.....	10
2.2.1 Determinantes de la elección empírica de antibióticos.....	11
2.2.2 Mortalidad y tratamiento antibiótico empírico inapropiado.....	12
3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	12
3.1 Nacionales y locales.....	12
3.2 Internacionales.....	13
4. OBJETIVOS.....	16
4.1 General.....	16
4.2 Específicos.....	16
5. HIPÓTESIS.....	17
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.....	18
1. Técnica e instrumento.....	18
1.1 Cuadro de coherencias.....	18
1.2 Modelo de instrumento.....	19
2. Campo de verificación.....	20
3. Estrategia de recolección de datos.....	22
3.1 Organización.....	22
3.2 Recursos.....	23
3.3 Validación del instrumento.....	23
3.4 Criterio para manejo de resultados.....	24
IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO.....	26
V. REFERENCIA.....	27

## I. PREÁMBULO

Las infecciones intrahospitalarias, son un conjunto heterogéneo de patologías, catalogadas como un problema de salud pública de escala mundial, a consecuencia de las tasas de morbilidad que suscita y la carga que impone a los pacientes, personal de salud y a los sistemas de asistencia sanitaria (1).

Esta situación se refleja, en la última encuesta publicada por la Organización Mundial de la Salud, que reporto en 55 hospitales de 14 países, un promedio de 8.7% para infecciones nosocomiales (2), preponderantes en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y con una tasa de mortalidad que supero el 50% de los casos (3).

América Latina, no es indiferente a esta realidad, ya que en países como Chile y Uruguay, las unidades de cuidados intensivos (pediátricos y adultos) registran, una tasa de incidencia de 2.94 y 2.04% para infecciones del torrente sanguíneo, 3.24 y 9.58% para neumonía asociada a ventilador y 2.88% (adulto) para infección del tracto urinario (4).

El Perú, exterioriza un escenario análogo, ya que el Ministerio de Salud en el año 2019, reporto una tasa de incidencia en las unidades de cuidados intensivos, de 1.55% para infección del torrente sanguíneo (catéter venoso central), 2.50% para infección del tracto urinario (catéter urinario permanente) y 7.52% para neumonía por ventilación mecánica (5).

En relación, a la mortalidad se evidencia una tasa epidemiológica creciente que fluctúa entre 14.6 - 21.3% (3), y que se asocia a una serie de factores modificables, que son objeto de actuaciones preventivas (6).

Entre ellos, la terapia antibiótica empírica destaca, por su capacidad de prevenir las complicaciones y reducir la diseminación de la enfermedad (7), sin embargo, diversas pesquisas reportan que en el 50% de los casos el uso de antibióticos es inapropiado, originando resistencias y acarreando consigo un riesgo alto de mortalidad intrahospitalaria (8).

No obstante, existen estudios que han proporcionado pruebas contradictorias de la relación lineal y proporcionalidad entre ambas variables, a consecuencia de la heterogeneidad farmacológica y el diseño deficiente de las investigaciones (9).

Por ello, se torna imprescindible ejecutar una pesquisa, que permita establecer si la antibioticoterapia empírica es un factor asociado a la mortalidad en pacientes con infecciones intrahospitalarias, con el objeto de absolver las controversias científicas y reducir las tasas de decesos.



## II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

### 1. Problema de investigación

#### 1.1. Enunciado del Problema

Antibioticoterapia empírica inapropiada como factor asociado a mortalidad en pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.

#### 1.2. Descripción del Problema

##### 1.2.1. Área y línea de investigación

Campo: Ciencias de la Salud.  
Área: Medicina Intensiva.  
Línea: Medicamentos y tecnología sanitaria.

##### 1.2.2. Análisis u operacionalización de variables e indicadores

Variable	Indicador	Categoría	Tipo de variable	Escala de medición
<i>Independiente</i> Antibioticoterapia empírica inapropiada	Antibiótico incorrecto	Si No	Cualitativo	Nominal
<i>Dependiente</i> Mortalidad intrahospitalaria	Deceso intrahospitalario	Si No	Cualitativo	Nominal
Intervinientes	Sexo	Genero Masculino Femenino	Cualitativo	Nominal
	Edad	Años cumplidos Jóvenes (18 a 29 años) Adultos (30 a 59 años) Adultos mayores (≥60 años)	Cualitativo	Ordinal
	Comorbilidades	Patologías Ninguno Diabetes mellitus Hipertensión arterial Dislipidemia Otro	Cualitativo	Nominal
	Foco infeccioso	Origen infeccioso Respiratorio Gastrointestinal Urinario Dérmico Otro	Cualitativo	Nominal

##### 1.2.3. Interrogantes de investigación

¿La antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a la mortalidad en pacientes infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Días Vega 2015-2019?

#### **1.2.4. Tipo de investigación**

De campo.

#### **1.2.5. Nivel de investigación**

Analítico de caso-control.

### **1.3. Justificación**

La justificación de la presente investigación, se cimienta en la determinación de la antibioticoterapia empírica como factor asociado de mortalidad en pacientes con infecciones intrahospitalarias, ya que su constitución permitiría iniciar una evaluación constante, que faculte la institución de una terapia eficaz que reduzca la estancia hospitalaria, los costes sanitarios, la resistencia antibiótica y la mortalidad de pacientes con infecciones nosocomiales.

Así mismo, permitirá hacer epistemología del conocimiento pre existente y materializar la experiencia empírica en el ejercicio diario de la función del médico intensivista, con el objeto de mejorar las prácticas hospitalarias y garantizar la supervivencia del paciente.

Además, admitirá la creación de guías de práctica clínica y protocolos institucionales abocados al cuidado y atención de pacientes críticos.

Finalmente, servirá de referente científico, para la creación futura de nuevas investigaciones, con especial énfasis en el ámbito nacional que exterioriza una exigua cantidad de estudios estructurados bajo el mismo enfoque temático.

## 2. Marco conceptual

### 2.1 Infección Intrahospitalaria

Según el Ministerio de Salud, las infecciones intrahospitalarias o también denominadas infecciones nosocomiales, se definen como la invasión o multiplicación de agentes patógenos en el organismo, 48 horas después de permanecer internados en una institución de salud (10,4).

En caso de los neonatos, se considerará infección intrahospitalaria, cuando esta emerja 72 horas después del internamiento.

Finalmente, se incluirán a aquellas infecciones exteriorizadas posterior al alta o a aquellas reportadas en visitantes y profesionales de salud (4).

#### 2.1.1 Tipos

- Infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central

Tipo de infección intrahospitalaria que emerge, por el empleo prolongado del catéter a nivel de la vía central (suministro de líquidos y medicamentos). Su tasa de mortalidad oscila entre 12-25%.

- Infecciones del tracto urinario asociadas al catéter

Se posiciona como el tipo de infección nosocomial más frecuente y es ocasionada por la microflora nativa endógena de los pacientes, que ante la colocación de catéteres urinarios facilitan el ingreso de las bacterias (conducto de entrada) y proporcionan estabilidad a la residencia bacteriana, gracias al drenaje imperfecto que retiene cierto volumen de orina en la vejiga.

Finalmente, es necesario precisar que esta patología, puede acarrear la presencia de epididimitis, orquitis o prostatitis, uretritis en los varones y de pielonefritis, uretritis y cistitis en la población general.

- Infecciones del sitio quirúrgico

Tipo de infección intrahospitalaria suscitada principalmente por el *Staphylococcus aureus*, patógeno procedente de la microflora endógena del paciente post operado. Su incidencia es de aproximadamente 20% y varía según el tipo de intervención y los criterios de vigilancia empleados.

- Neumonía asociada al ventilador

Es la segunda infección nosocomial en frecuencia y la más frecuente en las unidades de cuidados intensivos que surge en pacientes asistidos por ventilador mecánico, usualmente 48 horas después de la intubación traqueal. Entre sus principales manifestaciones destacan la fiebre, secreciones traqueales purulentas, y nuevos infiltrados pulmonares a la radiología (11).

### 2.1.2 Fisiopatología

La transmisión de agentes patógenos en un contexto sanitario es intrincada y puede generarse específicamente por medio de 3 mecanismos (12).

- Microflora del paciente: Transferencia de la flora endógena (bacterias gramnegativas) al tejido expuesto de la herida o sitio quirúrgico.
- Paciente-personal: Transmisión de patógenos, por medio del contacto directo con los pacientes (fluidos biológicos) u otras fuentes ambientales (agua, alimentos, entre otros).
- Ambiente: Hace referencia a los contaminantes propios del entorno hospitalario, en donde cada paciente es considerado un reservorio o fuente potencial de transmisión (11).

Entre sus características o rasgos de exposición destacan: empleo reciente de antibióticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos, supresores de ácidos, edad, estado nutricional, comorbilidades, entre otros.

Por otro lado, entre los mecanismos de transmisión según tipo de infección hospitalaria destacan: 1. Infecciones del tracto urinario asociadas al catéter: colonización intraluminal, ascenso intraluminal retrogrado, propagación periuretral extraluminal y biopelículas anexadas a dispositivos urinarios (*Pseudomonas* o especies *Proteus*); 2. Infecciones del torrente sanguíneo cohesionadas a la vía central: colonización, creación de biopelículas y desplazamiento extraluminal (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*).

Finalmente, es necesario precisar, que la resistencia a una serie de fármacos son una causa fundamental de infecciones nosocomiales, especialmente en las unidades de cuidados intensivos, en donde la estancia hospitalaria, presencia de indicadores de muerte y gastos sanitarios se exacerbaban. Usualmente, esta resistencia se evidencia en los casos de neumonía asociada a ventilador y neumonía adquirida en el hospital (12).

### 2.1.3 Patógenos nosocomiales

- Bacterias: Principales agentes causales de las infecciones intrahospitalarias, pertenecientes a la flora natural del individuo o al ambiente hospitalario. Entre las principales bacterias destacan:
  - ✓ Acinetobacter: Responsables de las infecciones que emergen en las unidades de cuidados intensivos. Usualmente se localizan en el suelo o el agua y representan el 80% de las infecciones reportadas.

- ✓ *Bacteroides fragilis*: Ubicadas en el tracto entérico y el colon, y caracterizadas por suscitar infección ante el acople con otras bacterias.
  - ✓ *Clostridium difficile*: Usualmente transmitidas por medio del personal de salud y caracterizadas por suscitar inflamación del colon, diarrea y colitis anexada a la ingestión antibiótica.
  - ✓ Enterobacterias: Generan infección, si migran del intestino a otras zonas corporales. Entre ellas destacan la *KleibSELLA* y *Echerichia coli*.
- Virus: Responsables del 5% de las infecciones nosocomiales, cuya transmisión se genera por medio de las siguientes vías: mano-boca, vías respiratorias y vía fecal-oral. Entre los principales virus destacan: hepatitis B y C, virus de la influenza, VIH, virus del herpes simple y rotavirus.
  - Hongos: Usualmente se evidencian en pacientes inmunodeprimidos y actúan como patógenos oportunistas. Entre los principales agentes destacan: *Aspergillus spp.* (inhalación de esporas), *Cándida albicans* (microflora endógena) y *Criptococcus neoformans* (11).

#### 2.1.4 Diagnóstico

- Anamnesis y examen clínico: La anamnesis incluye la adquisición de información detallada sobre antecedentes, contactos, tratamiento antibiótico preliminar y presencia de patologías crónicas (13,12), mientras que el examen clínico básicamente se cimienta en las manifestaciones: fiebre, disnea, tos productiva, escalofríos, estado mental alterado, disuria, dolor abdominal, palpitaciones, dolor supra púbico, poliuria, diarrea, signos de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis (taquipnea, hipotensión, hipotermia o hipertermia y taquicardia).

Finalmente, se debe ejecutar una evaluación exhaustiva de los dispositivos externos (bombas de insulina, tubos endotraqueales,

catéteres intravascular, catéteres de Foley o marcapasos), recabando información sobre su ubicación y estado.

- Diagnóstico diferencial: Incluye al virus de inmunodeficiencia humana, sepsis bacteriana, pseudomonas, colitis por *Clostridium difficile*, Acinetobacter, legionella, infecciones por enterococos, tuberculosis, hepatitis viral y MRSA.
- Exámenes de laboratorio: Complementan el diagnóstico clínico e incluye: Niveles séricos de ácido láctico, tiempo de protrombina, transaminasas hepáticas, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, hemograma completo y adquisición de muestras para cultivos que permitan determinar precozmente al agente patógeno y el patrón de susceptibilidad antimicrobiano (12).

### 2.1.5 Medidas generales de control de infecciones

- Aislamiento
  - ✓ Evaluar el requerimiento de aislamiento, examinando a los pacientes internados en las unidades de cuidados intensivos. Entre los parámetros a considerar destacan: neutropenia y perturbación inmunológica, erupción en la piel, diarrea, enfermedades contagiosas diagnosticadas y portadores de cepas epidémicas.
  - ✓ Establecer el tipo de aislamiento requerido: Aislamiento protector (neutropénicos o inmunodeprimidos) o de la fuente de pacientes infectados (reducción de la transmisión).
- Paciente con riesgo de infecciones nosocomiales: Hace referencia a la presencia de características o rasgos de exposición, entre los que destacan: edad superior a 70 años, falla renal aguda, conmoción, trauma mayor, ventilación mecánica, administración previa de antibióticos, coma, catéteres permanentes, estancia prolongada en la unidad de cuidados

intensivos (mayor a 3 días) e ingestión de fármacos que impacten sobre el sistema inmunológico.

- Observar higiene de manos: Considerado el “vehículo de transmisión” de mayor asiduidad, por ello es imprescindible seguir a detalle los 5 momentos para la higiene de manos otorgados por la Organización Mundial de la Salud: Antes de tocar al paciente, antes de procedimientos sépticos, después de la exposición, después de tocar al paciente y después de tocar el entorno del paciente.
- Precauciones estándar: Incluye medidas preventivas generales, independientes del estado de infección del paciente: uso de guantes, vestido, equipo de protección personal y equipo de atención del paciente (14).

## **2.2 Antibioticoterapia Empírica Inapropiada**

La terapia antibiótica empírica, es considerada un factor clave de los desenlaces clínicos de pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos, y se define como aquel tipo de tratamiento administrado sin previo conocimiento del agente patógeno o del patrón de susceptibilidad.

Este tipo de tratamiento tiene como objeto detener la diseminación patógena y la subsecuente emersión de complicaciones; sin embargo, su administración en ausencia de diagnóstico microbiológico, puede suscitar una serie de desenlaces funestos, asociados a la prescripción médica inadecuada propia de este tipo de abordaje. Por ende, la antibioticoterapia empírica inapropiada esta conceptualizada como el fallo en el abordaje terapéutico, a consecuencia de la emersión de resistencia o la administración tardía de los fármacos (13,15).

### 2.2.1 Determinantes de la elección empírica de antibióticos

- Patógeno: Hace referencia a la identificación de la zona anatómica, ya que cada ubicación exterioriza una lista típica de posibles agentes causales.
  - ✓ Infecciones del tracto respiratorio: *Streptococcus pneumoniae*, *pseudomona aeruginosa*.
  - ✓ Infecciones en piel o tejidos blandos: *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.
  - ✓ Infecciones del tracto urinario: *Echerichia coli*.
- Probable susceptibilidad: Verificación del patrón de susceptibilidad según contexto o localidad, ya que este difiere de una región a otra, de un nosocomio a otro e incluso de un servicio hospitalario a otro.
- Dosificación: Debe considerar los parámetros farmacodinámicos y [https://www.youtube.com/watch?v=czVs6Y\\_D17M](https://www.youtube.com/watch?v=czVs6Y_D17M) farmacocinéticos, con el objeto de establecer la vía de administración y dosis de carga (13).
- Lista de verificación del abordaje empírico: Incluye los siguientes parámetros:
  - ✓ Identificación del sitio de infección.
  - ✓ Diferenciación de pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos.
  - ✓ Identificación de patrones de susceptibilidad.
  - ✓ Tiempo de internamiento.
  - ✓ Presencia de patologías crónicas
  - ✓ Administración previa o reciente de tratamiento antibiótico.
  - ✓ Severidad de la infección.
  - ✓ Dosificación inicial del antibiótico.
  - ✓ Dosis de mantenimiento (13).

### 2.2.2 Mortalidad y tratamiento antibiótico empírico inapropiado

Diversas investigaciones, han establecido una relación lineal y proporcionalidad entre las variables, atribuyendo como causa de deceso, principalmente a la resistencia antibiótica y la subsecuente diseminación patógena (16,17).

Sin embargo, aún existen pesquisas que rechazan el posicionamiento del tratamiento empírico inapropiado como factor asociado de mortalidad, sugiriendo la seguridad de la espera de resultados microbiológicos y, por ende, la administración antibiótica con conocimiento de causa y del patrón de susceptibilidad (18).

## 3. Análisis de antecedentes investigativos

### 3.1. Nacionales y Locales

Franco E, en el 2019, en Perú, publicó una investigación titulada: “Relación entre antibioticoterapia inicial empírica y mortalidad en pacientes con bacteriemia hospitalizados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna de agosto del 2017 a agosto del 2018”, con el objeto de establecer si existió asociación entre la antibioticoterapia empírica y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con bacteriemia. Fue un estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal que trabajó con 63 pacientes. Los resultados mostraron como foco primario de infección al respiratorio (33.3%), agente etiológico *Staphylococcus* (30.17%), antibioticoterapia inadecuada (52.38%) y mortalidad de 34.92%. En relación al análisis bivariado, la antibioticoterapia inadecuada y mortalidad reportaron un Rho Spearman de 0.565 y un nivel de significancia inferior a 0.001. Finalmente, se concluyó que existió asociación estadísticamente significativa entre las variables de estudio (19).

### 3.2. Internacionales

Kyo Met al., en el 2019, en Japón, publicaron una investigación titulada: “Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality in pediatric patients with bloodstream infection: a retrospective observational study”, con el objeto de determinar el impacto de la terapia antibiótica empírica sobre la mortalidad de pacientes pediátricos con infección del torrente sanguíneo. Fue un estudio observacional, analítico y retrospectivo que trabajó con 233 pacientes. Los resultados mostraron como principal microorganismo causante a los cocos Gram positivos (57%), terapia antibiótica empírica carbapenem (25%) y mortalidad intrahospitalaria y a los 28 días de 17 y 6%. En relación al análisis de regresión logística univariado, la antibioticoterapia empírica inadecuada, exteriorizó un p valor de 0.13 y 0.01 con mortalidad intrahospitalaria y a los 28 días. Finalmente, se concluyó que la antibioticoterapia inadecuada fue un factor asociado de mortalidad a los 28 días en pacientes pediátricos con infección del torrente sanguíneo (20).

Yamaga S y Shime N, en el 2018, en Japón, publicaron una investigación titulada: “Association between appropriate empiric antimicrobial therapy and mortality from bloodstream infections in the intensive care unit”, con el objeto de determinar si la calidad del tratamiento antibiótico empírico afectó el resultado de los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo. Fue un estudio observacional y retrospectivo que trabajó con 62 pacientes. Los resultados mostraron como principal agente etiológico a la Escherichia coli (16%), agente antimicrobiano empírico carbapenems (24%) y mortalidad a los 28 días, antes del alta en UCI, antes del alta hospitalaria y a los 60 días de 39, 36, 45 y 48%. En relación al análisis de regresión logística, la mortalidad en todos sus tiempos y la antibioticoterapia empírica adecuada, exteriorizó un p valor inferior a 0.05 y un OR menor a 1. Finalmente, se concluyó que la terapia antimicrobiana apropiada se asoció a una mortalidad menor en pacientes con infección del torrente sanguíneo (21).

O Gradel K et al., en el 2017, en Dinamarca, publicaron una investigación titulada: “Impact of appropriate empirical antibiotic treatment on recurrence and mortality in patients with bacteraemia: a population-based cohort study”, con el objeto de evaluar la asociación entre la terapia antibiótica empírica y el riesgo de recurrencia y mortalidad a corto y largo plazo. Fue un estudio de cohorte retrospectivo que trabajó con 6483 pacientes. Los resultados mostraron una antibioticoterapia empírica inadecuada de 20% y mortalidad de 2-30 días de 17.4%. El análisis correlacional, reportó un p valor inferior a 0.05 entre terapia antibiótica empírica inapropiada y recurrencia (HZ:1.25), mortalidad a largo plazo (OR: 1.35) y a corto plazo (OR:0.85). Finalmente, se concluyó que la antibioticoterapia empírica inapropiada se asoció a una incidencia mayor de recurrencia y mortalidad a largo plazo (9).

Kyung Y et al., en el 2016, en Corea, publicaron una investigación titulada: “Effects of inappropriate empirical antibiotic therapy on mortality in patients with healthcare-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia: a propensity-matched analysis”, con el objeto de evaluar los efectos de la terapia antibiótica empírica inapropiada sobre los resultados clínicos de pacientes con bacteriemia. Fue un estudio observacional, analítico y prospectivo que trabajó con 345 pacientes. Los resultados mostraron como foco primario de infección al catéter (51.3%), terapia antibiótica empírica inapropiada (23.2%) y mortalidad intrahospitalaria de 33.1%. El análisis de regresión logística reportó un p valor de 0.499 entre antibioticoterapia empírica inapropiada y mortalidad intrahospitalaria, que permitió inferir la ausencia de asociación estadísticamente significativa entre las variables de estudio (18).

Zilderberg M et al., en el 2016, en Estados Unidos, publicaron una investigación titulada: “Multidrug resistance, inappropriate empiric therapy, and hospital mortality in Acinetobacter baumannii pneumonia and sepsis”, con el objeto de establecer la relación entre la resistencia a múltiples fármacos, la terapia empírica inapropiada y la mortalidad, en

pacientes con *Acinetobacter baumannii*. Fue un estudio de cohorte prospectivo que trabajó con 1423 pacientes. Los resultados mostraron una terapia empírica preponderantemente inadecuada (65.5%), multirresistencia al *Acinetobacter baumannii* en el 68% de los casos y mortalidad intrahospitalaria de 23.6%. El modelo de regresión generalizado no analítico, exteriorizó un coeficiente de riesgo relativo de 5.5 y 1.76 para terapia empírica inapropiada con multirresistencia y mortalidad ( $p$  valor  $< 0.001$ ). Finalmente, se concluyó que la multirresistencia incremento en cinco veces el riesgo de recibir terapia empírica inapropiada y esta última duplicó el riesgo de mortalidad intrahospitalaria (16).

Park H et al., en el 2015, en Corea del Sur, publicaron una investigación titulada: "Appropriate empirical antibiotic use and 30-d mortality in cirrhotic patients with bacteremia", con el objeto de analizar si el uso óptimo de antibióticos empíricos se asoció a la mortalidad de pacientes cirróticos con bacteriemia. Fue un estudio de cohorte retrospectiva que trabajó con 72 pacientes. Los resultados mostraron como principal tipo de infección a la bacteriemia espontánea (33.3%), patógeno aislado Gram positivo estafilococo coagulasa (21%), patógeno Gram negativo *Klebsiella pneumoniae* (18%) y mortalidad a los 30 días de 30.4%. El análisis de regresión logística reporto un nivel de significancia de 0.003 entre uso inadecuado de antibióticos empíricos y mortalidad a los 30 días; y de 0.05 entre uso adecuado de antibióticos empíricos y supervivencia. Finalmente, se concluyó que la terapia de antibióticos empíricos adecuada fue un factor asociado a la supervivencia de pacientes con bacteriemia (17).

## 4. Objetivos

### 4.1 General

Determinar si la antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad en pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.

### 4.2 Específicos

Determinar si la antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad según el sexo de los pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.

Determinar si la antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad según la edad de los pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.

Determinar si la antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad según la presencia de comorbilidades en los pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.

Determinar si la antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad según el foco infeccioso en los pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.

## 5. Hipótesis

- ✓ **Hi.** La antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad en pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.

- ✓ **Ho.** La antibioticoterapia empírica inapropiada no es un factor asociado a mortalidad en pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.



### III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

#### 1. Técnica e instrumento

**Técnicas:** En la presente investigación se aplicará la revisión documentaria.

**Instrumentos:** El instrumento que se utilizará es una ficha de recolección de datos.

#### 1.1 Cuadro de coherencias

Título del proyecto	Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Metodología
Antibiótico terapia empírica inapropiada como factor asociado a mortalidad en pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.	¿La antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a la mortalidad en pacientes intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019?	<p><b>General:</b> Determinar si la antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad en pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.</p> <p><b>Específicos:</b> Determinar si la antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad según el sexo de los pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.</p> <p>Determinar si la antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad según la edad de los pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.</p> <p>Determinar si la antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad según la presencia de comorbilidades en los pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.</p> <p>Determinar si la antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad según el foco infeccioso en los pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.</p>	<p><b>Hi.</b> La antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad en pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.</p> <p><b>Ho.</b> La antibioticoterapia empírica inapropiada no es un factor asociado a mortalidad en pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.</p>	<p><b>Independiente</b> Antibioticoterapia empírica inapropiada</p> <p><b>Dependiente</b> Mortalidad</p> <p><b>Intervinientes</b> Sexo Edad Comorbilidades Foco infeccioso</p>	<p><b>Diseño y tipo de investigación:</b> Observacional, de campo, analítico de caso-control y retrospectivo.</p> <p><b>Población de estudio:</b> 400 Pacientes con infección intrahospitalaria ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019.</p> <p><b>Muestra:</b> 174 pacientes</p> <p><b>Técnica e instrumento de recolección:</b> Documental Ficha de recolección</p> <p><b>Análisis estadístico:</b> Frecuencias absolutas, frecuencias relativas, promedio, desviación estándar, Chi cuadrado, Odds Ratio.</p>

## 1.2 Modelo de instrumento

### “Antibioticoterapia empírica inapropiada como factor asociado a mortalidad en pacientes con infección intrahospitalaria. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Guillermo Díaz Vega 2015-2019”

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/2020

Nº de ficha: \_\_\_\_

a. Datos generales:

Sexo: Masculino ( ) femenino ( )

Edad: Jóvenes ( ) Adultos ( ) Adultos mayores ( )  
\_\_\_\_\_ años

Comorbilidades: Ninguno ( )  
Diabetes mellitus ( )  
Hipertensión arterial ( )  
Dislipidemia ( )  
Otro ( ) \_\_\_\_\_

b. Datos clínicos:

Foco de infección: Respiratorio ( )  
Gastrointestinal ( )  
Urinario ( )  
Dérmico ( )  
Otro ( ) \_\_\_\_\_

Agente etiológico de la infección: Staphylococcus coagulasa - ( )  
Escherichia coli ( )  
Staphylococcus aureus ( )  
Klebsiella pneumoniae ( )  
Pseudomona aeruginosa ( )  
Acinetobacter baumannii ( )  
Enterococcus faecalis ( )  
Proteus mirabilis ( )  
Otro ( ) \_\_\_\_\_

Resistencia antibiótica: Amoxicilina + Ac. Clavulánico ( )  
Cotrimoxazol ( )  
Ceftriaxona ( )  
Meropenem ( )  
Amikacina ( )  
Otro ( ) \_\_\_\_\_

c. Antibioticoterapia empírica inapropiada: Si ( ) No ( )

Fármaco administrado: \_\_\_\_\_

Inicio del tratamiento luego del diagnóstico: \_\_\_\_\_ horas.

d. Mortalidad: Si ( ) No ( )

Día de tratamiento en que ocurrió el deceso: \_\_\_\_\_ días.

### 1.3 Consentimiento informado

Por tratarse de un estudio retrospectivo en el que se recolectaran los datos de las historias clínicas, no habrá contacto directo con los pacientes, por ende no habrá necesidad de la utilización de un consentimiento informado.

## 2. Campo de verificación

### 2.1 Ubicación espacial

Este estudio será elaborado en las instalaciones del Hospital Regional Guillermo Díaz Vega, ubicado en la Av. Daniel Alcides Carrión S/N Abancay – Apurímac - Perú específicamente en la Unidad de Cuidados Intensivos.

### 2.2 Ubicación temporal

La elaboración del estudio desde su inicio hasta su fin será en el periodo de noviembre 2020 a marzo 2021, mientras que la recolección de la información será en el mes de diciembre del presente año, pero los datos a analizar corresponderán al periodo enero 2015 a diciembre 2019.

### 2.3 Unidades de estudio

#### 2.3.1 Población

- ✓ 400 Pacientes con infección intrahospitalaria ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Guillermo Díaz Vega entre enero de 2015 a diciembre de 2019.

#### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión:**

*Grupo caso:* pacientes adultos de ambos sexos que hayan sido diagnosticados con infección

intrahospitalaria y hayan sido ingresados a la UCI del nosocomio en estudio, asimismo paciente que hayan fallecido durante su estancia hospitalaria.

*Grupo control:* pacientes adultos de ambos sexos que hayan sido diagnosticados con infección intrahospitalaria y hayan sido ingresados a la UCI del nosocomio en estudio, y pacientes que no hayan fallecido durante su estancia hospitalaria.

### **Criterios de exclusión**

Historias clínicas de pacientes que fueron trasladados a otras instituciones sanitarias, que tengan estancia hospitalaria de 1 día o menos, y pacientes cuyas historias clínicas no tengan información completa.

### **2.3.2 Muestra**

Para determinar el tamaño de la muestra se usó la fórmula de casos y controles, en la que se consideró un nivel de confianza del 95% y una potencia de prueba del 80%. De acuerdo con Yamaga el 88% de pacientes con neumonía asociada a ventilador mecánico, en quienes se aplicó antibioticoterapia empírica inapropiada fallecieron a los 60 días de hospitalización. (21) Se considerará la relación entre grupos de 1 a 1 A continuación, se presenta la fórmula descrita:

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1) \times p \times (1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{c \times p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{c \times (p_1 - p_2)^2}$$

$$OR = \frac{p_1(1 - p_2)}{p_2(1 - p_1)}$$

Donde

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$  : Nivel de confianza 95%.

$Z_{1-\beta} = 0.84$  : Poder de la prueba 80%.

$p = (P_1+P_2)/2$  : Prevalencia promedio

$OR = 2.995$  : Riesgo del evento en los casos

$p_1 = 0.880$  : Prevalencia de mortalidad en pacientes con infección intrahospitalaria en quienes se aplicó antibioticoterapia empírica inapropiada.

$p_2 = 0.710$  : Prevalencia de supervivencia en pacientes con infección intrahospitalaria en quienes se aplicó antibioticoterapia empírica inapropiada.

$c = 1$  : N° controles por cada caso

$n_1 = 87$  : Tamaño de la muestra para los casos

$n_2=87$  : Tamaño de la muestra para los controles.

Por lo tanto, el tamaño de la muestra estará conformado por 174 pacientes con diagnóstico intrahospitalario, de los cuales 87 fallecieron y 87 no fallecieron.

### 2.3.3 Muestreo

El tipo de muestreo será probabilístico y la técnica será el aleatorio simple para ambos grupos, es decir se elegirán aleatoriamente 87 pacientes de los no fallecidos y 87 de los fallecidos.

## 3. Estrategia de recolección de datos

### 3.1. Organización

La investigadora estará a cargo de que cada una de las actividades serán cumplidas a cabalidad, además los procedimientos serán empleados para el desarrollo de los objetivos planteados, dentro del tiempo establecido en el cronograma y finalmente el control y la

evaluación del presente plan de investigación estará a cargo del asesor asignado.

### 3.2. Recursos

#### 3.2.1. Humanos

Investigadora  
Asesor de investigación  
Asesor estadístico  
Recolector de información  
Digitador

#### 3.2.2. Materiales

Hojas Bond A4  
Lapiceros  
Tableros  
USB  
Folder A4 manila  
Copias e impresiones  
Anillados, otros

#### 3.2.3. Financieros

Autofinanciado

#### 3.2.4. Institucionales

Universidad Católica de Santa María  
Hospital Regional Guillermo Díaz Vega

### 3.3. Validación del instrumento

#### 3.3.1. Instrumento formulado

a) **Juicio de expertos:** Validez

Estimado juez experto (a): \_\_\_\_\_

**Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta:**

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

Id	Criterios	Si	No	Observación
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.			
2	El instrumento responde a los objetivos del estudio.			
3	La estructura del instrumento es adecuada.			
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.			
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.			
6	Los ítems son claros y comprensibles.			
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.			

**Sugerencias:**.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

\_\_\_\_\_  
 Firma y sello

### 3.4 Criterio para manejo de resultados

#### 3.4.1 A nivel de recolección

Se solicitarán los permisos a las entidades correspondientes para el desarrollo completo del presente estudio, dichos permisos serán socializados con el personal correspondiente del área de archivos para tener acceso a las historias clínicas de los pacientes que cumplen con los criterios de selección.

Los datos a analizar de las historias clínicas seleccionadas serán colocados en el instrumento a utilizar (ítem 1.4), donde por cada historia clínica se utilizará una ficha de recolección, la cual será codificada para ser identificada.

Posteriormente estas fichas pasarán por una evaluación de calidad de llenado para posteriormente ser vaciados a una hoja de cálculo, ser analizados y obtener los resultados.

### **3.4.2 A nivel de sistematización**

La base de datos creada en SPSS 25 será consistenciada de manera óptima, de modo que se elegirán y/o eliminarán aquellos registros que no cumplan con los criterios de selección, es decir los criterios de inclusión y exclusión. Posterior a ellos se realizará el análisis estadístico y los resultados serán presentados en tablas de frecuencia y contingencia, acompañados de gráficos estadísticos elaborados en Microsoft Excel 2019.

### **3.4.3 A nivel de análisis de datos**

Análisis descriptivo: Las variables cualitativas serán descritas por medio de frecuencias absolutas y relativas (%), mientras que las cuantitativas por medio de medidas de tendencia central y dispersión, como el promedio y la desviación estándar.

Análisis inferencial: Para determinar si la antibioticoterapia empírica inapropiada es un factor asociado a mortalidad en pacientes con infección intrahospitalaria se usará la prueba Chi cuadrado e identificar si es o no de riesgo se calculará la Odds Ratio (OR), considerando un nivel de significancia del 5%.

#### IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividades	Tiempo	Mes y año															
		Dic. 2020				Ene. 2021				Feb. 2021				Mar. 2021			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Recolección de datos		■	■	■	■												
2. Estructuración de resultados																	
2.1 Sistematización						■	■	■	■								
2.2 Conclusiones y sugerencias										■	■	■	■				
3. Elaboración del Informe Final														■	■	■	■



## V. REFERENCIA

1. Becerra J. Plan de vigilancia, prevención y control de infecciones intrahospitalarias y accidentes biológicos laborales. Lima: Hospital San Juan de Lurigancho, Unidad de Epidemiología y Salud Ambiental; 2016. URL: <https://www.hospitalsjl.gob.pe/ArchivosDescarga/Epidemiologia/PlanesRealizados/Planes2016/InfeccionesIntrahospitalarias.pdf>.
2. Díaz-Velez C. Las infecciones nosocomiales, un problema vigente. Rev Cuerpo Méd. 2016; 9(1): 4-5.
3. Díaz-Velez C, Neciosup-Puicán E, Fernández-Mogollón J, Tresierra-Ayala M, Apolaya-Segura M. Mortalidad atribuible a infecciones nosocomiales en un hospital de la Seguridad Social en Chiclayo, Perú. Acta Méd Peru. 2016; 33(3): 250-252.
4. Ministerio de Salud. Situación de las infecciones asociadas a la atención de salud-2016. Lima: Gobierno del Perú, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; 2016. URL: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/SE102017/02.pdf>.
5. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico del Perú. Lima: Gobierno del Perú, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; 2019. URL: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/10.pdf>.
6. Maguiña C. Infecciones nosocomiales. Acta Med Peru. 2016; 33(3): 175-177.
7. Monedero M, Batallía M, García M, García C, Monedero M, Persiva B, et al. Tratamiento empírico de las infecciones del adulto. FMC. 2016;(23): 9-71.
8. García-Lamberechts E, González-Del Castillo J, Hormigo-Sánchez A, Núñez-Orantos M, Candel F, Martín-Sánchez F. Factores predictores del fracaso al tratamiento antibiótico empírico. Anales Sis San Navarra. 2017; 40(1): 119-130. DOI: 10.23938/ASSN.0011.
9. Gradel K, Jensen U, Schønheyder H, Østergaard C, Knudsen J, Wehberg S, et al. Impact of appropriate empirical antibiotic treatment on recurrence and mortality

- in patients with bacteraemia: a population-based cohort study. *BMC infectar Dis.* 2017; 17(1): 1-9. DOI: 10.1186/s12879-017-2233-z.
10. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. *Harrison: Manual de Medicina.* Decima novena ed. México: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES; 2017.
  11. Ahmed H, Kanwal F, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 2017; 7(5): 478-482. DOI: 10.1016/j.apjtb.2017.01.019.
  12. Monegro A, Muppidi V, Regunath H. *StatPearls.* [Online]. 2020. [Revisado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441857/>.
  13. Bojana L. *Empiric Antimicrobial Therapy.* [Online].2020. [Revisado el 17 de Noviembre del 2020]. Disponible en: [http://esgap.escmid.org/?page\\_id=389](http://esgap.escmid.org/?page_id=389).
  14. Mehta Y, Gupta A, Todi S, Myatra S, Samaddar D, Patil V, et al. Guidelines for prevention of hospital acquired infections. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2014; 18(3): 149–163. DOI: 10.4103/0972-5229.128705.
  15. Shih C, Jen H, Mei L, Hsuan H, Ming C, Ren F, et al. Risk Factors of Initial Inappropriate Antibiotic Therapy and the Impacts on Outcomes of Neonates with Gram-Negative Bacteremia. *Antibiotics.* 2020; 9(203): 1-13. DOI: 10.3390/antibiotics9040203.
  16. Zilberberg M, Nathanson B, Sulham K, Fan W, Shorr A. Multidrug resistance, inappropriate empiric therapy, and hospital mortality in *Acinetobacter baumannii* pneumonia and sepsis. *Crit Care.* 2016; 20(1): 1-10. DOI: 10.1186/s13054-016-1392-4.
  17. Park H, Jun K, Jang W, Hoon S, Young J, Joo T, et al. Appropriate empirical antibiotic use and 30-d mortality in cirrhotic patients with bacteremia. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(12): 3587–3592. DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3587.

18. Kyung Y, Won D, Wook J, Youl H, Sook Y, Seop C, et al. Effects of inappropriate empirical antibiotic therapy on mortality in patients with healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a propensity-matched analysis. *BMC infectar Dis.* 2016; 16(331): 1-12. DOI: 10.1186/s12879-016-1650-8.
19. Franco E. Relación entre antibioticoterapia inicial empírica y mortalidad en pacientes con bacteriemia hospitalizados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna de agosto del 2017 a agosto del 2018. [Tesis]. Tacna: Universidad Privada de Tacna, Facultad de Ciencias de la Salud ; 2019.
20. Kyo M, Ohshimo S, Kosaka T, Fujita N, Shime N. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality in pediatric patients with bloodstream infection: a retrospective observational study. *J Chemother.* 2019; 31(7-8):1-6. DOI: 10.1080/1120009X.2019.1623362.
21. Yamaga S, Shime N. Association between appropriate empiric antimicrobial therapy and mortality from bloodstream infections in the intensive care unit. *J Infect Chemother.* 2018; 24(4): 1-5. DOI: 10.1016/j.jjac.2017.11.011.